

Aus der Universitätsklinik der Neurologie
der Medizinischen Fakultät
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

**Magnetostatische Unterschiede in der Quantitativen Suszeptibilitätskartierung in
der MRT und Assoziationen zu peripheren Eisen- und Inflammationsmarkern bei
dem Parkinson-Syndrom**

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 Annika Bös
ausLimburg a. d. Lahn
Magdeburg2024

BIBLIOGRAPHISCHE BESCHREIBUNG

Bös, Annika: Magnetostatische Unterschiede in der Quantitativen Suszeptibilitätskartierung in der MRT und Assoziationen zu peripheren Eisen- und Inflammationsmarkern bei dem Parkinson-Syndrom. – 2024. 96 Blatt, 20 Abbildungen, 8 Tabellen, 4 Anlagen

KURZREFERAT

Die Zielsetzung dieser Arbeit bestand darin, Auffälligkeiten im zerebralen Eisenstatus, die mithilfe der Methode der Quantitativen Suszeptibilitätskartierung (*Quantitative Susceptibility Mapping*, QSM) in der Magnetresonanztomographie (MRT) gemessen wurden. Hierzu wurden bei Patienten mit PS im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen mögliche Assoziationen mit ausgewählten peripheren Eisen- und Entzündungsmarkern untersucht. Zu diesem Zweck wurden insgesamt 28 Patienten mit diagnostiziertem PS aus dem stationären und ambulanten Bereich sowie zusätzlich 29 gesunde Kontrollpersonen rekrutiert. Die Arbeit untersuchte zunächst Unterschiede in den QSM-Daten zwischen PS-Patienten und gesunden Kontrollpersonen, danach mögliche Korrelationen zwischen zerebralem und peripherem Eisenstoffwechsel sowie Entzündungsmarkern und schließlich die Unterschiede zwischen verschiedenen PS-Subtypen. Die QSM-Werte des *Nucleus Caudatus* waren bei den Patienten mit PS signifikant niedriger als bei den gesunden Kontrollpersonen ($p = 0,0145$). Es wurden signifikante Unterschiede zwischen der Tremor-dominanten PS-Gruppe und der akinetisch-rigiden PS-Gruppe gefunden. Herausgestellt wurden erhöhte QSM-Werte im *Nucleus Ruber* ($p = 0,01$) und erhöhte Serum-Ferritin-Spiegel ($p = 0,03$) bei den Tremor-dominanten-Patienten gegenüber den akinetisch-rigiden-Patienten. Die Eisenakkumulation scheint eine vom klinischen Stadium der Erkrankung abhängige Umverteilung des Eisens zu sein. Dies zeigte sich unter anderem in den signifikant erniedrigten QSM-Werten des *Nucleus Caudatus* bei Patienten mit PS. Darüber hinaus ist diese Eisenumverteilung vermutlich von den klinischen Manifestationen des PS abhängig. Unterschiede konnten sowohl im peripheren als auch im zerebralen Eisenstoffwechsel nachgewiesen werden. Es wurden signifikante Korrelationen zwischen peripheren Eisen- und Entzündungsmarkern im Serum und der mittels QSM gemessenen Eisenablagerung gefunden.

Schlüsselwörter:

Parkinson-Syndrom, MRT, Quantitative Suszeptibilitätskartierung, Eisenakkumulation, Inflammation, Tremor-dominant, Akinetisch-rigide dominant, Hepcidin, Ferritin.

INHALTSVERZEICHNIS

Seite

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	1
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	3
TABELLENVERZEICHNIS	4
1 EINLEITUNG.....	5
1.1 Das Parkinson-Syndrom (PS)	5
1.1.1 Pathogenese des PS.....	5
1.1.2 Symptomatik und Diagnostik des PS.....	6
1.1.3 Therapie des PS	8
1.1.4 Formen des PS	8
1.2 Eisenstoffwechsel beim PS.....	9
1.3 Biochemische Marker für den Eisenstoffwechsel beim PS	11
1.3.1 Hepcidin	11
1.3.2 Ferritin.....	12
1.3.3 Weitere Eisenmarker.....	14
1.4 (Neuro-)Inflammation und inflammatorische Biomarker beim PS.....	14
1.4.1 Immunologische Hintergründe beim PS und Neuroinflammation	14
1.4.2 CRP	15
1.4.3 NO	15
1.5 MRT und QSM	16
1.5.1 Gegenüberstellung der QSM zu anderen Eisendetektionsmethoden.....	17

1.6	Studienlage zu QSM-Befunden ausgewählter Kerngebiete bei Patienten mit PS	18
1.6.1	SN.....	18
1.6.2	NR.....	18
1.6.3	GP.....	19
1.6.4	<i>Amygdala</i> (Amyg.).....	19
1.6.5	NC.....	20
1.7	Zielsetzung	20
1.7.1	Hauptfragestellungen	21
1.7.2	Nebenfragestellungen	21
2	MATERIAL UND METHODEN	22
2.1	Materialien	22
2.1.1	<i>Enzyme-linked immunosorbent assays</i> (ELISA)	22
2.1.2	Nachweis von NO.....	22
2.2	Studiendesign	23
2.3	Gruppe der Patienten mit PS	23
2.3.1	Auswahl der Patienten	23
2.3.2	Rekrutierung der Patienten.....	24
2.3.3	Erhebung der klinischen Daten und Demografie	24
2.3.4	Untersuchungsablauf der Patienten mit PS	25
2.4	Gruppe der gK	26
2.5	Blutentnahme und Analyse	27
2.5.1	Serumisolation	27
2.5.2	<i>Sandwich</i> -ELISA für IL-6, IL-10, IL-17, Interferon- γ und Hepcidin.....	27
2.5.3	NO-Assay mit der Griess-Methode.....	28
2.5.4	Eisenmarker	29
2.6	MRT-Datenerfassung	29

2.6.1	Bildverarbeitung und Analyse	30
2.7	Statistische Analyse	32
3	ERGEBNISSE	33
3.1	Übersicht der QSM-Ergebnisse in den untersuchten ROIs.....	33
3.2	NR	34
3.3	Serum-L-Ferritin-Spiegel von TD- und AR-Patienten	35
3.4	HS.....	36
3.5	GP	40
3.6	Amyg.....	42
3.7	SNr und SNc.....	45
3.8	SN.....	46
3.9	NC	48
3.10	Korrelationen der klinischen Serummarker und motorischen Progressionsmarker	50
4	DISKUSSION	52
4.1	Zusammenfassung der Ergebnisse	52
4.2	Unterschiede in der magnetischen Suszeptibilität (QSM-Werte) bei Patienten mit PS und gK	52
4.3	Subanalyse von TD- und AR-Patienten	54
4.3.1	Subanalyse in Bezug auf den zerebralen Eisenstoffwechsel – NR	54
4.3.2	Subanalyse in Bezug auf den peripheren Eisenstoffwechsel – Serum-Ferritin	55
4.4	Paradoxon Ferritin	56
4.5	Zusammenhänge des zerebralen Eisenstoffwechsels mit peripheren Eisenstoffwechsel- und Entzündungsparametern	58
4.5.1	Assoziation der QSM-Werte des HS und GP mit peripheren Eisenstoffwechselfparametern – stadienabhängige Eisenstoffwechseldysregulation..	58

4.5.2	Assoziation der QSM-Werte der Amyg. mit peripheren Eisenstoffwechselfparametern.....	59
4.5.3	Assoziation der QSM-Werte der SN mit peripheren Entzündungsparametern – eiseninduzierter Zelltod und Inflammation	60
4.6	NC	61
4.7	Zusammenhänge zwischen Eisen- bzw. Entzündungsmarkern im Serum und klinisch motorischen Bewertungsskalen.....	61
4.8	Limitationen	62
5	ZUSAMMENFASSUNG	63
6	LITERATURVERZEICHNIS	64
7	DANKSAGUNG	75
8	EHRENERKLÄRUNG	76
9	ERKLÄRUNG ZUR STRAFRECHTLICHEN VERURTEILUNG	77
10	DARSTELLUNG DES BILDUNGSWEGES.....	78
11	ANLAGEN.....	80
11.1	UPDRS-3 Ermittlung	80
11.2	Patientenuntergruppe mit einer depressiven Episode in der Anamnese	84
11.3	Auswertung der QSM-Daten und biochemischen Marker	84
11.4	Nebendiagnosen aus der Anamnese der Patienten	89

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

Amyg.	<i>Amygdala</i>
AR	Akinetisch-rigider-Typ des PS
ÄV	Äquivalenz-Typ des PS
BHS	Blut-Hirn-Schranke
BSA	Bovines Serumalbumin
CRP	C-reaktives Protein
DELCODE	<i>DZNE-Longitudinal Cognitive Impairment and Dementia</i> (DZNE-Längsschnittstudie zu kognitiver Beeinträchtigung und Demenz)
DNS	Desoxyribonukleinsäure
DZNE	Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen e.V.
ECLIA	Elektrochemilumineszenzimmunoassay
ELISA	<i>Enzyme-linked immunosorbent assay</i> (enzymgekoppelter Immunadsorptionstest)
gK	gesunde Kontrollpersonen
GP	<i>Globus Pallidus</i>
H & Y-Stadium	Hoehn und Yahr-Stadium
H-Ferritin	<i>Heavy-Ferritin</i>
HS	Hirnstamm
IL	Interleukin
LED	<i>Levodopa equivalent dose</i> (Levodopa-äquivalente Dosis)
LEDD	<i>Levodopa equivalent daily dose</i> (Levodopa-äquivalente Tagesdosis)
L-Ferritin	<i>Light-Ferritin</i>
MRT	Magnetresonanztomographie
MW	Mittelwert
NC	<i>Nucleus Caudatus</i>
ND	<i>Nucleus Dentatus</i>
NO	Stickstoffmonoxid
NR	<i>Nucleus Ruber</i>
PBS	<i>Phosphate-buffered saline</i> (Phosphat-gepufferte Kochsalzlösung)
Ppm	<i>parts per million</i> (Anteile pro Million)
PS	(idiopathisches) Parkinson-Syndrom
QSM	<i>Quantitative susceptibility mapping</i> (Quantitative Suszeptibilitätskartierung)
QSM-Maps	Quantitative Karten

ROI	<i>region of interest</i> (Region von Interesse)
ROS	<i>Reactive oxygen species</i> (Reaktive Sauerstoffspezies)
SD	<i>standard deviation</i> (Standardabweichung)
SN	<i>Substantia nigra</i>
SNc	<i>Substantia nigra Pars compacta</i>
SNr	<i>Substantia nigra Pars reticulata</i>
SWI	<i>Susceptibility Weighted Imaging</i> (Suszeptibilitätsgewichtete Bildgebung)
TD	Tremordominanz-Typ des PS
TfS	Transferrinsättigung
Thal.	<i>Thalamus</i>
UPDRS-3	<i>Unified Parkinson's disease rating scale</i> Teil 3
VCl ₃	<i>Vanadiumchlorid</i>
ZNS	Zentrales Nervensystem

Aufgrund der besseren Lesbarkeit und zur Vereinfachung wird in diesem Text das generische Maskulinum verwendet. Soweit nicht ausdrücklich anders vermerkt, ist die weibliche Form stets miteingeschlossen.

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1: Pathogenese und Subtypen des PS	6
Abbildung 2: Schematische Darstellung der Kontrolle des Plasmaeisenpiegels.....	11
Abbildung 3: Überblick über den systemischen Eisenstoffwechsel	12
Abbildung 4: Alle untersuchten ROIs der Patienten mit PS (P) und alters- und geschlechtsangepassten Kontrollen (gK) im Vergleich	34
Abbildung 5: Darstellung der ROI des NR mit roter Farbe in der QSM-Messung in der Sagittal- (oben) und Frontalebene (unten).	35
Abbildung 6: PS-Subtypen in Bezug auf die QSM-Werte des NR im Vergleich.....	35
Abbildung 7: Gegenüberstellung des Serum-L-Ferritin-Spiegels von PS-Subtypen	36
Abbildung 8: Darstellung der ROI des HS mit hellblauer Farbe in der QSM-Messung in der Sagittal- (oben) und Frontalebene (unten).	37
Abbildung 9: Zusammenhänge zwischen den HS-QSM-Werten und diversen Eisenmarkern im Serum aufgeteilt in die Stadien leicht und fortgeschritten.	39
Abbildung 10: Darstellung der ROI des GP mit dunkelblauer Farbe in der QSM-Messung in der Transversal- (oben) und Frontalebene (unten).	40
Abbildung 11: Korrelation der QSM-Werte des rechten und linken GP mit den Ferritin-Werten und Darstellung der Abhängigkeit der QSM-GP-Werte von der Krankheitsdauer.	41
Abbildung 12: Darstellung der ROI der Amyg. mit türkiser Farbe in der QSM-Messung in der Sagittal- (oben) und Frontalebene (unten).	42
Abbildung 13: Korrelationen der QSM-Werte der Amyg. mit verschiedenen Eisenmarkern im Serum und in den Subgruppen der AR- und TD-Patienten.	44
Abbildung 14: Darstellung der ROI SNc in roter Farbe und SNr in blauer Farbe in der QSM-Messung in der Transversal- (oben) und Frontalebene (unten).	45
Abbildung 15: Korrelationen der QSM-Werte der SNr und SNc mit den NO-Werten im Serum.	46
Abbildung 16: Korrelation der NO-Werte mit den QSM-Werten der SN der rechten und linken Seite sowie der gesamten SN.	47
Abbildung 17: Darstellung der ROI des NC mit grüner Farbe in der QSM-Messung in der Horizontal- (oben) und in der Frontalebene (unten).	48
Abbildung 18: Korrelationen der QSM-Werten des NC mit den LEDD.	49
Abbildung 19: Korrelationen der klinischen Serummarker und motorischen Progressionsmarker.	50
Abbildung 20: QSM-Werte der Amyg. bei Patienten mit und ohne depressive Episode	84

TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1: Demografische Daten	24
Tabelle 2: Stadieneinteilung nach dem H&Y-Stadium	25
Tabelle 3: Berechnung der LED	26
Tabelle 4: Übersicht der ROIs nach Segmentierung	31
Tabelle 5: Übersicht der QSM-Werte aller ROIs	85
Tabelle 5.1: Übersicht der QSM-Werte aller ROIs seitengetrennt	86
Tabelle 6: Serumparameter im Überblick	89
Tabelle 7: Nebendiagnosen der TD- und AR-Patienten	90

1 EINLEITUNG

1.1 Das Parkinson-Syndrom (PS)

Das PS ist eine chronische neurodegenerative Erkrankung mit heterogener klinischer Symptomatik und Krankheitsätiologie. Mit einer standardisierten Prävalenz von 511,4/100.000 Personen und einer Inzidenz von 84,1/100.000 ist sie die zweithäufigste neurodegenerative Erkrankung (Heinzel et al. 2018). Aufgrund des demografischen Wandels ist mit einem weiteren Anstieg chronischer (neurodegenerativer) Erkrankungen zu rechnen. Manche Autoren prognostizieren eine „Parkinson-Pandemie“, da die weltweite Inzidenz bis 2040, aktuellen Hochrechnungen zufolge, von derzeit ca. 6,2 Millionen auf über 14 Millionen Patienten ansteigen soll (Dorsey and Bloem 2018).

Das PS wurde zuerst 1817 von James Parkinson in seiner Veröffentlichung „Ein Essay über die zitternde Lähmung“ umfassend beschrieben. Neben der Darstellung der die Erkrankung prägenden Symptome und Stadien, erwähnte er optimistisch, dass "es genügend Grund zu der Hoffnung zu geben scheint, dass ein Heilungsprozess [...] entdeckt werden kann, durch den zumindest das Fortschreiten der Krankheit gestoppt werden kann" (Parkinson 1817). Über 200 Jahre später wurden zwar bereits große Fortschritte im Bereich der PS-Forschung erzielt, eine Heilung, wie von James Parkinson prognostiziert, ist aber immer noch nicht möglich. Aktuelle Therapien und medikamentöse Ansätze beschränken sich auf eine Kontrolle der Symptome. In den vergangenen Jahrzehnten wurden jedoch neue Erkenntnisse zu den pathophysiologischen und neuroimmunologischen Grundlagen der Erkrankung gewonnen, die die Entwicklung neuroprotektiver sowie krankheitsmodifizierender Therapien voranbringen könnten (Ortiz et al. 2017; Elsworth 2020). Es stellt sich die Frage, wie lassen sich der Eisenstoffwechsel bei PS und PS-Subtypen sowie mögliche pathophysiologische Auslöser charakterisieren.

1.1.1 Pathogenese des PS

Abbildung 1 gibt einen groben Überblick über die mögliche Pathogenese und Subtypen des PS. Bisher wurden verschiedene Auslöser für das PS diskutiert. Dazu gehören zahlreiche Umweltfaktoren wie die Exposition gegenüber Pestiziden oder Schädel-Hirn-Traumata in der Vorgeschichte (Ascherio and Schwarzschild 2016) sowie eine Dysbalance des Darmmikrobioms (Weis et al. 2019). Weiterhin sind genetische Faktoren zu nennen, die durch genomweite Assoziationsstudien identifiziert werden konnten (Nalls et al. 2019). Eine genomweite Assoziationsstudie konnte auch gemeinsame genetische Risikovarianten zwischen dem PS und Autoimmunerkrankungen wie rheumatoide Arthritis, Colitis ulcerosa und Morbus Crohn feststellen (Witoelar et al. 2017).

Im Verlauf des PS kommt es zu einer Neurodegeneration bestimmter Kerngebiete (Hashimoto et al. 1999). Als pathophysiologische Auslöser dieser Neurodegeneration werden verschiedene, bis heute nicht geklärte Hintergründe diskutiert, wie oxidativer Stress durch freie Radikale und Neuroinflammation (Gerlach et al. 1994). Darüber hinaus wurde beim PS bereits vor einiger Zeit eine Eisenakkumulation in den tiefen Kernen der grauen Substanz beschrieben (Dexter et al. 1987).

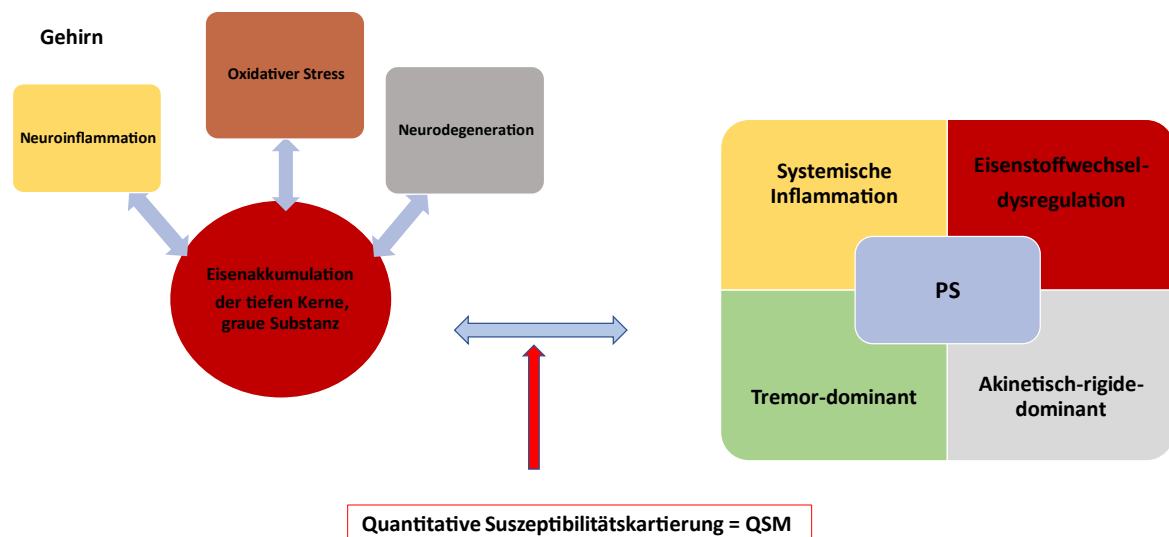


Abbildung 1: Pathogenese und Subtypen des PS

Die genauen Prozesse, die zur beobachteten Eisenakkumulation beim PS führen, sind derzeit noch unklar. Die Ursachen werden sowohl im peripheren Eisenstoffwechsel als auch im zentralen Nervensystem (ZNS) selbst vermutet (vgl. Kapitel 1.2). Die Methode der Quantitativen Suszeptibilitätskartierung (*Quantitative Susceptibility Mapping*, QSM) könnte als Werkzeug für die *in vivo* Analyse regionaler Veränderungen des Eisengehaltes im ZNS (vgl. Kapitel 1.5) dienen.

1.1.2 Symptomatik und Diagnostik des PS

Das PS ist gekennzeichnet durch die drei Hauptsymptome Bradykinesie, Rigor und Tremor sowie zusätzliche Ganginstabilität und zählt somit zu den chronischen Bewegungsstörungen (Hughes et al. 1992).

Als Bradykinesie wird die Verlangsamung der willkürlichen und unwillkürlichen Bewegungen bezeichnet, die häufig mit einer Hypokinesie einhergeht. Die Hypokinesie führt zu einer Verminderung der Bewegungsamplitude, die sich bis hin zur vollständigen Akinesie ausprägen kann (Postuma et al. 2015). Den Rigor (Steifigkeit) beurteilt der Untersucher, indem er die Hauptgelenke des Patienten langsam passiv durchbewegt. Bei einem positiven Befund wird

eine Tonuserhöhung der Muskulatur wahrgenommen (Postuma et al. 2015). Als Tremor wird eine sinusförmige, rhythmische und unwillkürlich abwechselnde Bewegung eines oder mehrerer Körperteile bezeichnet (Helmich et al. 2013). Am häufigsten (ca. 77%) zeigen die Patienten mit PS einen Ruhetremor, d.h. einen Tremor eines Körperteils ohne willkürliche Aktivierung. Möglich ist aber auch ein Aktionstremor, der bei Bewegungen auftritt (Hughes et al. 1993; Helmich et al. 2013). Die posturale Instabilität beeinträchtigt das Gleichgewicht der Patienten mit PS. Diese auf gestörte Haltungs- und Stellreflexe zurückzuführende Symptomatik erhöht die Sturzneigung (Bloem 1992).

Die Diagnosestellung des PS erfolgt anhand der klinischen *Queen Square Brain Bank* Kriterien. Danach muss für die Diagnose eines PS eine Bradykinesie und mindestens eines der Kardinalsymptome Rigor, Ruhetremor (mit einer Frequenz 4–6 Hz) oder eine visuelle / vestibuläre / Kleinhirn-unabhängige posturale Instabilität vorliegen. Für ein idiopathisches PS müssen nach Ausschluss anderer Ätiologien der Bewegungsstörung zusätzlich zu den Kardinalsymptomen drei oder mehr fakultative Symptome (u. a. asymmetrischer Beginn, gutes Ansprechen auf die Medikation d.h. Levodopa Responsivität > 30 %, Hyposmie, progressive Störung) vorliegen (Hughes et al. 1992).

Bei der auftretenden Neurodegeneration handelt es sich pathophysiologisch um einen Verlust dopaminerger Neurone und das Auftreten von α -Synuclein und Lewy-Körperchen im Striatum-Signalweg (Hashimoto et al. 1999). Ferner kommt es früh zu einer Akkumulation von Eisen, die in der *Substantia nigra* (SN) besonders ausgeprägt ist (Dexter et al. 1987). Aber auch andere Bereiche im ZNS wie der *Nucleus ruber* (NR), der *Globus pallidus* (GP) und das *Putamen* sind von einer progredienten Eisenakkumulation betroffen (Chen et al. 2019; Fu et al. 2021). Von besonderem Interesse ist dabei auch, dass die Eisenablagerung nicht nur regionsspezifisch, sondern auch zeitspezifisch zu sein scheint. Während die SN und der GP im fortschreitenden Krankheitsverlauf eine Zunahme der Eisenablagerung zeigen, findet diese im NR und PU nur in frühen Stadien der Erkrankung statt und sistiert später (Fu et al. 2021). Neben den genannten motorischen Symptomen existieren zahlreiche nicht-motorische Symptome, die die Lebensqualität der Patienten erheblich beeinträchtigen können. Die am häufigsten beschriebenen primären nicht-motorischen Symptome beim PS sind Störungen der gastrointestinalen Motilität (z. B. Obstipation), autonome Dysfunktionen, kognitive Störungen, Schlafstörungen, affektive Störungen, Schmerzen und sensorische Störungen (Gallagher et al. 2010; Sung and Nicholas 2013).

Meist beginnt die Erkrankung mit einer einseitigen / asymmetrischen Symptomatik und die Schwere der Symptome nimmt im weiteren Verlauf progredient zu (Hoehn and Yahr 1998).

1.1.3 Therapie des PS

Oleh Hornykiewicz diskutierte als einer der Ersten die Hypothese, dass die motorischen Symptome des PS mit einem Dopaminmangel in extrapyramidalen Zentren wie der SN zusammenhängen könnten (Hornykiewicz 1966). Es bestätigte sich, dass die zerebrale Neurodegeneration u.a. der SN bei Patienten mit PS zu einem Dopaminmangel führt. Diesen versuchte man extern durch medikamentöse Therapie auszugleichen. Die Einführung von L-3,4-Dihydroxyphenylalanin (Levodopa) revolutionierte die Therapie des PS (Cotzias et al. 1969). Levodopa ist eine Vorstufe des Dopamins, welches die Blut-Hirn-Schranke (BHS) passieren kann. Nach der Einnahme wird Levodopa im Gehirn durch Decarboxylierung in Dopamin umgewandelt, wodurch der vorherrschende Dopaminmangel teilweise ausgeglichen werden kann (Fahn 2008). Dies führt meist zu einer Linderung der motorischen Symptome, wobei das Ansprechen auf die Therapie individuell und vermutlich auch von den PS-Subtypen abhängig ist, worauf weiter unten noch eingegangen wird (Koller et al. 1989). Die Langzeitwirkung von Levodopa kann jedoch im Verlauf der Erkrankung nachlassen oder Nebenwirkungen wie Dyskinesien hervorrufen. Zusätzliche Medikamente oder Therapieansätze können erforderlich sein, um die Symptome wirksam zu kontrollieren. Obwohl Levodopa nicht die grundlegenden Ursachen behandelt, sondern nur die Symptome verbessert, ist es bis heute die wirksamste Therapie (Santini et al. 2008).

1.1.4 Formen des PS

In Abhängigkeit von der klinischen Ausprägung der vorherrschenden motorischen Symptome lassen sich folgende PS-Subtypen unterscheiden (Berardelli et al. 2013):

- akinetisch-rigider-(AR-)Typ
- Tremordominanz-(TD-)Typ
- Äquivalenz-(ÄV-)Typ.

Das Spektrum der PS-Subtypen ist fließend und der anfängliche Schwerpunkt kann sich im Erkrankungsverlauf ändern. Aktuell hat sich diese Einteilung in der Klinik etabliert, jedoch wird weiterhin diskutiert, ob es sich bei den Subtypen um eigenständige Erkrankungen handelt (Coelln and Shulman 2016).

TD-Patienten zeigen häufig eine langsamere Progressionsrate, seltener nicht-motorische Symptome (z. B. Depression, kognitiver Verfall) und weniger funktionelle Beeinträchtigungen (Jankovic et al. 1990). Auch der Eisenstoffwechsel weist diverse Auffälligkeiten auf. In einer Studie zeigten TD-Patienten signifikant geringere Ferritin-Spiegel im Liquor sowie erhöhte Ferritin-Spiegel im Serum. Zudem wiesen sie erhöhte Spiegel des inflammatorischen Interleukins-(IL-) 6 in Liquor und Serum im Vergleich zu AR-Patienten und gK auf (Lian et al. 2019). In der klinischen Praxis ist die starke interindividuelle Variation im Therapieansprechen

schon lange bekannt. Ein signifikanter Anteil der TD-Patienten reagiert nur unzureichend auf den in der PS-Therapie verwendeten Wirkstoff Levodopa (Koller et al. 1989; Marjama-Lyons and Koller 2000). Das Phänomen des schlechten Therapieansprechens betrifft nicht nur die Tremor-Symptomatik, sondern auch die posturale Instabilität und einen Großteil der nicht-motorischen Symptome. Diese Befunde könnten dafür sprechen, dass es sich beim TD-Typ um eine Manifestation einer extranigralen Pathologie handelt (Wolters 2009).

AR-Patienten weisen in der Regel eine stärkere Symptomausprägung und eine größere Symptomvielfalt auf (van der Heeden et al. 2016). In Übereinstimmung mit diesem klinischen Erscheinungsbild wurden bei AR-Patienten im Vergleich zu TD-Patienten ausgedehntere zerebrale Pathologien mit einem größeren Verlust an dopaminergen Zellen in der SN und im *Locus coeruleus* gefunden (Jellinger 1999). AR-Patienten zeigten gegenüber TD-Patienten auch höhere QSM-Werte in der SN. Somit scheint die Gruppe der AR-Patienten am stärksten von der Eisenakkumulation in der SN betroffen zu sein (An et al. 2018).

Der ÄV-Typ zeichnet sich durch eine vergleichbar stark ausgeprägte Tremor- und Rigor-Symptomatik aus (Luschnig 2021). Der ÄV-Typ, welcher als eine „Mischform“ bezeichnet werden könnte, soll in der vorliegenden Arbeit nicht weiter beleuchtet werden, um möglichst deutliche Unterschiede innerhalb der Pathophysiologie zu identifizieren.

Die aktuelle Studienlage führt zu der Hypothese, dass den verschiedenen PS-Formen unterschiedliche Pathophysiologien zugrunde liegen, so dass personalisierte Behandlungsstrategien mit individuell angepassten Therapieansätzen erforderlich sind.

1.2 Eisenstoffwechsel beim PS

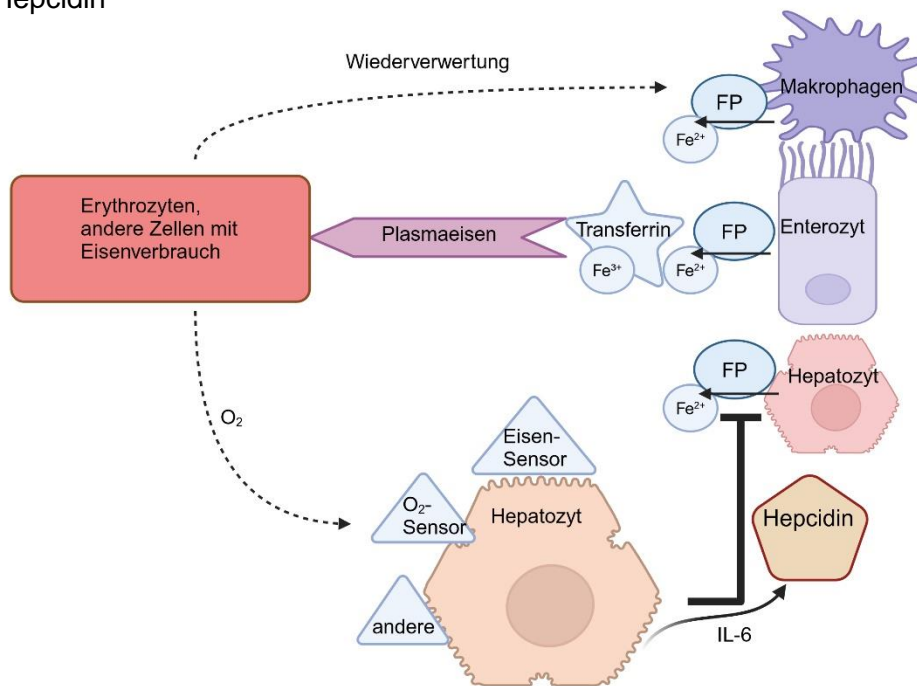
Insgesamt beträgt der Eisengehalt im Körper etwa 2,5 bis 5 g bei 40 mg bis 50mg Eisen pro kg Körpergewicht (Brittenham and Badman 2003). Eisen ist an vielen überlebenswichtigen Stoffwechselprozessen beteiligt. In seiner Funktion als Cofaktor ist es für viele enzymatische Reaktionen unverzichtbar. Weiter spielt Eisen bei der Desoxyribonukleinsäure-(DNS-) Synthese, dem Sauerstofftransport und bei der mitochondrialen Atmung eine zentrale Rolle. Im neuronalen Kontext ist es an der Neurotransmittersynthese und Myelin-Bildung beteiligt (Gerlach et al. 1994). Die Eisenhomöostase im menschlichen Körper ist ein komplexes System. Die strenge Regulation des Eisenstoffwechsels über die intestinale Absorption sowie seines Transports, seiner Speicherung und Umverteilung soll verhindern, dass freies Eisen unerwünschte Reaktionen katalysiert (Ganz and Nemeth 2006; Gozzelino and Arosio 2016). Bei dieser intestinalen Regulation spielt Hepcidin (vgl. Kapitel 1.3.1) eine zentrale Rolle. Dieser intestinale Regulationsmechanismus des Eisenstoffwechsels könnte den bereits seit längerem beschriebenen Einfluss des Darms und seines Mikrobioms auf die Entstehung und den Verlauf des PS beeinflussen. Die „Darm-Hirn-Achse“ ist in den vergangenen Jahren verstärkt in den Fokus gerückt (Fan et al. 2022).

Da der menschliche Organismus über kein systemisches Exportsystem aus dem Körper verfügt, kommt es im Alter langfristig zu einer Eisenakkumulation. Diese ist jedoch nicht in jedem Fall pathologisch relevant. In einer klinischen QSM-Studie zeigten auch gesunde Personen im Alter von 20 bis 79 Jahren eine altersspezifische Eisenanreicherung im motorischen ZNS wie z.B. in dem *Nucleus Caudatus* (NC), NR und in der SN (Acosta-Cabronero et al. 2016). Trotzdem wird eine generelle Eisendysregulation im Zusammenhang mit oxidativem Stress und Zelluntergang schon länger als ursächlich für neurodegenerative Erkrankungen (z.B. beim PS) diskutiert. Eine pathologische Eisenüberladung kann eine Kaskade toxischer Ereignisse auf zellulärer Ebene auslösen (Sian-Hülsmann et al. 2011). Somit führt eine erhöhte Eisenbelastung in den Basalganglien sowie den assoziierten Systemen zu einer Produktion freier Radikale, oxidativem Stress und somit möglicherweise neuronalem Zelltod (Gerlach et al. 1994). Die Fehlregulation des Eisenstoffwechsels gilt als ein initialer Auslöser für degenerative Prozesse in bestimmten Regionen des Gehirns (Qian and Shen 2001). Die pathophysiologischen Hintergründe dieses Zusammenhangs sind jedoch nicht ausreichend verstanden. Daher gilt es zu klären, ob Eisen tatsächlich als primärer Auslöser für neurodegenerativen Prozesse verantwortlich ist oder ob die Eisenakkumulation sekundär im Rahmen der neuronalen Schädigung auftritt und diese damit verstärkt. Weiterhin ist noch unklar, ob das akkumulierte Eisen beim PS durch einen Mechanismus, wie eine Eisenumverteilung, aus beteiligten Neuronen des ZNS selbst oder aus peripheren eingewanderten Immunzellen stammt (Yu et al. 2013). Die zentrale Eisenakkumulation könnte auch auf einen peripheren Eisenverlust zurückzuführen sein, da bei Patienten mit PS im Vergleich zu gK ein erniedrigter peripherer Ferritinspiegel nachgewiesen wurde (Liu et al. 2017). Dabei könnte eine Störung des Eisenspeichermechanismus von Ferritin vorliegen (vgl. Kapitel 1.3.2).

Wie erwähnt (vgl. Kapitel 1.1.4) scheint die Eisenakkumulation nicht bei allen Subtypen von Patienten mit PS gleich verteilt zu sein. Die Eisenakkumulation korreliert im *Nucleus dentatus* (ND) und NR mit den Tremor-Symptomen (Guan and Xuan 2017a). Zugleich existieren Hinweise, dass die Eisenablagerung im NC ein potenzieller Marker für eine akinetische / starre Progression ist (Guan and Xuan 2017a). Zentrale Bestandteile des Eisenstoffwechsels sind zum Beispiel Hepcidin, Ferritin, Transferrin und weitere, welche im Folgenden genauer beschrieben werden.

1.3 Biochemische Marker für den Eisenstoffwechsel beim PS

1.3.1 Hepcidin



Created with BioRender.com

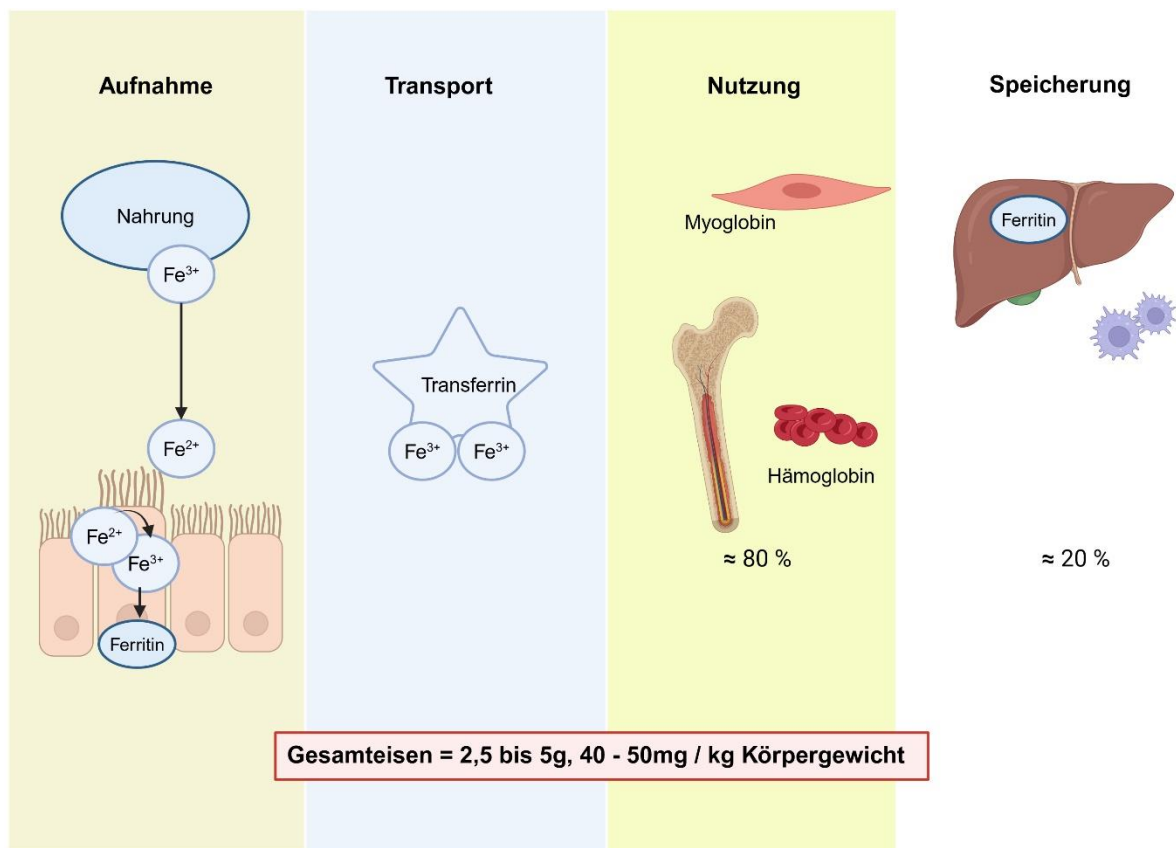
Abbildung 2: Schematische Darstellung der Kontrolle des Plasmaeisenspiegels

Abbildung 2 zeigt vereinfacht den Einfluss von Hepcidin über Ferroportin auf den verfügbaren Eisenspiegel im Plasma. Verschiedene Faktoren (z. B. systemischer Eisenstatus, Sauerstoffsättigung, Anwesenheit von Mikroben oder systemische Entzündung) induzieren eine Sekretion von Hepcidin, die den Eisenexport (Fe^{2+}) über Ferroportin (FP) hemmt.

Hepcidin ist ein von der Leber produziertes Peptidhormon, welches als Hauptregulator der Eisenhomöostase die intestinale Eisenabsorption und -verteilung beeinflusst. Die Regulation von Hepcidin ist noch nicht vollständig verstanden. Im physiologischen Zustand wird das Protein durch die Erythropoese und homöostatisch durch den systemischen Eisenstatus kontrolliert. Die Sezernierung von Hepcidin wird bei einer Eisenüberladung oder systemischer Entzündung von den Hepatozyten durch das inflammatorische IL-6 induziert (Rossi 2005; Wrighting and Andrews 2006). Hepcidin interagiert direkt mit dem Eisenexportprotein Ferroportin und reguliert dessen Aktivität bei Eisenüberladung herunter (Nemeth et al. 2004). Ferroportin befindet sich auf der Oberfläche bestimmter Zellen (z.B. Enterozyten, Hepatozyten, Makrophagen) und setzt Eisen mit Hilfe von Transferrin in das Plasma frei (Donovan et al. 2000). Die Eisenabsorption im Darm wird an den aktuellen Bedarf des Körpers angepasst (Ganz and Nemeth 2006). Ein Hepcidin-Mangel führt zu einer systemischen

Eisenüberladung mit Eisenablagerung in der Leber und anderen parenchymatösen Organen. Das völlige Fehlen von Hepcidin (juvenile Hämochromatose) hat schwere Auswirkungen aufgrund der systemischen Eisenüberladung zur Folge (Nemeth and Ganz 2009). Bei Infektionen und Entzündungen kommt es wie bereits erwähnt zu einer Erhöhung der Hepcidin-Konzentration (Nemeth and Ganz 2009). Daher gilt Hepcidin auch als ein Protein der akuten Entzündungsreaktion. In einer Studie wurden erhöhte Werte von IL-6 und Hepcidin bei Patienten mit PS im Vergleich zu gK festgestellt. Die Hepcidin-Konzentration ist somit vermutlich mit der Dysregulation des Eisenstoffwechsels und der daraus resultierenden Neurodegeneration assoziiert (Kwiatek-Majkusiak et al. 2020). Damit ist Hepcidin möglicherweise als Marker für den dysregulierten Eisenstoffwechsel bei PS und auch generell für Entzündungsprozesse im Körper geeignet.

1.3.2 Ferritin



Created with BioRender.com

Abbildung 3: Überblick über den systemischen Eisenstoffwechsel

Die Abbildung 3 zeigt ein Schema des Eisenstoffwechsels von der Aufnahme mit der Nahrung über die Zwischenspeicherung durch Ferritin in den Enterozyten, den Transport mittels Transferrin, die Nutzung des Eisens für den Sauerstofftransport in den Erythrozyten oder Muskelzellen und die Speicherung mittels Ferritin vor allem in der Leber und den Makrophagen.

Ferritin ist ein komplex aufgebautes, hohles Eisenspeicherprotein mit 24 Untereinheiten. Die Untereinheiten kommen in verschiedenen Isoformen – dem schwerkettigen (*heavy*, H-) Ferritin und leichtkettigen (*light*, L-) Ferritin – vor (Harrison and Arosio 1996). Ferritin gilt als Marker für den Lebereisenspeicher. Ein Großteil des Eisens (ca. 80 %) zirkuliert an Hämoglobin und Myoglobin gebunden im Blutkreislauf. Die restlichen 20 % des Gesamtkörpereisens werden intrazellulär mit Hilfe von Ferritin oder Hämosiderin gespeichert (Schönnagel et al. 2013).

Ziel eines Eisenspeichersystems wie Ferritin ist die Pufferung des Eisengehalts und die Schaffung eines Pools an bioverfügbarem Eisen (Harrison and Arosio 1996). Somit spielt Ferritin eine wichtige Rolle beim Schutz vor oxidativen Zellschäden durch Reaktionen mit freiem Eisen (Zhang et al. 2021).

Im Gehirn liegt Eisen meist an Ferritin gebunden vor (Gerlach et al. 1994). Untersuchungen an der SN belegen strukturelle Unterschiede zwischen Ferritin in der Leber und im Gehirn (Galazka-Friedman et al. 1996; Galazka-Friedman et al. 2005). In Geweben mit hoher Stoffwechselrate und Eisenverwertung (z. B. Gehirn, Herz) dominiert das H-Ferritin. L-Ferritin findet sich dagegen vermehrt in Organen der Eisenspeicherung (z. B. Leber) (Harrison and Arosio 1996; Haacke et al. 2005).

Des Weiteren ist Ferritin ein Akute-Phase-Protein, das als Reaktion auf Entzündungen im Körper ausgeschüttet wird. Da Ferritin aus geschädigten Zellen sezerniert wird, ist es möglicherweise als Biomarker für Zellschäden geeignet (Kell and Pretorius 2014). Zwischen dem Serum-Ferritin-Spiegel und dem Schweregrad internistischer (z. B. Diabetes mellitus Typ 2, koronare Herzkrankheit) sowie neurologischer Erkrankungen (z. B. Multiple Sklerose, Amyotrophe Lateralsklerose, Schlaganfall) bestehen signifikante Assoziationen (Kell and Pretorius 2014).

Darüber hinaus könnte der Serum-Ferritin-Spiegel in Kombination mit der Eisenakkumulation in den Kernen der tiefen grauen Substanz einen potentiellen Marker für das Fortschreiten der Erkrankung darstellen. Dafür wurde die Eisenablagerung mit der eisensensitiven R2*-Sequenz der Magnetresonanztomographie (MRT) gemessen. Das Verhältnis aus Serum-Ferritin und der gemessenen zerebralen Eisenakkumulation zeigte in der Studie eine signifikant negative Korrelation mit der Krankheitsdauer und der motorischen Progression des PS (Martin-Bastida et al. 2021). Außerdem wurde eine signifikante Korrelation zwischen dem Serum-Ferritin-Spiegel und dem Hoehn & Yahr-(H&Y)-Stadium nachgewiesen. Weiter korrelierte der Ferritin-Spiegel mit der Krankheitsdauer und der Levodopa-äquivalenten Tagesdosis (*levodopa equivalent daily dose*, LEDD) (Martin-Bastida et al. 2021). In einer Studie an Patienten mit PS waren das Serum-Ferritin und das pro-inflammatorische IL-6 bei den Patienten gegenüber den gK signifikant erhöht. Darüber hinaus bestand eine positive Korrelation zwischen Ferritin und dem oxidativen Stressmarker Malondialdehyd (Farias et al. 2017). In einer weiteren Arbeit, wie oben bereits erwähnt (vgl. Kapitel 1.2), zeigte sich paradoxerweise eine signifikante

Verringerung des Serum-Ferritins gegenüber den gK (Liu et al. 2017). Die genauen Mechanismen, die den Veränderungen im Eisenstoffwechsel des PS zugrunde liegen, sind nach wie vor ungeklärt, und die Datenlage zu diesem Thema ist bislang nicht eindeutig.

1.3.3 Weitere Eisenmarker

Transferrin ist ein von der Leber produziertes Glykoprotein, welches als wichtiges Transportprotein für Eisen im systemischen Kreislauf und im Gehirn fungiert (Gomme et al. 2005). Transferrin transportiert Eisen über spezielle Transferrin-Rezeptoren in den Kapillaren in das Hirngewebe (Beard et al. 1993). Bei Patienten mit PS wurden im Vergleich zu gK signifikant erniedrigte Transferrin-Spiegel festgestellt. Möglicherweise führt beim PS der Verlust von Transferrin zu einer vermehrten Eisenablagerung in den bekannten Kerngebieten und trägt so zur Neurotoxizität von Eisen bei (Ayton et al. 2016).

Die **Transferrinsättigung** (TfS) gilt aktuell als Standardbiomarker, um die Eisenverfügbarkeit abzubilden. Ein TfS < 20 % kennzeichnet einen Eisenmangel und ein TfS > 40 % eine Eisenüberladung (Gattermann et al. 2021). Bereits in den 1990-iger-Jahren wurde ein veränderter Eisenstoffwechsel bei Patienten mit PS nachgewiesen. Die Patienten zeigten in der Studie im Vergleich zu gK eine Erniedrigung der Eisen-, Ferritin-, Transferrin- und TfS-Werte im Serum (Logroscino et al. 1997).

Der **Eisenwert** im Serum scheint innerhalb der Pathophysiologie des PS ebenfalls beeinflusst zu werden. In einer Studie zeigten Patienten mit PS im Vergleich zu gK signifikant geringere Eisenwerte. Die Autoren postulierten, dass ein Prozess der Eisenumverteilung stattgefunden haben könnte. Diese Umverteilung würde dann mit einer Abnahme des Eisenspiegels im Serum und in verschiedenen Hirnbereichen sowie einer Eisenakkumulation in der SN einhergehen (Costa-Mallen et al. 2017).

Wie eingangs erwähnt spielen neben einem dysfunktionalen Eisenstoffwechsel auch veränderte Entzündungswerte eine Rolle bei der PS-Pathogenese. Darauf wird im Folgenden näher eingegangen.

1.4 (Neuro-)Inflammation und inflammatorische Biomarker beim PS

1.4.1 Immunologische Hintergründe beim PS und Neuroinflammation

Die immunologischen Hintergründe des PS spielen in der aktuellen Debatte eine immer größere Rolle. Diese Veränderungen des Immunsystems scheinen die Peripherie und das ZNS selbst sowie die angeborene und adaptive Immunantwort zu betreffen (Harms et al. 2021). Kurz erwähnt sei die beim PS veränderte Lymphozytenpopulation mit einer signifikanten Abnahme der T-Helferzellen sowie einer Zunahme aktivierter Lymphozyten (Bas et al. 2001). Weiterhin wurden signifikante Erhöhungen verschiedener Zytokine, darunter

Tumornekrosefaktor- α , IL-1 β , -2, -4 und -6 im postmortalen Gehirn von Patienten mit PS in den Bereichen des PU und NC sowie im Liquor festgestellt (Nagatsu et al. 2000). Es wird in diesem Zusammenhang auch von einer Neuroinflammation gesprochen. Diese Neuroinflammation ist als ein „zweischneidiges Schwert“ zu betrachten. Einerseits bietet die Aktivierung der Mikroglia Schutz vor Krankheitserregern und fördert zudem die Produktion neurotropher Substanzen. Andererseits kann eine chronische Überaktivierung („Mikrogliose“) durch die Produktion von Entzündungsfaktoren zum neuronalen Zelltod bei PS beitragen (Joers et al. 2017; Lecours et al. 2018). Beispiele für periphere, den Entzündungsstatus widerspiegelnde Biomarker sind u.a. C-reaktives Protein (CRP) und Stickstoffmonoxid (NO), auf die im Folgenden näher eingegangen wird, sowie einige inflammatorische Zytokine wie IL-6, -10, -17 und Interferon- γ .

1.4.2 CRP

Der CRP-Spiegel im Serum gilt als ein Marker für systemische Entzündungen (Marnell et al. 2005). Als wichtiges Akute-Phase-Protein spielt es nicht nur eine große Rolle bei Entzündungen, sondern auch bei der angeborenen Immunabwehr. Die Produktion wird in den Leberzellen durch IL-6 induziert (Sproston and Ashworth 2018). Studien belegen den Zusammenhang zwischen dem CRP-Spiegel und neurodegenerativen Erkrankungen (z. B. Alzheimer-Erkrankung) (Song et al. 2015). Bei Patienten mit PS war ein höherer CRP-Spiegel mit der Verschlechterung der motorischen Fähigkeiten, bewertet mit der *Unified Parkinson's Disease Rating Scale 3* (UPDRS-3), assoziiert (Umemura et al. 2015). Andere Autoren nannten den CRP-Spiegel als einen potentiellen Biomarker für das PS, da Betroffene im Vergleich zu gK signifikant höhere Spiegel aufweisen (Jin et al. 2020).

1.4.3 NO

Das gasförmige NO wird im Körper im Rahmen einer enzymatischen Reaktion durch die Nitratoxid-Synthasen gebildet und bewirkt als Transmitter eine Vasodilatation. Die NO-Synthese erfolgt als Reaktion auf Stress, Angst oder Erregung. Neben der Regulation des Gefäßtonus, ist NO ein entscheidendes Molekül der immunologischen Abwehrmechanismen gegen Krankheitserreger und der Entzündungsreaktion (Tripathi et al. 2007). NO beeinflusst inflammatorische Prozesse im Körper, indem es die adaptive Immunantwort mitreguliert. Im Rahmen der Immunantwort beeinflusst NO aufgrund seiner vielfältigen Wirkungen betroffenes Gewebe und u.a. auch die Leukozyten-Adhäsion (Laroux et al. 2001; Guzik et al. 2003). Als toxisches Botenstoffmolekül spielt es zusammen mit Reaktiven Sauerstoffspezies (*Reactive oxygen species*, ROS) eine Schlüsselrolle in der Immunabwehr gegenüber mikrobiellen Krankheitserregern und Tumorzellen (Bogdan et al. 2000). Die Erhöhung der NO-Konzentration und die langfristige Exposition von Zellen gegenüber NO fördert jedoch auch

Entzündungsreaktionen und kann so zum Untergang von Zellen führen (Barmaki et al. 2021). Laut einer Hypothese verstärkt NO den oxidativen Stress im Körper und somit auch die Neurodegeneration beim PS. Studien zeigen, dass die NO-Konzentration im Blut von Patienten mit PS gegenüber gK signifikant erhöht ist (Kouti et al. 2013; Barmaki et al. 2021). Darüber hinaus wurde eine signifikante Korrelation des NO-Spiegels mit der Schwere der Erkrankung, gemessen anhand der UPDRS-3, nachgewiesen (Kouti et al. 2013).

1.5 MRT und QSM

In jedem MRT-Messprotokoll werden verschiedene Sequenzen verwendet. Eine MRT-Sequenz ist eine bestimmte Abfolge von Hochfrequenzimpulsen und Gradientenfeldern, die während einer MRT-Untersuchung verwendet werden, um detaillierte Bilder des Körpers zu erzeugen. Jede Sequenz ist so konzipiert, dass sie bestimmte Eigenschaften des Gewebes oder Strukturen im Körper hervorhebt oder erfasst (Nitz 2012).

Die QSM ist eine neue, nicht invasive und präzise Methode, Eisenakkumulation in den Kernen der tiefen grauen Substanz mittels MRT darzustellen. Veränderungen durch physiologische und pathologische Prozesse auf der molekularen Ebene führen zu messbaren Unterschieden der magnetischen Suszeptibilität von biologischen Gewebe (Liu et al. 2015a). Die Ausrichtung der ungepaarten Elektronenspins der Eisenatome erfolgt parallel zur Richtung eines extern angelegten Magnetfelds. Dadurch wird das umliegende Gewebe magnetisiert und es kommt zu lokalen Magnetfeld-Inhomogenitäten, welche proportional zur Eisenkonzentration sind (Schönnagel et al. 2013). Die unterschiedliche magnetische Suszeptibilität von organischem Gewebe erzeugt ein Muster innerhalb des Magnetfelds. Diese speziellen Magnetfeldmuster werden dann in Gradienten-Echo-Magnetresonanz-Phasenbildern wiedergegeben (Schweser et al. 2010). Die QSM nutzt die paramagnetischen Eigenschaften des zweiwertigen Eisenions zur Darstellung der Eisenanreicherung im Gewebe, da Eisen die magnetische Suszeptibilität erhöht (Liu et al. 2015b). Die Messwerte werden regionsspezifisch als „Region von Interesse“ („*region of interest*“, ROI) ausgewertet und sind auch abhängig vom jeweiligen Gewebe. Die Anwesenheit von beispielsweise kalziumhaltigem Gewebe führt tendenziell zu einer Verschiebung der Werte in den negativen Bereich, da dieses eher diamagnetisch ist (Schweser et al. 2010).

Die Ergebnisse aus QSM-Studien in Bezug auf die Eisenakkumulation wurden durch post-mortem Validierungsstudien mehrfach bestätigt (Dexter et al. 1991; Langkammer et al. 2012; Sun et al. 2015). Verschiedene Autoren halten den Eisennachweis mit der QSM als Biomarker für die Diagnostik und individuelle Progressionsanalyse des PS für geeignet (Graham et al. 2000; Ulla et al. 2013).

1.5.1 Gegenüberstellung der QSM zu anderen Eisendetektionsmethoden

Suszeptibilitätsgewichtete Bildgebung (*Susceptibility Weighted Imaging, SWI*) und QSM sind ähnliche MRT-Techniken, die Unterschiede in der Magnetisierung von Gewebe messen und darstellen. SWI gewichtet Bildkontraste aus den unterschiedlichen magnetischen Empfindlichkeiten des Gewebes gegenüber dem externen Magnetfeld. Sie kombiniert Magnituden- und Phaseninformationen, um Veränderungen des Gewebemagnetfelds darzustellen. Dabei bleibt die Bildqualität rein qualitativ. QSM hingegen quantifiziert die magnetische Suszeptibilität und erfordert eine anspruchsvolle Nachbearbeitung der SWI-Daten, um quantitative Karten (*QSM-Maps*) zu erstellen. Aufgrund des quantitativen Charakters ermöglicht QSM eine longitudinale Überwachung des Krankheitsverlaufs bei Patienten (Ruetten et al. 2019).

T2* und R2* sind zwei Größen, um die Relaxationszeit bzw. Relaxationsrate von Geweben und die damit verbundenen Kontrasteigenschaften zu beschreiben. Sie sind jedoch nicht dasselbe, sondern haben eine inverse Beziehung zueinander (Gorell et al. 1995).

T2-Relaxationszeit*: T2* bezieht sich auf die transversale Relaxationszeit in Millisekunden. Diese Zeit beschreibt, wie schnell die transversale Magnetisierung nach der Anregung durch einen Hochfrequenzimpuls abklingt (Ulrich and Yablonskiy 2016). T2* ist empfindlich gegenüber Suszeptibilitätsartefakten. In der Bildgebung wird T2* häufig verwendet, um anatomische Strukturen mit unterschiedlichen Eisenablagerungen zu visualisieren (Anderson 2011).

R2-Relaxationsrate*: R2* ist die Inverse von T2* und wird als Relaxationsrate bezeichnet. R2* wird mit der Einheit Hertz angegeben. Es beschreibt somit ebenfalls, wie schnell die transversale Magnetisierung abnimmt. Es wird ebenfalls verwendet, um Eisenablagerungen in verschiedenen Geweben zu quantifizieren (Fischer and Harmatz 2009). Ein wesentlicher Nachteil dabei ist, dass nur die Amplitudeninformationen genutzt und die Phaseninformationen in den unterschiedlichen Magnetisierungsraten der MRT außer Acht gelassen werden (Zeng et al. 2024). Die R2*-Messungen können zwar Hinweise auf das Vorhandensein von Eisen geben und auch Veränderungen im Eisenstoffwechsel innerhalb des Gewebes anzeigen, liefern jedoch keine absoluten Werte für die Eisenkonzentration. Stattdessen bieten sie eine relative Einschätzung der Eisenablagerungen in den untersuchten Geweben. Daher wird die R2*-Sequenz im Allgemeinen als semiquantitatives Verfahren zur Eisendarstellung betrachtet (Ordidge et al. 1994; Schönnagel et al. 2013).

Vor der Entdeckung der QSM wurde zur Detektion von Eisen das R2*-Verfahren der MRT genutzt. Ein Vergleich der QSM- und der R2*-Methode belegt, dass die bekannten Defizite der R2*-Methode (z. B. Störeffekte durch Mikroblutungen, Verkalkungen oder myelinisierte Fasern) bei der QSM kaum eine Rolle spielen. Außerdem weist die QSM- im Vergleich zur R2*-Sequenz im Rahmen der Diagnostik von neurodegenerativen Erkrankungen eine höhere

Genauigkeit und Empfindlichkeit beim Nachweis von Eisenakkumulationen auf (Saikiran 2020; Pyatigorskaya and Santin 2021).

1.6 Studienlage zu QSM-Befunden ausgewählter Kerngebiete bei Patienten mit PS

1.6.1 SN

Die wichtigsten motorischen Symptome des PS sind auf eine Degeneration der dopaminergen Nervenzellen in der SN zurückzuführen. Die SN liegt als Teil der Basalganglienschleife im Mittelhirn und ist für die Modulierung der Motorik zuständig. Die spezifische Symptomatik beim PS wird durch Defizite im nigrostriatalen Projektionsweg von der SN zum PU hervorgerufen (Hodge and Butcher 1980). Diese Degeneration wirkt sich auf die Funktion der SN innerhalb der Basalganglienschleife aus und führt zu einer Störung der Projektionen der Regelkreise, die aus den Basalganglien, den kortikalen Strukturen und dem Thalamus bestehen. Die meisten medikamentösen Therapien setzen an diesem Punkt an. Durch die externe Zufuhr von Dopamin (in Form von Levodopa, vgl. Kapitel 1.1.3) sollen diese Regelkreise aufrechterhalten werden (Alexander et al 1986).

Die SN lässt sich in die *Pars reticulata* (SNr) und die *Pars compacta* (SNc) untergliedern (Hanaway et al. 1970). Wie beschrieben kommt es im Verlauf des PS neben einer dopaminergen Neurodegeneration auch zu einer Eisenakkumulation innerhalb der SN. Der erhöhte Eisengehalt in der SN wurde durch post-mortem-Studien (Sofic et al. 1988; Dexter et al. 1987) und MRT-Bildgebungen (Gorell et al. 1995; Wallis et al. 2008) validiert. MRT-Aufnahmen belegen auch, dass die SNc in einem sehr frühen Stadium der Erkrankung von der Eisenakkumulation betroffen ist (Martin et al. 2008).

Die QSM-MRT-Studien zeigten bei Patienten mit PS überwiegend erhöhte QSM-Werte in der SN (Langkammer et al. 2016; Shahmaei et al. 2019; Chen et al. 2019). Andere Studien fanden dagegen keinen Unterschied zwischen Patienten mit PS und gK (Shin et al. 2018; Kim et al. 2021). In einer aktuellen Arbeit mit medikamentennaiven Patienten mit PS im Frühstadium wurden sogar verringerte QSM-Werte detektiert (Du et al. 2022). Die aktuelle Studienlage lässt somit keine valide Aussage zu den QSM-Befunden in der SN bei Patienten mit PS zu.

1.6.2 NR

Der NR ist eine eisenreiche, subkortikale Struktur im ventralen Mittelhirn mit zahlreichen Faserverbindungen zu anderen Hirnbereichen, die bis heute anatomisch und funktionell nicht vollständig verstanden sind. Er spielt eine wichtige Rolle bei der Kontrolle des motorischen Systems. Der NR erhält Signale vom Motorcortex sowie Kleinhirn und projiziert in das Rückenmark. Weiter beeinflusst der NR den Muskeltonus und die Körperhaltung (Hasegawa

et al. 1967). Der NR ist an zahlreichen motorischen Störungen (z. B. essentieller Tremor, PS) beteiligt. Ein Infarkt im NR hat sowohl motorische Kleinhirnsymptome (z. B. Intentionstremor, Dysmetrie) als auch nicht-motorische Symptome (z. B. Gedächtnisstörungen) zur Folge (Basile et al. 2021).

Verschiedene Studien zu QSM-Messungen des NR konnten bei Patienten mit PS im Vergleich zu gK einen Anstieg der QSM-Werte nachweisen (Chen et al. 2019; Shahmaei et al. 2019). Andere Arbeiten stellten dagegen keine Unterschiede fest (Shin et al. 2018; Li et al. 2018).

1.6.3 GP

Der GP ist ein Kerngebiet im Großhirn, das funktionell zu den Basalganglien gerechnet wird. Er spielt eine wichtige Rolle bei der Bewegungsregulation, d.h. bei der Steuerung des Muskeltonus, der Muskelkraft und der Bewegungskoordination. Der GP wird anatomisch durch eine Lamina in einen GP-*internus* und einen GP-*externus* unterteilt (Albin et al. 1989). Die PS-Symptome werden durch die aus dem Dopamin-Mangel resultierende erhöhte Stimulation der GP-*internus*-Neurone mitverursacht. Außerdem kommt es zu einer vermehrten Hemmung des GP-*externus* (Hutchison et al. 1994; Oertel and Schulz 2016). Der GP gehört neben dem NR, der SN und dem PU physiologisch zu den Hirnregionen mit der höchsten Eisenkonzentration (Haacke et al. 2005). Verschiedene Studien in den vergangenen Jahren fanden erhöhte QSM-Werte im GP bei Patienten mit PS im Vergleich zu gK (Langkammer et al. 2016; Shahmaei et al. 2019). Andere Untersuchungen konnten hingegen keinen Unterschied zu gK feststellen (Shin et al. 2018; Li et al. 2018).

1.6.4 Amygdala (Amyg.)

Die Amyg. ist eine mandelförmige Struktur, die sich tief im Temporallappen des Großhirns befindet. Sie gilt als Schlüsselzentrum für die Verarbeitung und Verwaltung emotionaler Reize sowie für die Angstkonditionierung. Eine Dysfunktion kann Grundlage diverser Erkrankungen wie einer Angststörung oder Depression sein (Olucha-Bordonau et al. 2015).

Weitere Funktionen der Amyg. wurden in Tierexperimenten beschrieben. Demnach spielt die Amyg. durch Interaktionen mit dem Kleinhirn eine Rolle beim assoziativen motorischen Lernen. In diesem Zusammenhang wird vermutet, dass die Amyg. über direkte Projektionen Reize an das Kleinhirn senden kann (Farley et al. 2016). Bereits in den 1990er Jahren wurde postuliert, dass die Amyg. in der Pathophysiologie des PS eine bedeutende Rolle spielt, da sie im Verlauf der Erkrankung schwerwiegende krankheitsspezifische Veränderungen erfährt. Die auftretenden Läsionsmuster könnten für die Entwicklung nicht-motorischer Symptome (z.B. autonome Funktionsstörungen, Verhaltensänderungen) mitverantwortlich sein, da sie Teile der tiefen grauen Substanz und deren Projektionen betreffen (Braak et al. 1994). Aktuelle funktionelle MRT-Studien konnten auch zeigen, dass das kortikolimbische System und die

Amyg. bei der Ausbildung von PS mit depressiven Symptomen durch abnormale Hypokonnektivität eine Rolle spielen (Morgan et al. 2018).

Die Amyg.-Atrophie ist neben der Hippocampusatrophie entscheidend für die Entwicklung einer Alzheimer-Demenz. Sowohl bei fortgeschrittener, als auch bei leichter Alzheimer-Demenz sind signifikante Volumenunterschiede zwischen Patienten und gK nachweisbar (Hensel et al. 2005). Weiter korreliert die Amyg.-Atrophie mit dem Ausmaß der globalen Krankheitsschwere und neuropsychiatrischen Symptomen bei der Alzheimer-Demenz (Poulin et al. 2011). In einer 10 Jahre dauernden prospektiven Studie entwickelte ungefähr die Hälfte der Patienten mit PS eine zusätzliche Demenzerkrankung (Williams-Gray et al. 2013). Die Amyg. ist vermutlich stark an der Pathophysiologie der PS-Demenz beteiligt (Kouli et al. 2020). Bislang liegen beim PS keine Daten aus QSM-Studien oder anderen Untersuchungen zur Eisenablagerung in der Amyg. vor.

1.6.5 NC

Der bilateral angelegte NC ist ein Teil der Basalganglien. Er spielt eine wichtige Rolle bei der Planung und Koordination von Bewegungen sowie bei der Regulation des Gedächtnisses und der Emotionen. Der NC verfügt über eine bidirektionale Verbindung zur SN. Er besteht aus einem Kopf-, Körper- und Schwanzbereich mit unterschiedlichen Funktionen. Pathologien im Bereich des NC können beim PS oder bei Chorea Huntington auftretende Bewegungsstörungen mitverursachen (Grahn et al. 2008). QSM-Studien an Patienten mit PS, die den NC miteinbezogen, lieferten bisher kein eindeutiges Bild. In einer Arbeit wurde ein Anstieg der QSM-Werte bei Patienten mit PS im Vergleich zu gK gemessen (Chen et al. 2019). Dagegen fand eine andere Arbeit einen Abfall der QSM-Werte im Bereich des NC bei medikamentennaiven Patienten mit PS (Du et al. 2022). Wieder andere Publikationen konnten keine Unterschiede bezüglich der QSM-Werte im NC zwischen Patienten mit PS und gK feststellen (Kim et al. 2021; Li et al. 2018).

1.7 Zielsetzung

Die vorliegende Arbeit untersucht die möglichen Zusammenhänge zwischen der zentralen Eisenakkumulation in für das PS pathophysiologisch relevanten Hirnarealen und dem peripheren Eisenstoffwechsel sowie immunologischen Markern im Serum. Langfristiges Ziel ist es, einen Beitrag zur Aufklärung der noch nicht vollständig verstandenen entzündlichen und eisenstoffwechselbedingten Hintergründe der Pathophysiologie des PS zu leisten, um den Betroffenen in Zukunft bessere diagnostische Verfahren und Therapien anbieten zu können. Dazu wurden bei Patienten mit PS (n = 28) periphere Marker des Eisenstoffwechsels und des Entzündungsstatus im Blut bestimmt. Weiter wurden auch zentrale Parameter des Eisenstoffwechsels bei diesen Patienten mit PS gemessen und mit alters- und

geschlechtsangepassten gK (n = 29) verglichen. Zur Analyse dieser zentralen Eisenakkumulation wurde die magnetische Suszeptibilität des Gewebes verschiedener Areale (ROI) des ZNS mittels QSM bestimmt.

1.7.1 Hauptfragestellungen

- Bestehen Unterschiede in der magnetischen Suszeptibilität der untersuchten ROI bei Patienten mit PS im Vergleich zu gK?
- Korrelieren bei Patienten mit PS regionale Veränderungen der QSM-Sequenz der MRT mit den klinischen Subtypen der Krankheit?
- Gibt es Unterschiede im peripheren Eisenstoffwechsel bei den Subtypen des PS?

1.7.2 Nebenfragestellungen

- Bestehen Korrelationen zwischen dem peripheren Eisenstatus bzw. Entzündungsmarkern und der zerebralen Eisenablagerungen (gemessen mit der QSM)?
- Besteht ein Zusammenhang zwischen den Eisen- und Inflamationsmarkern im Serum und klinisch motorischen Bewertungsskalen bei Patienten mit PS?

2 MATERIAL UND METHODEN

2.1 Materialien

2.1.1 *Enzyme-linked immunosorbent assays* (ELISA)

In der vorliegenden Arbeit wurden folgende ELISA-Kits der Firma R&D Systems verwendet:

- Hepcidin DuoSet ELISA Kit (Artikel-Nummer: DY8307-05)
- Human IL-6 DuoSet ELISA Kit (Artikel-Nummer: DY206-05)
- Human IL-10 DuoSet ELISA (Artikel-Nummer: DY217B-05)
- Human IL-17 DuoSet ELISA (Artikel-Nummer: DY317-05)
- Human Interferon- γ DuoSet ELISA (Artikel-Nummer: DY285B-05)

Für die ELISAs wurden folgende Chemikalien der Firma Carl Roth bezogen:

- 10 x Phosphate-buffered saline (PBS):
 - 80 g Natriumchlorid (NaCl) (Artikel-Nummer: 3957.1)
 - 2 g Kaliumchlorid (KCl) (Artikel-Nummer: P017.1)
 - 2,4 g Kaliumdihydrogenphosphat, monobasisch (KH_2PO_4) (Artikel-Nummer: P018.3)
 - 14,4 g Dinatriumhydrogenphosphat, dibasisch, wasserfrei (Na_2HPO_4) (Artikel-Nummer: T876.1)
 - alle genannten Reagenzien in 800 ml destilliertem Wasser lösen
 - pH-Einstellung mit Hilfe von Salzsäure (HCl) auf pH = 7,4
 - auffüllen (mit destilliertem Wasser) bis ein Volumen von 1000 ml erreicht ist
- 1 x PBS: 50 ml 10 x PBS und 450 ml destilliertes Wasser (für die Verdünnung mit dem *Capture*-Antikörper)
- Reagenzlösung (1% BSA in PBS): 1 g Bovines Serumalbumin (BSA) (Artikel-Nummer: T844.1) in 100 ml 1 x PBS (für die Verdünnung mit dem *Detection*-Antikörper)
- Waschlösung (0,05% Tween20® in PBS): 250 μl Tween20® (Artikel-Nummer: 9127.2), 50 ml 10 x PBS und 450 ml destilliertes Wasser

2.1.2 Nachweis von NO

Für den NO-Nachweis wurden Reagenzien der Firma Carl Roth verwendet:

- Natriumnitrit (NaNO_2) (Artikel-Nummer: 4411.1), Herstellung Standardlösung mit einer Konzentration von 20 mmol/L: 13,8 g Natriumnitrit in 10 ml destillierten Wasser gelöst

- Zinksulfat Monohydrat (ZnSO_4) (Artikel-Nummer: 2293.1), Herstellung Zinksulfat-Lösung mit einer Konzentration von 15 mg/ml: 1,5 g Zinksulfat in 10 ml destillierten Wasser gelöst, anschließende Verdünnung in einer Konzentration von 1:10 (vgl. Kapitel 2.5.3)
- Griess-Reagenz (Artikel-Nummer: 1ET0.1)
(0,2 % N-(1-Naphthyl)ethylendiamindihydrochlorid und 2 % Sulfanilamid in 5 % Phosphorsäure)
- Vanadiumchlorid (VCl_3)-Pulver 99,5% (Artikel-Nummer: HT6.1), Herstellung 0,8 %-ige VCl_3 -Lösung: 40 mg VCl_3 in 5 ml destilliertes Wasser gegeben.

2.2 Studiendesign

Die Studie wurde an der Universitätsklinik für Neurologie des Universitätsklinikums Magdeburg A. ö. R. durchgeführt. Die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn stimmte dieser Studie am 11.07.2013 im Rahmen eines Studienprojekts des DZNE Magdeburgs (Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen e.V.) zu (117/13). Bei diesen Studienprojekt des DZNE handelte es sich um die *DZNE-Longitudinal Cognitive Impairment and Dementia Study* (DELCODE)-Studie (Jessen et al. 2018).

Zur Beantwortung der Forschungsfragen (vgl. Kapitel 1.7) wurde eine klinische Studie im Querschnittsdesign durchgeführt. Im Rahmen von Querschnittsstudien werden vorher festgelegte Parameter in einer Kohorte einmalig untersucht.

2.3 Gruppe der Patienten mit PS

2.3.1 Auswahl der Patienten

Die in die Studie eingeschlossenen Patienten mussten folgende **Einschlusskriterien** erfüllen:

- Diagnose eines PS anhand klinischer *Queen Square Brain Bank* Kriterien (Hughes et al. 1992)
- Schriftliche Einverständniserklärung des Patienten, nach durchgeführter Aufklärung, seine klinischen Daten und Biomaterialien zu Studienzwecken pseudonymisiert zur Verfügung zu stellen.

Die folgenden **Ausschlusskriterien** verhinderten einen Einschluss in die Studie:

- Platzierung von Elektroden zur Tiefen Hirnstimulation
- Platzangst
- Gelenkprothesen / metallische Implantate, die einen Einfluss auf die MRT-Messung haben oder zu Komplikationen führen könnten
- Tätowierung oder nicht entfernbare Piercings

- fehlende Aufklärbarkeit

2.3.2 Rekrutierung der Patienten

Die Rekrutierung der Patienten erfolgte über die neurologische Ambulanz und über die neurologische Station der Universitätsklinik für Neurologie im Zeitraum von Januar 2021 bis März 2022. Stationäre Patienten mit der PS-Diagnose wurden angesprochen und bei einer Einwilligung nach den Richtlinien der Ethikkommission mit einem standardisierten Aufklärungsbogen aufgeklärt.

Für die Rekrutierung über die neurologische Ambulanz wurde Informationsmaterial ausgelegt. Interessierte Patienten gaben dem Personal der Ambulanz eine Einwilligung zur Kontaktaufnahme. Nach telefonischer Kontaktierung wurden die Patienten zur weiteren Aufklärung und der Studienteilnahme ambulant in die Klinik eingeladen.

2.3.3 Erhebung der klinischen Daten und Demografie

Die klinischen Daten wurden durch das Anamnesegespräch erhoben. Die klinische Untersuchung erfolgte nach der UPDRS-3. Weiterhin wurden klinische Daten aus vorhandenen Arztbriefen extrahiert. Es wurden 28 Patienten im Alter zwischen 43 und 81 Jahren rekrutiert. Darunter waren 20 männliche Probanden (71,4 %) und 8 weibliche Probandinnen (28,6 %). Tabelle 1 gibt einen Überblick über verschiedene demografische Parameter und krankheitsbezogene Daten. Es besteht eine sehr ähnliche Zusammensetzung zwischen der Gruppe der Patienten mit PS und der Gruppe der gK. Hinsichtlich des Geschlechts sind die Gruppen fast ausgeglichen. Der Mittelwert des Alters der beiden Gruppen unterscheidet sich um 0,5 Jahre (vgl. Tabelle 1).

Tabelle 1: Demografische Daten

Variable	n	Mittelwert	Median	Spannweite	p-Werte	Statistik
Patienten (P)	28					
gK	29					
Alter P [Jahre]		64,07	63	43-81	p = 0,875	R ² = 0,0005
Alter gK [Jahre]		63,57	63	42-82		
Geschlecht P (m / w)	20 / 8				p = 0,8390	χ ² = 0,04
Geschlecht gK (m / w)	20 / 9					
Alter bei Krankheits- Beginn [Jahre]	28	57,8	59	29-76		
Krankheitsdauer [Jahre]	28	6,18	4,5	0-20		

Variable	n	Mittelwert	Median	Spannweite	p-Werte	Statistik
LEDD [mg]	28	510	472,5	150-1542		
UPDRS-3	27	18	16	3-28		
H&Y-Stadium	28	2,13	2	1-5		

2.3.4 Untersuchungsablauf der Patienten mit PS

Für die Evaluierung der motorischen Einschränkungen wurden die stationären Patienten bei ihrer Aufnahme von einem Studienarzt mit Hilfe der UPDRS-3 untersucht (vgl. Anlangen, Kapitel 10.1). Zu diesem Zeitpunkt wurden die Patienten bereits medikamentös behandelt (*on*-Zustand). Bei der UPDRS-3 wird jedes motorische Symptom mit einem Ausprägungsgrad zwischen 0 und 4 Punkten bewertet. Durch die Addition dieser Punkte ergibt sich ein minimaler Wert von 0 und maximaler Wert von 108, wobei höhere Werte einer stärkeren klinischen Ausprägung entsprechen. Mit Hilfe der UPDRS lässt sich die aktuelle Situation des Patienten, aber auch die Verlaufsbeobachtung einheitlich dokumentieren (Goetz et al. 2008). Bei den ambulanten Patienten wurde auf die Dokumentation in den aktuellen Arztbriefen zurückgegriffen. Nach den ausführlichen Aufklärungs- und Anamnesegesprächen erfolgte nochmal eine orientierende neurologische Untersuchung und Reevaluation des aktuellen Status des Patienten.

Das H&Y-Stadium ist ein Instrument mit der sich körperliche Einschränkungen und deren Progredienz grob orientierend festhalten lassen (Goetz et al. 2004) (vgl. Tabelle 2). Die motorische Evaluierung des H&Y-Stadiums erfolgte bei der stationären Aufnahme ebenfalls durch einen Studienarzt oder aus der Dokumentation der Arztbriefe. Um eine einfache Einteilung zu treffen, wurde die Kohorte nach dem klinischem H&Y-Stadium in leicht ($H\&Y < 2,5$) und schwer betroffen ($H\&Y \geq 2,5$) eingeteilt. Dies wurde als klare Trennlinie gewählt, da Patienten mit PS relativ lange stabile Latenzen in jedem Stadium aufweisen und weniger Schwankungen als bei der UPDRS-3 zeigen (Müller et al. 2000). Außerdem wurde diese Einteilung aus anderen Arbeiten wie der Studie von Fu und Kollegen übernommen (Fu et al. 2021).

Tabelle 2: Stadieneinteilung nach dem H&Y-Stadium

Stadium 0	Keine Anzeichen der Erkrankung
Stadium 1	Einseitige Erkrankung
Stadium 1.5	Einseitige Erkrankung und axiale Beteiligung
Stadium 2	Beidseitige Erkrankung ohne Gleichgewichtsstörungen
Stadium 2.5	Leichte beidseitige Erkrankung mit Ausgleich beim Zugtest

Stadium 3	Leichte bis mäßige beidseitige Erkrankung: Leichte Haltungsinstabilität; körperlich unabhängig
Stadium 4	Starke Behinderung, kann noch ohne Hilfe laufen und stehen
Stadium 5	Ohne Hilfe an den Rollstuhl gebunden oder bettlägerig

(Goetz et al. 2004)

Die Levodopa-äquivalenten Dosen (*levodopa equivalent dose*, LED) wurden mit den in Tabelle 3 dargestellten Umrechnungsfaktoren berechnet (Tomlinson et al. 2010). Aus den LED wurden dann die LEDD berechnet. Für die Berechnung der LEDD wurden alle LED aufsummiert.

Tabelle 3: Berechnung der LED

<u>Wirkstoffgruppe</u>	<u>Wirkstoff</u>	<u>Totale LED</u> (mg/100mg Levodopa)
Levodopa	➤ Levodopa	100
	➤ Levodopa retardiert	133
Catechol-O-Methyl- Transferase-(COMT)- Inhibitoren	➤ Entacapon	Levodopa x 0,33
	➤ Tolcapon	Levodopa x 0,5
	➤ Opicapon	Levodopa x 0,4
Nicht-Ergoline	➤ Pramipexol	1
	➤ Ropinirol	5
	➤ Rotigotin	3,3
	➤ Piribedil	100
Monoaminoxidase-B- (MAO-B)-Inhibitoren	➤ Selegilin	10
	➤ Rasagilin	1
andere	➤ Amantadin	100

2.4 Gruppe der gK

Alle Personen wurden einer MRT-Messung unterzogen. Es erfolgte keine Abnahme von Biomaterialien. Potentielle gK wurden zum Teil in einem Register des DZNE identifiziert und in der Folge kontaktiert, um sie einer MRT-Untersuchung zu unterziehen. Dieses Register enthält Personen aus der Umgebung von Magdeburg, die sich freiwillig für Studien am Universitätsklinikum zur Verfügung stellen.

Bei der Zusammenstellung der Gruppe der gK wurde auf folgende Einschlusskriterien geachtet:

- Ausgewogenheit der beiden Gruppen (gK und Patienten mit PS) in Bezug auf die demografische Variablen Alter und Geschlecht

Die folgenden Parameter wurden als Ausschlusskriterien definiert:

- schwere neurologische Erkrankungen (z. B. Hirntumore, zerebrovaskuläre Erkrankungen, Meningitis, extrapyramidale Störungen, Schädel-Hirn-Traumata)
- psychische Erkrankungen (z. B. Schizophrenie)
- Platzangst
- Gelenkprothesen / metallische Implantate, die einen Einfluss auf die MRT-Messung haben oder zu Komplikationen führen könnten
- Tätowierung oder nicht entfernbare Piercings
- fehlende Aufklärbarkeit

Die zusätzlich verwendeten Kontrolldaten des DZNE stammten aus der bereits erwähnten DELCODE-Studie (Jessen et al. 2018). Die ersten Bildaufnahmen wurden im Jahr 2014/2015 angefertigt. Im Anschluss wurden jährliche *Follow-ups* durchgeführt. Aus dieser Kohorte wurden bereits vorhandene MRT-Bilder der gK für die vorliegende Studie verwendet. Es wurden 29 gK im Alter von 42 - 82 Jahren (Mittelwert: 63 Jahre, Median: 63 Jahre, männliche gK: n = 20, 69%, weibliche gK: n = 9, 31%, vgl. Tabelle 1) rekrutiert.

2.5 Blutentnahme und Analyse

Allen stationären Patienten mit PS wurde am Tag des MRT-Scans oder einen Tag später am Morgen mit einer Flügelkanüle (BD Vacutainer Safety-Lok Blutentnahmeset) venöses Blut entnommen. Bei den ambulanten Patienten erfolgte die Blutabnahme morgens am Tag ihres MRT-Termins. Die Blutentnahme wurde nach dem standardisierten Verfahren durch die Punktion einer peripheren Vene des Arms (2 x 10 ml *Serumtube-Vacutainer*, 2 x 6 ml Ethylendiamintetraacetat-(EDTA)-*Vacutainer*) durchgeführt. Aus den EDTA-Proben wurden mononukleäre Zellen des peripheren Blutes (*peripheral blood mononuclear cells*, PBMC) isoliert und für zukünftige Studien asserviert. Sie sind kein Gegenstand der vorliegenden Arbeit.

2.5.1 Serumisolation

Die *Serum-Vacutainer* wurden unmittelbar nach der Blutentnahme (ca. 1 Stunde) bearbeitet. Für die Isolierung des Serums wurden die Proben bei 935 x g für 15 min bei 20 °C zentrifugiert. Nach der Zentrifugation wurden das Serum in Kryoröhrchen zu je 0,5ml abgefüllt und bei -80 °C für die Langzeitlagerung eingefroren.

2.5.2 Sandwich-ELISA für IL-6, IL-10, IL-17, Interferon- γ und Hepcidin

Vorab wurde eine serielle Verdünnung des Serums getestet, die ergab, dass die Proben am besten unverdünnt gemessen werden sollten. Die ELISA wurden nach den Herstellerprotokollen durchgeführt. Dafür wurden die 96-Well-Platten über Nacht bei

Raumtemperatur mit dem *Capture*-Antikörper beschichtet. Nach Entfernung des Überstands und dem Waschen der Platten wurden unspezifische Bindestellen durch die Reagenzlösung für eine Stunde bei Raumtemperatur blockiert. Nach erneuten Waschschritten wurden die aufgetauten Serumproben in die Platten gegeben und für zwei Stunden bei Raumtemperatur inkubiert. Nach Entfernung des Überstands und weiteren Waschschritten wurden die Platten für weitere zwei Stunden mit dem *Detection*-Antikörper inkubiert. Erneut wurde der Überstand entfernt und gewaschen. Anschließend wurden sie mit der *Streptavidin-Horse-radish*-(HRP-) Peroxidase und der farblosen Substratlösung TMB (3,3',5,5'-Tetramethylbenzidin) für jeweils 20 min bei Dunkelheit inkubiert. Dies führt durch die HRP zur Umsetzung des TMB und dadurch zu einer Blaufärbung. Die enzymatische Reaktion wurde mit der Stopp-Lösung (Schwefelsäure, H_2SO_4) beendet, was mit einem Farbumschlag zu Gelb angezeigt wurde. Anschließend wurde die optische Dichte der Ansätze mittels Photometrie bei 450 nm und einer Referenz von 570 nm im *Biochrom EZ Read 400 Microplate Reader* gemessen.

2.5.3 NO-Assay mit der Griess-Methode

Es wurde eine angepasste Methode aus „*A simple and inexpensive automated technique for measurement of serum nitrite/nitrate*“ verwendet (Tatsch et al. 2011). Dieser kolorimetrische Test basiert auf der Griess-Reaktion mit Hilfe des Griess-Reagenz. Zuerst werden die Nitrate in der Probe zu Nitriten reduziert. Diese reagieren mit dem Griess-Reagenz unter Bildung eines rot-rosa Azoproduktes, dessen Absorption bei einer bestimmten Wellenlänge gemessen werden kann.

Die Vorbehandlung des aufgetauten Serums erfolgte mit Zinksulfat in einer Verdünnung von 1:10. Für ein Gesamtvolumen von 200 μl wurden 20 μl Zinksulfat-Lösung und 180 μl der Serumproben in Eppendorf-Gefäße gegeben. Dies sorgte für eine chemische Proteinfällung des Serums. Aufgrund der hohen Proteinkonzentration im Serum könnte diese Farbreaktion durch Trübung, Ausfällung oder Schaumbildung gestört werden. Insbesondere kann die Bestimmung der optischen Dichte bei 562 nm erschwert bzw. verfälscht werden. Die Ansätze wurden gut vermischt und für 15 Minuten bei Raumtemperatur inkubiert. Danach wurden die Proben bei 10000 x g für 10 Minuten zentrifugiert und die Überstände abgenommen. Für den Reduktionsschritt von den in der Probe enthaltenen Nitraten zu Nitriten wurde die VCl_3 -Lösung verwendet. Durch serielle Verdünnung wurde eine Standardkurve / Kalibrierungskurve mit Konzentrationen von 200 $\mu\text{mol/L}$ bis 3,2 $\mu\text{mol/L}$ erstellt. Für die Standardlösungen mit der höchsten Konzentration wurden 10 μl der Natriumnitrit-Standard-Lösung in 990 μl destilliertem Wasser verdünnt. Jeweils 500 μl dieser Lösung wurden in ein weiteres Eppendorf-Gefäß gegeben und mit 500 μl destilliertem Wasser gemischt. Für die serielle Verdünnung wurde dieser Vorgang bis zum Erreichen der niedrigsten Konzentration wiederholt.

Danach wurde für die Standardreihe 50 µl aus jedem Eppendorf-Gefäß mit 50 µl 0,8 %-iger VCl_3 -Lösung und 50 µl Griess-Reagenz auf eine 96-Well-Platte gegeben. Die restliche Platte wurde mit jeweils 50 µl der geklärten Serumproben bestückt und mit jeweils 50 µl 0,8 %-iger VCl_3 -Lösung vermischt. Zum Schluss wurde nach 25 s 50 µl Griess-Reagenz zu den Serumproben gegeben. Die Platte wurde bei Raumtemperatur für 30 min in Dunkelheit inkubiert. Die entstandenen Azoprodukte der Reaktion wurden mit Hilfe der Photometrie bei 562 nm im *Biochrom EZ Read 400 Microplate Reader* gemessen.

2.5.4 Eisenmarker

Folgende Parameter wurden im Routinediagnostik-Labor des Instituts für Klinische Chemie und Pathobiochemie des Universitätsklinikums Magdeburg im Serum untersucht:

- CRP
- TfS
- Gesamteisen
- L-Ferritin
- Transferrin

Die Auswertung erfolgte nach etablierten Standards im Routinelabor für die klinische Diagnostik. Für die CRP-Bestimmung im Serum wurde der latexverstärkte Immunturbidimetrie-Test verwendet. Der Gesamteisen-Wert im Serum wurde mit einem fotometrischen Test und der Transferrin-Serum-Wert mit einem immunologischen Trübungstest bestimmt. Die TfS wurde durch die Division von Serum-Eisen ($\mu\text{mol/L}$) durch Serum-Transferrin (g/L) sowie einer Multiplikation mit dem Korrekturfaktor (3,98 %) berechnet. Der Ferritin-Spiegel im Serum wurde mit einem Elektrochemilumineszenzimmunoassay (ECLIA) ermittelt.

2.6 MRT-Datenerfassung

Bei allen Patienten mit PS und gK wurde ein MRT-Scan durchgeführt. Die Sequenzen wurden in Zusammenarbeit mit dem DZNE erstellt. Das Vorgehen orientierte sich dabei an vorangegangenen Projekten (Acosta-Cabronero et al. 2016). Außerdem wurden die MRT-Daten mit Hilfe von Dr. rer. nat. Jörn Kaufmann aus dem Bereich der hiesigen Medizinphysik ausgewertet und die speziellen Details dieser Abschnitte (siehe 2.6 und folgend 2.6.1) mit ihm erstellt. Die Messung fand an einem 3 Tesla Siemens Skyra-fit Magnetresonanztomographen mit einer 32-Kanal-Kopfspule statt und wurde mit der Softwareversion Syngo-MR_E11 erhoben. Das Messprotokoll beinhaltete die T1-gewichtete Sequenz zur Darstellung der Anatomie und SWI. Die SWI wurde unkombiniert gespeichert. Die komplexen Daten jedes einzelnen Kanals der Empfängerspule wurden dabei aufgezeichnet.

Für die SWI-Sequenz wurden folgende MRT-Parameter genutzt: Gradientenechosequence (fl3d1r), Echozeit TE = 20 ms, Wiederholzeit TR = 28 ms, Flipwinkel: 17 Grad, Matrix: 280 x

320 x 80, Voxelgröße: 2,0 x 2,0 x 0,8 mm³, Receiver-Bandbreite: 100Hz/Pixel, *generalized autocalibrating partially parallel acquisition* (GRAPPA) mit Beschleunigungsfaktor 2 und 24 Referenzzeilen, Messzeit: 6:47 min.

Weiterhin wurden für die Auswertung T1-gewichtete Ganzkopf MR-Daten verwendet, die mit folgenden Parametern aufgenommen wurden: *Magnetization Prepared Rapid Acquisition with Gradient Echos* (MPRAGE)-Sequenz, Wiederholzeit (TR) = 2500 ms, Echozeit (TE) = 4,37 ms, Inversionszeit (TI) = 1100 ms, Flipwinkel = 7 Grad, 192 sagittale Schichten, 1mm³ isometrische Voxel, Bildmatrix: 256 x 256 x 192, Receiver-Bandbreite: 140Hz/Pixel, GRAPPA mit Beschleunigungsfaktor 2 und 24 Referenzzeilen, Messzeit: 5:08 min. Zur Minimierung von Ungenauigkeiten durch Bewegungsartefakte wurde ein dünnes Kissen um den Hinterkopf der Probanden auf die Basis der Spule gelegt.

2.6.1 Bildverarbeitung und Analyse

Alle MRT-Daten wurden als klinisches Standard-Bildformat (*Digital Imaging and Communications in Medicine*, Digitale Bildgebung und Kommunikation in der Medizin, DICOM) gespeichert und archiviert. Die QSM-Daten, bestehend aus Magnituden- und Phasendaten, wurden für die Spulenkanäle, wie oben bereits erwähnt, unkombiniert gespeichert. Dadurch sind große Datenmengen entstanden. Alle Daten wurden zur weiteren Bearbeitung auf einen Linux-Server transferiert und mit einer Konvertiersoftware (dcm2niix, C. Rorden) in das *Neuroimaging-Informatics Technology-Initiative*-(NIFTI)-Format übertragen. Da die von der MRT online berechneten kombinierten Magnituden- und Phasendaten artefaktbehaftet waren, wurden die komplexen Daten der einzelnen Spulenkanäle extern innerhalb der Software *qsmbox* durch ein *matlab-script* kombiniert (Acosta-Cabronero et al. 2016).

Zur Erstellung der QSM-Maps wurde der *Multi-Scale-Dipole-Inversion*-(MSDI)-Algorithmus verwendet, da dieser in einer *QSM Reconstruction Challenge* 2016 als einer der Besten bewertet wurde (Acosta-Cabronero et al. 2018). Die Eingangsdaten wurden zuvor auf 1mm³ isometrische Voxelgrößen interpoliert. Mit der *qsmbox* wurden für jeden einzelnen Probanden jeweils QSM-Maps und weitere statistische Karten (*Maps*) berechnet. Je nach Gewebeeigenschaft wie z.B. Wassergehalt oder Gehalt an anderen chemischen Substanzen (wie Kalzium oder Eisen) ergaben sich in den Voxeln der QSM-Maps negative und positive Werte. Dabei war es schwierig eine Referenzregion für den Wert Null zu finden. In der vorliegenden Arbeit wurden die Werte so belassen und keine Referenzregion gewählt. Im Folgenden wurde mit dem Software-Paket *QSM-explorer* (Acosta-Cabronero et al. 2016) gearbeitet, um eine Gruppenstatistik mit den QSM-Maps zu erstellen. Dabei wurde mit T1-gewichteten Ganzkopf-Daten der Probanden eine studienspezifische Vorlage (*template*) erstellt, auf das dann die QSM-Maps der einzelnen Probanden transformiert wurden.

Für diese Studienvorlage wurde aus den MPRAGE-Daten ein T1-Template erstellt: Dazu wurden die Daten mit Hilfe des Software-Pakets *Statistical Parametric Mapping* (SPM) korrigiert und segmentiert (<https://fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>). Die Software *Advanced Normalization Tools* (ANTS) erstellte daraus dann ein mittleres Gehirnbild für alle Probanden (Avants 2014). Die QSM-Maps jedes Probanden wurden auf das jeweilige T1-Volumen (MPRAGE Sequenz) mit Hilfe von ANTS transformiert und danach auf das T1-*Template* übertragen. Dadurch wurde gewährleistet, dass sich alle QSM-Maps in einem einheitlichen Raum befinden und eine Voxelstatistik durchgeführt werden kann. Diese Standardisierung war auch für die spätere Festlegung der ROI wichtig. Nachfolgend wurden die QSM-Maps mit dem statistischen Verfahren *Kernel smoother* behandelt, wobei mit einer Standardabweichung von 3mm gerechnet wurde. Eine Gruppenstatistik für alle Probanden wurde mit einem nichtparametrischen Permutationstest, mit Hilfe der Software *Randomise* (Bestandteil von *Functional MRI of the Brain Software Library*, FSL) durchgeführt. Dabei wurde das *threshold-free cluster enhancement*-(TFCE)-Verfahren verwendet, mit dem sich automatisch signifikante Unterschiede zwischen den QSM-Maps der betrachteten Gruppen auf Ganzkopfebene darstellen lassen.

Zusätzlich wurden statistische Unterschiede auf ROI-Ebene betrachtet. Die ROI wurden durch automatische- (mit *FSL*, *First/Fast*) oder manuelle Segmentierung im *Template-Space* festgelegt (vgl. Tabelle 4). Dann wurden die Werte sowohl seitengetrennt für rechts und links als auch die Mittelwerte beider Seiten ausgelesen. Die Einheit der Werte beträgt *parts per million* (ppm, Faktor 10^{-6}), weil die gemessenen para- und diamagnetischen Substanzen sehr kleine Suszeptibilitätswerte aufweisen.

Die SN wurde mit der Methode nach Pauli et al. in die Teilbereiche SNc und SNr segmentiert (Pauli et al. 2018). Dabei wurden die ROI (SNc und SNr), die im *Montreal Neurological Institute*-(MNI)-Raum vorlagen auf das hier verwendete spezifische Studien-T1-*Template* übertragen und die Volumina wurden per Schwellenwert angepasst.

Tabelle 4: Übersicht der ROIs nach Segmentierung

automatische Segmentierung	manuelle Segmentierung
➤ <i>Hippocampus</i>	➤ NR
➤ <i>Nucleus accumbens</i>	
➤ GP	➤ SN
➤ NC	
➤ <i>Thalamus</i>	➤ ND
➤ Amyg.	
➤ Hirnstamm (HS)	
➤ <i>Putamen</i>	

2.7 Statistische Analyse

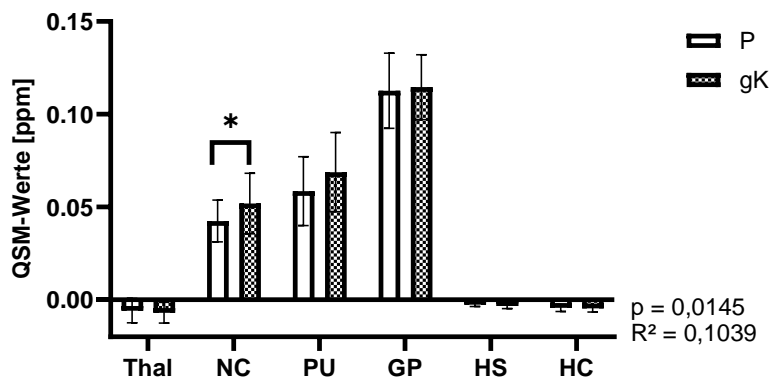
Alle Daten wurden mit GraphPad Prism 9.0.0 ausgewertet und graphisch dargestellt. Die Daten aus der QSM-Untersuchung wurden mit den klinischen Laborparametern mit Hilfe der linearen Regressionsanalyse korreliert. Für die Korrelation mit den klinischen Skalen (UPDRS-3, H&Y-Stadium) wurde die Rangkorrelation nach Spearman verwendet. Für den Vergleich der QSM-Werte der gK und Patienten mit PS sowie anderer Vergleiche von zwei Gruppen (z.B. AR- und TD-Gruppe) wurde zunächst auf Normalverteilung getestet. Der ungepaarte zweiseitige t-Test wurde angewandt, wenn die Kohorte normal verteilt war, und der nichtparametrische Mann-Whitney-U-Test, wenn die Kohorte nicht normal verteilt war. Als statistische Signifikanzschwelle wurde $p < 0,05$ gewählt. Zur Bewertung der Heterogenität der Gruppen bezüglich des Geschlechts wurde der Chi-Quadrat-Test verwendet.

3 ERGEBNISSE

3.1 Übersicht der QSM-Ergebnisse in den untersuchten ROIs

Eine der Hauptfragestellungen war, ob es signifikante Unterschiede in der magnetischen Suszeptibilität zwischen den beiden Gruppen (P = Patienten mit PS: n=28 und gK: n=29; vgl. Abbildung 4) gibt. Hierzu wurden die QSM-Werte aller untersuchten ROI zwischen Patienten mit PS und gK verglichen. Für die meisten untersuchten Regionen wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten und gK gefunden. Zur Vollständigkeit sei erwähnt, dass die Ergebnisse von SNc und SNr keine signifikanten Unterschiede zeigten, hier aber nicht gesondert aufgeführt werden. Es zeigt sich jedoch, dass die QSM-Werte des NC bei den gK intensivere Signale als bei den Patienten mit PS aufweisen (vgl. Abbildung 4 A). Dagegen sind die QSM-Werte der Amyg. bei den Patienten mit PS durch weniger intensive Signale als bei den gK gekennzeichnet (vgl. Abbildung 4 B).

A



B

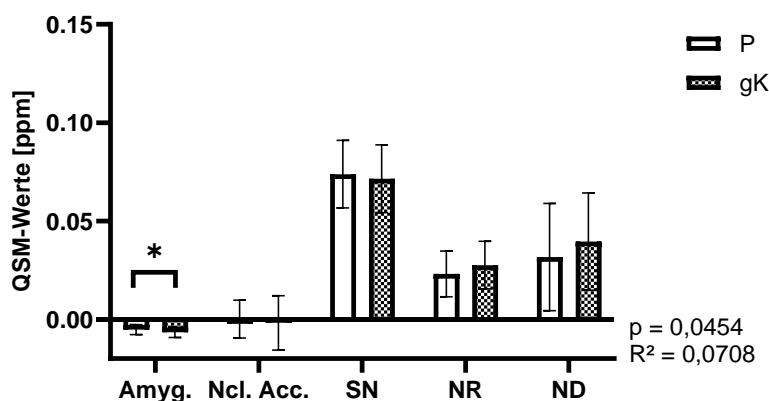


Abbildung 4: Alle untersuchten ROIs der Patienten mit PS (P) und alters- und geschlechtsangepassten Kontrollen (gK) im Vergleich.

Dargestellt sind die QSM-Werte in den untersuchten ROIs als Mittelwerte beider Seiten (rechts und links) mit dem jeweiligen 95%-Konfidenzintervall. Die QSM-Werte wurden in ppm angegeben. Ob eine Signifikanz vorliegt, wurde für alle ROIs mit dem ungepaarten t-Test geprüft.

Das Ergebnis der ersten Hauptfragestellung war, dass es nur wenige ROIs in der QSM-Sequenz gibt, in denen sich Patienten mit PS und gK unterscheiden. Daher wurde als nächster Schritt untersucht, ob sich die PS-Subtypen innerhalb der QSM unterscheiden. Diese Untersuchung wurde für alle ROIs durchgeführt und für den NR konnten signifikante Unterschiede nachgewiesen werden, nicht jedoch für die übrigen. Im Folgenden wird der NR näher betrachtet.

3.2 NR

In Abbildung 5 ist ein Beispiel gezeigt, wo sich die ROI des NR genau befindet und wie die Segmentierung dazu durchgeführt wurde (vgl. Abbildung 5).



Abbildung 5: Darstellung der ROI des NR mit roter Farbe in der QSM-Messung in der Sagittal- (oben) und Frontalebene (unten).

Es wurde untersucht, ob die klinischen Subtypen des PS Unterschiede in der magnetischen Suszeptibilität aufweisen. Dies konnte in der vorliegenden Untersuchung für den NR nachgewiesen werden (TD: n = 7; 25 % und AR: n = 8; 28,6 %; vgl. Tabelle 5).

Es zeigt sich, dass die TD-Patienten signifikant höhere QSM-Werte als die AR-Patienten aufweisen (vgl. Abbildung 6).

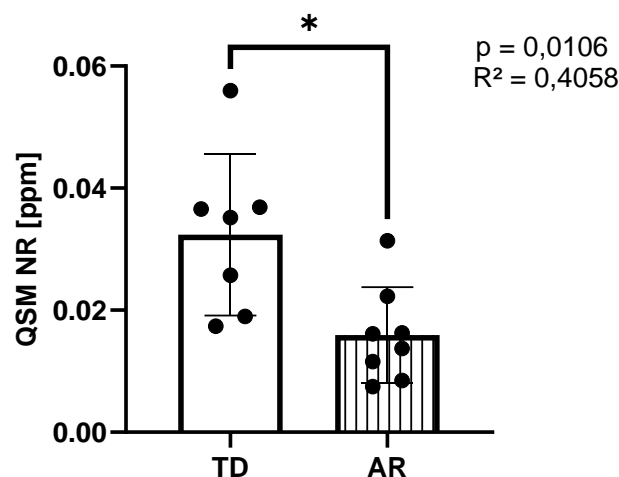


Abbildung 6: PS-Subtypen in Bezug auf die QSM-Werte des NR im Vergleich.

Dargestellt sind die individuellen QSM-Werte in ppm für die Subgruppen TD- und AR-Patienten sowie das jeweilige 95 %-Konfidenzintervall der Werte. Mit dem ungepaarten t-Test wurde auf Signifikanz geprüft.

3.3 Serum-L-Ferritin-Spiegel von TD- und AR-Patienten

Da im zentralen Eisenstoffwechsel des PS Unterschiede zwischen den klinischen Manifestationen nachgewiesen wurden, erfolgte an dieser Stelle der Vergleich der peripheren Eisenparameter. In Abbildung 7 wird die Gegenüberstellung des Serum-L-Ferritin-Spiegels der TD- und AR-Patientenuntergruppe (vgl. Abbildung 7) gezeigt. Die L-Ferritin-Werte im Serum der TD-Patienten sind signifikant höher als die der AR-Patienten. Die anderen untersuchten peripheren Eisen- und Entzündungsmarker korrelieren nicht signifikant mit den Subtypen und werden daher nicht gezeigt.

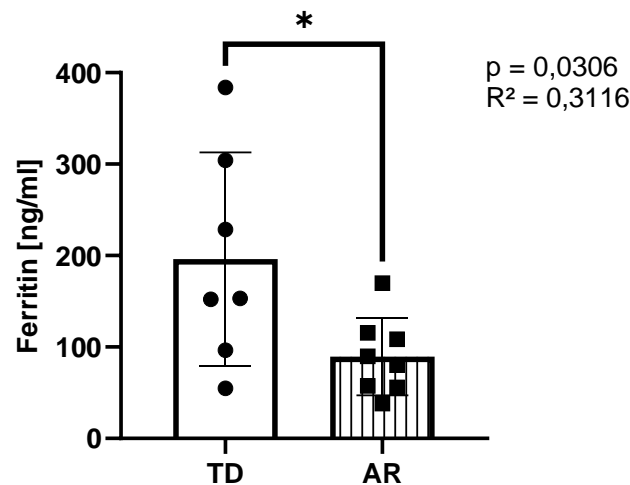


Abbildung 7: Gegenüberstellung des Serum-L-Ferritin-Spiegels von PS-Subtypen.

Dargestellt sind die individuellen Serum-L-Ferritin-Werte in ng/ml für die Subgruppen TD- und AR-Patienten sowie das 95 %-Konfidenzintervall der Werte. Die Signifikanz wurde mit dem ungepaarten t-Test geprüft.

Nachdem Unterschiede im zentralen und peripheren Eisenstoffwechsel zwischen den beiden PS-Subtypen gefunden wurden, wurde der ersten Nebenfragestellung nachgegangen. Hierbei wurde untersucht, ob der periphere Eisen- und Entzündungsstatus im Serum mit der zerebralen Eisenablagerung (in Form der QSM-Messungen) in Zusammenhang stehen könnte. Dazu erfolgen im Verlauf verschiedene Gruppeneinteilungen: nach dem Schweregrad (leicht und fortgeschritten), der Krankheitsdauer, der klinischen Manifestation (TD- und AR-Patientenuntergruppe, wie bereits in Abbildung 6 und 7) und der Seite der ROI (links und rechts).

Zunächst wurden die QSM-Werte mit den Markern des Eisen- und Entzündungsstatus korreliert. Diese Korrelationen wurden für alle genannten ROIs überprüft (vgl. Tabelle 4) und erreichten mit Ausnahme der unten aufgeführten Korrelationen des HS (vgl. Kapitel 3.4), des GP (vgl. Kapitel 3.5), der Amyg. (vgl. Kapitel 3.6) und der SN (vgl. Kapitel 3.7 und 3.8) kein Signifikanzniveau.

3.4 HS

In diesem Kapitel wird der HS näher beleuchtet. In Abbildung 8 ist ein Beispiel dargestellt, wo sich die ROI des HS befindet und wie die Segmentierung vorgenommen wurde (vgl. Abbildung 8).

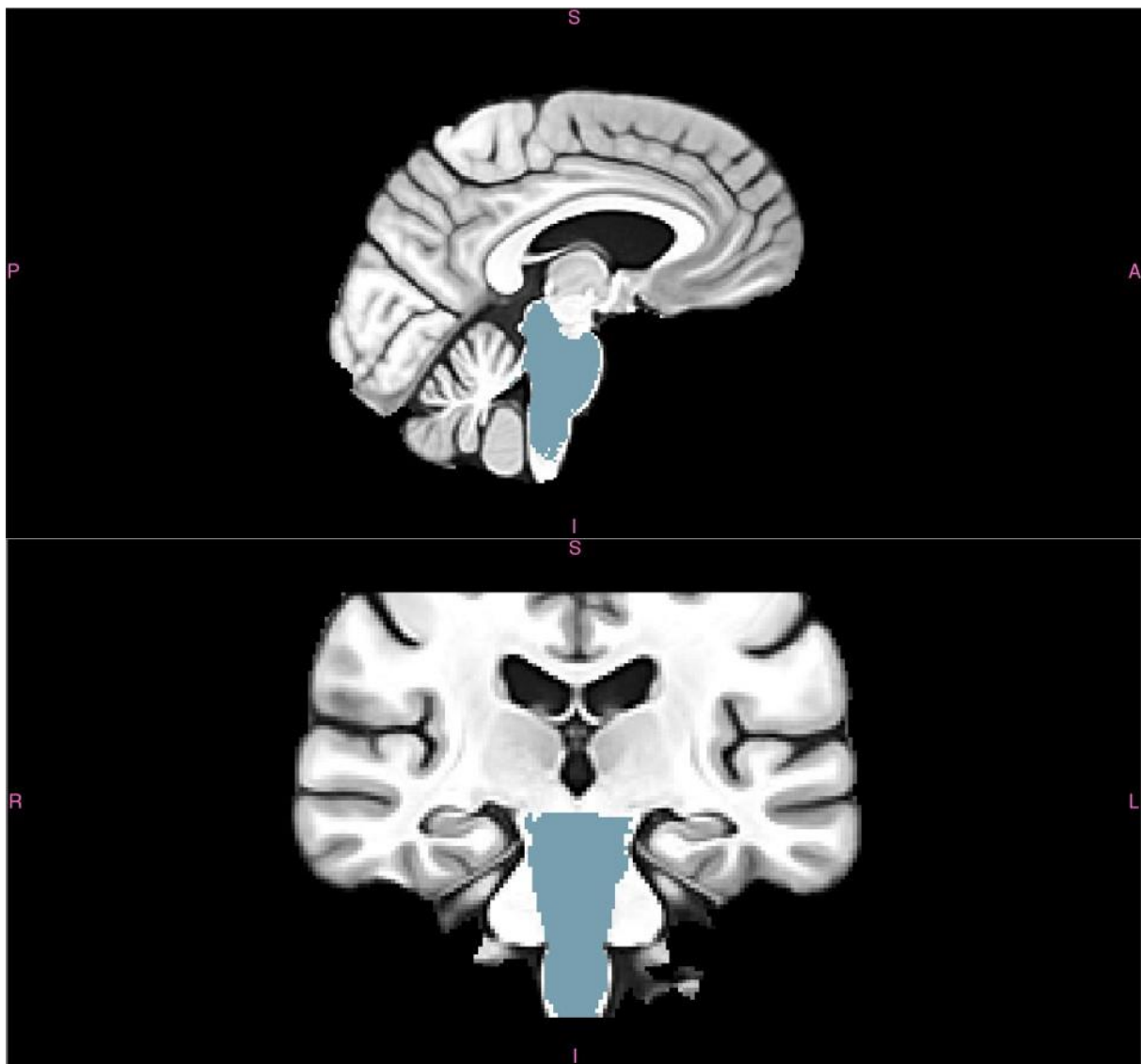
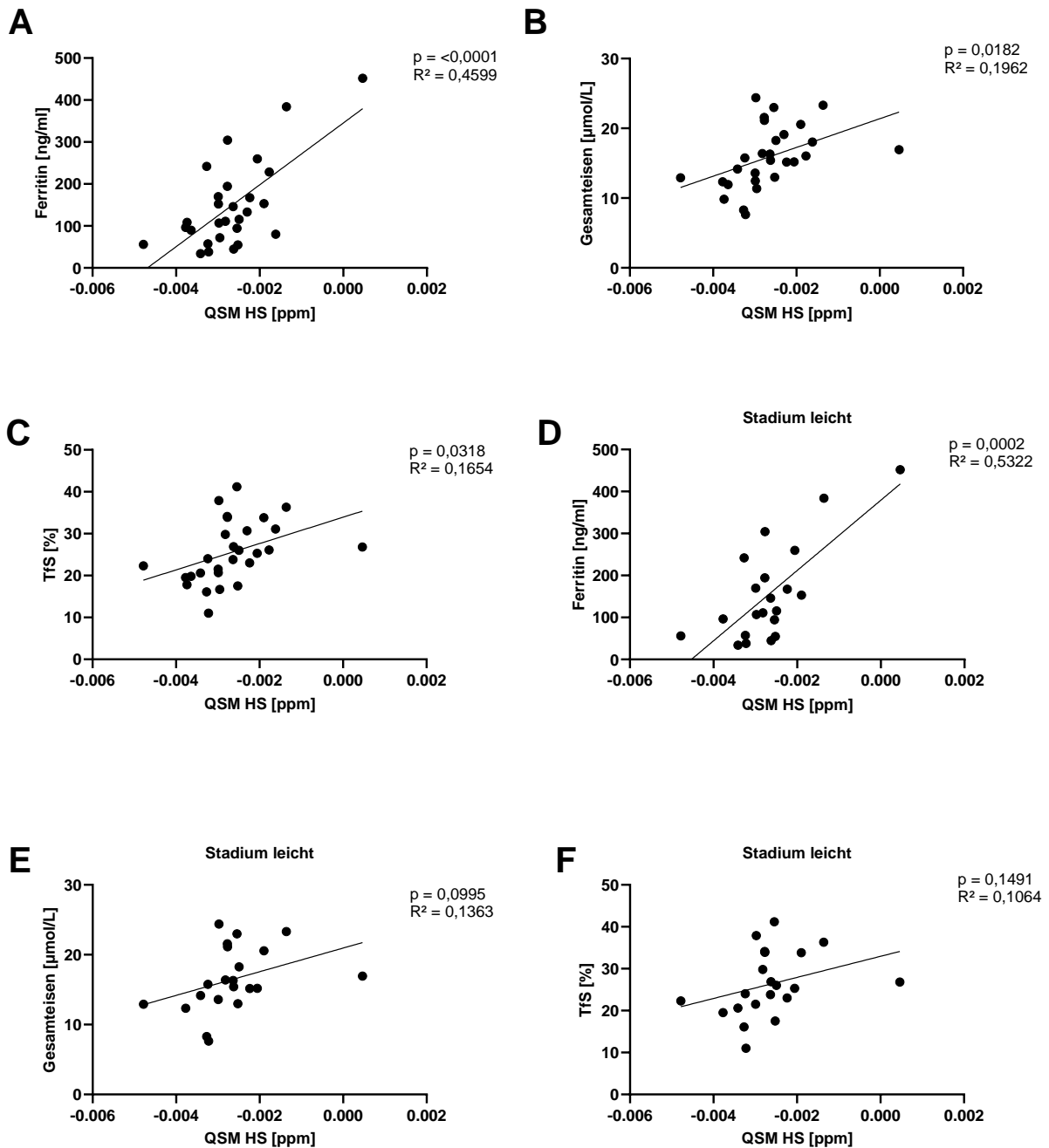


Abbildung 8: Darstellung der ROI des HS mit hellblauer Farbe in der QSM-Messung in der Sagittal- (oben) und Frontalebene (unten).

Um eine einfache Einteilung zu treffen, wurde die Kohorte nach der Schwere der Erkrankung in „leicht“ ($H\&Y < 2,5$; $n = 21$; 75 %) und „fortgeschritten“ ($H\&Y \geq 2,5$ $n = 7$; 25 %, vgl. Tabelle 5) eingeteilt (vgl. Kapitel 2.3.4). Dies wurde als Kriterium mit einbezogen.

Die QSM-Werte des HS werden mit den Markern des Eisen- und Entzündungsstatus korreliert und auch auf Unterschiede hinsichtlich des Krankheitsstadiums untersucht (vgl. Abbildung 9). Eine hohe Eiseneinlagerung im HS, gemessen mittels QSM, korreliert signifikant positiv mit höheren Ferritin-, Gesamteisen- und TfS-Werten im Serum (vgl. Abbildung 9 A, B, C). Wenn nach dem H&Y-Stadium differenziert wird, dann korrelieren die HS-QSM-Werte im leichten Stadium nur mit den Serum-Ferritin-Werten signifikant. Je höher die HS-QSM-Werte der Patienten mit PS im leichten Stadium, desto höher sind die Ferritin-Werte im Serum (vgl. 9 D). Das Serum-Gesamteisen und die Serum-TfS korrelieren nicht signifikant mit den HS-QSM-Werten (vgl. 9 E, F). Im fortgeschrittenen Stadium korrelieren die Ferritin-Werte im Serum nicht

signifikant mit den QSM-Werten des HS (vgl. 9 G). Höhere Gesamteisen- und TfS-Werte korrelieren jedoch signifikant mit höheren Eisenwerten im HS bei Patienten im fortgeschrittenen Stadium (vgl. 9 H, I).



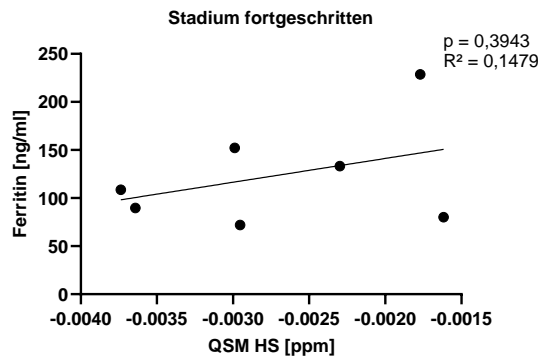
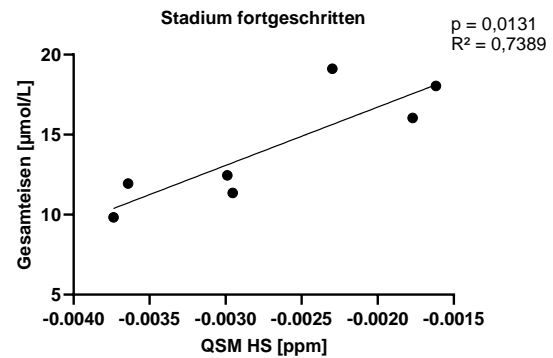
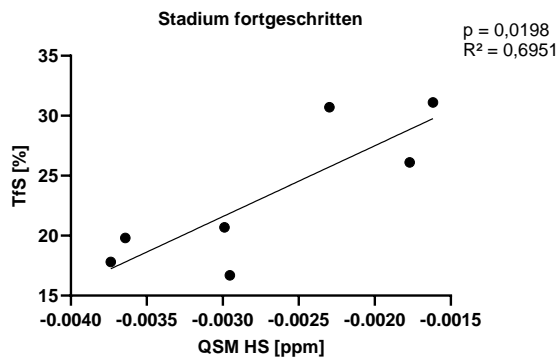
G**H****I**

Abbildung 9: Zusammenhänge zwischen den HS-QSM-Werten und diversen Eisenmarkern im Serum aufgeteilt in die Stadien leicht und fortgeschritten.

Dargestellt sind die Serum-Eisenparameter Ferritin in ng/ml, Gesamt-eisen in µmol/L und TfS in % gegenüber den QSM-Werten des HS in ppm (vgl. Abbildung 9 A, B, C). Weiter differenziert wurde anhand der H&Y-Klassifizierung zwischen den Stadien leicht (< 2,5 vgl. Abbildung 9 D, E, F) und fortgeschritten (≥ 2,5 vgl. Abbildung 9, H, I). Die Prüfung auf Signifikanz erfolgte in allen Fällen mit Hilfe der linearen Regressionsanalyse.

Nachdem für den HS interessante Korrelationen mit dem peripheren Eisenstatus nachgewiesen werden konnten, wurde dies, wie oben bereits erwähnt, auch für die weiteren ROIs überprüft. Es wurden keine weiteren signifikanten Korrelationen zwischen den QSM-Werten der untersuchten ROIs und den Stadien Unterteilungen leicht/ fortgeschritten gefunden.

3.5 GP

In diesem Abschnitt wird die ROI des GP näher beleuchtet. Zunächst erfolgt ein Überblick wie die ROI GP segmentiert wurde. Dazu soll beispielhaft die Abbildung 10 dienen.

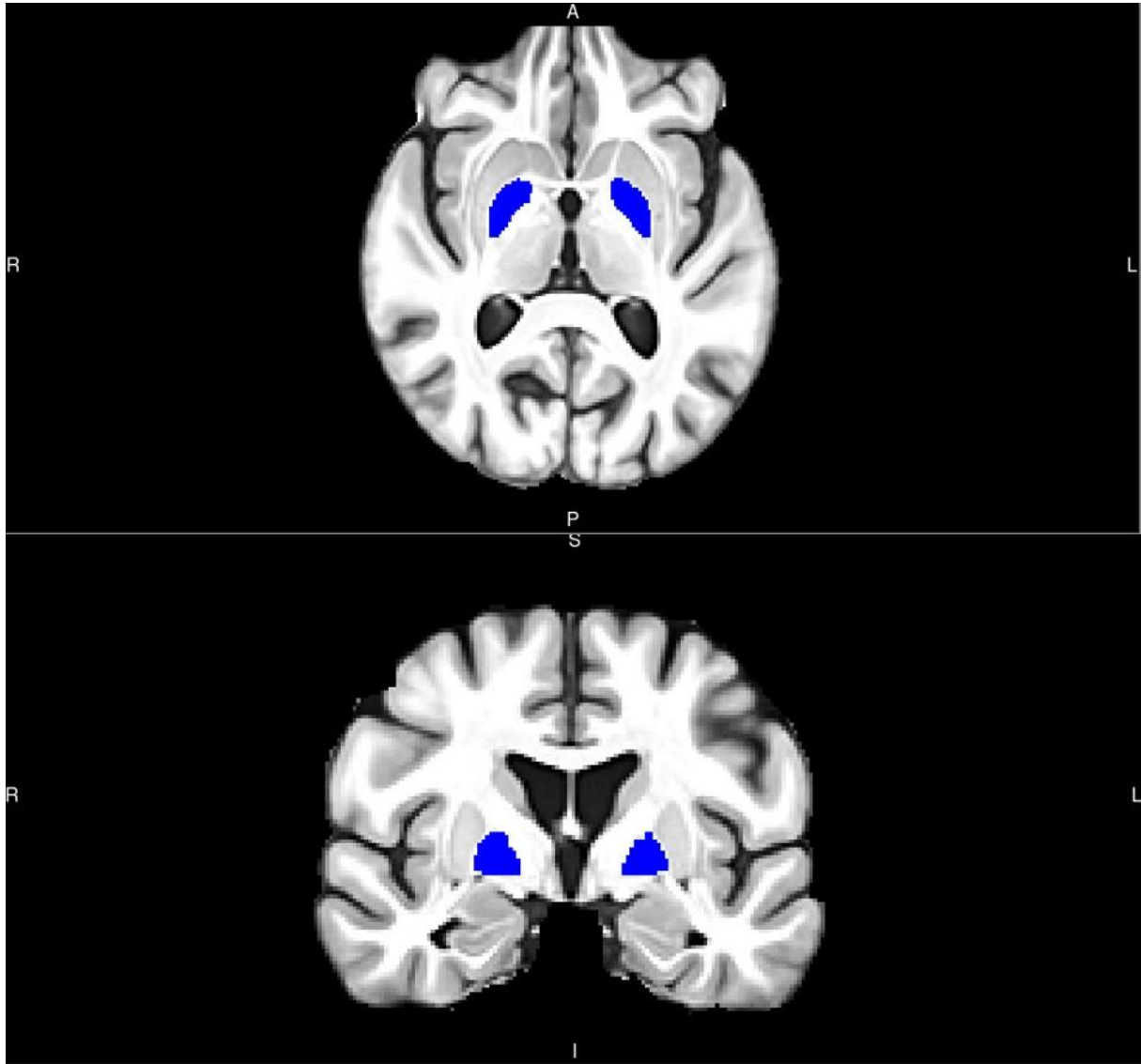


Abbildung 10: Darstellung der ROI des GP mit dunkelblauer Farbe in der QSM-Messung in der Transversal- (oben) und Frontalebene (unten).

Neben dem bereits erwähnten Kriterium des Schweregrades der Erkrankung (nach H&Y-Stadium) ist es wahrscheinlich, dass auch zeitliche Kriterien wie die Krankheitsdauer einen Einfluss auf den zerebralen Eisenstatus haben können (vgl. Kapitel 1.1.2). Diese Assoziation des Eisenstatus mit der Krankheitsdauer konnte in der vorliegenden Arbeit nur für den GP nachgewiesen werden. Die anderen ROIS zeigten keinen Zusammenhang mit der Krankheitsdauer.

Höhere Ferritin-Werte im Serum korrelieren signifikant mit niedriger Eisenablagerung, also niedrigeren QSM-Werten, im rechten GP (vgl. Abbildung 11 A). Diese korrelieren jedoch nicht signifikant mit den QSM-Werten des linken GP (vgl. Abbildung 11 B). Andere Eisen- und

Entzündungsparameter erreichen kein Signifikanzniveau. Weiterhin ist auffällig, dass die Subgruppen unterschiedlicher Krankheitsdauer im GP signifikant unterschiedliche QSM-Werte aufweisen (vgl. Abbildung 11 C). Eine Krankheitsdauer unter einem Jahr ist mit einer höheren Eisenablagerung im GP assoziiert. Eine Dauer über 1 Jahr ist mit einer signifikant niedrigeren Eisenablagerung im GP assoziiert (Krankheitsdauer > 1 Jahr: $n = 21$; 75 %; Krankheitsdauer < 1 Jahr: $n = 7$; 25 %; vgl. Tabelle 5).

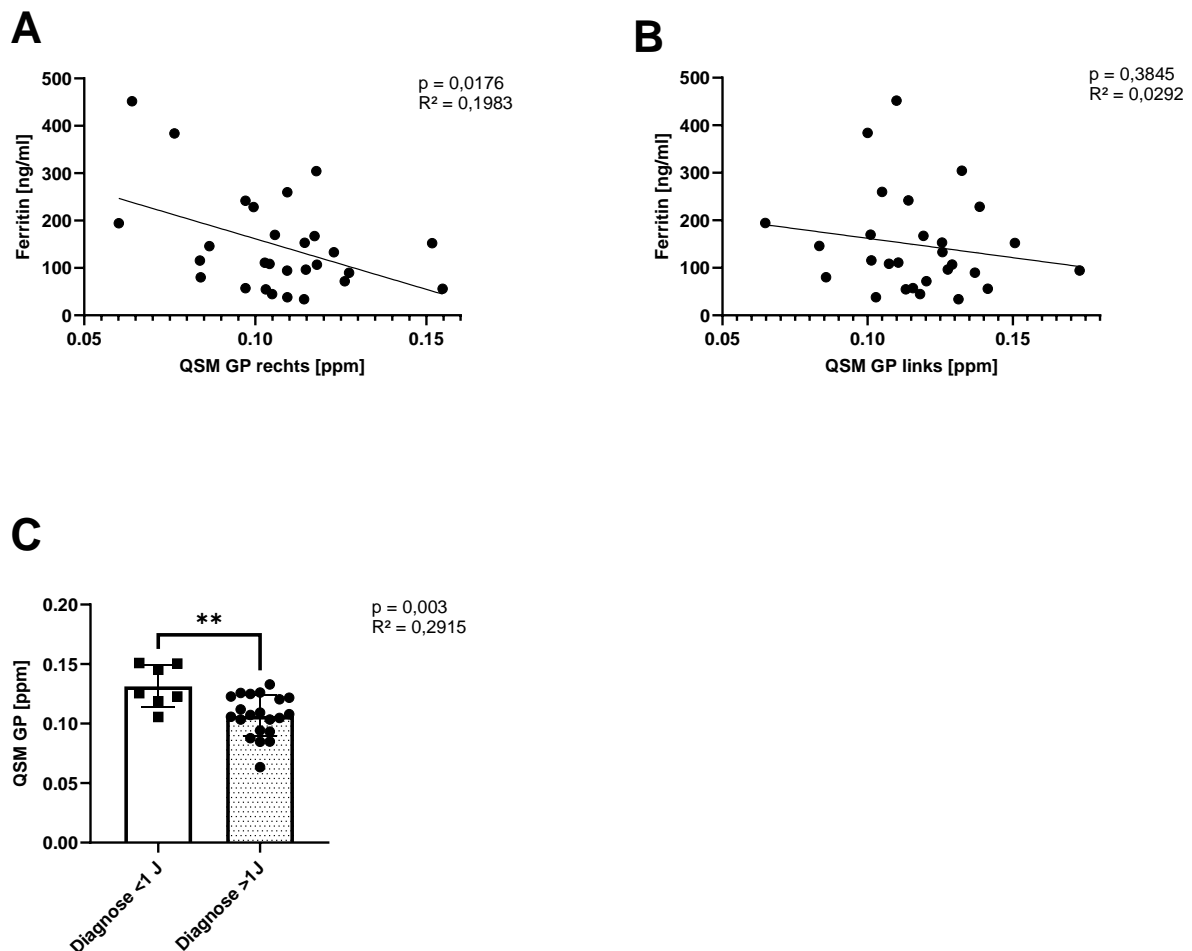


Abbildung 11: Korrelation der QSM-Werte des rechten und linken GP mit den Ferritin-Werten und Darstellung der Abhängigkeit der QSM-GP-Werte von der Krankheitsdauer.

Dargestellt sind die individuellen QSM-Werte des rechten sowie linken GP in ppm gegenüber den Serum-Ferritin-Werten in ng/ml mit Hilfe der linearen Regressionsanalyse (vgl. Abbildung 11 A, B). Abbildung 11 C zeigt die QSM-Werte des GP, unterteilt in die Subgruppen mit mehr als einem Jahr Krankheitsdauer und mit weniger als einem Jahr Krankheitsdauer. Die Signifikanz wurde mit dem ungepaarten t-Test ermittelt.

In den letzten Abschnitten wurde auf die Zusammenhänge zwischen dem peripheren Eisenstoffwechsel und der in der QSM gemessenen Eisenablagerung im HS und GP

eingegangen. Wie oben bereits erwähnt fanden sich auch Auffälligkeiten in Bezug auf die Amyg.

3.6 Amyg.

Im nächsten Schritt wird die ROI der Amyg. näher beleuchtet. Zunächst erfolgt die Darstellung der Bilder der Segmentierung der ROI Amyg. (vgl. Abbildung 12).

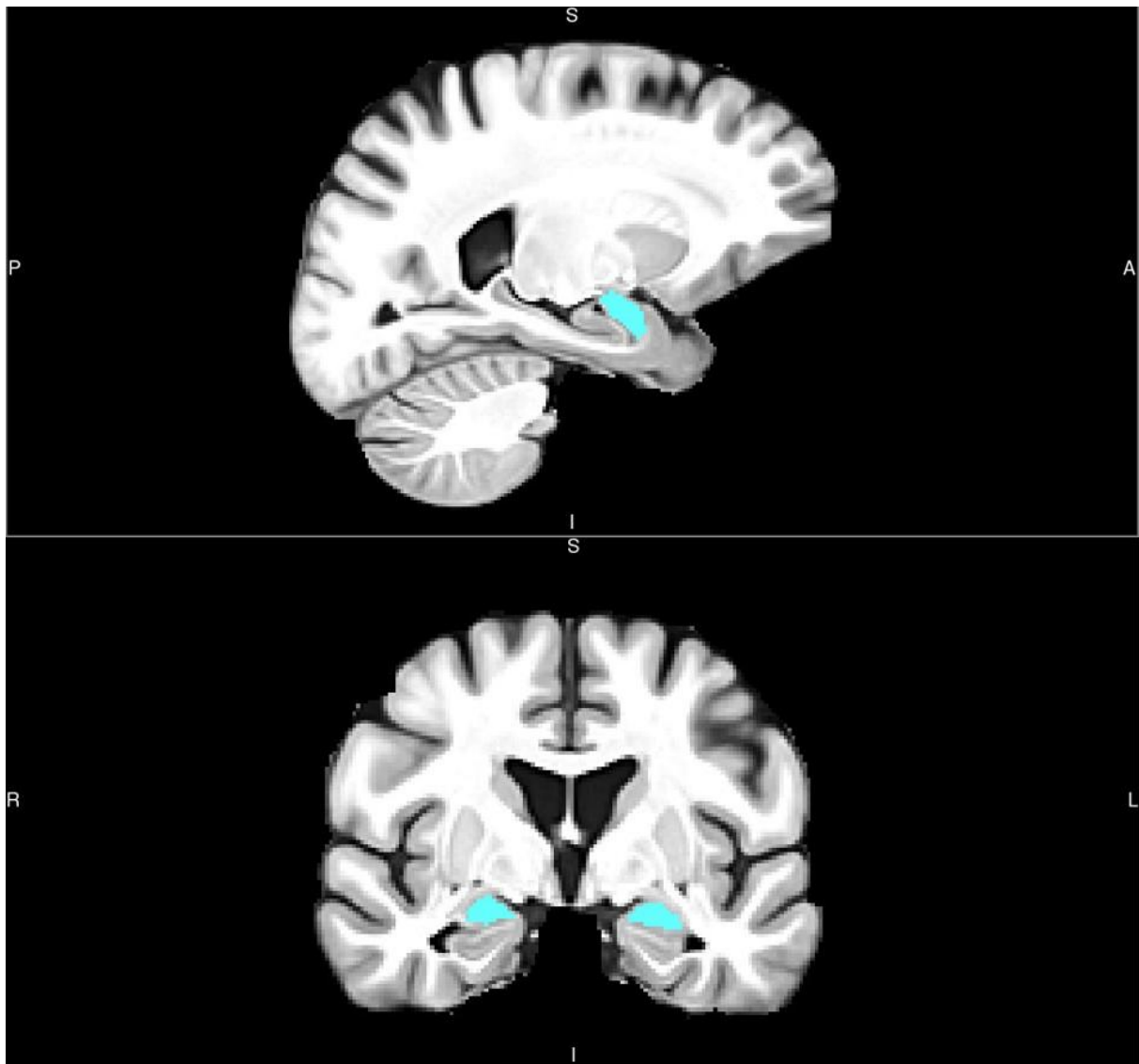
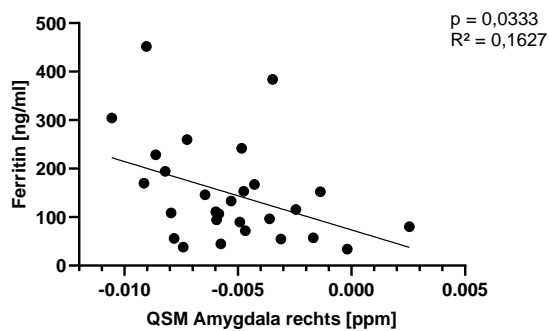
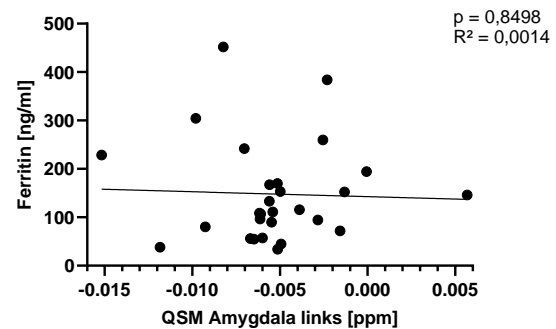
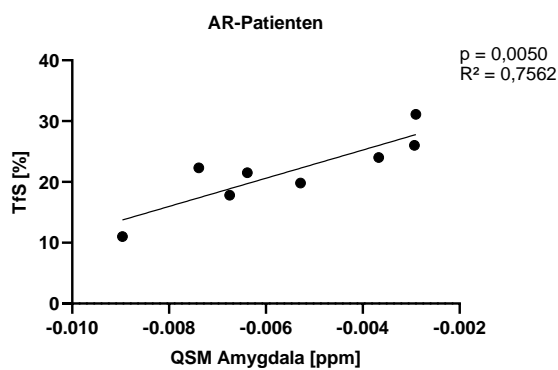
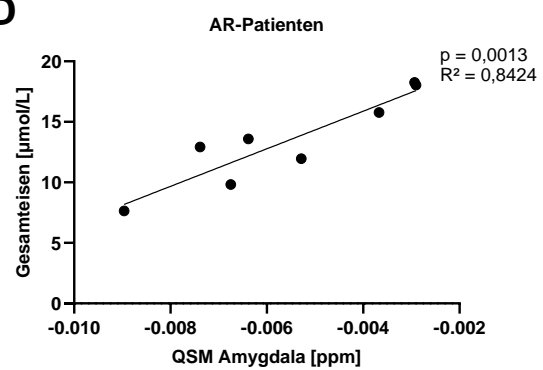


Abbildung 12: Darstellung der ROI der Amyg. mit türkiser Farbe in der QSM-Messung in der Sagittal- (oben) und Frontalebene (unten).

Es werden ebenfalls Zusammenhänge der Amyg. mit den peripheren Eisenmarkern in der Gesamtkohorte und in der Untergruppe der AR-Patienten beobachtet. Weniger Eisenablagerung in der rechten Amyg., d.h. niedrigere QSM-Werte, korrelieren mit hohen Ferritin-Werten im Serum (vgl. Abbildung 13 A). Jedoch findet sich keine Signifikanz mit den QSM-Werten der linken Amyg. (vgl. Abbildung 13 B). Es ergibt sich das gleiche Bild wie bereits zuvor im GP beschrieben.

Auf Unterschiede zwischen den Subgruppen TD- und AR-Patienten wurde schon in den Kapitel 3.2 und 3.3 eingegangen.

Ergänzend werden die Korrelationen des Eisenstoffwechsels mit den QSM-Werten der Amyg. in den Subgruppen dargestellt (vgl. Abbildung 13). Im Gegensatz zur Unterteilung der Gesamtkohorte in linke und rechte Amyg. zeigt die Unterteilung nach den Subtypen AR- und TD-Patienten keine signifikanten Unterschiede im Serum-Ferritin. Höhere TfS- und Gesamteisen-Werte im Serum korrelieren mit höherer Eisenablagerung in der Amyg. in der AR-Patientengruppe (vgl. Abbildung 13 C, D), jedoch nicht in der TD-Patientengruppe (vgl. Abbildung 13 E, F).

A**B****C****D**

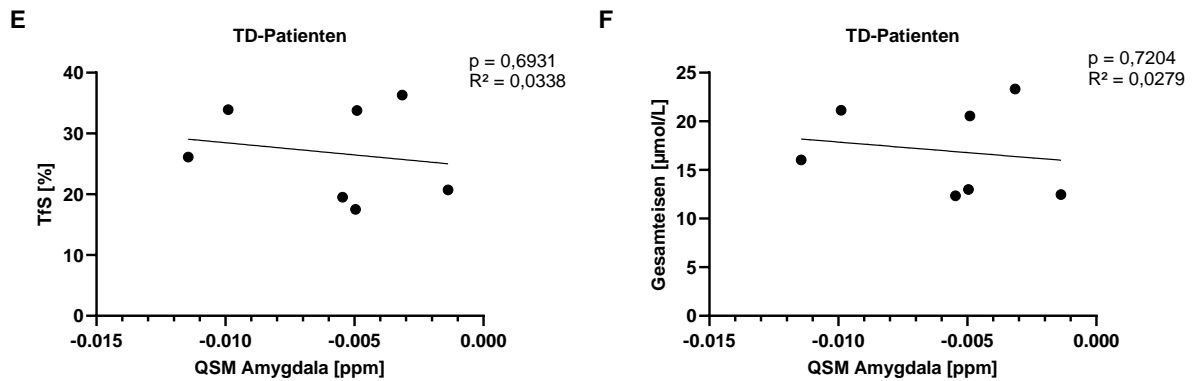


Abbildung 13: Korrelationen der QSM-Werte der Amyg. mit verschiedenen Eisenmarkern im Serum und in den Subgruppen der AR- und TD-Patienten.

Gezeigt werden die individuellen QSM-Werte der Amyg. in ppm jeweils der rechten und linken Seite in ppm gegenüber den Ferritin-Werten im Serum in ng/ml (vgl. 13 A, B). Weiter spezifiziert nach den Untergruppen: AR-Patienten (TfS in % und Gesamteisen in $\mu\text{mol/L}$ gegenüber den QSM-Amyg.-Werten in ppm, vgl. Abbildung 13 C, D) und TD-Patienten (TfS in % und Gesamteisen in $\mu\text{mol/L}$ gegenüber den QSM-Amyg.-Werten in ppm, vgl. Abbildung. 13 E, F). Diese Tests wurden jeweils mit Hilfe der linearen Regressionsanalyse durchgeführt.

In den vorangegangenen Abschnitten wurden die Zusammenhänge zwischen der in der QSM nachgewiesenen Eisenablagerung in den Bereichen HS, GP und Amyg. mit peripheren Eisenmarkern aufgezeigt. Anschließend wurden die Assoziationen der ROIs mit peripheren Entzündungsprozessen untersucht. Wie eingangs erwähnt, wurden in dieser Arbeit die folgenden Entzündungsmarker untersucht, welche ebenfalls in der Pathogenese des PS diskutiert werden: NO, CRP, IL-6, -10, -17 und Interferon- γ . Die IL sowie Interferon- γ wurden in den Serumproben im ELISA nicht in ausreichend hohen Konzentrationen nachgewiesen, so dass diese Daten nicht dargestellt werden.

Nachfolgend werden nun die Korrelationen mit NO behandelt, da nur NO (neben CRP) von den hier ausgewählten Entzündungsmarkern in messbaren Mengen im Serum vorlag. Die Untersuchung auf einen Zusammenhang zwischen den CRP-Werten und den untersuchten ROIs ergab keine signifikante Korrelation.

Es erfolgte die Beschränkung auf die Regionen SN und NC, da sich hier signifikante Korrelationen fanden. Für die übrigen ROIs ergaben sich ebenfalls keine signifikanten Korrelationen.

3.7 SNr und SNc

Wie in dem Kapitel 1.6.1 erläutert wurde stellt die SN eine der wichtigsten Regionen innerhalb der Pathogenese des PS dar. Die ROI der SN mit seinen Subregionen SNr und SNc wird zunächst zur Orientierung beispielhaft abgebildet (vgl. Abbildung 14).

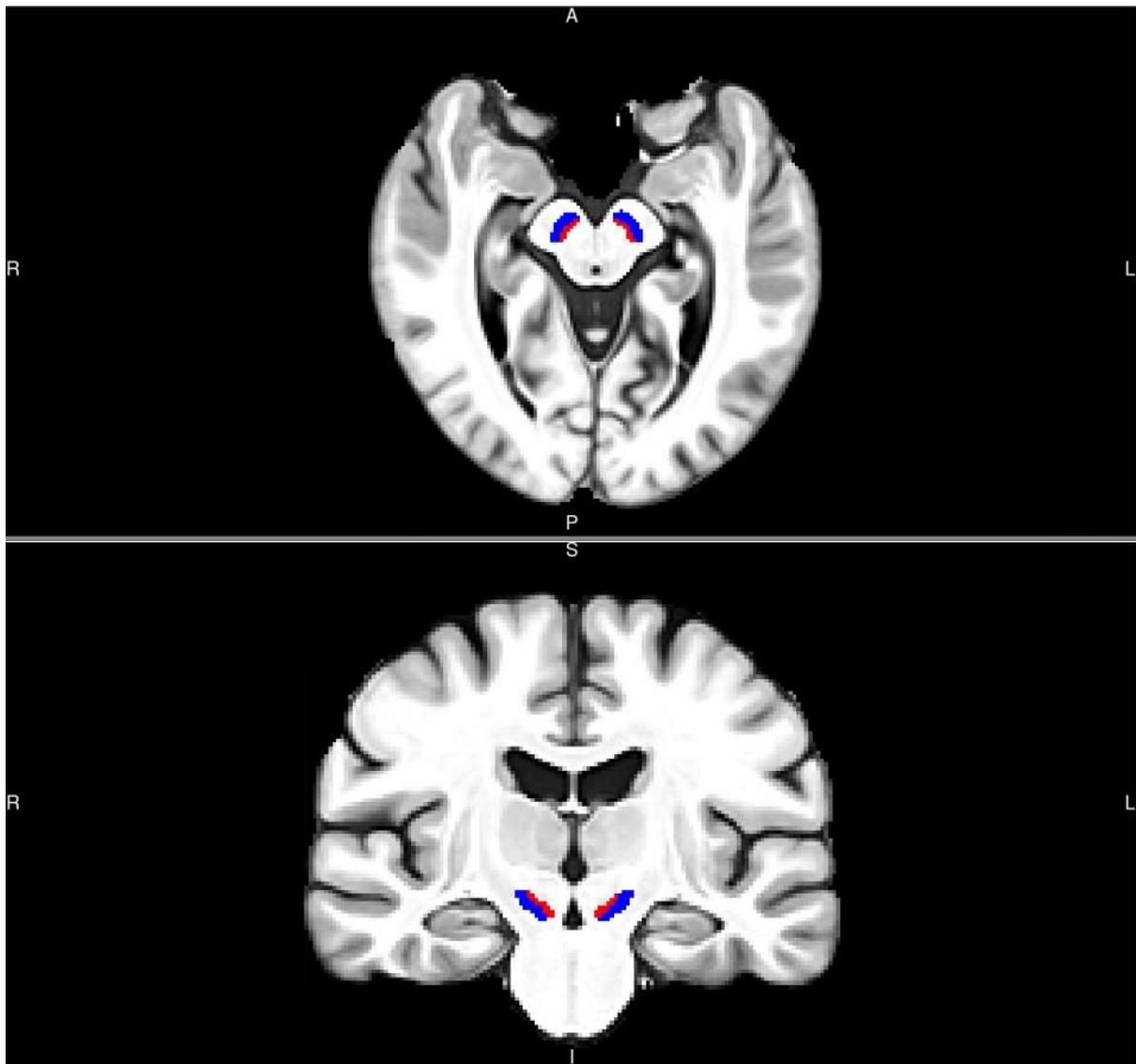


Abbildung 14: Darstellung der ROI SNc in roter Farbe und SNr in blauer Farbe in der QSM-Messung in der Transversal- (oben) und Frontalebene (unten).

Die QSM-Werte der SN werden mit den vorgestellten Eisen- und Entzündungsmarkern korreliert, wobei sich nur die Assoziationen mit den Serum-NO-Werten als signifikant erweisen (vgl. Abbildung 15 A, B). Für die anderen Marker kann keine Signifikanz nachgewiesen werden.

Geringere Eisenablagerung in der SNr, d.h. weniger intensive Signale in der QSM, korrelieren signifikant mit höheren NO-Werten im Serum (vgl. Abbildung 15 A). Dies trifft auch auf die SNc zu (vgl. Abbildung 15 B), wobei die Signifikanz bei der SNc stärker ausgeprägt ist.

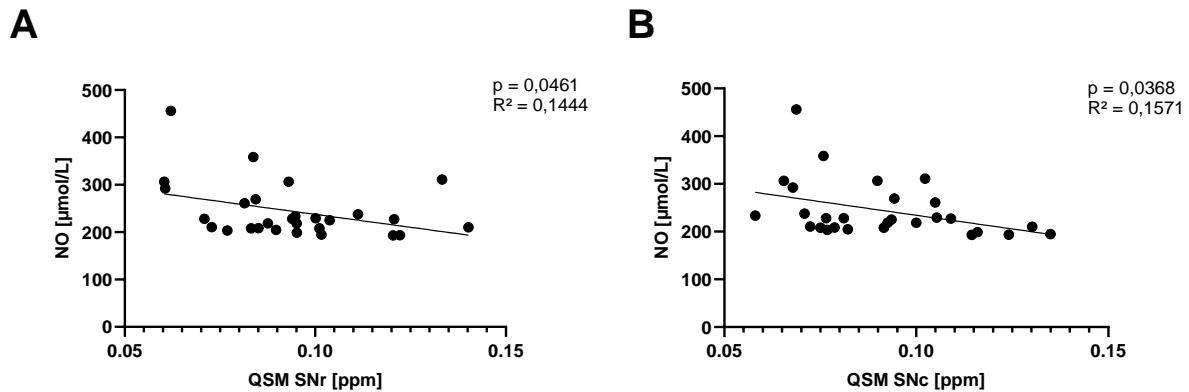


Abbildung 15: Korrelationen der QSM-Werte der SNr und SNc mit den NO-Werten im Serum.

Dargestellt sind die individuellen QSM-Werte der SNr (vgl. Abbildung 15 A) und SNc (vgl. Abbildung 15 B) in ppm gegenüber den NO-Werten im Serum in $\mu\text{mol/L}$. Auf Signifikanz wurde mit Hilfe der linearen Regressionsanalyse geprüft.

Es wurden Zusammenhänge zwischen dem peripheren Entzündungsstatus und den Subregionen SNc und SNr beobachtet. Dabei wurde die SN nicht nur in ihren einzelnen Subregionen, sondern auch als Ganzes untersucht.

Im Gegensatz zu den zuvor behandelten ROIs konnten keine signifikanten Korrelationen mit dem Krankheitssubtyp festgestellt. Stattdessen werden in den folgenden Abschnitten (siehe Kapitel 3.8 und 3.9) Unterschiede zwischen den Seiten (links und rechts) der gesamten SN dargelegt.

3.8 SN

Geringere Eisenablagerung in der SN der rechten Seite, d.h. weniger intensive Signale in der QSM, korrelieren ebenfalls signifikant mit höheren NO-Werten im Serum (vgl. Abbildung 16 A). Die Korrelation der NO-Werte mit der linken SN stellt sich als nicht signifikant heraus (vgl. Abbildung 16 B). Auch die QSM-Werte der gesamten SN zeigen keine signifikante Korrelation mit den NO-Werten (vgl. Abbildung 16 C).

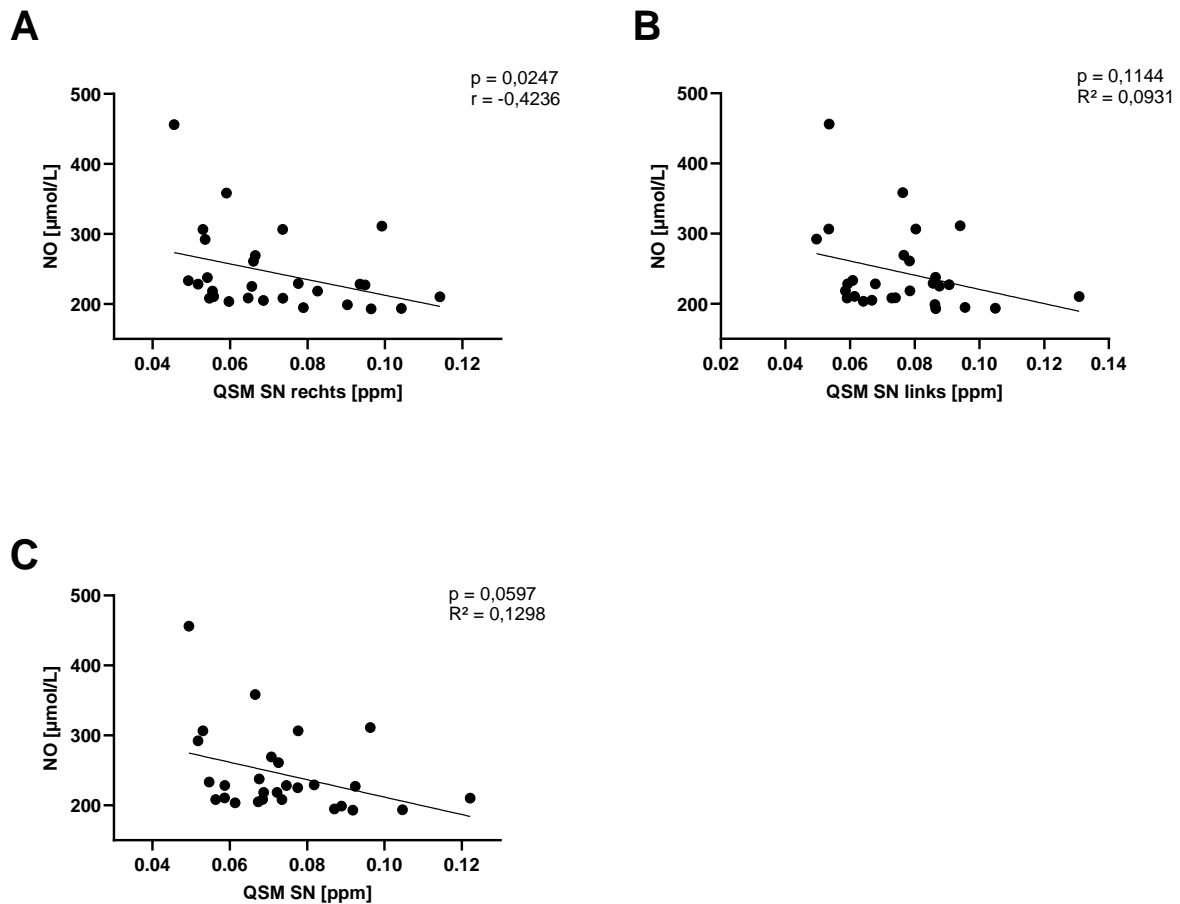


Abbildung 16: Korrelation der NO-Werte mit den QSM-Werten der SN der rechten und linken Seite sowie der gesamten SN.

Dargestellt sind die QSM-Werte der SN der rechten Seite (vgl. Abbildung 16 A) und der linken Seite (vgl. Abbildung 16 B) sowie der gesamten SN in ppm gegenüber den NO-Werten im Serum in $\mu\text{mol/L}$. Die Prüfung der Signifikanz erfolgte mit Hilfe der linearen Regressionsanalyse.

Die möglichen Assoziationen zwischen der zentralen Eisenspeicherung und den peripheren Serummarkern wurden in den bisherigen Ausführungen abgebildet. In der vorliegenden Arbeit wurde jedoch auch auf weitere mögliche Einflussfaktoren aus der Anamnese eingegangen (vgl. Tabelle 1), wie z.B. den Einfluss der Medikation in Form der LEDD. Alle aufgeführten ROIs wurden auf Zusammenhänge mit der LEDD untersucht. Es erfolgte die Beschränkung auf die signifikanten Ergebnisse. Im Nachfolgenden wird daher der NC behandelt.

3.9 NC

Der Nucleus Caudatus wird als bedeutender Funktionsbereich der Basalganglien in den aktuellen Untersuchungen berücksichtigt. Die dargestellten Bilder sollen die Lage und Segmentierung der ROI des NC beispielhaft verdeutlichen (vgl. Abbildung 17).

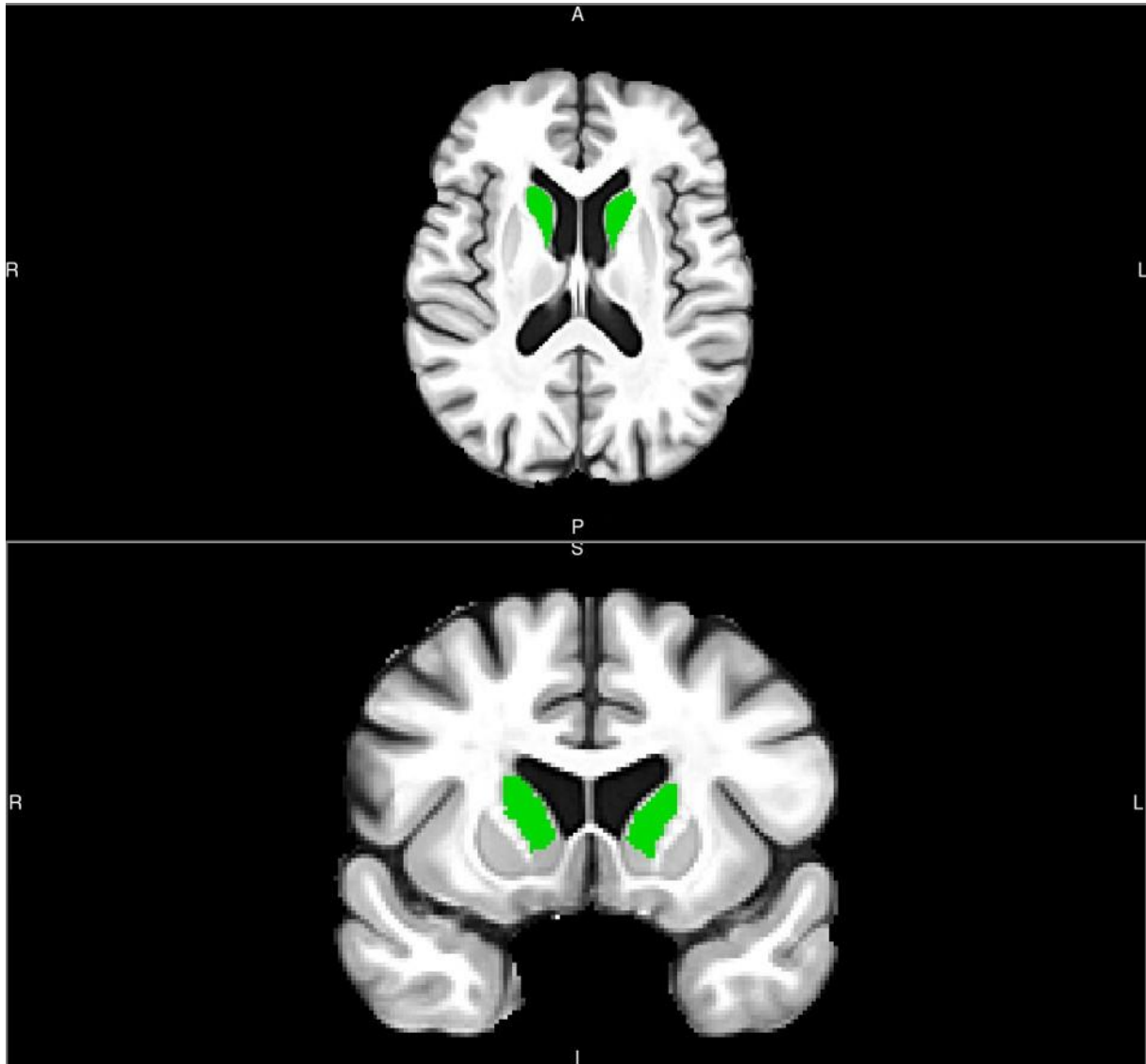


Abbildung 17: Darstellung der ROI des NC mit grüner Farbe in der QSM-Messung in der Horizontal- (oben) und in der Frontalebene (unten).

Es zeigt sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen der LEDD und Eisenablagerung im NC (vgl. Abbildung 18). Das Kriterium der Seitendominanz in der Klinik der Patienten mit PS wird in diesem Fall berücksichtigt, da die Medikation großen Einfluss auf das klinische Bild der Patienten hat (Seitendominanz links; $n = 14$; 50 %; Seitendominanz rechts; $n = 13$; 46,5 %; vgl. Tabelle 5). Geringere Eisenablagerung im kontralateralen NC korreliert signifikant mit höheren errechneten LEDD (vgl. Abbildung 18 A). Als kontralateral wird definiert, dass bei den Patienten mit einer rechtsdominanten Klinik die QSM-Werte des linken NC und bei den

Patienten mit einer linksdominanten Klinik die QSM-Werte des rechten NC miteingeschlossen werden.

Außerdem kann eine signifikante Korrelation für die QSM-Werte des rechten NC mit linker Seitendominanz gezeigt werden. Weniger Eisenablagerung im rechten NC korreliert signifikant mit einer höheren LEDD bei Patienten mit einer Klinik, die linksdominant ist (vgl. Abbildung 18 B). Bei den Patienten mit rechter Seitendominanz des linken NC zeigt sich keine Signifikanz (vgl. Abbildung 18 C).

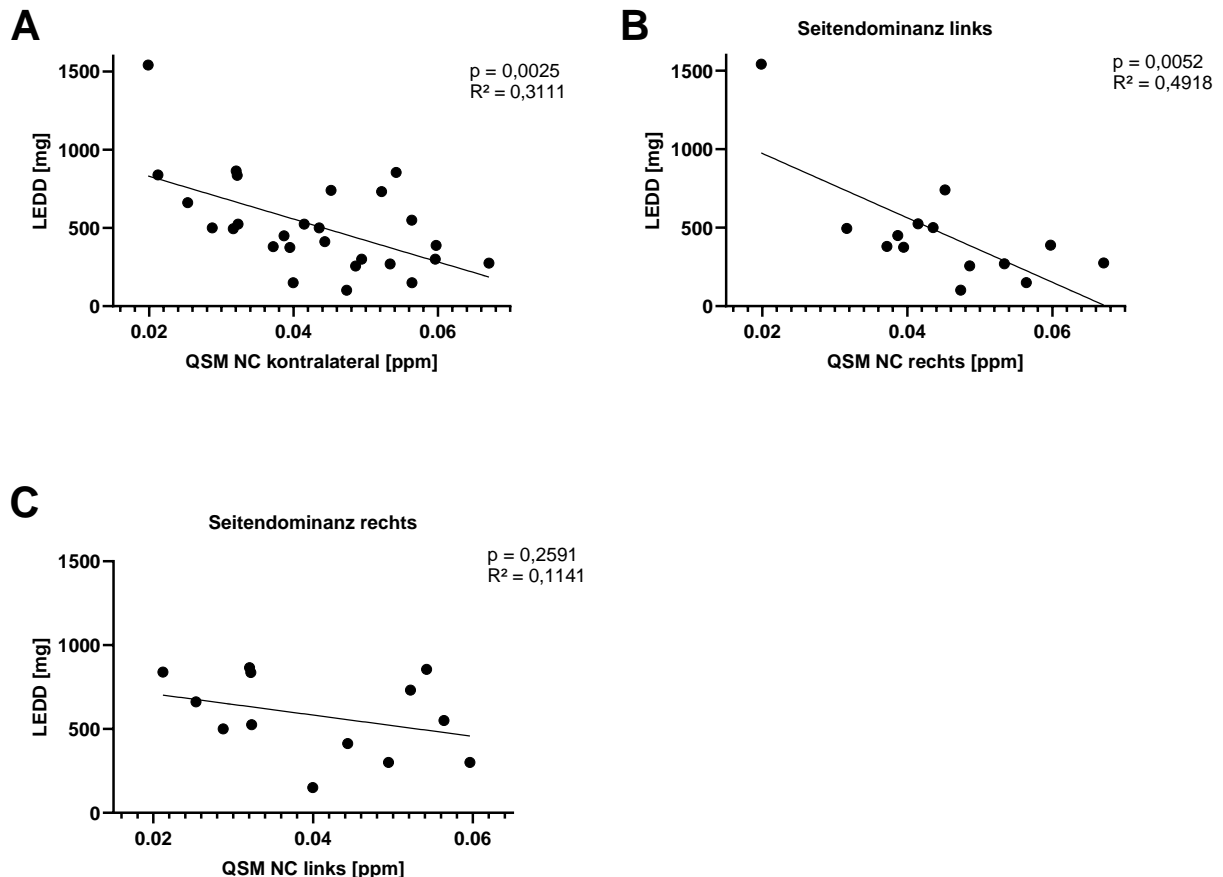


Abbildung 18: Korrelationen der QSM-Werten des NC mit den LEDD.

Dargestellt sind die QSM-Werte des kontralateralen NC in ppm gegenüber der LEDD in mg (vgl. Abbildung 18 A). Außerdem die QSM-Werte des rechten NC in ppm korreliert mit der LEDD in mg bei Patienten mit linksseitiger Dominanz (vgl. Abbildung 18 B) sowie die des linken NC in ppm bei Patienten mit rechtsseitiger Dominanz ebenfalls korreliert mit der LEDD in mg (vgl. Abbildung 18 C). Die Signifikanz wurde jeweils mittels linearer Regressionsanalyse geprüft.

Die letzte sekundäre Fragestellung war, ob es einen Zusammenhang zwischen den Eisen- und Entzündungsparametern im Serum und den klinischen motorischen Bewertungsskalen

gibt. Die untersuchten Bewertungsskalen das H&Y-Stadium und der UPDRS-3 werden daher im Folgenden mit den genannten Eisen- und Entzündungsmarkern korreliert.

Die anderen Marker werden nicht dargestellt, da sie keine signifikanten Korrelationen mit den Progressionsmarkern aufweisen.

3.10 Korrelationen der klinischen Serummarker und motorischen Progressionsmarker

In diesem Abschnitt werden die Zusammenhänge zwischen dem Hepcidin- sowie Ferritin-Spiegel im Serum und motorischen Progressionsmarkern bei dem PS untersucht (vgl. Abbildung 19). Erhöhte Hepcidin-Werte im Serum korrelieren signifikant mit höheren Ferritin-Werten im Serum, was sich durch die gemeinsame Regulation des Eisenhaushalts und -speichers erklären lässt (vgl. Abbildung 19 A). Ebenso zeigen höhere Serum-Hepcidin-Werte eine signifikante Korrelation mit einem fortgeschritteneren H&Y-Stadium (vgl. Abbildung 19 B). Höhere Hepcidin-Werte korrelieren mit höheren UPDRS-3-Werten, wobei diese Signifikanz hier ausgeprägter ist (vgl. Abbildung 19 C). Höhere Ferritin-Werte im Serum korrelieren ebenfalls signifikant mit höheren UPDRS-3-Werten (vgl. Abbildung 19 D).

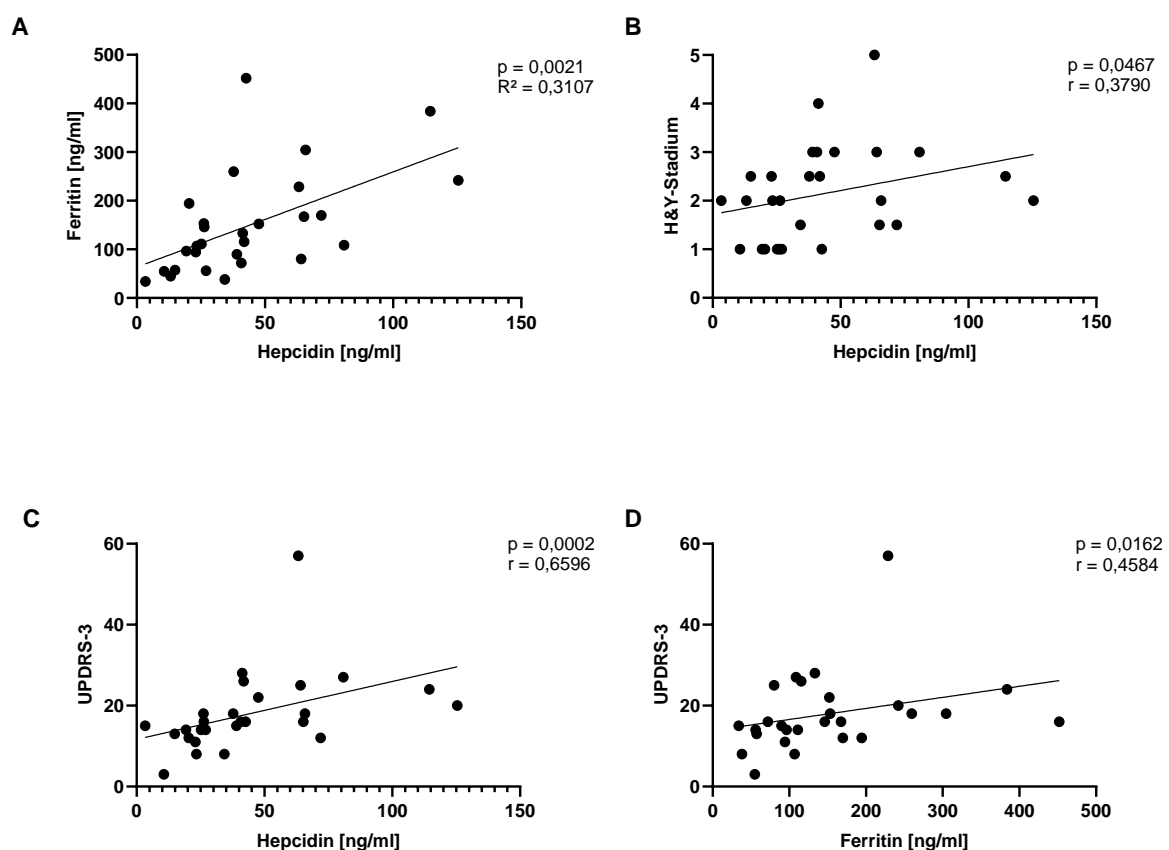


Abbildung 19: Korrelationen der klinischen Serummarker und motorischen Progressionsmarker.

Dargestellt sind die Korrelation der Ferritin-Werte im Serum in ng/ml gegenüber den Hepcidin-Werten im Serum in ng/ml mit Hilfe der linearen Regression (vgl. Abbildung 19 A). Abbildung

19 B zeigt die Serum-Hepcidin-Werte in ng/ml gegenüber dem H&Y-Stadium. Abbildung 19 C und D zeigen sowohl Hepcidin-Werte in ng/ml als auch Ferritin-Werte in ng/ml gegenüber den UPDRS-3-Werten. Die Korrelationen der Abbildung 19 B, C und D wurden mit Hilfe der Rangkorrelation nach Spearman geprüft.

4 DISKUSSION

4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

Das Ziel dieser Studie war die Analyse der Rolle eines abnormen Eisenstoffwechsels beim PS. Dazu wurden

- (1) die QSM-Werte von Patienten mit PS und gK,
- (2) QSM-Werte und periphere Daten des Eisenstoffwechsels aus den Serumparametern der verschiedenen klinischen PS-Subtypen,
- (3) die QSM-Werte verschiedener zerebraler ROIs mit Eisen- und Entzündungsmarkern im Serum und
- (4) periphere Eisenmarker im Serum mit klinischen Progressionsmarkern verglichen.

Die Unterschiede in dieser Kohorte aus Patienten mit PS und gK bestanden in den ROIs des NC und der Amyg. ($p = 0,015$; $p = 0,045$). Signifikante Unterschiede zwischen den PS-Subtypen ergaben sich zum einen im NR ($p = 0,011$) und zum anderen im Serum-Ferritin ($p = 0,03$). Weiterhin wurden verschiedene Korrelationen zwischen den QSM-Werten (HS, GP, Amyg., sowie SN) und verschiedenen Eisen- und Entzündungsmarkern gefunden ($p = < 0001$; $0,018$; $0,033$; $0,025$). Auf diese Befunde wird im Folgenden näher eingegangen.

4.2 Unterschiede in der magnetischen Suszeptibilität (QSM-Werte) bei Patienten mit PS und gK

Im Gegensatz zu den meisten anderen aktuellen Studien zu dieser Thematik bestanden in der vorliegenden Kohorte bezüglich der QSM-Messwerte nur wenige Unterschiede zwischen Patienten mit PS und gK. Laut einer aktuellen Metaanalyse berichten über 90 % der eingeschlossenen Veröffentlichungen (30 von 33) über eine erhöhte magnetische Suszeptibilität in der SN und ihren Subregionen (SNc und SNr) bei Patienten mit PS (Ravanfar et al. 2021). Die Ergebnisse dieser Metastudie und die allgemein akzeptierte Hypothese, dass eine erhöhte Eisenlast in der SN die PS-Pathologie auslöst, stehen im Widerspruch zu den vergleichbaren QSM-Werten bei Patienten mit PS und gK in der vorliegenden Studie.

Diese widersprüchlichen Ergebnisse können auf verschiedene Ursachen zurückgeführt werden. Es sei darauf hingewiesen, dass diese Widersprüche möglicherweise auf Unterschiede in der Interrater-Reliabilität zurückzuführen sind. In der vorliegenden Arbeit wurde darauf geachtet, dass die Daten immer von derselben Person bearbeitet wurden. In jeder Studie werden die Daten von verschiedenen Experten bearbeitet, und obwohl die Segmentierungsmethoden vergleichbar sind, könnte dies als ein möglicher Einflussfaktor betrachtet werden.

QSM ist vermutlich sensitiver als die bisherigen Methoden zur Darstellung von Eisen im ZNS (vgl. Kapitel 1.5). Es könnte sein, dass dadurch mehr physiologische Eisenablagerungen bei gK gesehen werden und Unterschiede maskiert werden.

Da die Ergebnisse teilweise nur knapp nicht signifikant waren, ist es möglich, dass eine höhere Teilnehmerzahl die statistische Signifikanzgrenze erreicht hätte. Dieser mögliche Faktor kann jedoch dadurch entkräftet werden, dass sich die Teilnehmerzahl der meisten gesichteten Arbeiten in einem ähnlichen Rahmen wie die vorliegende Arbeit bewegt.

Andere Arbeiten führten eine geringe Probandenanzahl als mögliche Ursache für fehlende Suszeptibilitätsunterschiede an. Bei diesen Arbeiten kam jedoch noch eine geringe Krankheitsdauer (1–2 Jahre) hinzu (Shin et al. 2018; Dashtipour et al. 2015). In der vorliegenden Arbeit hatte die Krankheitsdauer auf das Analyseergebnis vermutlich keinen verzerrenden Effekt, da die inkludierten Patienten mit PS durchschnittlich eine Krankheitsdauer von 6 Jahren aufwiesen. Bei einer Krankheitsdauer von ca. 6 Jahren konnten andere Arbeiten Unterschiede in der QSM-Auswertung zwischen Patienten mit PS und gK nachweisen (Langkammer et al. 2016; Shahmaei et al. 2019). Ein weiterer möglicher Einflussfaktor auf die vorliegenden Ergebnisse ist die Medikation. In einer kürzlich veröffentlichten Studie an Patienten mit PS und einer sehr kurzen Krankheitsdauer (0,2 Jahre \pm 1 Jahr) wurde eine signifikante Abnahme der QSM-Werte in der SNc, dem GP und dem NC nachgewiesen. Laut den Autoren könnte die nigrale Eisenakkumulation beim PS mit der Antiparkinson-Medikation zusammenhängen, da die verminderten QSM-Werte bei therapienaiven Patienten beobachtet wurden. Die behandelten Patienten mit längerer Krankheitsdauer (5,9 Jahre \pm 5,4 Jahre) zeigten erhöhte QSM-Werte in der SNc (Du et al. 2022). In der hier vorliegenden Arbeit ohne medikamentennaive Patienten wurden dennoch keine erhöhten QSM-Werte detektiert. Dieser Befund widerspricht der von Du et al. formulierten Hypothese.

Ferner ist bei der Interpretation der Befunde zu beachten, dass die QSM-Methode im Vergleich zur R2*-Methode eine geringere Messbeständigkeit aufweisen soll. Dies wurde durch Wiederholungsmessungen einer multizentrischen Studie an 10 verschiedenen Standorten mit 2 gesunden Probanden nachgewiesen. Dafür wurden 2 Probanden an den verschiedenen Standorten in den verschiedenen MRTs mit dem gleichen Scanner-Modell und der gleichen Empfängerspule gemessen (Wang et al. 2017). Die Reproduzierbarkeit der QSM-Sequenz muss bisher als suboptimal angesehen werden. Sie könnte möglicherweise zu unterschiedlichen Ergebnissen beitragen.

In der vorliegenden Studie zeigten gK im Vergleich zu Patienten mit PS leicht höhere QSM-Werte im NC ($p = 0,01$) und niedrigere Werte in der Amyg. ($p = 0,045$). Im physiologischen Alterungsprozess nimmt die Eisenmenge in verschiedenen Kerngebieten wie dem PU, aber auch im NC zu (Bartzokis et al. 2007; Acosta-Cabronero et al. 2016). Da in der vorliegenden

Arbeit keine erhöhte Eisenbelastung in den krankheitstypischen Kerngebieten wie der SN (vgl. Kapitel 1.6.1) nachgewiesen werden konnte, stellt sich die Frage, ob eine Eisenakkumulation für den Initiierungsprozess der Neurodegeneration beim PS hauptverantwortlich ist. Die beobachtete Eisenabnahme im NC bei den Patienten mit PS könnte ein Hinweis auf eine umfassende zerebrale Eisenumverteilung sein. Andere Autoren haben die Phänomene der Eisenumverteilung und Eisenabnahme bei Patienten mit PS schon für andere Regionen beschrieben. Beispielsweise wurden in der Gruppe der Patienten mit PS niedrigere Eisenwerte als in der Gruppe der gK im temporalen Kortex (Yu et al. 2013) und in der weißen Substanz nachgewiesen (Ulla et al. 2013; Costa-Mallen et al. 2017). Wie oben dargestellt, wiesen Du et al. in dieser Patientengruppe neben den medikamentenabhängigen Auffälligkeiten in der SNc ebenfalls erniedrigte QSM-Werte im NC und GP nach (Du et al. 2022). Die Hypothese der Eisenverschiebung im Kontext des PS wurde auch von anderen Autoren aufgestellt, die bei Patienten mit PS niedrigere Eisenwerte im Serum nachwiesen (Costa-Mallen et al. 2017). Eine mögliche Eisenverschiebung könnte somit ein dynamischer Folgeprozess des eigentlichen Krankheitsauslösers sein. Die Eisenverschiebung könnte dann in der QSM-Bildgebung in verschiedenen Stadien beobachtet werden und zu unterschiedlich erhöhten oder erniedrigten Effekten in den Kerngebieten führen. Dazu wären vor allem longitudinale Beobachtungsstudien bei Patienten mit PS sinnvoll, um die Dynamik des Eisenstoffwechsels besser beurteilen zu können. Vorzugsweise an Patienten mit einer Erstdiagnose PS, um möglichst früh Erkenntnisse zu gewinnen.

Die aktuelle Datenlage - inklusive der hier vorgestellten Arbeit - kann die Hypothese, dass veränderte Eisenregulationsmechanismen und eine mögliche Eisenumverteilung kausale Ursachen des PS darstellen, weder abschließend beweisen noch widerlegen. Vielmehr sind weitere Studien (insbesondere Langzeitstudien) erforderlich, um diese Forschungsfrage und die widersprüchliche Datenlage zu klären. Die Bedeutung der QSM für zukünftige Projekte zur Aufklärung der PS-Pathophysiologie sollte weiter evaluiert werden.

4.3 Subanalyse von TD- und AR-Patienten

4.3.1 Subanalyse in Bezug auf den zerebralen Eisenstoffwechsel – NR

In der dargestellten Arbeit zeigten die TD-Patienten im Vergleich zu den AR-Patienten eine erhöhte magnetische Suszeptibilität im NR ($p = 0,01$). In weiteren Studien konnte nachgewiesen werden, dass die Eisenakkumulation in Abhängigkeit vom PS-Stadium ein regional progressives Muster umfasst. Die Eisenakkumulation scheint in der SNc zu beginnen und sich über die SNr, den NR und den GP auszubreiten (Guan and Xuan 2017b). Bei TD-Patienten wurde eine erhöhte magnetische Suszeptibilität im NR und im ND beschrieben. Interessanterweise korrelierte die magnetische Suszeptibilität der beiden Kerne (NR und ND) signifikant mit dem Schweregrad des Tremors (Guan and Xuan 2017a).

Es wird vermutet, dass insbesondere Patienten mit höherer Kleinhirnkompensation einen erhöhten Eisengehalt im NR aufweisen, der vermutlich durch oxidativen Stress verursacht wird. Möglicherweise besitzen diese Patienten ein höheres Risiko, eine PS-Dyskinesie zu entwickeln (Lewis et al. 2013). Eine vermehrte Kleinhirnaktivität wurde mithilfe einer funktionellen MRT-Studie bei TD-Patienten in Form einer signifikant erhöhten niederfrequenten Schwankungsbreite nachgewiesen (Chen et al. 2015).

Eine weitere Form des Tremors ist der okulopalatale Tremor des Gesichts. Diese Art von Tremor betrifft den *Dento-Rubro-Olivar*-Signalweg im Gehirn. Dieser Tremor entsteht vermutlich durch eine abnormale *olivo-zerebelläre* Rückkopplung, die sich dann als Tremor manifestiert (Tilikete and Desestret 2017). Diese Zusammenhänge sprechen ebenfalls für die Mitbeteiligung des Kleinhirns und dessen enge Verbindung zum NR im Rahmen der Tremorgenese.

Die vorliegenden Ergebnisse dieser Arbeit sowie Befunde anderer Studien verdeutlichen den erheblichen Anteil des NR an der Eisenstoffwechseldysregulation und der Tremorgenese bei Patienten mit PS. Die Hintergründe sollten in zukünftigen Studien weiter evaluiert werden. Da der NR ein wichtiges Zentrum für die Tremorgenese darstellt, liegt die Vermutung nahe, dass der NR zukünftig als Ziel für die Tiefe Hirnstimulation in Betracht gezogen werden könnte. Zudem unterstützen die variablen QSM-Werte im NR die Hypothese einer unterschiedlichen Pathogenese der PS-Subtypen.

4.3.2 Subanalyse in Bezug auf den peripheren Eisenstoffwechsel – Serum-Ferritin

Neben dem Unterschied im zerebralen Eisenstoffwechsel (vgl. Kapitel 4.3.1) ließ sich peripher ebenfalls ein signifikanter Unterschied im Serum-Ferritin-Spiegel zwischen TD- und AR-Patienten feststellen ($p = 0,03$). Dabei zeigten die TD-Patienten signifikant höhere Ferritin-Spiegel als die AR-Patienten. Dieser Befund unterstützt die Hypothese einer unterschiedlichen Pathophysiologie bei den PS-Subtypen. Schon seit längerer Zeit wird aufgrund der Unterschiede bei der Progression und dem Therapieansprechen vermutet, dass bei TD-Patienten im Vergleich zu AR-Patienten weniger dopaminerge Neurone von dem neuronalen Zellverlust betroffen sind. In einer postmortal durchgeführten PS-Studie mit Patienten im fortgeschrittenen Stadium korrelierte der neuronale Verlust in der SN mit dem Schweregrad von Rigor und Bradykinesie zu Lebzeiten der Patienten, aber nicht mit den Tremor-Symptomen (Jellinger 1999). In einer *in vivo* Studie mittels 7-Tesla MRT korrelierte ein kleines Volumen der SN mit schlechten UPDRS-3-Befunden, einer längeren Krankheitsdauer und dem Bradykinesie-Rigiditäts-Schweregrad, jedoch nicht mit Tremor- oder Haltungsinstabilitäts-Symptomen (Poston et al. 2020). Zudem postulierten die Kollegen Lian et al., dass die Kombination aus einem dysfunktionalen Eisenstoffwechsel und einem relevanten peripheren Entzündungszustand klinische Phänotypen modulieren könnte. Sie

schlussfolgerten, dass der nachgewiesene abnormale Eisenstoffwechsel der TD-Patienten – mit einer Zunahme des Ferritin-Spiegels im Serum und einer Abnahme im Liquor – mit der übermäßigen Eisenablagerung im Gehirn von TD-Patienten zusammenhängen könnte (Lian et al. 2019). Dieses Ergebnis ist konsistent mit der vorliegenden Ferritin-Erhöhung im Serum von TD-Patienten in dieser Arbeit. Eine Validierung des Ferritins im Liquor wurde im Rahmen dieser Arbeit nicht durchgeführt, so dass die Ergebnisse nur teilweise repliziert werden konnten. Mögliche Ursachen sind eine geschädigte BHS, die den Übertritt von Ferritin aus dem Liquor in das Plasma ermöglicht, oder ein systemischer Entzündungszustand, der zu einem peripheren Ferritinanstieg führt (Lian et al. 2019).

4.4 Paradoxon Ferritin

In der vorliegenden Arbeit bestand im HS der Gesamtkohorte ein positiver Zusammenhang zwischen den QSM-Werten und den Serum-Ferritin-Spiegeln ($p < 0,0001$). Dagegen wurde im GP ($p = 0,018$) und in der Amyg. ($p = 0,03$) eine negative Korrelation detektiert. GP und Amyg. liegen wie bereits beschrieben (vgl. Kapitel 1.6.3 und 1.6.4) in unterschiedlichen Teilbereichen des Gehirns, dennoch interagieren sie über komplexe neuronale Schaltkreise miteinander, um verschiedene Funktionen im Zusammenhang mit Emotionen wie Angst und anderen kognitiven Prozessen zu steuern (Giovanniello et al. 2020).

Diese Befunde könnten damit zusammenhängen, dass Ferritin im Serum als Reaktion auf verschiedene pathophysiologische Signale ansteigen oder abfallen kann und systemische Funktionen (z.B. als Akute-Phase-Protein, vgl. Kapitel 1.3.2) jenseits des Eisenstoffwechsels übernimmt. Die zugrundeliegenden Mechanismen sind jedoch noch unklar. Neben seiner bekannten Funktion als Eisenspeicher ist Ferritin auch an Zellschäden, oxidativem Stress und der Progression zahlreicher Erkrankungen (wie Amyotrophe Lateralsklerose, Multiple Sklerose oder Diabetes mellitus Typ 2) beteiligt, wie Assoziationen zwischen Ferritin und entsprechenden Biomarkern zeigen. Zu nennen sind hier Biomarker, die die Bildung von Hydroxylradikalen (ROS) widerspiegeln, wie 8-Hydroxydesoxyguanosin, für oxidativen DNA-Schaden und Malondialdehyd (Kell and Pretorius 2014).

Das Auftreten dysregulierter Ferritin-Spiegel und Entzündungsmarker (z. B. IL-6) bei Patienten mit PS führte zu der Hypothese, dass eine systemische Entzündung und oxidativer Stress gekoppelt mit Veränderungen des Eisenstoffwechsels die Erkrankung verursachen (Farias et al. 2017). In einer Studie zur Senkung des Eisenspiegels mittels Eisenchelator-Therapie (Deferipron) zeigten Patienten mit PS neben der Abnahme des Serum-Ferritins über 6 Monate auch eine Verbesserung der klinischen Marker (z. B. UPDRS-3), die jedoch nicht das Signifikanzniveau erreichte. Patienten mit Ferritin-Werten < 100 ng/ml vor Therapie zeigten nach Therapie eine stärkere Abnahme der Eisenwerte im Gehirn im ND, NC sowie in der SNc, gemessen mittels T2*-Sequenz, als Patienten mit Ausgangswerten > 100 ng/ml (Martin-

Bastida et al. 2017). In einer weiteren Untersuchung erzielte der Eisenchelator Deferipron Erfolge bei Patienten mit PS im Frühstadium. Dazu zählten eine signifikante Abnahme der Eisenwerte in der SN (gemessen mittels R2*-Sequenz in der MRT) und eine signifikante Abnahme der UPDRS-3 (Devos et al. 2014).

Diese Ergebnisse lassen die Schlussfolgerung zu, dass es sich bei PS um eine stadienabhängige Dysregulation des Eisenstoffwechsel handelt, bei der eine frühzeitige Intervention den Prozess am wirksamsten beeinflussen könnte.

Des Weiteren könnte eine Änderung in der Kettenzusammensetzung des Ferritins Einfluss auf dessen Speicherfunktion haben. In einer Studie zur Struktur von Ferritin mittels ELISA u. a. in der SN an autopsiertem Hirngewebe von Patienten mit PS war eine Zunahme von H-Ferritin und eine Abnahme von L-Ferritin nachweisbar. Die Autoren vermuteten eine vermehrte Freisetzung von Eisen aus der Ferritin-Hülle aufgrund der Abnahme des L-Ferritins als Ursache für die Neurodegeneration (Koziorowski et al. 2007).

Diese Hypothese wird durch Befunde unterstützt, die eine effizientere Eisenspeicherfunktion von L-Ferritin im Vergleich zu H-Ferritin zeigen. Der von Ferritin gebildete „Proteinkäfig“ scheint durch Modifikationen in der Zusammensetzung in seiner Funktion beeinträchtigt zu werden (Levi et al. 1994). Die von den bereits zitierten Autoren Kell und Pretorius aufgestellte Hypothese besagt, dass nur freies Eisen oxidative Schäden verursachen kann. Sie vermuten, dass dieses Eisen möglicherweise aus dem Speichermechanismus durch Serum-Ferritin freigesetzt wurde und somit zur Bildung von ROS und den oben genannten oxidativen Markern beitragen könnte (Kell and Pretorius 2014).

Die in der vorliegenden Arbeit beobachteten Unterschiede im Serum-Ferritin könnten auch auf eine Veränderung der Ferritinstruktur zurückzuführen sein. Möglicherweise sinkt das L-Ferritin bei AR-Patienten stärker ab als bei TD-Patienten, was auch die unterschiedlichen Krankheitsbilder erklären könnte. In dieser Arbeit wurde jedoch nur L-Ferritin bestimmt, so dass keine Aussage über das Verhältnis von H- zu L-Ferritin möglich ist. Dies stellt jedoch einen interessanten Ansatzpunkt für weitere Forschung dar, der weiter untersucht werden sollte.

Die Hintergründe der dynamischen Abweichungen des Eisenstoffwechsels und des zerebralen inhomogenen Musters der Eisenablagerung bei Patienten mit PS bleiben weiterhin fraglich. Die dargestellten Ergebnisse belegen jedoch die klinische Bedeutung des Serum-Ferritin-Spiegels bei Patienten mit PS. Daher könnte dieser Marker zur Unterscheidung der PS-Subtypen in Betracht gezogen werden. Aufgrund der geringen Stichprobengrößen in den Subgruppen TD und AR ist die vorliegende Erhebung jedoch lediglich als Pilotstudie zu bewerten. Die Befunde rechtfertigen umfangreichere Untersuchungen zu den Mechanismen der Erhöhung der Ferritin-Werte und der Ferritin-Zusammensetzung, um die Eisendysregulation beim PS besser zu verstehen.

4.5 Zusammenhänge des zerebralen Eisenstoffwechsels mit peripheren Eisenstoffwechsel- und Entzündungsparametern

4.5.1 Assoziation der QSM-Werte des HS und GP mit peripheren Eisenstoffwechselparametern – stadienabhängige Eisenstoffwechseldysregulation

Der in der QSM gemessene Suszeptibilitätswert basiert fast ausschließlich auf Ferritin-gebundenem Eisen und nur zu einem geringen Anteil auf freiem Eisen (Tan et al. 2021). Daher ist es interessant, den zerebral gemessenen Eisenwert mit dem peripheren Eisenstatus und vor allem mit den Ferritin-Werten zu vergleichen. Bei der Betrachtung sollte beachtet werden, dass eine Dysfunktion der BHS-Funktion bei Patienten mit PS diskutiert wird. Eine zunehmende Permeabilität der BHS scheint auch mit dem physiologischen Alterungsprozess assoziiert zu sein (Farrall und Wardlaw 2009). In einem Modell des PS bei Ratten konnte jedoch gezeigt werden, dass eine veränderte BHS zu einer Eisenakkumulation in der SN und zu einer allgemeinen Neuroinflammation im Gehirn führt (Olmedo-Díaz et al. 2017). Bei Krankheitsbildern wie der Alzheimer-Demenz wird schon länger eine BHS-Dysfunktion vermutet (Farrall and Wardlaw 2009). In diesem Zusammenhang wird auch postuliert, dass peripher erhöhte Spiegel entzündungsfördernder Zytokine zu einer erhöhten BHS-Permeabilität beim PS führen könnten (Varatharaj and Galea 2017; Marogianni et al. 2020). Dieser Mechanismus einer möglichen defekten BHS-Funktion könnte den zentralen Eisenstoffwechsel beeinflussen.

In der vorliegenden PS-Kohorte bestand eine Korrelation zwischen den QSM-Werten des HS und den Serum-Ferritin-Werten ($p < 0,0001$). Außerdem korrelierte die höhere Eisenablagerung im HS signifikant positiv mit höheren Gesamteisen- und TfS-Werten im Serum ($p = 0,018$; $p = 0,032$). Im „leichten“ Stadium korrelierte nur der Serum-Ferritin-Wert ($p = 0,0002$). Bei der Korrelation der HS-QSM-Werte mit den Serum-Eisen- und TfS-Werten ergab sich kein Signifikanzniveau. Im „fortgeschrittenen“ Stadium bestand die Korrelation mit dem Serum-Eisen-Wert und der TfS ($p = 0,01$; $p = 0,02$). Dieser Zusammenhang scheint eine Stadium-abhängige Komponente zu haben, da die Korrelation der HS-QSM-Werte mit dem Serum-Ferritin nur im Anfangsstadium der Erkrankung zu beobachten war, während bei fortgeschrittener Erkrankung keine Assoziation mehr bestand.

Die Hypothese einer vom klinischen Stadium abhängenden Eisenstoffwechseldysregulation wird durch die Beobachtung gestützt, dass bei frühen PS-Fällen keine Erhöhung der QSM-Werte in der SN, sondern sogar eine Erniedrigung der QSM-Werte und damit keine Eisenakkumulation nachgewiesen werden konnte (Du et al. 2022). In dieser Studie wurde festgestellt, dass Patienten mit PS und einer Krankheitsdauer von weniger als einem Jahr im Vergleich zu denen mit einer Krankheitsdauer von mehr als einem Jahr signifikant höhere QSM-Werte im GP aufwiesen ($p = 0,003$). Dieser Befund spricht auch für eine Stadium-

abhängige Dysregulation, deren Ursprung extranigral zu liegen scheint. Dies deckt sich mit den Beschreibungen von Fu et al., dass die Eisenablagerung nicht nur regionsspezifisch, sondern auch zeitspezifisch zu sein scheint (vgl. Kapitel 1.1.2) (Albin et al. 1989; Fu et al. 2021). Die zunehmende Eisenablagerung im Laufe der Erkrankung stellt einen wichtigen pathologischen Mechanismus dar, der vermutlich zum Absterben der nigralen Neurone beiträgt (Mochizuki et al. 2020). Ob diese Eisenakkumulation je nach klinischem Stadium variiert und sich im Laufe der Erkrankung durch bisher unbekannte Auslöser verändert, sollte in weiteren Untersuchungen geprüft werden.

4.5.2 Assoziation der QSM-Werte der Amyg. mit peripheren Eisenstoffwechselfparametern

In der vorliegenden Studie korrelierten höhere Eisenparameter (TfS und Gesamteisen im Serum) mit einer höheren Eisenablagerung in der Amyg. in der AR-Patientengruppe ($p = 0,0013$, $p = 0,005$). Bezüglich eines möglichen Zusammenhangs zwischen der Amyg. und dem Eisenstoffwechsel beim PS ist die aktuelle Studienlage wenig aussagekräftig. Auch hier könnte jedoch das bereits erwähnte Phänomen der Umverteilung von Eisen eine Rolle spielen. Wang et al. identifizierten zwei zerebrale Eisentransportwege, von denen der eine vom Hippocampus zur SN und der andere vom Thalamus über die Amyg. zum medialen präfrontalen Kortex führt. Dieser Befund deutet darauf hin, dass Eisen von einer Hirnregion zur anderen entlang spezifischer axonaler Projektionen transportiert wird (Wang et al. 2019). Auch andere Autoren halten eine Umverteilung von Eisen zwischen verschiedenen Hirnregionen sowie einen abnormalen axonalen Eisentransport für eine mögliche Ursache PS-bezogener Symptome (Chen et al. 2021).

Wie schon in den 1990er Jahren beschrieben, erzeugt die Degeneration der Amyg. möglicherweise autonome Funktionsstörungen, wie Schlafstörungen (Braak et al. 1994). In einer aktuellen Studie war bei Patienten mit PS die Parkinson-Schlafskala (*Parkinson Disease Sleep Scale*) negativ mit den R2*-Werten im NR und in der rechten Amyg. assoziiert (Kim et al. 2021). In einer weiteren Analyse mit gesunden Probanden bestand eine signifikante Assoziation zwischen den zerebralen Eisenwerten in der rechten Amyg. (gemessen mit der QSM) und schlechteren allgemeinen Kognitionswerten (Spence et al. 2022).

In der vorliegenden Arbeit traten in der AR-Gruppe ebenfalls Funktionsstörungen wie Schlafstörungen, Depression und Tagesmüdigkeit auf. Die Amyg. könnte an der Entwicklung dieser Symptome beteiligt sein. Darüber hinaus berichteten 50 % der AR-Patienten von Gedächtnisproblemen, die jedoch objektiv nicht verifiziert wurden (vgl. Anlagen, Tabelle 7). Es zeigte sich bei Patienten mit PS und depressiven Symptomen in der Anamnese im Vergleich zu Patienten ohne solche Symptome einen Trend zu höheren QSM-Werten in der Amyg., der jedoch nicht das Signifikanzniveau erreichte (vgl. Anlagen, Kapitel 11.2).

Zusammenfassend deutet die aktuelle Datenlage inklusive der vorliegenden Befunde auf eine Beteiligung der Amyg. an der Pathogenese des PS hin. Die Amyg. könnte nicht nur für verschiedene Funktionsstörungen, sondern auch für die pathologische Umverteilung von Eisen mitverantwortlich sein. Unklar bleiben die Mechanismen des Zusammenhangs zwischen dem peripheren Eisenstoffwechsel und der Amyg. Weitere Studien sind erforderlich, um die Rolle der Amyg. bei der Pathophysiologie des PS und seiner Subtypen zu evaluieren.

4.5.3 Assoziation der QSM-Werte der SN mit peripheren Entzündungsparametern – eiseninduzierter Zelltod und Inflammation

Der „labile Pool“ des zerebralen Eisens wird durch verschiedene eisenbindende Komplexe aus Dopamin und Neuromelanin im Gleichgewicht gehalten. Wird die Bindungskapazität dieser Komplexe überschritten, kann das freie Eisen zu oxidativen Schäden, freier Radikalbildung und zum Zelltod führen. Außerdem fördert es durch die Katalyse von Dopamin-Oxidationsreaktionen die Bildung neurotoxischer Nebenprodukte (Hare and Double 2016). Über die Katalyse der Fenton-Reaktion kann Eisen zu einer vermehrten Bildung von ROS wie Hydroxylradikalen beitragen, wodurch die Schäden zunehmen. Der eisenabhängige oxidative Zelltod wird als „Ferroptose“ bezeichnet (Zucca et al. 2017). Bei dieser Ferroptose scheint Ferritin eine wichtige Rolle zu spielen. Der Ferritin-Rezeptor, NCOA4 (*nuclear receptor coactivator 4*) vermittelt den Autophagie-abhängigen Abbau von Ferritin in Lysosomen. In einer *in vitro* Studie führte die Unterdrückung der Expression von NCOA4 zu einem verminderten Ferritin-Abbau und zu einer Hemmung der Ferroptose (Hou et al. 2016).

Der Zustand der Eisendyshomöostase trägt vermutlich entscheidend zur Aufrechterhaltung eines neuroinflammatorischen Zustands im Rahmen der PS-Genese bei (Hirsch and Standaert 2021). Auch bei weiteren neurodegenerativen Erkrankungen (z. B. Alzheimer-Demenz, Huntington-Krankheit, Multiple Sklerose) wird eine Assoziation zwischen der Eisenakkumulation und Neuroinflammation vermutet. Die pathophysiologischen Prozesse dieses Zusammenhangs sind bisher noch nicht ausreichend verstanden. Mit Hilfe semiquantitativer, histochemischer Methoden konnten Eisenablagerungen in Neuronen und Gliazellen der SN sowie eine Zunahme Ferritin-beladener Mikrogliazellen in der SN nachgewiesen werden (Martin-Bastida et al. 2021). *Post-Mortem* Studien an Gehirnen von Patienten mit PS zeigten eine signifikante Korrelation zwischen der Eisenakkumulation und der Mikroglia-Aktivität in der SN. Dies deutet auf einen Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der Eisenbelastung und der Neuroinflammation hin (Martin-Bastida et al. 2021).

Auch die im Vergleich zu den gK erhöhten NO-Werte bei Patienten mit PS könnten für einen systemischen Entzündungsprozess sprechen (Kouti et al. 2013; Barmaki et al. 2021).

In der vorliegenden Arbeit waren die Serum-NO-Werte invers mit den QSM-Werten der SN in der rechten Gehirnhälfte der Patienten mit PS korreliert ($p = 0,02$). Eine inverse Korrelation

bestand auch bei der getrennten Betrachtung der SNr und SNc ($p = 0,046$, $p = 0,037$). Laut einer weiteren Studie ist die SNc im Vergleich zur SNr früher von dem oxidativem Stress und der Neurodegeneration betroffen (Martin et al. 2008). Dieser Befund könnte die stärkere Korrelation der SNc mit dem Serum-NO-Wert erklären.

Eine abschließende Interpretation dieser Befunde ist ohne weitere Untersuchungen derzeit nicht möglich. Sie deuten jedoch auf eine Assoziation zwischen dem Eisenstatus der SN und dem peripheren Inflammationsgeschehen hin. Es fanden sich jedoch keine Hinweise auf ein ausgeprägtes Entzündungsgeschehen, da die inflammatorischen Zytokine IL-6, IL-10, IL-17 und Interferon- γ , wie bereits erwähnt, nicht in ausreichenden Konzentrationen nachgewiesen werden konnten.

4.6 NC

In der vorliegenden Arbeit korrelierten die QSM-Werte des kontralateralen NC mit der LEDD ($p = 0,0025$). Ebenso waren die QSM-Werte des rechten NC bei Patienten mit linker Seitendominanz mit der LEDD assoziiert ($p = 0,0052$). Niedrigere QSM-Werte (und damit weniger Eisenablagerung) im Gehirn waren mit einer höheren Dosierung der Levodopa-Äquivalente assoziiert.

Die erniedrigten QSM-Werte der Patienten mit PS im Vergleich zu den gK im NC wurden in der vorliegenden Arbeit als eine mögliche Eisenumverteilung gedeutet. Dieser Effekt könnte auch die Ursache für die unterschiedliche Medikamentendosierung sein. Eine erhöhte Umverteilung des Eisens aus dem NC könnte die Symptome der Patienten verstärkt haben und damit möglicherweise die höheren Medikamentendosen erklären.

In einer QSM-Studie an Patienten mit PS und PS-Demenz korrelierten in beiden Gruppen die Volumina der SN und des ND mit der LEDD. Die Autoren interpretierten diesen Befund als einen möglichen positiven Effekt von Levodopa auf den Erhalt dieser Kerne im Rahmen der Erkrankung (Li et al. 2018). Diese Hypothese könnte auch auf den NC zutreffen.

Zukünftige Untersuchung sollten die Beteiligung des NC an der Pathogenese des PS weiter aufschlüsseln.

4.7 Zusammenhänge zwischen Eisen- bzw. Entzündungsmarkern im Serum und klinisch motorischen Bewertungsskalen

Studien belegen Assoziationen zwischen der mit der QSM gemessenen zerebralen Eisenablagerung und motorischen Behinderungen. Der QSM-Wert der SN wies eine signifikante Korrelation mit der UPDRS-3 und der Krankheitsdauer auf (He et al. 2015). Auch periphere Eisenparameter (z. B. Serum-Ferritin-Spiegel) waren mit der Krankheitsprogression assoziiert (vgl. Kapitel 1.3.2).

In der vorliegenden Arbeit konnten diese Beobachtungen teilweise bestätigt werden. Bei den Patienten mit PS bestand eine signifikante Korrelation des Ferritin-Spiegels mit dem UPDRS-3-Wert ($p = 0,0162$). Erstmals wurde auch eine signifikante Assoziation zwischen dem Serum-Hepcidin-Spiegel und dem UPDRS-3-Wert ($p = 0,0002$) sowie dem H&Y-Stadium ($p = 0,04$) nachgewiesen.

Die Zusammenhänge zwischen peripheren Veränderungen des Eisenstoffwechsels und den motorischen Behinderungen beim PS sind noch nicht vollständig verstanden. Die derzeitige Datenlage, einschließlich der vorliegenden Ergebnisse, deutet darauf hin, dass der Serum-Ferritin-Spiegel in Kombination mit dem Serum-Hepcidin-Spiegel in Zukunft als Indikator für den Schweregrad des PS verwendet werden könnte. Weitere Untersuchungen sind jedoch erforderlich, um ein solches Verfahren zu etablieren.

4.8 Limitationen

Bei der Interpretation der Befunde der vorliegenden Arbeit sind verschiedene Limitationen zu berücksichtigen. Möglicherweise hat die geringe Stichprobengröße insbesondere in den PS-Subtyp-Gruppen dazu geführt, dass relevante Unterschiede zwischen den Gruppen nicht die statistische Signifikanz erreichten.

Neben Eisen beeinflussen auch andere Metalle (wie Kalzium) die QSM-Messwerte. Diese in der vorliegenden Studie nicht quantifizierbaren Effekte könnten die Messwerte verzerrt haben (Schweser et al. 2010).

Zudem unterliegen periphere Eisenstoffwechselmarker einer circadianen Rhythmik und hängen von der Nahrungsmittelaufnahme ab. Dies betrifft insbesondere den Eisenwert im Serum. Diese Effekte könnten die Ergebnisse ebenfalls beeinflusst haben, da bei den ausschließlich am Morgen erfolgten Blutentnahmen nicht exakt die gleiche Uhrzeit eingehalten werden konnte. Darüber hinaus ist zu beachten, dass der periphere Eisenstoffwechsel und die Entzündungsmarker Schwankungen im Immunsystem unterliegen, die z. B. durch Infektionen oder den saisonalen Zeitpunkt der Blutentnahme beeinflusst werden.

5 ZUSAMMENFASSUNG

Ein langfristiges Ziel dieser auf Quantitativer Suszeptibilitätskartierung (*Quantitative Susceptibility Mapping*, QSM) basierenden Arbeit war die Verbesserung der diagnostischen Genauigkeit und des pathophysiologischen Verständnisses des Parkinson-Syndroms. Daher konzentrierten sich die Analysen auf die Evaluation möglicher Unterschiede in der zentralen Eisenablagerung (gemessen mit der QSM) in verschiedenen Hirnregionen bei Patienten mit Parkinson-Syndrom im Vergleich zu gesunden Kontrollen und innerhalb der Parkinson-Subtypen. Weiter wurde auch auf mögliche Assoziationen zwischen Eisen- und Inflammationsmarkern im Serum und zentraler Eisenablagerung bei Patienten mit Parkinson-Syndrom eingegangen.

Die geringen Unterschiede in den QSM-Werten zwischen Patienten mit Parkinson-Syndrom und gesunden Kontrollpersonen in der vorliegenden Studie stehen im Widerspruch zu den Ergebnissen der meisten anderen Studien zu dieser Thematik. Weitere Untersuchungen der QSM-Methodik sind gerechtfertigt, um die genauen Hintergründe der differenten Ergebnisse zu klären. Unter Beachtung der aktuellen Studienlage wurden die vorliegenden Ergebnisse als eine mögliche Eisenumverteilung gedeutet. Für diese Hypothese sprechen die signifikant erniedrigten QSM-Werte des *Nucleus Caudatus* und die Korrelation der QSM-Werte im *Nucleus Caudatus* mit der Levodopa-äquivalenten Tagesdosis. Darüber hinaus bestand in Abhängigkeit vom klinischen Progressionsstadium eine unterschiedliche Assoziation zwischen den peripheren Eisenmarkern und den Hirnstamm-QSM-Werten. Diese mögliche Eisenumverteilung könnte in Abhängigkeit vom klinischen Stadium erfolgen. Eine Stadienabhängige Eisenumverteilung könnte auch erklären, warum nicht alle Studien (inklusive der vorliegenden Arbeit) eine Eisenakkumulation in den bekannten Kerngebieten (z. B. der *Substantia nigra*) nachweisen konnten. Zusätzlich scheint der pathologische Eisenstoffwechsel von den klinischen Manifestationen der Parkinson-Subtypen abzuhängen. In der vorliegenden Arbeit zeigten die Parkinson-Subtypen Unterschiede sowohl im zerebralen (QSM-Werte des *Nucleus Ruber*) als auch im peripheren (Serum-Ferritin-Werte) Eisenstoffwechsel. Damit könnten diese Parameter möglicherweise in Zukunft im Rahmen der Diagnostik zur Unterscheidung der Parkinson-Subtypen verwendet werden. Weitere Studien an größeren Kohorten sind erforderlich, um die genannten Biomarker zu validieren.

In der vorliegenden Studie korrelierte die Symptomschwere (gemessen mit der *Unified Parkinson's Disease Rating Scale 3*) sowohl mit den Serum-Hepcidin- als auch mit den Serum-Ferritin-Spiegeln. Veränderungen der Hepcidin- und Ferritin-Spiegel scheinen einen langfristigen Einfluss auf die Progression des Parkinson-Syndroms zu haben. Daher sollten diese Serummarker in Bezug auf das Parkinson-Syndrom in weiteren Studien untersucht werden.

6 LITERATURVERZEICHNIS

- Acosta-Cabronero J, Betts MJ, Cardenas-Blanco A, Yang S, Nestor PJ. In Vivo MRI Mapping of Brain Iron Deposition across the Adult Lifespan. *J Neurosci*. 2016;36(2):364–74. doi:10.1523/JNEUROSCI.1907-15.2016.
- Acosta-Cabronero J, Milovic C, Mattern H, Tejos C, Speck O, Callaghan MF. A robust multi-scale approach to quantitative susceptibility mapping. *Neuroimage*. 2018;183:7–24. doi:10.1016/j.neuroimage.2018.07.065.
- Albin RL, Young AB, Penney JB. The functional anatomy of basal ganglia disorders. *Trends Neurosci*. 1989;12(10):366–75. doi:10.1016/0166-2236(89)90074-X.
- An H, Zeng X, Niu T, Li G, Yang J, Zheng L, et al. Quantifying iron deposition within the substantia nigra of Parkinson's disease by quantitative susceptibility mapping. *J Neurol Sci*. 2018;386:46–52. doi:10.1016/j.jns.2018.01.008.
- Anderson LJ. Assessment of iron overload with T2* magnetic resonance imaging. *Progress in Cardiovascular Diseases*. 2011;54(3):287–94. doi:10.1016/j.pcad.2011.07.004.
- Ascherio A, Schwarzschild MA. The epidemiology of Parkinson's disease: risk factors and prevention. *Lancet Neurol*. 2016;15(12):1257–72. doi:10.1016/S1474-4422(16)30230-7.
- Avants. Advanced normalization tools (ANTS); 2014.
- Ayton S, Lei P, Mclean C, Bush AI, Finkelstein DI. Transferrin protects against Parkinsonian neurotoxicity and is deficient in Parkinson's substantia nigra. *Signal Transduct Target Ther*. 2016;1:16015. doi:10.1038/sigtrans.2016.15.
- Barmaki H, Morovati A, Eydivandi Z, Jafari Naleshkenani F, Saedi S, Musavi H, et al. The Association between Serum Oxidative Stress Indexes and Pathogenesis of Parkinson's Disease in the Northwest of Iran. *ijph*. 2021;50(3):606–15. doi:10.18502/ijph.v50i3.5621.
- Bartzokis G, Tishler TA, Lu PH, Villablanca P, Altshuler LL, Carter M, et al. Brain ferritin iron may influence age- and gender-related risks of neurodegeneration. *Neurobiology of aging*. 2007;28(3):414–23. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2006.02.005.
- Bas J, Calopa M, Mestre M, Molleví DG, Cutillas B, Ambrosio S, Buendia E. Lymphocyte populations in Parkinson's disease and in rat models of parkinsonism. *J Neuroimmunol*. 2001;113(1):146–52. doi:10.1016/S0165-5728(00)00422-7.
- Basile GA, Quartu M, Bertino S, Serra MP, Boi M, Bramanti A, et al. Red nucleus structure and function: from anatomy to clinical neurosciences. *Brain Struct Funct*. 2021;226(1):69–91. doi:10.1007/s00429-020-02171-x.
- Beard JL, Connor JR, Jones BC. Iron in the brain. *Nutr Rev*. 1993;51(6):157–70. doi:10.1111/j.1753-4887.1993.tb03096.x.
- Berardelli A, Wenning GK, Antonini A, Berg D, Bloem BR, Bonifati V, et al. EFNS/MDS-ES/ENS corrected recommendations for the diagnosis of Parkinson's disease. *Eur J Neurol*. 2013;20(1):16–34. doi:10.1111/ene.12022.
- Bloem BR. Postural instability in Parkinson's disease. *Clinical Neurology and Neurosurgery*. 1992;94 Suppl:S41-5. doi:10.1016/0303-8467(92)90018-X.

- Bogdan C, Röllinghoff M, Diefenbach A. Reactive oxygen and reactive nitrogen intermediates in innate and specific immunity. *Curr Opin Immunol*. 2000;12(1):64–76. doi:10.1016/S0952-7915(99)00052-7.
- Braak H, Braak E, Yilmazer D, Vos RA de, Jansen EN, Bohl J, Jellinger K. Amygdala pathology in Parkinson's disease. *Acta Neuropathol*. 1994;88(6):493–500. doi:10.1007/BF00296485.
- Brittenham GM, Badman DG. Noninvasive measurement of iron: report of an NIDDK workshop. *Blood*. 2003;101(1):15–9. doi:10.1182/blood-2002-06-1723.
- Chen H-M, Wang Z-J, Fang J-P, Gao L-Y, Ma L-Y, Wu T, et al. Different patterns of spontaneous brain activity between tremor-dominant and postural instability/gait difficulty subtypes of Parkinson's disease: a resting-state fMRI study. *CNS Neurosci Ther*. 2015;21(10):855–66. doi:10.1111/cns.12464.
- Chen Q, Chen Y, Zhang Y, Wang F, Yu H, Zhang C, et al. Iron deposition in Parkinson's disease by quantitative susceptibility mapping. *BMC Neurosci*. 2019;20(1):23. doi:10.1186/s12868-019-0505-9.
- Chen L, Li C, Xie J. Axonal Iron Transport might Contribute to Iron Deposition in Parkinson's Disease. *Neurosci. Bull*. 2021;37(2):275–7. doi:10.1007/s12264-020-00585-5.
- Coelln R von, Shulman LM. Clinical subtypes and genetic heterogeneity: of lumping and splitting in Parkinson disease. *Curr Opin Neurol*. 2016;29(6):727–34. doi:10.1097/WCO.0000000000000384.
- Costa-Mallen P, Gatenby C, Friend S, Maravilla KR, Hu S-C, Cain KC, et al. Brain iron concentrations in regions of interest and relation with serum iron levels in Parkinson disease. *J Neurol Sci*. 2017;378:38–44. doi:10.1016/j.jns.2017.04.035.
- Cotzias GC, Papavasiliou PS, Gellene R. Modification of Parkinsonism-chronic treatment with L-dopa. *N Engl J Med*. 1969;280(7):337–45. doi:10.1056/NEJM196902132800701.
- Dashtipour K, Liu M, Kani C, Dalaie P, Obenaus A, Simmons D, et al. Iron Accumulation Is Not Homogenous among Patients with Parkinson's Disease. *Parkinsons Dis*. 2015;2015:324843. doi:10.1155/2015/324843.
- Devos D, Moreau C, Devedjian JC, Kluza J, Petrault M, Laloux C, et al. Targeting chelatable iron as a therapeutic modality in Parkinson's disease. *Antioxid Redox Signal*. 2014;21(2):195–210. doi:10.1089/ars.2013.5593.
- Dexter DT, Wells FR, Agid F, Agid Y, Lees AJ, Jenner P, Marsden CD. Increased nigral iron content in postmortem parkinsonian brain. *The Lancet*. 1987;330(8569):1219–20. doi:10.1016/S0140-6736(87)91361-4.
- Dexter DT, Carayon A, Javoy-Agid F, Agid Y, Wells FR, Daniel SE, et al. Alterations in the levels of iron, ferritin and other trace metals in Parkinson's disease and other neurodegenerative diseases affecting the basal ganglia. *Brain*. 1991;114 (Pt 4):1953–75. doi:10.1093/brain/114.4.1953.
- Donovan A, Brownlie A, Zhou Y, Shepard J, Pratt SJ, Moynihan J, et al. Positional cloning of zebrafish ferroportin1 identifies a conserved vertebrate iron exporter. *Nature*. 2000;403(6771):776–81. doi:10.1038/35001596.
- Dorsey ER, Bloem BR. The Parkinson Pandemic-A Call to Action. *JAMA Neurol*. 2018;75(1):9–10. doi:10.1001/jamaneurol.2017.3299.

- Du G, Wang E, Sica C, Chen H, Jesus S de, Lewis MM, et al. Dynamics of Nigral Iron Accumulation in Parkinson's Disease: From Diagnosis to Late Stage. *Mov Disord.* 2022;37(8):1654–62. doi:10.1002/mds.29062.
- Elsworth JD. Parkinson's disease treatment: past, present, and future. *J Neural Transm.* 2020;127(5):785–91. doi:10.1007/s00702-020-02167-1.
- Fahn S. The history of dopamine and levodopa in the treatment of Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2008;23 Suppl 3:S497-508. doi:10.1002/mds.22028.
- Fan H-X, Sheng S, Zhang F. New hope for Parkinson's disease treatment: Targeting gut microbiota. *CNS Neurosci Ther.* 2022;28(11):1675–88. doi:10.1111/cns.13916.
- Farias CC de, Maes M, Bonifacio KL, Matsumoto AK, Bortolasci CC, Nogueira AdS, et al. Parkinson's Disease is Accompanied by Intertwined Alterations in Iron Metabolism and Activated Immune-inflammatory and Oxidative Stress Pathways. *CNS Neurol Disord Drug Targets.* 2017;16(4):484–91. doi:10.2174/1871527316666170223161004.
- Farley SJ, Radley JJ, Freeman JH. Amygdala Modulation of Cerebellar Learning. *J Neurosci.* 2016;36(7):2190–201. doi:10.1523/JNEUROSCI.3361-15.2016.
- Farrall AJ, Wardlaw JM. Blood-brain barrier: ageing and microvascular disease--systematic review and meta-analysis. *Neurobiology of aging.* 2009;30(3):337–52. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2007.07.015.
- Fischer R, Harmatz PR. Non-invasive assessment of tissue iron overload. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2009:215–21. doi:10.1182/asheducation-2009.1.215.
- Fu X, Deng W, Cui X, Zhou X, Song W, Pan M, et al. Time-Specific Pattern of Iron Deposition in Different Regions in Parkinson's Disease Measured by Quantitative Susceptibility Mapping. *Front Neurol.* 2021;12:631210. doi:10.3389/fneur.2021.631210.
- Galazka-Friedman J, Bauminger ER, Friedman A, Koziorowski D, Szlachta K. Human nigral and liver iron – comparison by Mössbauer spectroscopy, electron microscopy and ELISA. *Hyperfine Interact.* 2005;165(1-4):285–8. doi:10.1007/s10751-006-9287-4.
- Gałazka-Friedman J, Bauminger ER, Friedman A, Barcikowska M, Hechel D, Nowik I. Iron in parkinsonian and control substantia nigra--a Mössbauer spectroscopy study. *Mov Disord.* 1996;11(1):8–16. doi:10.1002/mds.870110104.
- Gallagher DA, Lees AJ, Schrag A. What are the most important nonmotor symptoms in patients with Parkinson's disease and are we missing them? *Mov Disord.* 2010;25(15):2493–500. doi:10.1002/mds.23394.
- Ganz T, Nemeth E. Iron imports. IV. Heparin and regulation of body iron metabolism. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2006;290(2):G199-203. doi:10.1152/ajpgi.00412.2005.
- Gattermann N, Muckenthaler MU, Kulozik AE, Metzgeroth G, Hastka J. The Evaluation of Iron Deficiency and Iron Overload. *Dtsch Arztebl Int.* 2021;118(49):847–56. doi:10.3238/arztebl.m2021.0290.
- Gerlach M, Ben-Shachar D, Riederer P, Youdim MB. Altered brain metabolism of iron as a cause of neurodegenerative diseases? *J Neurochem.* 1994;63(3):793–807. doi:10.1046/j.1471-4159.1994.63030793.x.

- Giovanniello J, Yu K, Furlan A, Nachtrab GT, Sharma R, Chen X, Li B. A Central Amygdala-Globus Pallidus Circuit Conveys Unconditioned Stimulus-Related Information and Controls Fear Learning. *J Neurosci.* 2020;40(47):9043–54. doi:10.1523/JNEUROSCI.2090-20.2020.
- Goetz CG, Poewe W, Rascol O, Sampaio C, Stebbins GT, Counsell C, et al. Movement Disorder Society Task Force report on the Hoehn and Yahr staging scale: status and recommendations. *Mov Disord.* 2004;19(9):1020–8. doi:10.1002/mds.20213.
- Goetz CG, Tilley BC, Shaftman SR, Stebbins GT, Fahn S, Martinez-Martin P, et al. Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): scale presentation and clinimetric testing results. *Mov Disord.* 2008;23(15):2129–70. doi:10.1002/mds.22340.
- Gomme PT, McCann KB, Bertolini J. Transferrin: structure, function and potential therapeutic actions. *Drug Discovery Today.* 2005;10(4):267–73. doi:10.1016/S1359-6446(04)03333-1.
- Gorell JM, Ordidge RJ, Brown GG, Deniau JC, Buderer NM, Helpert JA. Increased iron-related MRI contrast in the substantia nigra in Parkinson's disease. *Neurology.* 1995;45(6):1138–43. doi:10.1212/wnl.45.6.1138.
- Gozzelino R, Arosio P. Iron Homeostasis in Health and Disease. *Int J Mol Sci* 2016. doi:10.3390/ijms17010130.
- Graham JM, Paley MN, Grünewald RA, Hoggard N, Griffiths PD. Brain iron deposition in Parkinson's disease imaged using the PRIME magnetic resonance sequence. *Brain.* 2000;123 Pt 12:2423–31. doi:10.1093/brain/123.12.2423.
- Grahn JA, Parkinson JA, Owen AM. The cognitive functions of the caudate nucleus. *Prog Neurobiol.* 2008;86(3):141–55. doi:10.1016/j.pneurobio.2008.09.004.
- Guan X, Xuan M. Influence of regional iron on the motor impairments of Parkinson's disease: A quantitative susceptibility mapping study. *J Magn Reson Imaging.* 2017a;45(5):1335–42. doi:10.1002/jmri.25434.
- Guan X, Xuan M. Regionally progressive accumulation of iron in Parkinson's disease as measured by quantitative susceptibility mapping. *NMR Biomed* 2017b. doi:10.1002/nbm.3489.
- Guzik TJ, Korb R, Adamek-Guzik T. Nitric oxide and superoxide in inflammation and immune regulation. *J Physiol Pharmacol.* 2003;54(4):469–87.
- Haacke EM, Cheng NYC, House MJ, Liu Q, Neelavalli J, Ogg RJ, et al. Imaging iron stores in the brain using magnetic resonance imaging. *Magnetic Resonance Imaging.* 2005;23(1):1–25. doi:10.1016/j.mri.2004.10.001.
- Hanaway J, McConnell JA, Netsky MG. Cytoarchitecture of the substantia nigra in the rat. *Am J Anat.* 1970;129(4):417–37. doi:10.1002/aja.1001290404.
- Hare DJ, Double KL. Iron and dopamine: a toxic couple. *Brain.* 2016;139(Pt 4):1026–35. doi:10.1093/brain/aww022.
- Harms AS, Ferreira SA, Romero-Ramos M. Periphery and brain, innate and adaptive immunity in Parkinson's disease. *Acta Neuropathol.* 2021;141(4):527–45. doi:10.1007/s00401-021-02268-5.

- Harrison PM, Arosio P. The ferritins: molecular properties, iron storage function and cellular regulation. *Biochim Biophys Acta*. 1996;1275(3):161–203. doi:10.1016/0005-2728(96)00022-9.
- Hasegawa H, Nakai O, Sato S, Yajima K, Nakajo S. The function of Nucleus Ruber in Human Body. *Neurol. Med. Chir.(Tokyo)*. 1967;9:284. doi:10.2176/nmc.9.284.
- Hashimoto M, Hsu LJ, Xia Y, Takeda A, Sisk A, Sundsmo M, Masliah E. Oxidative stress induces amyloid-like aggregate formation of NACP/alpha-synuclein in vitro. *Neuroreport*. 1999;10(4):717–21. doi:10.1097/00001756-199903170-00011.
- He N, Ling H, Ding B, Huang J, Zhang Y, Zhang Z, et al. Region-specific disturbed iron distribution in early idiopathic Parkinson's disease measured by quantitative susceptibility mapping. *Hum Brain Mapp*. 2015;36(11):4407–20. doi:10.1002/hbm.22928.
- Heinzel S, Berg D, Binder S, Ebersbach G, Hickstein L, Herbst H, et al. Do We Need to Rethink the Epidemiology and Healthcare Utilization of Parkinson's Disease in Germany? *Front Neurol*. 2018;9:500. doi:10.3389/fneur.2018.00500.
- Helmich RC, Toni I, Deuschl G, Bloem BR. The pathophysiology of essential tremor and Parkinson's tremor. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2013;13(9):378. doi:10.1007/s11910-013-0378-8.
- Hensel A, Wolf H, Dieterlen T, Riedel-Heller S, Arendt T, Gertz HJ. Morphometry of the amygdala in patients with questionable dementia and mild dementia. *J Neurol Sci*. 2005;238(1-2):71–4. doi:10.1016/j.jns.2005.06.011.
- Hirsch EC, Standaert DG. Ten Unsolved Questions About Neuroinflammation in Parkinson's Disease. *Mov Disord*. 2021;36(1):16–24. doi:10.1002/mds.28075.
- Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression, and mortality. 1967. *Neurology*. 1998;50(2):318 and 16 pages following. doi:10.1212/wnl.50.2.318.
- Hornykiewicz O. Dopamine (3-hydroxytyramine) and brain function. *Pharmacol Rev*. 1966;18(2):925–64.
- Hou W, Xie Y, Song X, Sun X, Lotze MT, Zeh HJ, et al. Autophagy promotes ferroptosis by degradation of ferritin. *Autophagy*. 2016;12(8):1425–8. doi:10.1080/15548627.2016.1187366.
- Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1992;55(3):181–4. doi:10.1136/jnnp.55.3.181.
- Hughes AJ, Daniel SE, Blankson S, Lees AJ. A clinicopathologic study of 100 cases of Parkinson's disease. *Arch Neurol*. 1993;50(2):140–8. doi:10.1001/archneur.1993.00540020018011.
- Hutchison WD, Lozano AM, Davis KD, Saint-Cyr JA, Lang AE, Dostrovsky JO. Differential neuronal activity in segments of globus pallidus in Parkinson's disease patients. *Neuroreport*. 1994;5(12):1533–7. doi:10.1097/00001756-199407000-00031.
- Jankovic J, McDermott M, Carter J, Gauthier S, Goetz C, Golbe L, et al. Variable expression of Parkinson's disease: a base-line analysis of the DATATOP cohort. The Parkinson Study Group. *Neurology*. 1990;40(10):1529–34. doi:10.1212/wnl.40.10.1529.

- Jellinger KA. Post mortem studies in Parkinson's disease--is it possible to detect brain areas for specific symptoms? *J Neural Transm Suppl.* 1999;56:1–29. doi:10.1007/978-3-7091-6360-3_1.
- Jessen F, Spottke A, Boecker H, Brosseron F, Buerger K, Catak C, et al. Design and first baseline data of the DZNE multicenter observational study on predementia Alzheimer's disease (DELCODE). *Alzheimers Res Ther.* 2018;10(1):15. doi:10.1186/s13195-017-0314-2.
- Jin H, Gu H-Y, Mao C-J, Chen J, Liu C-F. Association of inflammatory factors and aging in Parkinson's disease. *Neurosci Lett.* 2020;736:135259. doi:10.1016/j.neulet.2020.135259.
- Joers V, Tansey MG, Mulas G, Carta AR. Microglial phenotypes in Parkinson's disease and animal models of the disease. *Prog Neurobiol.* 2017;155:57–75. doi:10.1016/j.pneurobio.2016.04.006.
- Kell DB, Pretorius E. Serum ferritin is an important inflammatory disease marker, as it is mainly a leakage product from damaged cells. *Metallomics.* 2014;6(4):748–73. doi:10.1039/c3mt00347g.
- Kim M, Yoo S, Kim D, Cho JW, Kim JS, Ahn JH, et al. Extra-basal ganglia iron content and non-motor symptoms in drug-naïve, early Parkinson's disease. *Neurol Sci.* 2021;42(12):5297–304. doi:10.1007/s10072-021-05223-0.
- Koller WC, Vetere-Overfield B, Barter R. Tremors in early Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol.* 1989;12(4):293–7. doi:10.1097/00002826-198908000-00006.
- Kouli A, Camacho M, Allinson K, Williams-Gray CH. Neuroinflammation and protein pathology in Parkinson's disease dementia. *Acta Neuropathol Commun.* 2020;8(1):211. doi:10.1186/s40478-020-01083-5.
- Kouti L, Noroozian M, Akhondzadeh S, Abdollahi M, Javadi MR, Faramarzi MA, et al. Nitric oxide and peroxynitrite serum levels in Parkinson's disease: correlation of oxidative stress and the severity of the disease. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2013;17(7):964–70.
- Koziorowski D, Friedman A, Arosio P, Santambrogio P, Dziewulska D. ELISA reveals a difference in the structure of substantia nigra ferritin in Parkinson's disease and incidental Lewy body compared to control. *Parkinsonism Relat Disord.* 2007;13(4):214–8. doi:10.1016/j.parkreldis.2006.10.002.
- Kwiatek-Majkusiak J, Geremek M, Koziorowski D, Tomasiuk R, Szlufik S, Friedman A. Serum levels of hepcidin and interleukin 6 in Parkinson's disease. *Acta Neurobiol Exp (Wars).* 2020;80(3):297–304.
- Langkammer C, Schweser F, Krebs N, Deistung A, Goessler W, Scheurer E, et al. Quantitative susceptibility mapping (QSM) as a means to measure brain iron? A post mortem validation study. *Neuroimage.* 2012;62(3):1593–9. doi:10.1016/j.neuroimage.2012.05.049.
- Langkammer C, Pirpamer L, Seiler S, Deistung A, Schweser F, Franthal S, et al. Quantitative Susceptibility Mapping in Parkinson's Disease. *PLoS One.* 2016;11(9):e0162460. doi:10.1371/journal.pone.0162460.
- Laroux FS, Pavlick KP, Hines IN, Kawachi S, Harada H, Bharwani S, et al. Role of nitric oxide in inflammation. *Acta Physiol Scand.* 2001;173(1):113–8. doi:10.1046/j.1365-201X.2001.00891.x.

- Lecours C, Bordeleau M, Cantin L, Parent M, Di Paolo T, Tremblay M-È. Microglial Implication in Parkinson's Disease: Loss of Beneficial Physiological Roles or Gain of Inflammatory Functions? *Front Cell Neurosci.* 2018;12:282. doi:10.3389/fncel.2018.00282.
- Levi S, Santambrogio P, Cozzi A, Rovida E, Corsi B, Tamborini E, et al. The role of the L-chain in ferritin iron incorporation. Studies of homo and heteropolymers. *Journal of Molecular Biology.* 1994;238(5):649–54. doi:10.1006/jmbi.1994.1325.
- Lewis MM, Du G, Kidacki M, Patel N, Shaffer ML, Mailman RB, Huang X. Higher iron in the red nucleus marks Parkinson's dyskinesia. *Neurobiology of aging.* 2013;34(5):1497–503. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2012.10.025.
- Li DT, Hui ES, Chan Q, Yao N, Chua SE, McAlonan GM, et al. Quantitative susceptibility mapping as an indicator of subcortical and limbic iron abnormality in Parkinson's disease with dementia. *Neuroimage Clin.* 2018;20:365–73. doi:10.1016/j.nicl.2018.07.028.
- Lian T-H, Guo P, Zuo L-J, Hu Y, Yu S-Y, Yu Q-J, et al. Tremor-Dominant in Parkinson Disease: The Relevance to Iron Metabolism and Inflammation. *Front Neurosci.* 2019;13:255. doi:10.3389/fnins.2019.00255.
- Liu C, Wei H, Gong N-J, Cronin M, Dibb R, Decker K. Quantitative Susceptibility Mapping: Contrast Mechanisms and Clinical Applications. *Tomography.* 2015a;1(1):3–17. doi:10.18383/j.tom.2015.00136.
- Liu C, Li W, Tong KA, Yeom KW, Kuzminski S. Susceptibility-weighted imaging and quantitative susceptibility mapping in the brain. *J Magn Reson Imaging.* 2015b;42(1):23–41. doi:10.1002/jmri.24768.
- Liu Z, Shen H, Lian T-H, Mao L, Tang S, Sun L, et al. Iron deposition in substantia nigra: abnormal iron metabolism, neuroinflammatory mechanism and clinical relevance. *Sci Rep.* 2017;7(1):14973. doi:10.1038/s41598-017-14721-1.
- Logroscino G, Marder K, Graziano J, Freyer G, Slavkovich V, Lolocono N, et al. Altered systemic iron metabolism in Parkinson's disease. *Neurology.* 1997;49(3):714–7. doi:10.1212/wnl.49.3.714.
- Marjama-Lyons J, Koller W. Tremor-predominant Parkinson's disease. Approaches to treatment. *Drugs Aging.* 2000;16(4):273–8. doi:10.2165/00002512-200016040-00003.
- Marnell L, Mold C, Du Clos TW. C-reactive protein: ligands, receptors and role in inflammation. *Clinical Immunology.* 2005;117(2):104–11. doi:10.1016/j.clim.2005.08.004.
- Marogianni C, Sokratous M, Dardiotis E, Hadjigeorgiou GM, Bogdanos D, Xiromerisiou G. Neurodegeneration and Inflammation—An Interesting Interplay in Parkinson's Disease. *Int J Mol Sci.* 2020;21(22):8421. doi:10.3390/ijms21228421.
- Martin WRW, Wieler M, Gee M. Midbrain iron content in early Parkinson disease: a potential biomarker of disease status. *Neurology.* 2008;70(16 Pt 2):1411–7. doi:10.1212/01.wnl.0000286384.31050.b5.
- Martin-Bastida A, Ward RJ, Newbould R, Piccini P, Sharp D, Kabba C, et al. Brain iron chelation by deferiprone in a phase 2 randomised double-blinded placebo controlled clinical trial in Parkinson's disease. *Sci Rep.* 2017;7(1):1398. doi:10.1038/s41598-017-01402-2.

- Martin-Bastida A, Tilley BS, Bansal S, Gentleman SM, Dexter DT, Ward RJ. Iron and inflammation: in vivo and post-mortem studies in Parkinson's disease. *J Neural Transm (Vienna)*. 2021;128(1):15–25. doi:10.1007/s00702-020-02271-2.
- Mochizuki H, Choong C-J, Baba K. Parkinson's disease and iron. *J Neural Transm (Vienna)*. 2020;127(2):181–7. doi:10.1007/s00702-020-02149-3.
- Morgan HE, Ledbetter CR, Ferrier C, Zweig RM, Disbrow EA. Altered Cortico-Limbic Network Connectivity in Parkinsonian Depression: The Effect of Antidepressants. *J Parkinsons Dis*. 2018;8(3):429–40. doi:10.3233/JPD-171204.
- Nalls MA, Blauwendraat C, Vallerga CL, Heilbron K, Bandres-Ciga S, Chang D, et al. Identification of novel risk loci, causal insights, and heritable risk for Parkinson's disease: a meta-analysis of genome-wide association studies. *Lancet Neurol*. 2019;18(12):1091–102. doi:10.1016/S1474-4422(19)30320-5.
- Nemeth E, Ganz T. The role of hepcidin in iron metabolism. *Acta Haematol*. 2009;122(2-3):78–86. doi:10.1159/000243791.
- Nemeth E, Tuttle MS, Powelson J, Vaughn MB, Donovan A, Ward DM, et al. Hepcidin regulates cellular iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization. *Science*. 2004;306(5704):2090–3. doi:10.1126/science.1104742.
- Nitz WR, editor. *MRT-Guide für MTRA/RT*. 1st ed. Stuttgart: Thieme; 2012.
- Oertel W, Schulz JB. Current and experimental treatments of Parkinson disease: A guide for neuroscientists. *J Neurochem*. 2016;139 Suppl 1:325–37. doi:10.1111/jnc.13750.
- Olmedo-Díaz S, Estévez-Silva H, Orädd G, Bjerkén S af, Marcellino D, Virel A. An altered blood-brain barrier contributes to brain iron accumulation and neuroinflammation in the 6-OHDA rat model of Parkinson's disease. *Neuroscience*. 2017;362:141–51. doi:10.1016/j.neuroscience.2017.08.023.
- Olucha-Bordonau FE, Fortes-Marco L, Otero-García M, Lanuza E, Martínez-García F. Chapter 18 - Amygdala: Structure and Function. In: Paxinos G, ed. *The rat nervous system*. 4th ed. Amsterdam [etc.]: Elsevier; 2015. p. 441–490. doi:10.1016/B978-0-12-374245-2.00018-8.
- Ordidge RJ, Gorell JM, Deniau JC, Knight RA, Helpert JA. Assessment of relative brain iron concentrations using T2-weighted and T2*-weighted MRI at 3 Tesla. *Magn Reson Med*. 1994;32(3):335–41. doi:10.1002/mrm.1910320309.
- Ortiz GG, González-Usigli H, Pacheco-Moisés FP, Mireles-Ramírez MA, Sánchez-López AL, Torres-Sánchez ED, et al. Physiology and Pathology of Neuroimmunology: Role of Inflammation in Parkinson's Disease. In: *Physiology and Pathology of Immunology*. InTech; 2017. doi:10.5772/intechopen.70377.
- Parkinson J. *An Essay on the Shaking Palsy*. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*. 1817.
- Pauli WM, Nili AN, Tyszkla JM. A high-resolution probabilistic in vivo atlas of human subcortical brain nuclei. *Sci Data*. 2018;5:180063. doi:10.1038/sdata.2018.63.
- Poston KL, Ua Cruadhlaioich MAI, Santoso LF, Bernstein JD, Liu T, Wang Y, et al. Substantia Nigra Volume Dissociates Bradykinesia and Rigidity from Tremor in Parkinson's Disease: A 7 Tesla Imaging Study. *J Parkinsons Dis*. 2020;10(2):591–604. doi:10.3233/JPD-191890.

- Postuma RB, Berg D, Stern M, Poewe W, Olanow CW, Oertel W, et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2015;30(12):1591–601. doi:10.1002/mds.26424.
- Poulin SP, Dautoff R, Morris JC, Barrett LF, Dickerson BC. Amygdala atrophy is prominent in early Alzheimer's disease and relates to symptom severity. *Psychiatry Res.* 2011;194(1):7–13. doi:10.1016/j.psychres.2011.06.014.
- Pyatigorskaya N, Santin MD. QSM as a new powerful tool for clinical practice in neuroimaging. *J Neuroradiol.* 2021;48(1):25–7. doi:10.1016/j.neurad.2021.01.005.
- Qian ZM, Shen X. Brain iron transport and neurodegeneration. *Trends in Molecular Medicine.* 2001;7(3):103–8. doi:10.1016/S1471-4914(00)01910-9.
- Ravanfar P, Loi SM, Syeda WT, van Rheenen TE, Bush AI, Desmond P, et al. Systematic Review: Quantitative Susceptibility Mapping (QSM) of Brain Iron Profile in Neurodegenerative Diseases. *Front Neurosci.* 2021;15:618435. doi:10.3389/fnins.2021.618435.
- Rossi E. Hepcidin-the iron regulatory hormone. *Clin Biochem Rev.* 2005;26(3):47–9.
- Ruetten PPR, Gillard JH, Graves MJ. Introduction to Quantitative Susceptibility Mapping and Susceptibility Weighted Imaging. *Br J Radiol.* 2019;92(1101):20181016. doi:10.1259/bjr.20181016.
- Saikiran P. Effectiveness of QSM over R2* in assessment of parkinson's disease - A systematic review. *Neurol India.* 2020;68(2):278–81. doi:10.4103/0028-3886.284377.
- Santini E, Valjent E, Fisone G. Parkinson's disease: levodopa-induced dyskinesia and signal transduction. *FEBS J.* 2008;275(7):1392–9. doi:10.1111/j.1742-4658.2008.06296.x.
- Schönnagel BP, Fischer R, Nielsen P, Grosse R, Adam G, Yamamura J. Eisenquantifizierung mittels MRT bei Eisenüberladung. *Rofo.* 2013;185(7):621–7. doi:10.1055/s-0032-1330721.
- Schweser F, Deistung A, Lehr BW, Reichenbach JR. Differentiation between diamagnetic and paramagnetic cerebral lesions based on magnetic susceptibility mapping. *Med Phys.* 2010;37(10):5165–78. doi:10.1118/1.3481505.
- Shahmaei V, Faeghi F, Mohammdbeygi A, Hashemi H, Ashrafi F. Evaluation of iron deposition in brain basal ganglia of patients with Parkinson's disease using quantitative susceptibility mapping. *Eur J Radiol Open.* 2019;6:169–74. doi:10.1016/j.ejro.2019.04.005.
- Shin C, Lee S, Lee JY, Rhim JH, Park SW. Non-Motor Symptom Burdens Are Not Associated with Iron Accumulation in Early Parkinson's Disease: a Quantitative Susceptibility Mapping Study: kein Unterschied PD zu HC QSM. *J Korean Med Sci.* 2018;33(13):e96. doi:10.3346/jkms.2018.33.e96.
- Sofic E, Riederer P, Heinsen H, Beckmann H, Reynolds GP, Hebenstreit G, Youdim MB. Increased iron (III) and total iron content in post mortem substantia nigra of parkinsonian brain. *J Neural Transm.* 1988;74(3):199–205. doi:10.1007/BF01244786.
- Song I-U, Chung S-W, Kim Y-D, Maeng L-S. Relationship between the hs-CRP as non-specific biomarker and Alzheimer's disease according to aging process. *Int J Med Sci.* 2015;12(8):613–7. doi:10.7150/ijms.12742.

- Spence H, McNeil CJ, Waiter GD. Cognition and brain iron deposition in whole grey matter regions and hippocampal subfields. *Eur J Neurosci.* 2022;56(11):6039–54. doi:10.1111/ejn.15838.
- Sproston NR, Ashworth JJ. Role of C-Reactive Protein at Sites of Inflammation and Infection. *Front Immunol.* 2018;9:754. doi:10.3389/fimmu.2018.00754.
- Sun H, Walsh AJ, Lebel RM, Blevins G, Catz I, Lu J-Q, et al. Validation of quantitative susceptibility mapping with Perls' iron staining for subcortical gray matter. *Neuroimage.* 2015;105:486–92. doi:10.1016/j.neuroimage.2014.11.010.
- Sung VW, Nicholas AP. Nonmotor symptoms in Parkinson's disease: expanding the view of Parkinson's disease beyond a pure motor, pure dopaminergic problem. *Neurol Clin.* 2013;31(3 Suppl):S1-16. doi:10.1016/j.ncl.2013.04.013.
- Tan S, Hartono S, Welton T, Ann CN, Lim SL, Koh TS, et al. Utility of quantitative susceptibility mapping and diffusion kurtosis imaging in the diagnosis of early Parkinson's disease. *Neuroimage Clin.* 2021;32:102831. doi:10.1016/j.nicl.2021.102831.
- Tatsch E, Bochi GV, Da Pereira RS, Kober H, Agertt VA, Campos MMA de, et al. A simple and inexpensive automated technique for measurement of serum nitrite/nitrate. *Clin Biochem.* 2011;44(4):348–50. doi:10.1016/j.clinbiochem.2010.12.011.
- Tilikete C, Desestret V. Hypertrophic Olivary Degeneration and Palatal or Oculopalatal Tremor. *Front Neurol.* 2017;8:302. doi:10.3389/fneur.2017.00302.
- Tomlinson CL, Stowe R, Patel S, Rick C, Gray R, Clarke CE. Systematic review of levodopa dose equivalency reporting in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2010;25(15):2649–53. doi:10.1002/mds.23429.
- Tripathi P, Tripathi P, Kashyap L, Singh V. The role of nitric oxide in inflammatory reactions. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2007;51(3):443–52. doi:10.1111/j.1574-695X.2007.00329.x.
- Ulla M, Bonny JM, Ouchchane L, Rieu I, Claise B, Durif F. Is R2* a new MRI biomarker for the progression of Parkinson's disease? A longitudinal follow-up. *PLoS One.* 2013;8(3):e57904. doi:10.1371/journal.pone.0057904.
- Ulrich X, Yablonskiy DA. Separation of cellular and BOLD contributions to T2* signal relaxation. *Magn Reson Med.* 2016;75(2):606–15. doi:10.1002/mrm.25610.
- Umemura A, Oeda T, Yamamoto K, Tomita S, Kohsaka M, Park K, et al. Baseline Plasma C-Reactive Protein Concentrations and Motor Prognosis in Parkinson Disease. *PLoS One.* 2015;10(8):e0136722. doi:10.1371/journal.pone.0136722.
- van der Heeden JF, Marinus J, Martinez-Martin P, Rodriguez-Blazquez C, Geraedts VJ, van Hilten JJ. Postural instability and gait are associated with severity and prognosis of Parkinson disease. *Neurology.* 2016;86(24):2243–50. doi:10.1212/WNL.0000000000002768.
- Varatharaj A, Galea I. The blood-brain barrier in systemic inflammation. *Brain, Behavior, and Immunity.* 2017;60:1–12. doi:10.1016/j.bbi.2016.03.010.

- Wallis LI, Paley MNJ, Graham JM, Grünewald RA, Wignall EL, Joy HM, Griffiths PD. MRI assessment of basal ganglia iron deposition in Parkinson's disease. *J Magn Reson Imaging*. 2008;28(5):1061–7. doi:10.1002/jmri.21563.
- Wang R, Xie G, Zhai M, Zhang Z, Wu B, Zheng D, et al. Stability of R2* and quantitative susceptibility mapping of the brain tissue in a large scale multi-center study. *Sci Rep*. 2017;7(1):45261. doi:10.1038/srep45261.
- Wang Z, Zeng Y-N, Yang P, Jin L-Q, Xiong W-C, Zhu M-Z, et al. Axonal iron transport in the brain modulates anxiety-related behaviors. *Nat Chem Biol*. 2019;15(12):1214–22. doi:10.1038/s41589-019-0371-x.
- Weis S, Schwartz A, Unger MM, Becker A, Faßbender K, Ratering S, et al. Effect of Parkinson's disease and related medications on the composition of the fecal bacterial microbiota. *NPJ Parkinsons Dis*. 2019;5:28. doi:10.1038/s41531-019-0100-x.
- Williams-Gray CH, Mason SL, Evans JR, Foltynie T, Brayne C, Robbins TW, Barker RA. The CamPaIGN study of Parkinson's disease: 10-year outlook in an incident population-based cohort. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013;84(11):1258–64. doi:10.1136/jnnp-2013-305277.
- Witoelar A, Jansen IE, Wang Y, Desikan RS, Gibbs JR, Blauwendraat C, et al. Genome-wide Pleiotropy Between Parkinson Disease and Autoimmune Diseases. *JAMA Neurol*. 2017;74(7):780–92. doi:10.1001/jamaneurol.2017.0469.
- Wolters EC. Non-motor extranigral signs and symptoms in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2009;15 Suppl 3:S6-12. doi:10.1016/S1353-8020(09)70770-9.
- Wrighting DM, Andrews NC. Interleukin-6 induces hepcidin expression through STAT3. *Blood*. 2006;108(9):3204–9. doi:10.1182/blood-2006-06-027631.
- Yu X, Du T, Song N, He Q, Shen Y, Jiang H, Xie J. Decreased iron levels in the temporal cortex in postmortem human brains with Parkinson disease. *Neurology*. 2013;80(5):492–5. doi:10.1212/WNL.0b013e31827f0ebb.
- Zeng W, Cai J, Zhang L, Peng Q. Iron Deposition in Parkinson's Disease: A Mini-Review. *Cell Mol Neurobiol*. 2024;44(1):26. doi:10.1007/s10571-024-01459-4.
- Zhang N, Yu X, Xie J, Xu H. New Insights into the Role of Ferritin in Iron Homeostasis and Neurodegenerative Diseases. *Mol Neurobiol*. 2021;58(6):2812–23. doi:10.1007/s12035-020-02277-7.
- Zucca FA, Segura-Aguilar J, Ferrari E, Muñoz P, Paris I, Sulzer D, et al. Interactions of iron, dopamine and neuromelanin pathways in brain aging and Parkinson's disease. *Prog Neurobiol*. 2017;155:96–119. doi:10.1016/j.pneurobio.2015.09.012.

7 DANKSAGUNG

Die Danksagung ist in der Version aus Datenschutzgründen nicht enthalten.

8 EHRENERKLÄRUNG

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

„Magnetostatische Unterschiede in der Quantitativen Suszeptibilitätskartierung in der MRT und Assoziationen zu peripheren Eisen- und Inflammationsmarkern bei dem Parkinson-Syndrom“

in der Universitätsklinik der Neurologie

mit Unterstützung durch
Prof. Dr. med. Aiden Haghikia

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.

Magdeburg, den

Unterschrift

9 ERKLÄRUNG ZUR STRAFRECHTLICHEN VERURTEILUNG

Ich erkläre hiermit, nicht wegen einer Straftat verurteilt worden zu sein, die Wissenschaftsbezug hat.

Magdeburg, den

Unterschrift

10 DARSTELLUNG DES BILDUNGSWEGES

Die Darstellung des Bildungsweges ist in der Version aus Datenschutzgründen nicht enthalten.

11 ANLAGEN

11.1 UPDRS-3 Ermittlung

Motorische Untersuchung

Sprache

- 0 keine Sprachprobleme
- 1 Leichte Abnahme von Ausdruck, Diktion und/oder Volumen
- 2 Monoton, verwaschen, aber verständlich; mäßig behindert
- 3 Schwer zu verstehen, deutliche Beeinträchtigung
- 4 Unverständlich

Gesichtsausdruck

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

Rigidität (Geprüft bei passiver Bewegung der großen Gelenke am sitzenden Patienten.

Zahnradphänomen kann ignoriert werden. Es werden jeweils Nacken, rechte obere Extremität, linke obere Extremität, rechte untere Extremität, linke untere Extremität untersucht)

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

Fingerklopfen (Patient berührt in rascher Reihenfolge und bei größtmöglicher

Amplitude und mit jeder Hand gesondert den Daumen mit dem Zeigefinger. Prüfung jeweils rechts und links).

- 0 Normal
- 1 Leichte Verlangsamung und/oder Verringerung der Amplitude
- 2 Mäßig eingeschränkt. Eindeutige und frühzeitige Ermüdung. Bewegung kann gelegentlich unterbrochen werden
- 3 Stark eingeschränkt. Verzögerter Start der Bewegungen oder Unterbrechung

fortlaufender Bewegungen

- 4 Kann die Aufgabe kaum ausführen

Handbewegungen (Patient öffnet und schließt die Hände in rascher Reihenfolge bei größtmöglicher Amplitude und mit jeder Hand gesondert. Jeweils rechts und links ermitteln)

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

Rasch wechselnde Bewegungen der Hände (Pronation-Supinationsbewegungen der Hände, vertikal oder horizontal, mit größtmöglicher Amplitude, beide Hände gleichzeitig. Wird für jede Hand einzeln beurteilt.)

- 0 keine Probleme
- 1 Leichte Verlangsamung und/oder Verringerung der Amplitude
- 2 Mäßig eingeschränkt. Eindeutige und frühzeitige Ermüdung. Bewegung kann gelegentlich unterbrochen werden
- 3 Stark eingeschränkt. Verzögerter Start der Bewegungen oder Unterbrechung fortlaufender Bewegungen
- 4 Kann die Aufgabe kaum ausführen

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

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

Aufstehen vom Stuhl (Patient versucht mit vor der Brust verschränkten Armen von einem geradelehnigen Holz- oder Metallstuhl aufzustehen).

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

- 4 Kann ohne Hilfe nicht aufstehen

Gang

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

„Einfrieren“ des Gangs (Während der Gangprüfung besonders auf Einfrier-Episoden achten, insbesondere auf Startverzögerungen und Verzögerungen während der Drehung).

- 0 Kein Einfrieren
- 1 Einfrieren beim Start, Drehen und Laufen mit nur einer kurzen Unterbrechung, danach jedoch gleichmäßiges Gehen ohne weitere Erstarrungen.
- 2 Einfrieren beim Start, Drehen und Laufen mit mehr als einer kurzen Unterbrechung, danach jedoch gleichmäßiges Gehen ohne weitere Erstarrungen.
- 3 Einmaliges Einfrieren während des geraden Gehens.
- 4 Mehrfaches Einfrieren während des Gehens.

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

- 0 Normal
- 1 Retropulsion, gleicht aber ohne Hilfe aus (3 bis 5 Schritte)
- 2 Fehlen einer Haltungsreaktion; würde fallen, wenn er nicht vom Untersucher aufgefangen würde (mehr als 5 Schritte)
- 3 Sehr instabil; neigt dazu, spontan das Gleichgewicht zu verlieren
- 4 Kann nicht ohne Unterstützung stehen, neigt zu spontanem Verlust der Balance

Haltung

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

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

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

Aktions- oder Haltungstremor der Hände (separat für rechts und links erheben)

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

Ruhetremor (jeweils für Gesicht, rechte Hand, linke Hand, rechten Fuß und den linken Fuß ermitteln)

- 0 Keine
- 1 Leicht und selten vorhanden, < 1 cm in maximaler Amplitude
- 2 Geringe Amplitude persistierend; oder mäßige Amplitude, aber nur intermittierend auftretend, > 1 bis 3 cm Amplitude
- 3 Mäßige Amplitude, die meiste Zeit vorhanden, 3 bis 10 cm Amplitude
- 4 Ausgeprägte Amplitude, die meiste Zeit vorhanden, > 10 cm Amplitude

Kontinuität des Ruhetremors

- 0 Kein Tremor
- 1 Tremor ist im Ruhezustand für weniger als 25 % der Untersuchungszeit vorhanden.
- 2 26–50 % der Untersuchungszeit
- 3 51–75 % der Untersuchungszeit
- 4 mehr als 75 % der Untersuchungszeit

(Goetz et al. 2008)

11.2 Patientenuntergruppe mit einer depressiven Episode in der Anamnese

Wie in Kapitel 1.6.4 erwähnt, gibt es eine Arbeit, die mittels funktioneller MRT die Amyg. mit der Entwicklung depressiver Symptome bei Patienten mit PS in Verbindung bringt. Dieser Zusammenhang wurde in der vorliegenden Arbeit in Bezug auf die QSM-Sequenz untersucht. Es konnte kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit und ohne depressive Episode in der Anamnese nachgewiesen werden. Es zeigte sich jedoch eine Tendenz zu weniger intensiven Signalen in der QSM bei Patienten mit einer depressiven Episode im Vergleich zu Patienten ohne diese Nebendiagnose ($p = 0,254$).

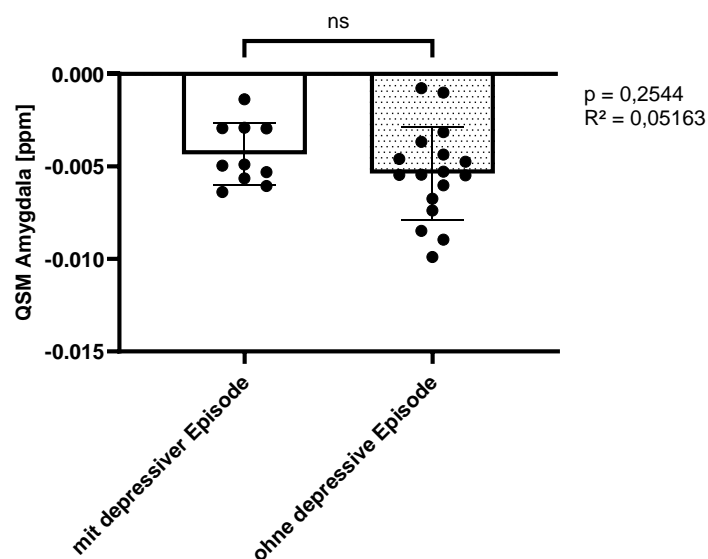


Abbildung 20: QSM-Werte der Amyg. bei Patienten mit und ohne depressive Episode

Darstellung der QSM-Werte der Amyg. in ppm unterteilt in zwei Subgruppen: Patienten mit depressiver Episode in der Vorgeschichte und Patienten ohne depressive Episode (vgl. Abbildung 20). Auf Signifikanz wurde mit dem ungepaarten t-Test geprüft.

11.3 Auswertung der QSM-Daten und biochemischen Marker

Diese Übersichten zeigen alle Mittelwerte und Standardabweichungen aller individuellen ausgelesenen QSM-Werte (in ppm) über die verschiedenen Regionen, aufgeteilt in die klinischen Gruppen nach unterschiedlichen Kriterien (vgl. Tabellen 5 und 5.1).

Tabelle 5: Übersicht der QSM-Werte aller ROIs

		Thal.	NC	NC	PU	GP	GP	HS	HC
		[ppm]	[ppm]		[ppm]	[ppm]		[ppm]	[ppm]
		MW	MW	p	MW	MW	p	MW	MW
		(± SD)	(± SD)	R ²	(± SD)	(± SD)	R ²	(± SD)	(± SD)
P	28	-0,006	0,042	p = 0,015	0,059	0,113		-0,003	-0,004
		(± 0,007)	(± 0,011)	R² = 1,04	(± 0,02)	(± 0,02)		(± 0,0009)	(± 0,002)
gK	29	-0,007	0,052		0,069	0,115		-0,003	-0,005
		(± 0,006)	(± 0,016)		(± 0,02)	(± 0,02)		(± 0,001)	(± 0,002)
AR	8	-0,006	0,042		0,059	0,11		-0,003	-0,004
	(28,6 %)	(± 0,006)	(± 0,011)		(± 0,02)	(± 0,02)		(± 0,001)	(± 0,002)
TD	7	-0,006	0,043		0,057	0,11		-0,003	-0,004
	(25 %)	(± 0,006)	(± 0,011)		(± 0,02)	(± 0,02)		(± 0,001)	(± 0,002)
ÄV	13	-0,006	0,042		0,059	0,11		-0,003	-0,004
	(46,4%)	(± 0,006)	(± 0,011)		(± 0,02)	(± 0,02)		(± 0,00)	(± 0,002)
Stadium	21	-0,006	0,041		0,059	0,11		-0,003	-0,004
leicht	(75 %)	(± 0,006)	(± 0,011)		(± 0,02)	(± 0,02)		(± 0,0009)	(± 0,002)
Stadium fort-	7	-0,005	0,043		0,057	0,11		-0,003	-0,004
geschritten	(25 %)	(± 0,006)	(± 0,011)		(± 0,02)	(± 0,02)		(± 0,0009)	(± 0,002)
Seitendominanz	14	-0,006	0,042		0,059	0,11		-0,003	-0,004
links	(50 %)	(± 0,006)	(± 0,011)		(± 0,02)	(± 0,02)		(± 0,001)	(± 0,002)
Seitendominanz	13	-0,006	0,042		0,059	0,11		-0,003	-0,004
rechts	(46,4%)	(± 0,007)	(± 0,011)		(± 0,02)	(± 0,02)		(± 0,001)	(± 0,002)
Dauer	7	-0,006	0,042		0,059	0,111	p = 0,003	-0,003	-0,004
< 1 Jahr	(25%)	(± 0,006)	(± 0,011)		(± 0,02)	(± 0,02)	R² = 0,292	(± 0,001)	(± 0,002)
Dauer	21	-0,006	0,042		0,059	0,113		-0,003	-0,004
> 1 Jahr	(75 %)	(± 0,006)	(± 0,011)		(± 0,02)	(± 0,02)		(± 0,001)	(± 0,002)

	Amyg.	Amyg.	Ncl. Acc.	SN	SNC	SNr	NR	NR	ND
	[ppm]		[ppm]	[ppm]	[ppm]	[ppm]	[ppm]		[ppm]
	MW	p	MW	MW	MW	MW	MW	p	MW
	(± SD)	R ²	(± SD)	(± SD)	(± SD)	(± SD)	(± SD)	R ²	(± SD)
P	-0,005	p = 0,45	0,00007	0,074	0,091	0,094	0,023		0,0316
	(± 0,002)	R² = 0,07	(± 0,009)	(± 0,017)	(± 0,02)	(± 0,02)	(± 0,011)		(± 0,027)
gK	-0,007		-0,0018	0,072	0,087	0,094	0,028		0,0395
	(± 0,003)		(± 0,014)	(± 0,017)	(± 0,02)	(± 0,02)	(± 0,012)		(± 0,024)
AR	-0,006		-0,0005	0,071	0,087	0,091	0,021	p = 0,011	0,035
	(± 0,002)		(± 0,01)	(± 0,015)	(± 0,02)	(± 0,02)	(± 0,010)	R² = 0,4	(± 0,027)
TD	-0,006		0,0002	0,076	0,092	0,094	0,025		0,038
	(± 0,003)		(± 0,009)	(± 0,018)	(± 0,02)	(± 0,02)	(± 0,012)		(± 0,029)
ÄV	-0,005		-0,0007	0,074	0,091	0,094	0,023		0,032
	(± 0,002)		(± 0,009)	(± 0,017)	(± 0,02)	(± 0,02)	(± 0,011)		(± 0,027)
Stadium	-0,005		-0,0007	0,071	0,088	0,092	0,021		0,033
leicht	(± 0,002)		(± 0,009)	(± 0,014)	(± 0,02)	(± 0,02)	(± 0,010)		(± 0,027)
Stadium fort-	-0,005		-0,0007	0,074	0,092	0,092	0,024		0,035

	Amyg.	Amyg.	Ncl. Acc.	SN	SNc	SNr	NR	NR	ND
	[ppm]		[ppm]	[ppm]	[ppm]	[ppm]	[ppm]		[ppm]
	MW	p	MW	MW	MW	MW	MW	p	MW
	(± SD)	R ²	(± SD)	(± SD)	(± SD)	(± SD)	(± SD)	R ²	(± SD)
geschritten	(± 0,002)		(± 0,01)	(± 0,017)	(± 0,02)	(± 0,02)	(± 0,011)		(± 0,026)
Seitendominanz	-0,005		-0,0005	0,073	0,089	0,093	0,023		0,034
links	(± 0,002)		(± 0,01)	(± 0,018)	(± 0,02)	(± 0,02)	(± 0,012)		(± 0,027)
Seitendominanz	-0,005		-0,00007	0,074	0,09	0,09	0,023		0,032
rechts	(± 0,003)		(± 0,01)	(± 0,017)	(± 0,02)	(± 0,02)	(± 0,012)		(± 0,027)
Dauer	-0,005		0,001	0,073	0,089	0,093	0,023		0,035
< 1 Jahr	(± 0,003)		(± 0,01)	(± 0,018)	(± 0,02)	(± 0,02)	(± 0,012)		(± 0,027)
Dauer	-0,005		-0,00007	0,074	0,09	0,093	0,023		0,032
> 1 Jahr	(± 0,003)		(± 0,01)	(± 0,017)	(± 0,02)	(± 0,02)	(± 0,012)		(± 0,027)

Thal. = Thalamus, NC = Nucleus Caudatus, PU = Putamen, GP = Globus Pallidus, HS = Hirnstamm, HC = Hippocampus, Amyg. = Amygdala, Ncl. Acc. = Nucleus Accumbens, SN = Substantia nigra, NR = Nucleus Ruber, ND = Nucleus Dentatus; Dauer = Krankheitsdauer in Jahren, Mittelwerte = MW, Standardabweichungen = SD, P = Patienten mit PS. Die getesteten Werte, die eine Signifikanz zeigten, sind jeweils mit der Markierung „fett“ hervorgehoben.

Tabelle 5. 1: Übersicht der QSM-Werte aller ROIs seitengetrennt

Zur Vervollständigung die seitengetrennte Übersicht der QSM-Werte in den einzelnen Gruppen.

		Thal. li	Thal. re	NC li	NC re	PU li	PU re	GP li	GP re
		[ppm]	[ppm]	[ppm]	[ppm]	[ppm]	[ppm]	[ppm]	[ppm]
		MW	MW	MW	MW	MW	MW	MW	MW
		(± SD)	(± SD)	(± SD)	(± SD)	(± SD)	(± SD)	(± SD)	(± SD)
P	28	-0,007 (± 0,006)	-0,005 (± 0,008)	0,04 (± 0,011)	0,046 (± 0,013)	0,06 (± 0,024)	0,06 (± 0,017)	0,117 (± 0,022)	0,106 (± 0,022)
gK	29	-0,007 (± 0,006)	-0,007 (± 0,006)	0,05 (± 0,017)	0,054 (± 0,016)	0,07 (± 0,021)	0,07 (± 0,022)	0,112 (± 0,020)	0,108 (± 0,017)
AR	8 (28,6 %)	-0,007 (± 0,006)	-0,005 (± 0,007)	0,04 (± 0,011)	0,045 (± 0,013)	0,06 (± 0,026)	0,06 (± 0,017)	0,114 (± 0,022)	0,103 (± 0,021)
TD	7 (25%)	-0,007 (± 0,006)	-0,006 (± 0,006)	0,04 (± 0,012)	0,047 (± 0,013)	0,06 (± 0,019)	0,06 (± 0,019)	0,113 (± 0,021)	0,101 (± 0,022)
ÄV	13 (46,4%)	-0,007 (± 0,006)	-0,005 (± 0,008)	0,04 (± 0,011)	0,046 (± 0,013)	0,06 (± 0,024)	0,06 (± 0,017)	0,117 (± 0,022)	0,106 (± 0,022)
Stadium leicht	21 (75 %)	-0,007 (± 0,006)	(± 0,006) (± 0,007)	0,04 (± 0,011)	0,045 (± 0,012)	0,06 (± 0,025)	0,06 (± 0,017)	0,116 (± 0,021)	0,104 (± 0,020)
Stadium fort-geschritten	7 (25 %)	-0,006 (± 0,006)	-0,005 (± 0,007)	0,04 (± 0,011)	0,046 (± 0,013)	0,06 (± 0,021)	0,06 (± 0,018)	0,113 (± 0,019)	0,103 (± 0,021)
Seiten-dominanz links	14 (50 %)	-0,007 (± 0,006)	-0,006 (± 0,008)	0,04 (± 0,011)	0,045 (± 0,012)	0,06 (± 0,025)	0,058 (± 0,017)	0,116 (± 0,022)	0,105 (± 0,022)

		Thal. li	Thal. re	NC li	NC re	PU li	PU re	GP li	GP re
		[ppm]	[ppm]	[ppm]	[ppm]	[ppm]	[ppm]	[ppm]	[ppm]
		MW	MW	MW	MW	MW	MW	MW	MW
		(± SD)	(± SD)	(± SD)	(± SD)	(± SD)	(± SD)	(± SD)	(± SD)
Seiten-									
dominanz	13	-0,007	-0,005	0,04	0,046	0,06	0,058	0,117	0,106
rechts	(46,4 %)	(± 0,006)	(± 0,008)	(± 0,011)	(± 0,013)	(± 0,024)	(± 0,017)	(± 0,022)	(± 0,022)
Dauer	7	-0,007	-0,005	0,04	0,045	0,06	0,058	0,116	0,105
< 1 Jahr	(25 %)	(± 0,006)	(± 0,007)	(± 0,011)	(± 0,013)	(± 0,026)	(± 0,017)	(± 0,023)	(± 0,022)
Dauer	21	-0,007	-0,005	0,04	0,05	0,06	0,058	0,117	0,106
> 1 Jahr	(75 %)	(± 0,006)	(± 0,007)	(± 0,011)	(± 0,013)	(± 0,024)	(± 0,017)	(± 0,022)	(± 0,022)

		HC li	HC re	Amyg. li	Amyg. re	Ncl. Acc. li	Ncl. Acc. re	SN li	SN re
		[ppm]	[ppm]	[ppm]	[ppm]	[ppm]	[ppm]	[ppm]	[ppm]
		MW	MW	MW	MW	MW	MW	MW	MW
		(± SD)	(± SD)	(± SD)	(± SD)	(± SD)	(± SD)	(± SD)	(± SD)
P	28	-0,005	-0,004	-0,005	-0,005	0,0011	-0,0024	0,076	0,071
		(± 0,003)	(± 0,002)	(± 0,004)	(± 0,003)	(± 0,013)	(± 0,015)	(± 0,02)	(± 0,02)
gK	29	-0,005	-0,004	-0,007	-0,007	-0,0023	-0,0009	0,07	0,073
		(± 0,003)	(± 0,002)	(± 0,004)	(± 0,003)	(± 0,013)	(± 0,018)	(± 0,02)	(± 0,02)
AR	8	-0,005	-0,004	-0,005	-0,005	0,0013	-0,0019	0,074	0,069
	(28,6 %)	(± 0,003)	(± 0,002)	(± 0,004)	(± 0,003)	(± 0,014)	(± 0,016)	(± 0,014)	(± 0,02)
TD	7	-0,005	-0,004	-0,005	-0,006	0,0016	-0,0003	0,079	0,074
	(25 %)	(± 0,003)	(± 0,002)	(± 0,005)	(± 0,003)	(± 0,016)	(± 0,014)	(± 0,02)	(± 0,02)
ÄV	13	-0,005	-0,004	-0,005	-0,005	0,0011	-0,0006	0,076	0,072
	(46,4 %)	(± 0,003)	(± 0,002)	(± 0,004)	(± 0,003)	(± 0,013)	(± 0,015)	(± 0,02)	(± 0,02)
Stadium	21	-0,005	-0,004	-0,006	-0,005	0,006	-0,0013	0,074	0,07
leicht	(75 %)	(± 0,003)	(± 0,002)	(± 0,004)	(± 0,003)	(± 0,014)	(± 0,016)	(± 0,014)	(± 0,02)
Stadium	7	-0,005	-0,004	-0,005	-0,005	0,0022	-0,0006	0,077	0,071
fort-	(25 %)	(± 0,003)	(± 0,002)	(± 0,004)	(± 0,003)	(± 0,014)	(± 0,015)	(± 0,02)	(± 0,02)
geschritten									
Seiten-	14	-0,005	-0,004	-0,005	-0,005	0,0011	-0,0016	0,075	0,071
dominanz									
links	(50 %)	(± 0,003)	(± 0,002)	(± 0,004)	(± 0,003)	(± 0,013)	(± 0,015)	(± 0,02)	(± 0,02)
Seiten-	13	-0,005	-0,004	-0,005	-0,005	0,0011	-0,0007	0,076	0,072
dominanz									
rechts	(46,4 %)	(± 0,003)	(± 0,002)	(± 0,004)	(± 0,003)	(± 0,013)	(± 0,015)	(± 0,02)	(± 0,02)
Dauer	7	-0,005	-0,004	-0,005	-0,005	0,0013	-0,0017	0,075	0,071
< 1 Jahr	(25 %)	(± 0,003)	(± 0,002)	(± 0,004)	(± 0,003)	(± 0,014)	(± 0,016)	(± 0,02)	(± 0,02)
Dauer	21	-0,005	-0,004	-0,005	-0,005	0,0011	-0,0007	0,076	0,072
> 1 Jahr	(75 %)	(± 0,003)	(± 0,002)	(± 0,004)	(± 0,003)	(± 0,013)	(± 0,015)	(± 0,02)	(± 0,02)

		SNc li	SNc re	SNr li	SNr re	NR li	NR re	ND li	ND re
		[ppm]	[ppm]	[ppm]	[ppm]	[ppm]	[ppm]	[ppm]	[ppm]
		MW	MW	MW	MW	MW	MW	MW	MW
		(± SD)	(± SD)	(± SD)	(± SD)	(± SD)	(± SD)	(± SD)	(± SD)
P	28	0,09	0,093	0,1	0,093	0,03	0,031	0,045	0,031
		(± 0,02)	(± 0,02)	(± 0,03)	(± 0,02)	(± 0,009)	(± 0,01)	(± 0,028)	(± 0,022)
gK	29	0,08	0,09	0,09	0,097	0,03	0,035	0,05	0,035
		(± 0,02)	(± 0,02)	(± 0,02)	(± 0,02)	(± 0,01)	(± 0,01)	(± 0,023)	(± 0,024)
AR	8	0,086	0,089	0,093	0,09	0,026	0,03	0,046	0,034
	(28,6 %)	(± 0,02)	(± 0,02)	(± 0,02)	(± 0,02)	(± 0,008)	(± 0,01)	(± 0,027)	(± 0,022)
TD	7	0,092	0,093	0,095	0,094	0,028	0,033	0,052	0,034
	(25 %)	(± 0,02)	(± 0,02)	(± 0,02)	(± 0,02)	(± 0,01)	(± 0,01)	(± 0,032)	(± 0,025)
ÄV	13	0,09	0,093	0,096	0,093	0,027	0,03	0,045	0,031
	(46,4 %)	(± 0,02)	(± 0,02)	(± 0,03)	(± 0,02)	(± 0,01)	(± 0,01)	(± 0,028)	(± 0,022)
Stadium	21	0,09	0,086	0,093	0,091	0,026	0,03	0,044	0,032
leicht	(75 %)	(± 0,02)	(± 0,02)	(± 0,02)	(± 0,02)	(± 0,008)	(± 0,01)	(± 0,027)	(± 0,022)
Stadium	7	0,09	0,093	0,093	0,091	0,029	0,033	0,048	0,033
fortgeschritten	(25 %)	(± 0,02)	(± 0,02)	(± 0,02)	(± 0,02)	(± 0,009)	(± 0,01)	(± 0,029)	(± 0,022)
Seitendominanz	14	0,09	0,09	0,09	0,09	0,027	0,03	0,047	0,032
links	(50 %)	(± 0,02)	(± 0,02)	(± 0,03)	(± 0,02)	(± 0,009)	(± 0,01)	(± 0,029)	(± 0,022)
Seitendominanz	13	0,09	0,09	0,1	0,09	0,027	0,03	0,045	0,031
rechts	(46,4 %)	(± 0,02)	(± 0,02)	(± 0,03)	(± 0,021)	(± 0,009)	(± 0,01)	(± 0,028)	(± 0,022)
Dauer	7	0,09	0,09	0,1	0,09	0,027	0,031	0,048	0,033
< 1 Jahr	(25 %)	(± 0,02)	(± 0,02)	(± 0,03)	(± 0,02)	(± 0,009)	(± 0,01)	(± 0,028)	(± 0,022)
Dauer	21	0,09	0,09	0,1	0,09	0,027	0,031	0,045	0,031
> 1 Jahr	(75 %)	(± 0,02)	(± 0,02)	(± 0,03)	(± 0,02)	(± 0,009)	(± 0,01)	(± 0,028)	(± 0,022)

Thal. li = Thalamus links, Thal. re = Thalamus rechts, NC li = Nucleus Caudatus links, NC re = Nucleus Caudatus rechts, PU li = Putamen links, PU re = Putamen rechts, GP li = Globus Pallidus links, GP re = Globus Pallidus rechts, HS li = Hirnstamm links, HS re = Hirnstamm rechts, HC li = Hippocampus links, HC re = Hippocampus rechts, Amyg. li = Amygdala links, Amyg. re = Amygdala rechts, Ncl. Acc. li = Nucleus Accumbens links, Ncl. Acc. re = Nucleus Accumbens rechts, SN li = Substantia nigra links, SN re = Substantia nigra rechts, SNc li = Substantia nigra Pars compacta links, SNc re = Substantia nigra Pars compacta rechts, SNr li = Substantia nigra Pars reticulata links, SNr re = Substantia nigra Pars reticulata rechts, NR li = Nucleus Ruber links, NR re = Nucleus Ruber rechts, ND li = Nucleus Dentatus links, ND re = Nucleus Dentatus rechts, Dauer = Krankheitsdauer in Jahren, Mittelwerte = MW, Standardabweichungen = SD, P = Patienten mit PS

Außerdem wurden die Mittelwerte und Standardabweichungen der gemessenen Serumparameter der verschiedenen Gruppen zusammengefasst (vgl. Tabelle 6).

Tabelle 6: Serumparameter im Überblick

		Transferrin	CRP	Eisen	Ferritin	Ferritin	TfS	Hepcidin	NO
		[g/L]	[mg/L]	[μmol/L]	[ng/ml]		[%]	[ng/ml]	[μmol/L]
		MW	MW	MW	MW	p	MW	MW	MW
		(± SD)	(± SD)	(± SD)	(± SD)	R ²	(± SD)	(± SD)	(± SD)
P	28,00	2,49	2,14	15,86	148,10		25,50	43,20	244,30
		(± 0,2)	(± 2,71)	(± 4,36)	(± 102)		(± 7,23)	(± 28,97)	(± 58,3)
gK	29,00	/	/	/	/		/	/	/
		/	/	/	/		/	/	/
AR	8	2,48	2,18	15,58	154,20	p = 0,03	25,20	45,60	249,70
	(28,6 %)	(± 0,2)	(± 2,86)	(± 4,24)	(± 107)	R² = 0,312	(± 7,17)	(± 29,83)	(± 61,2)
TD	7	2,52	2,08	15,60	180,50		24,80	45,95	250,80
	(25 %)	(± 0,2)	(± 2,37)	(± 4,23)	(± 111)		(± 6,73)	(± 31,14)	(± 65,7)
ÄV	13	2,49	2,14	15,86	148,60		25,50	43,20	244,30
	(46,4 %)	(± 0,2)	(± 2,71)	(± 4,36)	(± 102)		(± 7,23)	(± 28,97)	(± 58,3)
Stadium	21	2,49	2,11	15,87	148,50		25,50	43,10	247,50
leicht	(75 %)	(± 0,2)	(± 2,75)	(± 4,42)	(± 101)		(± 7,37)	(± 30)	(± 59,3)
Stadium	7	2,49	2,26	15,40	160,60		24,70	47,20	243,90
fortgeschritten	(25 %)	(± 0,2)	(± 2,91)	(± 4,04)	(± 104)		(± 6,5)	(± 29,2)	(± 61,1)
Seitendominanz	14	2,48	2,24	15,80	153,00		25,50	44,80	247,00
links	(50 %)	(± 0,2)	(± 2,84)	(± 4,55)	(± 105)		(± 7,5)	(± 29,6)	(± 60,7)
Seitendominanz	13	2,49	2,14	15,90	148,10		25,50	43,20	244,30
rechts	(46,4 %)	(± 0,2)	(± 2,76)	(± 4,43)	(± 103,6)		(± 7,4)	(± 29,5)	(± 59,4)
Dauer	7	2,48	2,28	15,46	154,90		25,00	45,70	248,10
< 1 Jahr	(25 %)	(± 0,2)	(± 2,9)	(± 4,3)	(± 106,7)		(± 7,2)	(± 29,8)	(± 61,7)
Dauer	21	2,49	2,14	15,90	148,10		25,50	43,20	244,30
> 1 Jahr	(75 %)	(± 0,2)	(± 2,8)	(± 4,4)	(± 103,6)		(± 7,4)	(± 29,5)	(± 59,4)

Die getesteten Werte, die eine Signifikanz zeigten, sind jeweils mit der Markierung „fett“ hervorgehoben.

11.4 Nebendiagnosen aus der Anamnese der Patienten

Nicht-motorische Funktionsstörungen können die Lebensqualität der Patienten erheblich beeinträchtigen. Verschiedene Kollegen beschrieben bisher den Stellenwert von nicht-motorischen Funktionsstörungen beim PS (Braak et al. 1994; Kim et al. 2021) Das wurde ausführlicher in Kapitel 4.5.2 beschrieben.

In der vorliegenden Arbeit wurden verschiedene nicht-motorische Funktionsstörungen des PS sowie Nebendiagnosen der Patienten erfragt. In dieser Übersicht werden einige relevante Nebendiagnosen der beiden Gruppen (TD- und AR-Patienten) gegenübergestellt (vgl. Tabelle 7).

Tabelle 7: Nebendiagnosen der TD- und AR-Patienten

	AR (n = 8)	TD (n = 7)
Tagesmüdigkeit	7 (87,5 %)	5 (71,4 %)
Depression	3 (37,5 %)	3 (42,9 %)
Gedächtnisstörungen (subjektiv)	4 (50 %)	1 (14,3 %)
Schlafstörungen	4 (50 %)	5 (71,4 %)