

Aus dem Institut für Klinische Neurowissenschaften und Medizinische Psychologie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Alfons Schnitzler

Morphometrische Untersuchung des Claustrums beim idiopathischen
und atypischen Parkinsonsyndrom

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von
Lena Spettmann
2022

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.:

Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: Univ.-Prof. Dr. med. Alfons Schnitzler

Zweitgutachterin: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. rer. pol. Svenja Caspers

„Intelligence is the ability to adapt to change.“

Stephen Hawking

Zusammenfassung

Das idiopathische Parkinsonsyndrom (IPS) ist eine durch neurodegenerative Veränderungen verursachte, langsam progrediente Erkrankung. Ursächliche zelluläre Pathologien, wie Ablagerungen von α -Synuklein und die Reduktion von dopaminergen Neuronen, konnten ebenfalls im Claustrum nachgewiesen werden. Des Weiteren zeigten Konnektivitätsanalysen bei Parkinsonsyndromen, dass das Claustrum als einzige Region im Gehirn spezifische Läsionen für Parkinsonismus aufzeigt. Eine abschließende Klärung, ob das Claustrumvolumen beim IPS einer allgemeinen, physiologisch nachgewiesenen (altersabhängigen) morphologischen Veränderung unterliegt oder ob IPS selbst zu einer ausgeprägten, krankheitsspezifischen Atrophie beiträgt, erfolgte bisher nicht. Gleiches gilt für Probanden¹ mit atypischen Parkinsonsyndromen (APS) (Multisystematrophie vom Parkinsontyp (MSA-P), kortikobasales Syndrom (CBS), progressive supranukleäre Blickparese (PSP)). Ziel dieser Promotionsarbeit ist der strukturelle morphometrische Vergleich claustraler Volumina bei Parkinsonsyndromen (IPS, APS) und gesunden Probanden (GP) sowie die Frage, ob potenzielle Veränderungen des claustralen Volumens mit motorischen oder nicht-motorischen Symptomen korrelieren. Insgesamt 31 IPS-Probanden, 50 Probanden mit APS (16 MSA-P-, 16 PSP- und 18 CBS-Probanden) sowie 16 GP erhielten eine strukturelle zerebrale Magnetresonanztomographie am Universitätsklinikum Düsseldorf. Am selben Untersuchungstag erfolgte eine Bewertung der motorischen Leistung unter Verwendung des motorischen Sub-Scores der Unified Parkinson's Disease Rating Scale III (UPDRS III) und eine Bewertung der kognitiven Funktion (Mattis Dementia Rating Scale, MDRS). APS-Probanden waren, mitbegründet durch den späteren Krankheitsbeginn, im Durchschnitt signifikant älter als IPS-Probanden und GP-Probanden. Die manuelle Segmentierung des Claustrums wurde von zwei verblindeten Untersuchern mittels SlicerSALT 1.0.0 durchgeführt. Die statistische Analyse erfolgte mit Hilfe der Statistikprogramme IBM SPSS Version 25 und R. Da keine Normalverteilung vorlag, wurden nicht-parametrische Testungen durchgeführt. Vergleiche der claustralen Volumina erfolgten mittels Kruskal-Wallis-Test, gefolgt von einer post-hoc-Analyse mittels Dunn-Bonferroni-Korrektur und der Falscherkennungsrate nach Benjamini-Hochberg. Eine Mediatoranalyse unter Verwendung des SPSS-Prozesses von A.F. Hayes und ein linear gemischtes Modell wurden durchgeführt. Die Längsschnittanalysen erfolgten mit Hilfe des Wilcoxon-Signed-Rank-Tests. Die post-hoc-Analyse (Dunn-Test und Benjamini-Hochberg-Methode zur Berücksichtigung mehrerer Vergleiche) ergab, dass das Claustrumvolumen bei APS-Probanden im Vergleich zu den IPS- und GP-Gruppen signifikant kleiner war. Es lag kein Unterschied zwischen IPS und GP vor. Außerdem korrelierte das Claustrumvolumen beidseits, unabhängig von der Grunderkrankung, mit dem UPDRS III, dem MDRS und dem Alter. Die Mediatoranalyse und das lineare gemischte Modell zeigten, dass die morphologischen Unterschiede auf das Alter und nicht auf die zugrundeliegende Krankheit zurückzuführen sind. Da das Alter, nicht aber die Grunderkrankung, einen signifikanten Einfluss auf das Claustrumvolumen hat, legt diese Promotionsarbeit keinen Nutzen des Claustrumvolumens als bildgebender Biomarker für IPS oder APS nahe. Kleine krankheitsbedingte Veränderungen des Claustrumvolumens können jedoch wegen der begrenzten Anzahl von Probanden pro Gruppe nicht völlig ausgeschlossen werden, sodass zukünftig weitere Analysen mit größeren Studienkohorten nutzbringend erscheinen.

¹ Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird in dieser Arbeit die Sprachform des generischen Maskulinums angewandt. Es wird an dieser Stelle darauf hingewiesen, dass die ausschließliche Verwendung der männlichen Form geschlechtsunabhängig verstanden werden soll.

Summary

Idiopathic Parkinson's disease (IPS) is a slowly progressive disease caused by neurodegenerative changes. Causative cellular pathologies, such as deposition of α -synuclein and reduction of dopaminergic neurons, were also detected in the claustrum. Furthermore, connectivity analyses in parkinsonian syndromes showed that the claustrum is the only region in the brain to reveal specific lesions for parkinsonism. It has yet to be determined whether the claustral volume in IPS follows a common (age-related) morphological change, or if IPS itself additionally contributes to a more pronounced, disease-specific atrophy. The same applies to probands suffering from atypical parkinsonian syndromes (APS) (Parkinsonian variant of multiple system atrophy (MSA-P), progressive supranuclear palsy (PSP), corticobasal syndrome (CBS)).

The aim of this study is the structural morphometric comparison of claustral volumes in Parkinson's syndromes (IPS, APS) and healthy subjects, and whether potential changes in the claustral volume correlate with motor or non-motor symptoms.

A total of 31 IPS probands, 50 probands suffering from APS (comprising 16 MSA-P, 16 PSP, and 18 CBS probands), and 16 GP underwent structural cerebral magnetic resonance imaging at the University Hospital Düsseldorf. At the same examination day, an assessment of motor performance employing the motor sub-score of the Unified Parkinson's Disease Rating scale III (UPDRS III), and an evaluation of cognitive function (Mattis Dementia Rating Scale, MDRS) were performed.

APS probands were significant older than IPS and GP probands, partly due to later disease onset. Manual segmentation of the claustrum was performed by two blinded rater using SlicerSALT. The statistical analysis was performed using the statistic programs IBM SPSS version 25 and R. Since the data were not normally distributed, further investigation was carried out by non-parametric testing. Comparisons of claustral volumes were performed using the Kruskal-Wallis test, followed by post-hoc analysis using Dunn-Bonferroni correction and false discovery rate according to Benjamini-Hochberg. A mediator analysis using SPSS Process by A.F. Hayes and linear mixed models were conducted. The longitudinal analyses were performed using the Wilcoxon-Signed-Rank-Test.

Post-hoc analysis (Dunn's test and Benjamini-Hochberg method to account for multiple comparisons) revealed that the claustral volume was significantly smaller in APS probands compared to IPS and GP groups. No difference between IPS and GP probands could be observed. Furthermore, the volume of the claustrum correlates on both sides, independent of the underlying disease, the UPDRS III, MDRS and age. The mediator analysis and linear mixed models indicate that morphological differences are age-related, not due to the underlying disease.

Since age, but not the underlying disease, has a significant effect on claustral volume, our study does not suggest the utility of claustral volume as an imaging biomarker for IPS or APS. However, small disease-related claustral volume changes cannot be entirely ruled out because of the limited number of probands per group. Hence further investigations on a larger study population are suggested.

Abkürzungsverzeichnis

Δ	Veränderung des nachfolgenden Parameters über die Zeit
$0 \notin \text{KI}$	0 ist kein Element des Konfidenzintervalls
$0 \in \text{KI}$	0 ist ein Element des Konfidenzintervalls
A	
APS	Atypische Parkinsonsyndrome
C	
cAMP	cyclisches Adenosinmonophosphat
CBD	kortikobasale Degeneration
CBS	Kortikobasales Syndrom
CC	Korrelationskoeffizient
D	
DaT-Scan	Dopamin-Transmitter Scan
DLK	Demenz vom Lewy-Körper-Typ
DODM	Dauer der Erkrankung in Monaten (duration of disease)
F	
FOV	Sichtfeld (<i>field of view</i>)
FDR	Falscherkennungsrate (<i>false discovery rate</i>)
G	
GABA	γ -Aminobuttersäure
GP	gesunde Probanden
GPpe	<i>Globus pallidus pars externa</i>
GPpi	<i>Globus pallidus pars interna</i>
H	
H	<i>Kruskal-Wallis-H</i>
Hz	Hertz
I	
ICC	Intraklassen-Korrelationskoeffizient
Int_Co	Interaktionskoeffizient
IPS	Idiopathisches Parkinsonsyndrom
K	
KE	Krankheitsentität
KI	Konfidenzintervall
L	
L-Dopa	Levodopa
lm	Lineares Modell
lmer	Modell mit linearen gemischten Effekten

M	
MDS	<i>Movement Disorder Society</i>
MDRS	<i>Mattis Dementia Rating Scale</i>
mm	Millimeter
mm ²	Quadratmillimeter
mm ³	Kubikmillimeter
mmHg	Millimeter-Quecksilbersäule
MP-Rage	Magnetization Prepared - Rapid Gradient Echo
MRT	Magnetresonanztomographie
ms	Millisekunde
MSA-C	Multisystematrophie vom zerebellären Typ
MSA-P	Multisystematrophie vom Parkinsontyp

N	
NINDS	<i>National Institute of Neurological Disorders and Stroke</i>
NST	<i>Nucleus subthalamicus</i>

P	
PET	Positronenemissionstomografie
PSP	progressive supranukleäre Blickparese
PSP-P	progressive supranukleäre Blickparese vom Typ Parkinson

R	
REM-Schlafstörungen	<i>Rapid Eye Movement</i> - Schlafstörung

S	
SD	Standardabweichung
SlicerSALT	Slicer Shape AnaLysis Toolbox
SNpc	<i>Substantia nigra pars compacta</i>
SNpr	<i>Substantia nigra pars reticulata</i>
SPECT	Einzelphotonen-Emissionscomputertomographie
SPSP	<i>Society for PSP</i>

T	
T	Tesla
t0	Zeitpunkt 0
t1	Zeitpunkt 1

U	
UPDRS	<i>Unified Parkinson's Disease Rating Scale</i>
UPDRS III	<i>Unified Parkinson's Disease Rating Scale III</i>

V	
Vol_Cla	Volumen des Claustrums

Z	
ZNS	zentrales Nervensystem

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung.....	1
1.1 Parkinsonsyndrome	1
1.2 Idiopathisches Parkinsonsyndrom.....	1
1.3 Atypische Parkinsonsyndrome (APS)	8
1.3.1 Einführung in atypische Parkinsonsyndrome	8
1.3.2 Multisystematrophie (MSA).....	8
1.3.3 Progressive supranukleäre Blickparese (PSP)	10
1.3.4 Kortikobasales Syndrom (CBS).....	12
1.4 Das Claustrum	14
1.4.1 Anatomie und Lagebeziehungen des Claustrums	14
1.4.2 Zellvorkommen im Claustrum	17
1.4.3 Funktion des Claustrums	17
1.4.4 Zusammenhang zwischen dem Claustrum und dem IPS	18
1.5. Magnetresonanztomographie.....	19
1.6 Fragestellung und Ziele	20
2. Material und methodisches Vorgehen	21
2.1 Stichprobenbeschreibung, klinische Beurteilung und MRT-Bildgebung	21
2.2 Klinische Beurteilung anhand des UPDRS III und MDRS	22
2.3 Manuelle Segmentierung des Claustrums	23
2.4 Statistik.....	25
3. Ergebnisse.....	26
3.1 Test auf parametrische Verteilung und deskriptive Statistik zum Zeitpunkt t1.....	26
3.2 Primäres Ziel – Vergleich der claustralen Volumina zwischen den Gruppen zum Zeitpunkt t1	27
3.3 Interrater-Reliabilitätsmessung.....	28
3.4 Sekundäre Ziele.....	28
3.4.1 Korrelation der klinischen und demografischen Parameter zum Zeitpunkt t1 ...	28
3.4.2 Mediator- und Moderatoranalyse sowie one-on-one-matching zum Zeitpunkt t1	28
3.4.3 Lineare Regressionsanalyse und lineares (gemischtes) Modell zum Zeitpunkt t1	31
3.4.4 Weiterführende Vergleiche der Volumina des Claustrums	32
3.4.5 Longitudinalanalyse	33
4. Diskussion	34
5. Abbildungsverzeichnis.....	48
6. Tabellenverzeichnis.....	50
7. Literatur- und Quellenverzeichnis	51
8. Supplements.....	59

1. Einleitung

1.1 Parkinsonsyndrome

Unter dem Begriff Parkinsonsyndrom wird ein Komplex von Symptomen zusammengefasst, welcher durch verschiedene Erkrankungen hervorgerufen werden kann [1]. Zu den charakteristischen Symptomen zählt die Akinese/ Bradykinese und mindestens ein weiteres der folgenden Symptome: Rigor, (Ruhe-) Tremor und posturale Instabilität [1]. Darüber hinaus treten fakultativ unterschiedliche nicht motorische Symptome auf. Unterschieden wird bei den Parkinsonsyndromen das idiopathische Parkinson-Syndrom (IPS), atypische Parkinsonsyndrome (APS), symptomatische Parkinson-Syndrome und die genetischen Parkinsonformen. Als Schwerpunkt dieser Promotionsarbeit sind die Krankheitsformen des IPS und der APS untersucht worden.

1.2 Idiopathisches Parkinsonsyndrom

Das IPS (*Parkinson's Disease*), auch bekannt als Morbus Parkinson, ist eine langsam progrediente, chronische neurodegenerative Erkrankung. Erste Abhandlungen, welche das idiopathische Parkinsonsyndrom beschreiben, stammen aus der Zeit vor Christi Geburt [2]. Die erste wissenschaftliche Abhandlung wurde von Dr. James Parkinson im Jahre 1817 verfasst, in der er Parkinson als sogenannte „Schüttellähmung“ beschreibt [3, 4]. Neben den bei Parkinsonsyndromen auftretenden motorischen Symptomen (Akinese/ Bradykinese, Rigor, (Ruhe-) Tremor, posturale Instabilität) können bei den Patienten jedoch auch unterschiedliche nicht-motorische Symptome vorliegen, wie zum Beispiel kognitive Veränderungen und Depressionen. Im Laufe der Erkrankung kommt es zu einer progressiven Einschränkung der Mobilität und Muskelkontrolle, welche eine bedeutende klinische Auswirkung auf alle Lebensbereiche des Patienten ausübt.

Das IPS ist die häufigste altersbedingte, motorische, neurodegenerative Erkrankung [5]. Die Prävalenz des IPS in den industrialisierten Staaten liegt bei 0,3 % der Bevölkerung und steigt mit zunehmendem Alter an [6]. Betrachtet man die Bevölkerungsgruppe der über 60-Jährigen, so liegt die Prävalenz bei 1 % und bei den über 80-Jährigen bereits bei 4 % [6]. Das mediane Erkrankungsalter liegt bei 60 Jahren [7]. 10 % der Patienten erkranken vor dem 45. Lebensjahr [7]. Die mittlere Erkrankungsdauer beträgt 15 Jahre [7]. Das idiopathische Parkinsonsyndrom tritt bei Männern und Frauen mit einer ähnlichen Prävalenz auf, wobei Männer ein wenig häufiger betroffen sind (Verhältnis 3:2) [8-10]. IPS kann autosomal-dominant oder autosomal-rezessiv vererbt werden. Bei 15 % der Patienten liegt eine positive Familienanamnese vor [11-13]. Über die Ätiologie der Neurodegeneration ist bisher wenig bekannt. Es wird vermutet, dass eine multifaktorielle Ursache hinter dem IPS steht, welche ein Zusammenspiel sowohl aus Umweltbedingungen, genetischer Prädisposition und Risikofaktoren darstellt.

In der Entwicklung und dem Fortschreiten von IPS stellt das Alter einen weiteren Risikofaktor dar [14]. Eine genomische Instabilität kann durch eine mitochondriale Dysfunktion, einer erhöhten Produktion von freien Radikalen und oxidativem Stress verursacht werden [14, 15]. Ebenso kommt es zu einer Akkumulation neuronaler Zellschäden sowie zu einer Einschränkung zellulärer Kompensationsmechanismen im Alter [14]. Darüber hinaus lagert sich bei zunehmendem Alter vermehrt α -Synuklein ab [14, 16] und es kommt zu einer Reduktion von Neuronen und der Dopamin-Rezeptor-Dichte in der *Substantia nigra* [14, 16].

Einen maßgeblichen Stellenwert in der Pathophysiologie des IPS ist die pathologische Aggregation von α -Synuklein, welche mit einer Zytotoxizität einhergeht [16] und zu einer Degeneration von Zellen, insbesondere der monoaminergen, dopaminergen Zellen in der *Substantia nigra pars compacta* führt [16].

Die *Substantia nigra* ist ein wesentlicher Bestandteil des kortiko-striato-thalamo-kortikalen Regelkreises (sogenannte Basalganglienschleife) [17]. Da eine Dysfunktion der Basalganglienschleife einen relevanten Faktor für die Manifestation der motorischen Symptome beim IPS darstellt, ist in der Abb. 14 im Anhang der motorische kortiko-striato-thalamo-kortikale Regelkreis mit den Verschaltungswegen, inhibierenden und aktivierenden Einflüssen, funktionell beteiligten anatomischen Strukturen sowie der vorkommenden Transmitter näher beschrieben. Die Basalganglienschleife besteht aus vier subkortikalen Kerngebieten (*Striatum*, *Globus pallidus*, *Nucleus subthalamicus*, *Substantia nigra*), welche Informationen von subkortikalen Gebieten und des Neokortex integrieren, verarbeiten und über den Thalamus Kortexstrukturen zuführen (cortico-striato-thalamo-kortikaler Regelkreis) [17]. Zu den Funktionen der Basalganglienschleife gehört zum einen die Steuerung von motorischen Prozessen, zum anderen auch die Steuerung von assoziativen, emotionalen, kognitiven und limbischen Prozessen [17-19]. Die motorische Schleife des kortiko-striato-thalamo-kortikalen Regelkreises beinhaltet verschiedene Verschaltungswege, von denen drei (direkter, indirekter, interner Weg) [19, 20] einen besonderen Stellenwert in der Beschreibung von Bewegungsstörungen wie IPS aufweisen. Die Verschaltungswege üben über die Ausschüttung von Transmittern (Glutamat, γ -Aminobuttersäure (GABA), Dopamin) einen Einfluss auf die Änderung der intrinsischen Aktivität aus und fördern oder hemmen dadurch die Entstehung von Bewegungen [17].

Postmortale Studien belegten ein Absterben dopaminergener Zellen von 30 % bis zum Auftreten der motorischen Symptome, unter Berücksichtigung des Alters, bei IPS-Patienten [21]. Bei Patienten, welche länger an IPS erkrankt waren, stieg der Untergang der Zellen bis auf über 60 % an und korrelierte mit der Schwere der motorischen Symptome und der Erkrankungsdauer [21-23]. Durch den Untergang transmitterproduzierender Neurone liegt in der *Substantia nigra* eine geringere Konzentration an Dopamin vor. Der interne nigrostriatale Weg kann nicht erfolgen und es resultiert das klinische Krankheitsbild einer hypokinetischen Bewegungsstörung, wie sie beim IPS vorliegt (siehe Abb. 14).

Neben dem Zelluntergang dopaminergener Neurone in der *Substantia nigra* kommt es sowohl zu einem Zelluntergang der terminalen Axone, welche im Striatum enden, als auch zu Zellverlusten in weiteren subkortikalen Kernen [21, 24]. Folglich sind auch das noradrenerge, serotonerge [10, 25], glutamaterge, cholinerge System und die Neuromodulatoren Adenosin und Enkephalin von dem Zelluntergang betroffen [10]. Darüber hinaus kommt es zu lokalisierten intrazytoplasmatischen Ablagerungen von Lewy-Körperchen, bestehend aus dem Protein α -Synuklein, in neuronalen Zellkörpern [21, 26]. Bei dem IPS kommt es zu einer abnormalen Phosphorylierung und Aggregation des Proteins, wodurch gesundes Gehirngewebe beschädigt wird [5, 21, 27]. IPS zählt zu den Synukleinopathien.

Die Diagnosestellung erfolgt primär klinisch, eine genaue Diagnosestellung ist nur histopathologisch *post mortem* möglich [28]. In einer Studie der *Mayo-Klinik* wurde untersucht, wie sicher die klinische Diagnosestellung beim IPS ist [28]. Die IPS-Patienten wurden nach Auftreten und Ausprägung der klinischen Symptome kategorisiert und *post mortem* erfolgte eine histopathologische Untersuchung mit definitiver Diagnosestellung. Bei Patienten, welche nach klinischer Ausprägung mit einem hohen Grad an diagnostischer Sicherheit an IPS erkrankt zu sein eingestuft worden sind (Stufe III: 90-100 % Wahrscheinlichkeit), zeigte die klinische Diagnose einen hohen positiven prädiktiven Wert von 85 %. In den anderen beiden Kategorien (Stufe I: 0-49 % Wahrscheinlichkeit; Stufe II: 50-89 % Wahrscheinlichkeit) zeigte die klinische Diagnose einen positiv prädiktiven Wert von 5 % (Stufe I) bzw. 30 % (Stufe II) [28].

Zunächst wird geprüft, ob ein Parkinsonsyndrom vorliegt. In der klinischen Untersuchung muss dabei eine Bradykinese mit einem der folgenden Symptome vorliegen: Ruhetremor mit einer Frequenz von meist 4 bis 6 Hertz (Hz), Rigor oder posturale Instabilität [10, 27]. Des Weiteren wird untersucht, ob Befunde vorliegen, die für ein IPS sprechen. Zu den Kriterien für das Vorliegen eines IPS zählen: eine vorliegende progressive Erkrankung, einseitiger Beginn der Erkrankung, Ruhetremor, gutes Ansprechen auf Levodopa (L-Dopa) (70-100 %), eine positive Behandlung der Symptome mit L-Dopa über einen Zeitraum von mehr als fünf Jahren, eine über den Verlauf der Erkrankung weiterhin bestehende Seitenasymmetrie der Symptome und ein klinischer Verlauf der Erkrankung von mehr als zehn Jahren [27]. Darüber hinaus müssen weitere Ausschlusskriterien und Differentialdiagnosen, welche gegen ein IPS sprechen würden, ausgeschlossen werden [27].

Des Weiteren gibt es fakultative Untersuchungen, welche zur weiteren Diagnosesicherung durchgeführt werden können. Dabei ist zu beachten, dass keine der Untersuchungen die Diagnose beweist, sondern zur weiteren Diagnosesicherung herangezogen werden können [10, 27]. Darunter zählen zum Beispiel der L-Dopa-Test, eine kraniale Bildgebung mittels Einzelphotonen-Emissionscomputertomographie (SPECT) oder Szintigraphie, eine olfaktorische Testung oder eine autonome Testung [10, 27, 29].

Mit Hilfe des L-Dopa- oder des Apomorphin-Tests kann das Ansprechen der motorischen Symptome auf L-Dopa bzw. einen Dopamin-Rezeptor-Agonisten wie Apomorphin getestet werden [30-32]. Als probates Instrument zur Erfassung der motorischen Symptomatik vor und nach Einnahme der Medikation kann der *Unified Parkinson's Disease Rating Scale III* (UPDRS III) verwendet werden. Ein positives Ansprechen auf L-Dopa liegt vor, wenn der UPDRS III sich um > 15 % nach der Medikamenteneinnahme verbessert [32]. Mit Hilfe der SPECT-Untersuchung können zum einen Veränderungen des striatalen Dopamintransporters und zum anderen Veränderungen des striatalen Dopamin-D2-Rezeptors dargestellt werden [33]. Des Weiteren kann eine Untersuchung mittels Glukose-Positronenemissionstomografie (¹⁸F-Fluodeoxyglukose-PET) durchgeführt werden, in der hypo- und hypermetabolische Hirnareale dargestellt werden [34, 35]. Bei Patienten mit IPS ist eine Zunahme des Metabolismus im Striatum, im Thalamus, im motorischen Kortex und im Kleinhirn erkennbar [34, 35]. Bei atypischen Parkinsonerkrankungen (MSA, CBS) hingegen zeigt sich ein Hypometabolismus des Striatums [34].

Tabelle 1: Zusammenfassung der krankheitsspezifischen Stoffwechsellmuster, die in der Glukose-Positronenemissionstomografie bei Parkinsonsyndromen vorkommen [34]

Erkrankung	Zunahme des Metabolismus	Abnahme des Metabolismus
IPS	<ul style="list-style-type: none"> • Striatum • Thalamus • Motorischer Kortex • Kleinhirn 	<ul style="list-style-type: none"> • Temporoparietooccipitaler Kortex
MSA	<ul style="list-style-type: none"> • Keine krankheitsspezifische Zunahme des Metabolismus 	<ul style="list-style-type: none"> • Striatum • Kleinhirn
PSP	<ul style="list-style-type: none"> • Keine krankheitsspezifische Zunahme des Metabolismus 	<ul style="list-style-type: none"> • Medialer und dorsolateraler frontaler Kortex • <i>Nucleus Caudatus</i> (Basalganglien) • Thalamus • Oberer Hirnstamm
CBS	<ul style="list-style-type: none"> • Keine krankheitsspezifische Zunahme des Metabolismus 	<ul style="list-style-type: none"> • Frontoparietaler Kortex • Striatum

IPS = idiopathisches Parkinson Syndrom, MSA = Multisystematrophie, PSP = Progressive supranukleäre Blickparese, CBS= Kortikobasales Syndrom.

Die wichtigsten abzuklärenden Differentialdiagnosen sind atypische und sekundäre (zum Beispiel medikamenteninduzierte) Parkinsonsyndrome, sowie ein essenzieller Tremor und neurodegenerative Ursachen [3, 36]. Eine Hyposmie oder Anosmie liegt bei mehr als 90 % der IPS-Patienten vor, tritt meist vor dem erstmaligen Auftreten der motorischen Symptome auf und kann in der olfaktorischen Testung mittels standardisierten „sniffin‘ sticks“ untersucht werden [37, 38]. Im Vergleich zu gesunden Probanden liegt bei Patienten mit CBS und PSP eine nahezu physiologische olfaktorische Funktion vor [38], Patienten mit MSA zeigen jedoch ebenfalls eine Geruchsbeeinträchtigung [38]. Eine posturale Hypotension liegt bei 42 % der IPS-Patienten im Verlauf der Erkrankung vor [39]. Zur Detektion kann der Schellong-Test genutzt werden. Der Test ist positiv, wenn in der autonomen Testung ein Abfall des systolischen Blutdrucks von > 20 mmHg oder ein Abfall des diastolischen Blutdrucks von > 10 mmHg vorliegt [39]. Da bei Patienten mit MSA-P eine autonome orthostatische Regulationsstörung des Blutdrucks vorliegt, ist im Weiteren die Klärung des Vorliegens einer der beiden Krankheitsentitäten von besonderem Interesse [39].

Das klinische Erscheinungsbild bei IPS-Patienten äußert sich in motorischen und nicht-motorischen Symptomen. Die motorischen Kardinalsymptome des IPS sind Akinese/ Bradykinese/ Hypokinese, Ruhetremor, Rigor und die posturale Instabilität. Initial treten die Symptome unilateral auf und bleiben auch im weiteren Krankheitsverlauf mit beidseitigen Einschränkungen der Beweglichkeit stets unilateral betont [40]. Die Akinese/ Bradykinese/ Hypokinese bezeichnet eine Verarmung von Bewegungen. Vor allem bei Supination-Pronations-Bewegungen und Einwärts- und Auswärtsdrehung des Unterarmes und der Hand fallen schon in der Frühphase der Erkrankung Einschränkungen auf (Dysdiadochokinese) [21, 40]. Initial bemerken die Patienten meist eine Einschränkung der betroffenen Hand im Hinblick auf die Ausführung von willkürlichen, automatischen und halbwillkürlichen Bewegungen sowie der Geschicklichkeit [40, 41]. Das Schreibbild der Patienten wird im Laufe der Erkrankung kleiner und unleserlicher, eine Mikrographie entsteht. Des Weiteren zeigt sich im Laufe der Erkrankung eine Reduktion von Mimik (Hypomimie) und der Lautstärke der Stimme, sowie der Modulation der Stimmfarbe

(Hypophonie, Monotonie) [7, 40, 41]. Aufgrund der Beteiligung der Schluckmotorik, kommt es zu einer Hypersalivation.

Die charakteristische Körperhaltung von IPS-Patienten ist geprägt durch eine nach vorne gebeugte Haltung mit hängenden Schultern und zumeist gebeugten und angelegten Armen. Das Gangbild wird kleinschrittig und unsicher, es besteht eine reduzierte Amplitude sowie eine Asymmetrie in den Schwingungen der Arme [7, 42]. Während des Ganges, bei Bewegungsänderungen oder bei der Einleitung des Ganges kann das sogenannte „Freezing of Gait“ auftreten [43]. Hierbei kommt es während des Gehens oder der Ganginitiation zu einer abrupten und erheblichen Reduktion der Schrittlänge bis hin zu einer kompletten Unfähigkeit die Beine zu bewegen [44, 45].

Der charakteristische Tremor beim IPS ist der Ruhetremor. Dieser liegt in den betroffenen Regionen bei vollkommener Entspannung vor (Ruhetremor) und geht bei IPS-Patienten mit einer Frequenz von 4 bis 6 Hz einher [46]. Bei Willkürbewegungen der betroffenen Extremität verringert sich oft der Tremor oder setzt ganz aus [46]. In Stresssituationen oder bei Anspannung hingegen kann sich die Frequenz und die Amplitude des Tremors deutlich erhöhen [10, 46]. Aufgrund einer präferentiellen Beteiligung von Agonisten und Antagonisten (Supination-Pronation) entsteht oft ein charakteristisches Bewegungsmuster der Finger und des Unterarmes, das als Pillendreherphänomen bezeichnet wird [10, 47-49].

Des Weiteren werden zwei verschiedene Phasen unterteilt, in denen die Symptome auftreten können. Die „On“- und „Off“- Phasen beschreiben das Phänomen eines Wechsels von guter und schlechter Beweglichkeit, welches auf die Wirkung der medikamentösen Therapie zurückzuführen ist [27].

Bei der posturalen Instabilität liegt eine Störung der Stell-/ Haltungsreflexe vor, die in einer Beeinträchtigung der Haltung und des Gleichgewichtes unter statischen und dynamischen Bedingungen resultiert [50]. Die posturale Instabilität liegt bei 16 % der IPS-Patienten vor und führt bei 60 % der Patienten mit posturaler Instabilität zu Stürzen [50]. Es ist der häufigste Grund für eine Hospitalisierung der Patienten [50].

Der Rigor ist charakterisiert durch einen erhöhten dauerhaften Muskeltonus in Ruhe sowie bei Widerstand gegen eine passive Dehnung, resultierend in einer Achsen- und Gliedmaßensteifigkeit [5, 40]. Sowohl die Flexor- als auch die Extensorengruppen sind von dem Rigor betroffen [5]. Durch das sogenannte Froment-Manöver kann ein subklinischer Rigor demaskiert werden [5]. Hierbei führt eine passive Bewegung der kontralateralen Extremität zu einer Verstärkung des erhöhten Tonus in der betroffenen Extremität. Darüber hinaus kommt es zu dem Zahnradphänomen, wenn der Widerstand des Rigor durch einen Tremor unterbrochen wird [5]. Der Rigor wird häufig als rheumatische oder orthopädische Erkrankung (Bursitis, Arthritis, Rotatorenmanschettenverletzung, Schulter-Arm-Syndrom) fehlgedeutet [49, 51].

Die nicht-motorischen Symptome sind vielfältig und schränken oftmals die Lebensqualität von IPS-Patienten erheblich ein als die motorischen Symptome [52]. Es werden verschiedene Schmerzarten und sensomotorische Symptome beschrieben. Dazu zählen unter anderem muskuloskelettale, dystone, zentral neuropathische (Parästhesien, einschießende Schmerzen), radikulär-neuropathische Schmerzen und die Akathisie (Sitzunruhe) [52]. Die somatosensorischen Beschwerden liegen bei circa 40 bis 90 % der IPS-Patienten während der Erkrankungsdauer vor [52].

Schlafstörungen haben einen erheblichen Einfluss auf die Lebensqualität und die Gesundheitsökonomie und können schon in frühen Krankheitsstadien beobachtet werden [53]. Nykturie kann bei IPS-Patienten in einer „Off“-Phase zum Einnässen führen, da es den Patienten nicht möglich ist, allein ins Badezimmer zu gehen. Störungen des tiefen Schlafs (REM-Schlafstörungen) kommen bei circa einem Drittel der Patienten vor [53]. Plötzliche Bewegungen, Schreien und Reden während des Schlafens sowie Bewegungen, wie Salutieren oder Mücken vertreiben, sind typische Beobachtungen bei REM-Schlafstörungen [53]. Darüber hinaus kann es zu einer exzessiven Tagesmüdigkeit kommen, bei der es den Patienten, je nach Schweregrad, nicht möglich ist weiterhin wach zu bleiben oder die Augen offen zu halten [53].

Zu den weiteren vegetativen Symptomen, welche bei IPS-Patienten vorkommen können, zählen die gastrointestinalen Beschwerden. Diese manifestieren sich bei 60 bis 80 % der IPS-Patienten im Verlauf der Erkrankung [54]. Bei Patienten mit IPS zeigte sich in 50 bis 80 % der Fälle eine Obstipation, die bereits Jahre vor der Diagnosestellung des IPS vorliegen kann [54]. Ein weiteres Symptom ist die Sialorrhö, eine Hypersalivation aufgrund einer Dysphagie und dem Unvermögen den Speichel in ausreichenden Mengen herunterzuschlucken. Seltener beruht die Sialorrhö auf einer Überproduktion von Speichel [54]. Die Dysphagie kommt bei circa einem Drittel der IPS-Patienten vor und ist häufig ein Resultat aus dem motorischen Symptom der Bradykinese der Zunge [54]. Vor allem bei bettlägerigen Patienten kann es durch Aspiration von Speiseresten zu schweren Folgen wie einer Pneumonie kommen [5, 41]. Neurogene Blasenentleerungsstörungen, aufgrund einer neurogenen Detrusorhyperaktivität, führen zu Nykturie, Pollakisurie und einem imperativen Harndrang [55].

Bei dem IPS können verschiedene neuropsychiatrische Symptome auftreten. Diese können sowohl in Folge des Krankheitsgeschehens auftreten als auch aufgrund von medikamentösen Nebenwirkungen (zum Beispiel das Dopamin-Dysregulations-Syndrom), die häufig eine Differenzierung der Ätiologie erschweren [56]. Das Spektrum der neuropsychiatrischen Symptome ist weitreichend. Es können Depressionen, Verhaltensveränderungen (Impulskontrollstörungen, Apathie, Angststörungen, eine erniedrigte Reizbarkeitsschwelle, eine verminderte kognitive Leistung und Mnestic), Halluzinationen und eine Bradyphrenie (Verlangsamung von kognitiven Funktionen) auftreten [56, 57]. Des Weiteren können sowohl visuelle als auch akustische, taktile oder olfaktorische Halluzinationen beim IPS vorliegen [58]. Kontrollstörungen sind unter anderem das pathologische Glücksspiel, die Hypersexualität, zwanghaftes Essen und Einkaufen [56]. Die Depression kann von leichten Depressionen bis hin zu suizidalen Gedanken und Absichten reichen [53, 59]. Ungefähr 10 bis 45 % leiden im Verlauf ihrer Erkrankung an einer Depression [53, 59]. Die Demenz tritt vor allem in späteren Stadien der IPS-Erkrankung auf. So leiden 80 % der Patienten mit einer Krankheitsdauer von über 20 Jahren seit der Erstdiagnose unter einer Demenz [60].

Bei den nicht-motorischen Symptomen muss vor allem darauf geachtet werden, dass sich diese durch die medikamentöse Therapie verschlechtern oder hervorgerufen werden können.

In der Therapie sollte eine frühzeitige, altersgerechte und effiziente Behandlung der IPS-Patienten angestrebt werden. Ein grundlegender Aspekt der Parkinson Therapie ist es, die Konzentration des Transmitters Dopamin im ZNS zu erhöhen. L-Dopa ist eine Synthesestufe des Katecholamins Dopamin, welches die Blut-Hirn-Schranke

überwinden kann und somit liquorgängig ist [30]. Um eine periphere Umsetzung des L-Dopas zu Dopamin zu verhindern, kann zusätzlich ein Decarboxylase-Inhibitor verabreicht werden [30]. Des Weiteren kann eine Stimulation von striatalen Dopaminrezeptoren im Gehirn durch Dopaminagonisten erfolgen [1, 61]. Darüber hinaus kann der endogene Abbau des Dopamins durch die Hemmung des Enzyms Monoaminoxidase-B gehemmt werden, wodurch es zu einer erhöhten striatalen Dopaminkonzentration kommt [1, 62].

Die tiefe Hirnstimulation ist zu einem etablierten Verfahren in der Therapie des IPS geworden. Dabei wird eine deutliche Verbesserung der Symptome durch eine funktionelle Inhibition des *Globus pallidus, pars interna* oder des *Nucleus subthalamicus* erreicht [1, 63]. Einige Symptome sprechen dabei sehr gut auf die Stimulation an (zum Beispiel Tremor, Fluktuationen, Dyskinesie), wohingegen andere Symptome eher weniger auf die Stimulation ansprechen oder sogar schlechter werden (zum Beispiel Gangstörung, Dysarthrie) [1, 63]. Ein besonderer Vorteil ist die über den ganzen Tag anhaltende Wirkung. Oft können Parkinson-Medikamente durch die tiefe Hirnstimulation eingespart werden [1, 63].

Neben der medikamentösen Therapie ist die nicht-medikamentöse Therapie ein wichtiger Behandlungsschwerpunkt zum Erhalt der Lebensqualität. Dazu gehört die physiotherapeutische Behandlung zum möglichst langen Erhalt der Bewegung und einer Sturzprophylaxe [64, 65]. Darüber hinaus kann ein Laufbandtraining sowie das Erlernen von Kompensationsstrategien und auch Tanzen hilfreich sein [65, 66]. Die Logotherapie sollte zur Verbesserung der Sprache und als Schlucktherapie mit hinzugezogen werden [67, 68]. Zum anderen sollte eine psychiatrische Betreuung der Patienten erfolgen, sowohl als Unterstützung der Patienten im Umgang mit der Krankheit als auch bei depressiven oder anderweitigen neuropsychologischen Symptomen. Eine Mitbetreuung naher Angehörige sollte ebenfalls in Betracht gezogen werden [69, 70].

REM-Schlafstörungen, Parästhesien oder Depressionen sind frühe, anfängliche, unspezifische Symptome und können bereits Jahre vor den motorischen Symptomen auftreten [71]. Die prodromal-/ prämotorischen Phase beschreibt die Zeit zwischen dem Beginn der Neurodegeneration und dem ersten Auftreten von motorischen Symptomen [71]. Bis zur Diagnosestellung vergehen oftmals viele Jahre und bei Diagnosestellung sind bereits 50 % der dopaminergen Zellen der *Substantia nigra* degeneriert [71]. In der sogenannten *Honeymoon-Phase* sind die meisten der IPS-Patienten medikamentös gut eingestellt sind [40], jedoch sinkt mit fortschreitender Erkrankung die Kapazität Dopamin zu speichern, sodass höhere Dosen notwendig sind um eine Symptomreduktion zu erreichen [40]. Das IPS ist eine progressive Krankheit mit einem individuellen Krankheitsverlauf. Medikamente können die Begleitsymptome verbessern, das Fortschreiten der Krankheit kann jedoch nicht verhindert werden [72]. Die Lebenserwartung ist im Vergleich zu gesunden Probanden verringert [73]. Die Beurteilung des Krankheitsstadiums, des Verlaufs oder des motorischen Schweregrades erfolgt mittels validierter Scores (*Hoehn und Yahr Scala*; UPDRS III) [74-76]. Die häufigsten Todesursachen bei Parkinson treten in Folge der Immobilität und der Bradykinese auf: Pneumonie durch Fremdkörperaspiration, Lungenembolie bei Immobilität, Folgen eines Sturzes [10].

1.3 Atypische Parkinsonsyndrome (APS)

1.3.1 Einführung in atypische Parkinsonsyndrome

Atypische Parkinsonsyndrome zählen zu den neurodegenerativen Erkrankungen und können wie das IPS die Symptome des Parkinsonismus (Akinese/Bradykinese, Rigor, (Ruhe-) Tremor und posturale Instabilität) aufweisen [77, 78]. Sie stellen eine klinisch heterogene Gruppe dar, unterscheiden sich im Verlauf und weisen frühzeitig weitere charakteristische, neurologische Symptome auf [77, 78].

Zu APS zählen die Multisystematrophie (MSA), die progressive supranukleäre Blickparese (PSP), die kortikobasale Degeneration (CBD) und die Demenz des Lewy-Körper-Typen (DLK). Da in der Promotionsarbeit MSA, PSP und CBD untersucht worden sind, wird im Folgenden nur auf diese Erkrankungen eingegangen. Die Diagnosestellung der atypischen Parkinsonsyndrome beruht maßgeblich auf der klinischen Symptomatik und dem Krankheitsverlauf. Eine sicherstellende Diagnose ist aufgrund der fehlenden Möglichkeiten eines konfirmatorischen Befundes zu Lebzeiten erst *post mortem* zu stellen.

Derzeit ist keine kausale Therapie der APS bekannt, sondern es erfolgt eine symptomatische supportive Therapie. L-Dopa kann bei MSA-P bei Krankheitsbeginn zu einer transienten Besserung der Symptome führen (40 % der Patienten) [79] und bei PSP und CBS kann ein Ansprechen der akinetisch rigiden Symptomatik und der posturalen Instabilität vorliegen (PSP: 25 bis 35 % der Patienten, CBS: 35 % der Patienten) [77, 80]. Patienten mit einer autonomen Dysregulation sollten geschult werden, auslösende Triggerfaktoren, wie zum Beispiel schnelle Haltungsveränderungen, und Medikamente zu meiden [79]. Zur Verbesserung der orthostatischen Hypotonie können Maßnahmen wie eine erhöhte Wasser- und Salzaufnahme, das Tragen von Kompressionsstrümpfen und das Hochlegen des Kopfendes während des Schlafes angewandt werden [79]. Lokale Botulinumtoxin-Injektionen können bei fokalen Dystonien, einschließlich Augenlidapraxie und Blepharospasmus, Hypersalivation, sowie der Dranginkontinenz zur Beschwerdebesserung führen [79-81]; Selbstkatheterisierung oder dauerhafte transurethrale/ suprapubische Katheter bei Harnverhalt [79]. Komplementäre Neurorehabilitationsprogramme wie Ergotherapie, Physiotherapie, Schlucktraining und Logopädie sollten zur Verbesserung und Erhaltung der Eigenständigkeit des Patienten verwendet werden [77, 79, 82, 83]. Eine Betreuung durch einen Sozialdienst ist erstrebenswert, ebenso im Spätstadium der Erkrankung eine palliative Versorgung [82, 83]. Darüber hinaus sollte auf eine angemessene Unterstützung und Betreuung der Angehörigen geachtet werden [81].

1.3.2 Multisystematrophie (MSA)

Die MSA ist eine im Erwachsenenalter auftretende, rasch progrediente und letal verlaufende neurodegenerative Erkrankung [79]. Die Inzidenz in Europa beträgt 0,6 pro 100.000 Einwohner, die Prävalenz liegt bei 1,9 bis 4,9 pro 100.000 Einwohner [78]. Das durchschnittliche Erkrankungsalter liegt bei 55 Jahren und das mediane Überleben liegt aufgrund der raschen Progredienz der Erkrankung zwischen sieben bis zehn Jahren [78].

Pathologischer Hintergrund der MSA ist die Akkumulation von α -Synuklein (Synukleinopathie) in oligodendroglialen, zytoplasmatischen Einschlüssen, die zu einer multilokalen Neurodegeneration führt [84]. Betroffene Regionen sind unter anderem das Putamen, die *Substantia nigra*, der Pons, der *Nucleus olivaris inferior* und das Kleinhirn [84].

Die Leitsymptome von MSA sind autonome Dysregulationen, Parkinsonismus, zerebelläre und pyramidale Symptome [78]. Die MSA lässt sich in zwei Unterformen anhand der vorherrschenden motorischen Symptomatik einteilen. Es wird differenziert zwischen der MSA mit parkinsonähnlichen Symptomen (MSA-P) und der MSA mit zerebellären Symptomen (MSA-C). Die MSA-C (veraltet: olivopontozerebelläre Atrophie) zeichnet sich durch die zerebellären Funktionsstörungen aus. Ein leichtes Parkinsonsyndrom ist meist vorhanden sowie die bei MSA dominierende autonome Dysregulation [77-79]. MSA-P (veraltet: striatonigrale Degeneration) ist dagegen gekennzeichnet durch eine L-Dopa refraktäre Parkinson-Symptomatik [77-79].

Das dominierende Symptom bei MSA ist die autonome Dysregulation mit einer orthostatischen Dysregulation, einhergehend mit orthostatischer Hypotension bis hin zu Synkopen [78, 79]. Darüber hinaus kommt es häufig zu einer Dranginkontinenz, einer erektilen Dysfunktion beim Mann, sowie einer genitalen Hyposensibilität beim Geschlechtsverkehr der Frau [79]. Des Weiteren können fokale Dystonien und Haltungsanomalien wie Antecollis und Kontrakturen der Hände/Füße auftreten [77]. 50 % der Patienten entwickeln im Verlauf der Erkrankung einen nächtlichen oder täglichen inspiratorischen Stridor [77, 79]. Darüber hinaus kann ein thermoregulatorisches und vasomotorisches Versagen mit einer Hypohidrose bis hin zur Anhidrose vorliegen [79].

Der Parkinsonismus zeichnet sich bei MSA-Patienten durch eine vorwiegend akinetisch rigide Komponente aus und tritt weitgehend symmetrisch auf [77, 78]. Bei 50 % der Patienten tritt ein unregelmäßiger Halte- und Aktionstremor auf, welcher von Zuckungen überlagert sein kann [78, 79].

Die Kleinhirn-Symptome zeichnen sich durch eine zerebelläre Gangataxie mit weiträumigen Bewegungen, breitbeinigem Gang bis hin zum Verlust des Gehvermögens im Laufe der Erkrankung aus [77, 79]. Darüber hinaus kann eine Rumpfataxie und eine Ataxie der Gliedmaßen vorliegen [77]. Es treten durch Blicke evozierte oder positionsabhängige hypermetrische *Downbeat*-Nystagmen auf, sowie hypometrische Nystagmen [79, 85]. Des Weiteren kann es zu einer Affektion der Pyramidenbahn kommen, die sich in einer Plantarreaktion, dem Babinski-Reflex, präsentiert, sowie einer generalisierten Hyperreflexie [79, 85].

Neuropsychiatrische Symptome äußern sich in kognitiven Einschränkungen; vor allem die Ausführung exekutiver Funktionen ist beeinträchtigt [78]. Darüber hinaus treten bei circa 40 % der MSA-Patienten Depressionen, Panikattacken, suizidale Gedanken oder Angstzustände auf [78, 79]. Unangemessene emotionale Reaktionen, wie unangemessenes Lachen oder Weinen kann bei MSA-Patienten beobachtet werden (emotionale Inkontinenz) [79].

Die klinische Diagnosestellung erfordert ein Symptom der autonomen Dysfunktion sowie fortschreitende Parkinson-Symptome (MSA-P) oder Ataxie (MSA-C) und mindestens ein weiteres typisches Zeichen einer Bildgebung, welches die Diagnose unterstützt [77]. Im MRT zeigt sich eine Atrophie des Kleinhirns, der Pons, des Putamens und des mittleren Kleinhirnstiels. Zudem zeigt sich im MRT das „*hot-cross-bun*“-Zeichen, eine lokale, kreuzförmige, pontine Hyperintensität in der T2 Bildgebung [78, 79]. Die soeben genannten MRT-bildmorphologischen Veränderungen werden in Abb. 1 dargestellt. Darüber hinaus kommt es zu einer Denervation der postsynaptischen, striatonigralen, dopaminergen Neuronen [77].

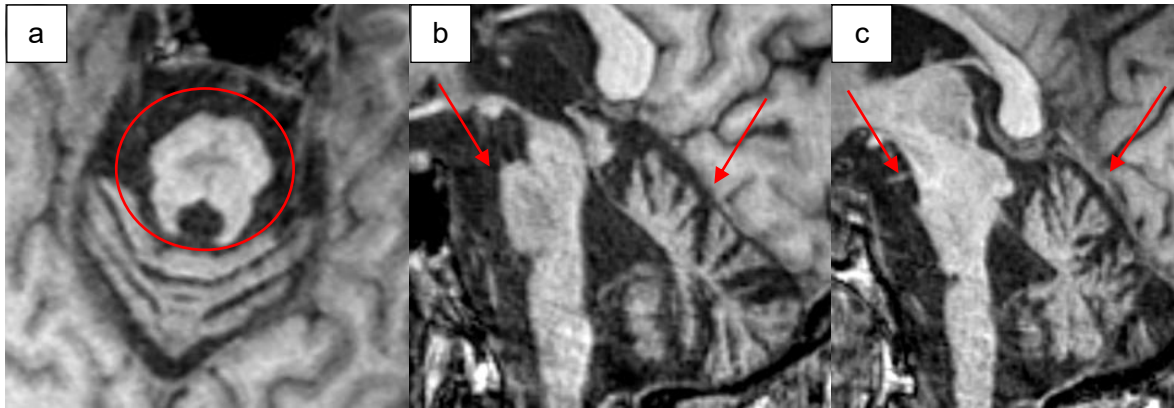


Abb. 1: "Hot-cross-bun" Zeichen, pontine und zerebelläre Atrophie bei MSA in einer T1-gewichteten MRT-Bildmorphologie. a: „hot-cross-bun“ Zeichen; b und c: pontine und zerebelläre Atrophie. Die Bildmaterialien entstammen aus der vorliegenden Promotionsarbeit.

Aufgrund der raschen Progredienz führt MSA innerhalb der ersten drei Jahre nach Symptombeginn bei 50 % der Patienten zu einem Verlust der Gehfähigkeit, 60 % der Patienten benötigen fünf Jahre nach Krankheitsbeginn einen Rollstuhl [79]. Die mittlere Überlebenszeit beträgt sieben bis zehn Jahre, die meisten Todesursachen sind internistisch bedingt, wie zum Beispiel eine Pneumonie nach Aspiration von Speiseresten, eine Urosepsis oder ein nächtlicher Herzstillstand [77, 79]

1.3.3 Progressive supranukleäre Blickparese (PSP)

Die progressive supranukleäre Blickparese ist eine neurodegenerative Hirnerkrankung, welche sich durch eine Parkinsonsymptomatik mit einer supranukleären Ophthalmoplegie mit vertikaler Blickparese auszeichnet.

Die altersadjustierte Prävalenz liegt zwischen 3,1 bis 6,4 Patienten pro 100.000 Einwohner [86, 87], die jährliche Inzidenz liegt bei 1,4 bis 5,3 Patienten pro 100.000 Einwohner [83, 88]. Die Krankheit manifestiert sich in der 5. bis 7. Lebensdekade, das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 63 Jahren mit einer mittleren Überlebensdauer von sechs bis neun Jahren [83]. Männer sind etwas häufiger betroffen als Frauen [88, 89].

PSP wird der Krankheitsentität der Tauopathien zugeordnet [90], bei der ein Missverhältnis der Isoformen oder ein defektes Tauprotein vorliegt [91-93].

Zu den Kriterien der histopathologischen Diagnosestellung gemäß *des National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS)* gehört der Nachweis von Neurofibrillen an Prädilektionsstellen (*Pallidum, Nucleus subthalamicus, Substantia nigra, Pons, Striatum, okulomotorischer Komplex, Medulla oder Nucleus dentatus*) [88]. Neben den Neurofibrillen lassen sich mikroskopisch Neuronenverluste, Gliose, Neuropil-Fäden, Büschel in Astrozyten („*tufted astrocytes*“) und oligodendrogliale *Coiled Bodies* nachweisen [90]. Darüber hinaus geht PSP mit einer Schädigung von Neurotransmittersystemen einher, wie der dopaminergen nigrostriatalen Bahn, dem GABAergen und cholinzeptiven striatalen Neuronen und den cholinergen Hirnstamm- und basalen Vorderhirnkernen [88]. Die Kriterien der *Movement Disorder Society (MDS)*, welche eine evidenz- und konsensbasierte Überarbeitung der Kriterien des NINDS und der *Society for PSP (SPSP)* ist, sind die am häufigsten verwendeten Kriterien zur klinischen Diagnosestellung [94]. Die Sensitivität der Kriterien für PSP bei Erstkontakt der Patienten zum Arzt ist jedoch begrenzt und liegt im Median bei 24 % [94]. Ein L-Dopa Test kann unterstützend erfolgen, die parkinsonsche Symptomatik bessert sich initial in der Regel nur geringfügig [77]. Darüber hinaus kann im MRT das sogenannte

Mickey-Mouse-Zeichen (axiale Schnittebene) und das *Kolibri-Zeichen* (sagittale Schnittebene) als Zeichen der Atrophie der Mittelhirnregion bei normal großen *Crura cerebri* dargestellt werden (siehe Abb. 2) [78, 95]. In einer nuklearmedizinischen Untersuchung ist eine symmetrische striatale dopaminerge Denervierung [77], eine symmetrische postsynaptische striatale Degeneration [77], sowie ein Glukosehypo-metabolismus der Basalganglien, des Mittelhirns und des Thalamus zu erkennen [78].

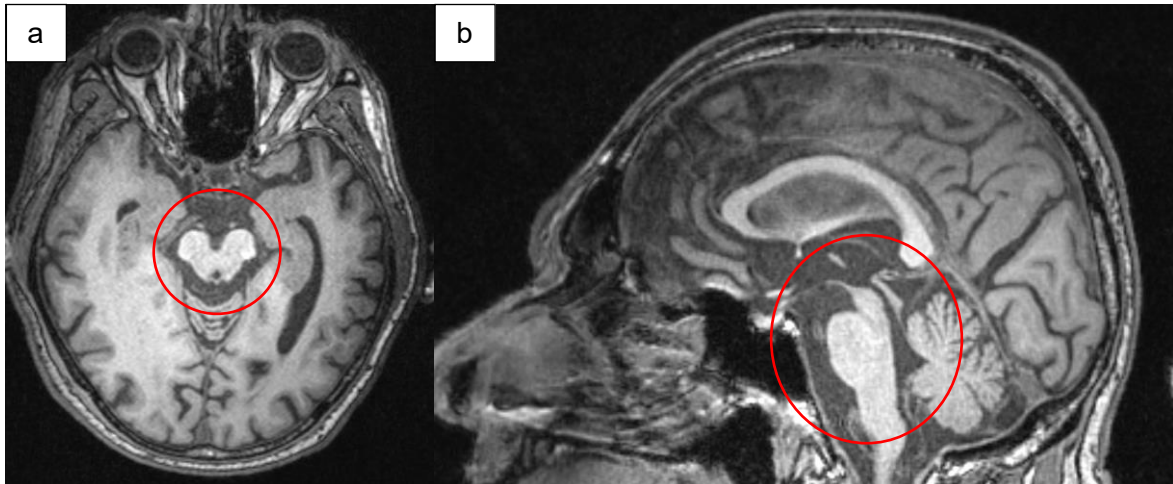


Abb. 2: Mickey-Mouse- Zeichen und Kolibri-Zeichen bei einem PSP Patienten in einer T1-gewichteten MRT Bildmorphologie. a: *Mickey-Mouse-Zeichen* in der axialen Schnittebene. b: *Kolibri-Zeichen* in der sagittalen Schnittebene. Die Bilder stammen aus dem Datensatz der vorliegenden Promotionsarbeit.

PSP lässt sich nach den motorischen Symptomen in verschiedene Unterformen unterteilen; Mischformen der Phänotypen können auftreten. Eine Kombination von früh einsetzender posturaler Instabilität mit Stürzen und vertikaler okulomotorischer Dysfunktion ist kennzeichnend für das Richardson-Syndrom (PSP-RS) [94]. Weitere Erscheinungsformen des PSP sind PSP vergesellschaftet mit folgenden Merkmalen [94]:

- vorherrschenden okulomotorischen Dysfunktionen (PSP-OM),
- posturaler Instabilität (PSP-PI),
- Parkinsonismus ähnlich wie bei IPS (PSP-P),
- kognitiven oder verhaltensbezogenen Präsentationen des Frontallappens (PSP-F),
- progressiver Gangblockade (PSPPGF),
- dem kortikobasalen Syndrom (PSP-CBS),
- der primären Lateralsklerose (PSPPLS),
- der zerebellären Ataxie (PSP-C),
- Sprachstörungen (PSP-SL)

Charakteristisch für PSP ist die vertikale Blickparese, welche mit einer Einschränkung der willentlichen Okulomotorik in der Vertikalen einhergeht. Sowohl Aufwärts- als auch Abwärtsbewegungen sind betroffen, die Blickparese kann durch Aktivierung durch den vestibulookkulären Reflex überwunden werden [94]. In späteren Stadien der Erkrankung kann der vestibulookkuläre Reflex ausbleiben oder durch eine Nackenstarre verhindert werden, sodass die Blickparese nicht mehr überwunden werden kann [94]. Der vertikalen Blickparese geht eine verminderte Geschwindigkeit und Amplitude der vertikalen und horizontalen Sakkaden voraus. Weitere krankheitsspezifische Symptome, welche auftreten können, sind die Pseudobulbärparalyse, der Blepharospasmus, eine

Photophobie, die Lidöffnungs-/ Lidschlussapraxie, eine Konvergenzschwäche und ein Ausfallen des Bell-Phänomens (Schutzreflex des Auges) [94, 96, 97].

Die Parkinson-Symptomatik zeichnet sich vorwiegend durch eine posturale Instabilität mit einer Sturzneigung nach dorsal und einem symmetrischem, akinetisch-rigidem Parkinsonismus mit einer axialen Prädominanz und einem geringen Ansprechen bis Resistenz auf L-Dopa aus [94]. Darüber hinaus können motorische Blockaden oder Startverzögerungen, eine Nackendystonie mit Retrocollis (in 10 % der Fälle [96]) sowie ein Ruhetremor auftreten [96]. Kennzeichnend ist auch der „Gesichtsausdruck des Staunens“ („*Cowper's sign*“, „Mona-Lisa-Blick“), welcher zurückzuführen ist auf weit geöffneten Augen aufgrund einer Überaktivität des Musculus frontalis sowie einer reduzierten Frequenz des Blinzeln [78].

Die frontalen Verhaltens- und Kognitionsstörungen können sich in einer Apathie, einer kognitiven Verlangsamung (Bradyphrenie), einem dysexekutiven Syndrom, verminderter phonemischer Sprachflüssigkeit, Palilalie, Impulsivität, Disinhibition oder Perseveration äußern [94, 96]. Ein klinisches Zeichen der Disinhibition ist das positive „*Applaus-Zeichen*“, bei dem die Patienten nicht aufhören können zu klatschen, nachdem sie aufgefordert wurden das Klatschen des Untersuchers zu imitieren [77, 94, 96]. Darüber hinaus können die Patienten eine frontotemporale oder subkortikale Demenz entwickeln [83, 96]. Verlangsamte Antworten mit einer Dauer bis zu mehreren Minuten können den Eindruck einer vorliegenden globalen Demenz hervorrufen [96].

Im weiteren Verlauf der Erkrankung kann es darüber hinaus zu einer Dysarthrie und Dysphagie kommen, sowie zu horizontalen Blickbewegungsstörungen [77]. Wenige Jahre nach Erstpräsentation der Erkrankung liegt eine deutliche Reduktion der Lebensqualität vor und die meisten Patienten sind pflegebedürftig [98]. Es liegt meist eine komplette supranukleäre Blicklähmung in alle Richtungen vor, sodass die Augen praktisch unbeweglich sind [98].

Aufgrund der raschen Progredienz der Erkrankung führt diese meist nach sechs bis neun Jahren zum Tod [83]. Stürze während des ersten Erkrankungsjahres, eine frühe einsetzende Dysphagie und Inkontinenz sind schlechte prognostische Zeichen der Erkrankung [88]. Die häufigsten Todesursachen sind internistische Krankheitsbilder in Folge der Primärsymptomatik, wie Sturzfolgen (Lungenembolie), einer Pneumonie aufgrund einer Aspiration bei Dysphagie oder eine Urosepsis bei Inkontinenz [82, 88, 99].

1.3.4 Kortikobasales Syndrom (CBS)

Das kortikobasale Syndrom ist eine neurodegenerative Erkrankung des höheren Lebensalters, welches mit Parkinson- und kortikalen Symptomen einhergeht, sowie einer kortikobasalen Degeneration (CBD).

Das CBS macht 4 bis 6 % der atypischen Parkinsonsyndrome aus bei einer Prävalenz von 4,9 bis 7,3 pro 100.000 Einwohner [81]. Die Inzidenz liegt bei 0,62 bis 0,92 pro 100.000 Einwohner pro Jahr. Die Erkrankung tritt in der sechsten und siebten Lebensdekade auf, die mittlere Überlebensdauer beträgt acht bis zehn Jahre [77, 81]. Männer und Frauen sind gleichermaßen betroffen [77, 81].

Pathophysiologisch liegt beim CBS eine kortikobasale Degeneration aufgrund einer Aggregation von hyperphosphorylierten Tau-Proteineinschlüssen in den Neuronen und Glia mit astrozytären Plaques vor [81, 100]. Ebenso wie PSP, liegt beim CBS vermehrt das Tau-Protein vor [100]. Astrozytäre Plaques lagern sich in den distalen Segmenten der

Astrozyten ab und bestehen aus Akkumulationen von Tau-Protein [100]. Diese liegen gehäuft im Kortex vor, können aber auch im *Nucleus caudatus*, im Putamen, im Thalamus und in dem *Tectum mesencephali* zu finden sein [100]. Ein weiteres pathologisches Merkmal der CBD sind geschwollene, kortikale Neurone, welche als ballonierete Neurone in der kortikalen Schicht imponieren [100]. Zu den häufigsten Prädilektionsstellen für ballonierete Neurone zählt unter anderem das Claustrum [100]. In einem geringeren Maße als bei PSP können auch bei CBD *Coiled Bodies* vorkommen [100].

Tabelle 2: Neuropathologische Kriterien der CBD [81, 101].

Hauptmerkmale	Unterstützende Merkmale
Fokaler kortikale Neuronenreduktion	Kortikale Atrophie
Neuronenreduktion der Substantia nigra	Ballonierete Neurone
Kortikale und striatale Tau-positive neuronale und gliale Läsionen	Tau-positive oligodendrogliale <i>Coiled Bodies</i>
Astrozytäre Plaques und Fäden der weißen und grauen Substanz	

Die Diagnosestellung von CBS erfolgt anhand von klinischen Diagnosekriterien zum Beispiel nach *Mathew et al. (Cambridge criteria)* [102] oder *Armstrong et al.* [103]. Unterstützend können bildgebende Verfahren verwendet werden, in denen vorwiegend eine fokale oder asymmetrische Atrophie und ein Hypometabolismus des parietofrontalen Kortex, der Basalganglien und des Thalamus erkennbar ist [77]. Des Weiteren ist eine prä- und postsynaptische nigrostriatale Degeneration erkennbar [77].

Das klinische Erscheinungsbild des CBS ist gekennzeichnet durch die motorischen Symptome des akinetisch-rigiden Parkinsonismus mit dystonen und myoklonischen Bewegungen, welche mit kortikalen Symptomen, wie dem *Alien-limb*-Phänomen, der Aphasie, der ideomotorischen Apraxie oder der gestörten Stereognosie einhergehen [81, 100]. Der Parkinsonismus bei CBS äußert sich unilateral oder stark asymmetrisch und manifestiert sich durch den Rigor, die Bradykinese, Gangstörungen und Tremor (6 bis 8 Hz), wobei der Tremor insbesondere in fortgeschrittenen Stadien von einem fokalen Myoklonus überlagert sein kann [81]. Zudem kann es zu fokalen oder asymmetrischen Dystonien und Myoklonien, sowie einer posturalen Instabilität mit Gang- und Standunsicherheit kommen [103].

Die kortikale Degeneration kann sich in einer ideomotorischen Apraxie, dem *Alien-limb*-Phänomen, kognitiven Beeinträchtigungen, psychologische Erkrankungen und einem sensorischen Defizit äußern. Die ideomotorische Apraxie beschreibt das Unvermögen Handlungen nachzuahmen oder motorische Aufgaben zu bewältigen. Die Apraxie tritt in der Regel beidseitig auf, kann jedoch durch einen vorliegenden Parkinsonismus einseitig maskiert werden [81, 103]. Das Gefühl, dass eine Extremität nicht zu dem eigenen Körper gehört oder einen eigenen Willen entwickelt, wird als *Alien-limb*-Phänomen bezeichnet [81, 103]. Eine Aphasie tritt bei 40 % der CBD-Patienten auf und kann in einen Mutismus übergehen [103]. Die initial präsente Demenz galt in den Kriterien aus dem Jahr 1994 als Ausschlusskriterium für das Vorliegen eines CBS [81, 103]. Inzwischen gelten verschiedene kognitive Beeinträchtigungen wie die Demenz und Beeinträchtigungen des episodischen Gedächtnisses als unterstützende Diagnosekriterien [81, 103]. Darüber hinaus leiden viele Patienten an Einschränkungen

der exekutiven, rechnerischen und visuell-räumlichen Fähigkeiten, einer Depression, vermehrten Reizbarkeit, Unruhezuständen, Apathie, Angstzuständen, Wahnvorstellungen oder Enthemmungen [81]. Die kortikale sensorische Beeinträchtigung zeichnet sich durch eine intakte primäre Empfindung und eine pathologische topographische Empfindung aus, wodurch die Zwei-Punkt-Diskriminierung, die Graphästhesie und die Stereognosie beeinträchtigt sind [77]. Im Verlauf kommt es zu einer progredienten kortikalen, frontotemporalen Demenz und starren Immobilität mit Pflegebedürftigkeit [77]. Während der Erkrankung entwickelt ein Großteil der Patienten eine typische fixierte Haltung des Unterarms, welche durch die Dystonie bedingt ist. Charakterisiert ist diese meist durch die Beugung des Unterarms und der Hand bei Adduktion des Oberarms am Schultergelenk [104].

Die meisten CBS-Patienten versterben nach acht Jahren an internistischen Begleiterkrankungen als Folge der Immobilität wie zum Beispiel einer Aspirationspneumonie [77, 81].

Tabelle 3: Übersicht über die Parkinsonsyndrome.

	IPS	MSA-P	CBS	PSP
Erscheinungsbild	asymmetrisch	symmetrisch	asymmetrisch	symmetrisch
Pathologie	Synukleinopathie	Synukleinopathie	Tauopathie	Tauopathie
Symptome	Bradykinese, Ruhetremor, Rigor	Autonome Dysregulation	<i>Alien-limb-</i> Phänomen, Apraxie, Myoklonus, Astereognosie	Vertikale Blicklähmung
Therapie	L-Dopa	Kein/ geringes Ansprechen auf dopaminerge Therapien	Kein Ansprechen auf dopaminerge Therapien	Kein/ geringes Ansprechen auf dopaminerge Therapien

IPS = idiopathisches Parkinsonsyndrom, MSA-P = Multisystematrophie vom Typ Parkinson, PSP = Progressive supranukleäre Blickparese, CBS= Kortikobasales Syndrom.

1.4 Das Claustrum

1.4.1 Anatomie und Lagebeziehungen des Claustrums

Das Claustrum ist eine subkortikale, dünne Schicht aus grauer Substanz, welche dem Telencephalon zugehörig ist. Es ist eine sehr irreguläre Struktur mit einer großen anterior-posterioren Ausdehnung im tiefen Teil beider Hemisphären des Großhirns [105]. Begrenzt wird das Claustrum lateral von dem *Cortex insularis* durch die *Capsula extrema* und medial von dem *Nucleus lenticularis* durch die *Capsula externa* [106]. In seiner Form passt sich das Claustrum der Konkavität der Inselrinde und der Konvexität des Putamens an [107]. Eine exemplarische, grafische Darstellung der anatomischen Lagebeziehungen des Claustrums in frontalen Schnittebenen des Gehirns erfolgt in Abb. 3.

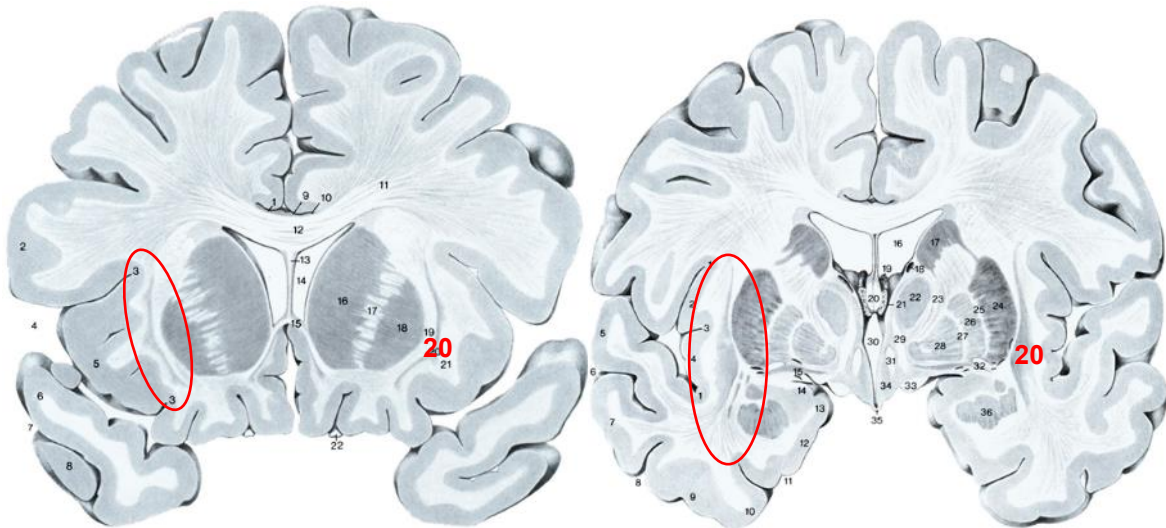


Abb. 3: Darstellung des Claustrums anhand frontaler, anatomischer Schnittebenen. Darstellung des Claustrums auf beiden Großhirnhemisphären, gekennzeichnet durch das rote Oval und auf der Gegenseite durch die Nummer 20. Die Bilder stammen aus dem Atlas von *Nieuwenhuys et al.* „Das Zentralnervensystem des Menschen: Ein Atlas mit Begleittext“ [108].

Das Claustrum ist über verschiedene Fasertrakte aus weißer Substanz mit dem Kortex verbunden. In einer Studie von *Milardi et. al.* wurden vier Fasertrakte differenziert: medial, lateral, posterior und superior [106]. Dabei führen die anterioren und posterioren Fasertrakte zu dem präfrontalen Kortex, dem anterioren entorhinalen Kortex und dem primär visuellen Kortex. Der superiore Fasertrakt verläuft in einer kranio-caudalen Richtung und verbindet das Claustrum mit dem primär-motorischen Kortex und dem primär-sensorischen Kortex. Der mediale Fasertrakt verbindet das Claustrum hauptsächlich mit den Basalganglien, insbesondere mit dem *Nucleus caudatus*, dem Putamen und dem *Globus pallidus*. Der laterale Trakt zieht zu der Hörrinde [106].

Das Claustrum ist zudem mit der kontralateralen Hemisphäre verbunden. Zum einen gibt es interhemisphärische kortikoclaustrale Fasern, welche aus dem superioren Claustrum über den *Corpus Callosum* zu dem prämotorischen Kortex und der supplementär-motorischen Rinde ziehen. Zum anderen ziehen inter-claustrale Fasern zusammen mit anderen inter-hemisphärischen Fasern durch das *Corpus callosum* auf die kontralaterale Seite, um dort ventral und dorsal ohne spezifische Verteilung wieder in das Claustrum zu treten [106].

Eine weitere Unterteilung des Claustrums ist die Einteilung in eine ventrale und dorsale Zone [109, 110]. Die dorsale Zone weist eine postero-superiore Ausdehnung auf und ist lokalisiert zwischen dem Putamen und dem insulären Kortex [109, 111]. Sie besteht aus einer irregulären zusammenhängenden Schicht aus grauer Substanz [109, 111]. Das dorsale Claustrum ist über die *Capsula externa* durch claustrokorticale Fasern mit dem superiofrontalen, dem prä- und dem postzentralen und dem posterioparietalen Kortex topografisch organisiert verbunden [111]. Die ventrale Zone besteht aus dem anteroinferioren Anteil des Claustrums, befindet sich medial des piriformen Kortex und beinhaltet neuronale Komplexe, welche dem *Sulcus rhinalis* zugrunde liegen [109, 111]. Sie kann in einen oberen und in einen unteren Abschnitt unterteilt werden [109, 111]. Der obere Abschnitt ist mit dem anteroinferioren Anteil des dorsalen Claustrums verbunden und erstreckt sich zur Basis des Frontallappens unterhalb des Putamens [109, 111]. Der untere Abschnitt ist mit dem posteroinferioren Anteil des dorsalen Claustrums verbunden und orientiert sich zur Amygdalaregion [109, 111]. Fasern der *Capsula externa*

durchziehen das ventrale Claustrum und verbinden den orbitofrontalen und präfrontalen Kortex mit dem temporalen und dem okzipitalen Kortex [111].

Das Claustrum ist die Hirnregion mit der höchsten Dichte an Faserverbindungen pro Volumeneinheit, die dichteste Faserverbindung zieht zum frontalen Kortex [25, 112]. Verbindungen, welche zu dem parietalen, temporalen und okzipitalen Hirnlappen ziehen, weisen eine geringere Faserdichte auf als die frontale Verbindung [112]. Die Verbindungen mit der geringsten Faserdichte sind die zu den limbischen Strukturen [112]. Darüber hinaus existieren direkte Faserverbindungen mit dem Hirnstamm [112].

Neben den Efferenzen erhält das Claustrum eine Reihe von kortikalen Afferenzen von verschiedenen Gehirnarealen. Das Claustrum bietet eine Funktionalität, die es dem Körper ermöglicht, sich schnell an veränderte Umwelteigenschaften anzupassen. Dies geschieht zum einen durch die Generierung eines neuen Signals mittels der Integration mehrerer im Claustrum zusammenlaufender Signale und zum anderen durch die Weiterleitung von Signalen (ohne weitere Verarbeitung dieser) [113]. Darüber hinaus können Afferenzen zu einer Assimilation des Claustrums führen [113]. Neben kortikalen Verbindungen erhält das Claustrum darüber hinaus Afferenzen aus subkortikalen Strukturen. Darunter zählen vor allem der mediodorsale Thalamus, die basolaterale Amygdala und der Hippocampus [105].

Die Volumina des Claustrums variieren je nach Studiendesign und der Messmethode. In der Studie von *Milardi et al.* wird ein Mittelwert des Volumens für das rechte Claustrum von 813,6 mm³ und für das linke Claustrum ein Mittelwert von 804,0mm³ beschrieben [106]. In einer anderen Studie wird für das rechte Claustrum ein Volumen von 828,84 mm³ und für das linke Claustrum ein Volumen von 705,82 mm³ angegeben [107]. Was die Studien jedoch gemeinsam haben ist, dass das rechte Claustrum größer ist als das linke und, dass das Claustrum bei Männern eine höhere Dichte aufweist als bei Frauen [106, 114].

Das Claustrumvolumen unterliegt, wie viele Strukturen des menschlichen Körpers, einer altersabhängigen Dynamik des Wachstums. Während das Claustrum bis zum jungen Erwachsenenalter an Volumen zunimmt, schrumpft es danach im Alter. [115]

Eine Neuromodulation des Claustrums erfolgt vor allem über Serotonin und endogene Opioide. Vor allem der κ -Opioidrezeptor für die endogenen Opioide liegt im Claustrum reichlich vor. Darüber hinaus bestehen auch hohe Level an δ - und niedrige Level an μ -Opioidrezeptoren [116]. Des Weiteren können im Claustrum die Katecholamin-abkömmlinge Dopamin, Serotonin und Noradrenalin in unterschiedlichen Konzentrationen ([]) nachgewiesen worden ([Dopamin] > [Serotonin] > [Noradrenalin]) [25].

Darüber hinaus ist das Claustrum in verschiedene neuronale Systeme, wie das motorische System, integriert. Efferenzen des Claustrums ziehen zu dem primär-motorischen Kortex, der prä-supplementär-motorische Rinde und der supplementär-motorische Rinde [117]. Da die claustralen Projektionen ohne ausgeprägte topografische oder somatotope Organisation zu den motorischen Arealen zieht, ist es unwahrscheinlich, dass das Claustrum gezielt spezifische Muskelgruppen ansprechen kann [117-119]. Vielmehr werden durch eine claustral-striatale-Schleife Bewegungen detektiert. Die meisten Neuronen bewirken dabei eine erhöhte Entladung, die unabhängig von der Qualität der Bewegung ist [112, 120]. Darüber hinaus liegt eine Inhibition des Claustrum auf die Neurone der Pyramidenbahn mit einer Latenzzeit von 20 ms vor,

welche durch die Basalganglienschleife, durch pallidothalamische oder thalamokortikale Fasern vermittelt werden könnte [118]. Das Claustrum ist mit der primär-motorischen Rinde, der prämotorischen-Rinde und der supplementär-motorischen Rinde verbunden [120]. Es wird vermutet, dass das Claustrum konvergente Afferenzen der primären und sekundären motorischen Areale erhält und Efferenzen an motorische Areale zurück sendet [120]. Im Allgemeinen besteht ein Hinweis darauf, dass das Claustrum die Aktivität der primärmotorischen-Rinde des *Gyrus präzentralis* kurz vor der Bewegungseinleitung unterdrückt [120]. Bei der okulomotorischen Kontrolle erhält das mittlere ventrale Claustrum Projektionen aus den frontalen Augenfeldern, welche nach der Größe der Sakkaden topographisch organisiert ist [117]. In das visuelle System wird das Claustrum ebenfalls mit eingebunden. So reagieren 84 % der claustralen Neurone binokular auf Stimuli von beiden Augen [121]. Der dorsokaudale Anteil des Claustrums bildet eine geordnete Karte des Gesichtsfeldes ab [122, 123].

1.4.2 Zellvorkommen im Claustrum

Das Claustrum weist eine einheitliche Architektur mit nur wenig unterschiedlichen neuronalen Zellen auf. Es liegt keine Einteilung in Schichten vor [124]. Der häufigste Zelltyp im Claustrum, Zelltyp I, ist eine große Zelle mit Dornen (*spines*) bedeckten Dendriten, die nach Abgabe von lokalen Kollateralen das Claustrum nach medial und lateral verlassen (ohne bevorzugte Orientierung) [123-125]. Sie bilden die Hauptzellen des Claustrums, da sie sowohl Afferenzen aus dem Kortex erhalten als auch Efferenzen an den Kortex zurückleiten können. Darüber hinaus gibt es zwei weitere Zelltypen, deren Dendriten keine Stacheln aufweisen und deren Axone das Claustrum nicht verlassen (Interneurone) [123-125].

1.4.3 Funktion des Claustrums

Über die Funktionen des Claustrums ist bisher noch nicht viel bekannt. Es wird vermutet, dass das Claustrum auf sensorische Reize reagiert, wie zum Beispiel visuelle, auditive oder somatosensorische [105]. Crick und Koch bezeichneten das Claustrum als „Orchesterdirigenten“, welches Aktivitäten der verschiedenen Sinnesmodalitäten synchronisiert und eine einheitliche Wahrnehmung der Außenwelt erzeugt [124, 126]. Dem Claustrum wird eine wichtige Rolle bei der Regulierung von Aufmerksamkeit auf sensorische Stimuli zugeschrieben [105]. In Situationen, welche eine besonders hohe kognitive Belastung aufweisen, wird die Aufmerksamkeit durch eine claustrale Unterdrückung der Aktivitäten des Kortex erleichtert, welche durch irrelevante sensorische Stimuli ausgelöst werden [105, 127]. So führt eine Inaktivierung der claustralen Neuronen zu einer geringeren Effizienz bei der Umsetzung von belohnendem Verhalten durch eine erhöhte Anfälligkeit der Patienten für störende oder ablenkende Einflüsse [109, 127]. Im Gegensatz dazu konnte nachgewiesen werden, dass eine Aktivierung der claustralen Neuronen zu einer Unterdrückung von Reaktionen des auditiven Kortex führt, sodass störende sensorische Signale reduziert werden, welche in der vorherrschenden Tätigkeit keine Priorität haben [109, 127]. Das Claustrum vermittelt somit eine Informationsverarbeitung in Bezug auf Aufmerksamkeit, Priorisierung und Fokussierung durch die Modulation und Isolation von kortikalen Stimuli [109, 127]. Darüber hinaus zeigte sich, dass das Claustrum anhand von Informationen aus dem motorischen Kortex und den sensorischen Kernen, eine Rolle bei der Kontrolle von geplanten Handlungen übernimmt [105, 109].

Zudem zeigte eine Studie eine vermehrte Aktivität des Claustrums während des REM-Schlafs [105, 128], sowie eine vermehrte Aktivität im *slow-wave*-Schlaf im Vergleich zum

Wachzustand [105, 129]. Das Claustrum wurde als eine Schlüsselstruktur in der Aktivierung von kortikalen Strukturen während des REM-Schlafes identifiziert. Es bewirkt eine neuronale Aktivierung sowie eine synaptische Plastizität des anterioren cingulären Kortex und des retrosplenialen Kortex [130]. Der anteriore cinguläre Kortex sowie der retrospleniale Kortex sind an der Verarbeitung von kognitiven und emotionalen sowie Gedächtnisprozessen beteiligt [130].

Des Weiteren wurde gezeigt, dass eine Stimulation des Claustrums bei der Enkodierung von Angsterfahrungen zu einem verringerten Abruf des kontextuellen Gedächtnisabrufes führt [131]. In zukünftigen Studien soll deshalb überprüft werden, ob das Claustrum eine Rolle bei der Kodierung und Konsolidierung von episodischen Erinnerungen während des Schlafes spielt [105, 128, 129]. Aufgrund der Tatsache, dass die eingehende Informationen vor allem aus der subkortikalen limbischen Region stammen und die ausgehenden Informationen vorwiegend in den frontalen Kortex ziehen, wird vermutet, dass das Claustrum als limbisch-motorische Schnittstelle agiert [105]. Diese Schnittstelle soll direkte Aktionen anhand von Informationen über die emotionale Valenz und die räumliche Navigation ermöglichen [105].

Eine Studie von *Kersey et al.* zeigte eine Aktivierung des Claustrums beim aktiven Erlernen des Schreibens, jedoch nicht beim passiven Lernen [132]. Dies wird auf die Funktion des Claustrums zurückgeführt multimodale sensorische Stimuli zu integrieren [133], welche beim aktiven Erlernen des Schreibens benötigt werden, da das Schreiben an sich ein multimodales Geschehen aus sensorischen und motorischen Stimuli ist [132]. Insbesondere beim Beginn einer Aufgabe, beim Setzen eines neuen Ziels oder bei der Notwendigkeit einer Änderung der Vorgehensweise wird das Claustrum aktiviert [109, 134].

Es gibt viele klinische Syndrome (zum Beispiel Alzheimer-Krankheit, Demenz vom Lewy-Körper-Typ, Humane Immundefizienz-Virus (HIV), Akquiriertes Immun-Defizienz-Syndrom (AIDS), Multiple Sklerose, Schizophrenie, Epilepsie) welche mit claustralen Schäden und Funktionsstörungen verbunden sind [112, 126]. Jedoch ist das Claustrum bei keinem der Syndrome als alleinige Struktur verantwortlich für das jeweilige Syndrom, was die Vermutung unterstützt, dass eine Dysfunktion des Claustrums in erster Linie zu einer Störung eines strukturellen Netzwerkes führt, jedoch nicht zu einem spezifischen funktionellen Defizit [112].

1.4.4 Zusammenhang zwischen dem Claustrum und dem IPS

Eine Studie untersuchte bei Probanden mit läsionsinduziertem Parkinsonismus fokale Läsionen im Gehirn. Das Claustrum zeigt dabei als einzige Region im Gehirn spezifische Läsionen für Parkinsonismus [135].

Darüber hinaus wurde die Konnektivität des Claustrums hinsichtlich parkinsonspezifischer Läsionen untersucht. Es zeigten sich 28 Läsionsstellen, welche hochsensitiv für die Entstehung von Parkinson waren [135], darunter die Basalganglien mit der *Substantia nigra*, dem *Globus pallidus* und dem Striatum [135].

Eine Studie von *Arrigo et al.* belegte, dass zwischen gesunden Kontrollprobanden und Patienten mit IPS kein signifikanter Unterschied im Hinblick auf die claustralen Volumina besteht. Jedoch wird eine Reduktion der Konnektivität des Claustrums bei IPS-Patienten im Vergleich zu GP, vor allem in Bereichen, die mit der Visuomotorik und Aufmerksamkeitsfunktion assoziiert sind, beschrieben [136].

Eine beidseitige Abnahme des Volumens der grauen Substanz des Claustrums ist bei MSA-P-Patienten mit einer mittleren Erkrankungsdauer von fünf Jahren im Vergleich zu IPS-Patienten beschrieben. Darüber hinaus zeigte sich eine Reduktion des rechten claustralen Volumens im Vergleich zu GP-Probanden [137]. Die Reduktion der claustralen Volumina zeigte sich nicht bei Vergleichen zwischen MSA-P-Patienten mit einer mittleren Erkrankungsdauer von drei Jahren und GP-Probanden oder IPS-Patienten [137].

Das histopathologische Merkmal der Diagnosestellung von IPS sind die Ablagerungen von α -Synuklein in der *Substantia nigra*. Jedoch können diese Ablagerungen auch in extranigralen Strukturen, wie dem Claustrum, beobachtet werden [138]. Bei Patienten mit IPS, welche eine Demenz aufweisen, liegt eine milde Ablagerung von α -Synuklein (58 %) vor [138]. Darüber hinaus zeigen 25 % der Patienten eine leichte und 17 % eine schwere Pathologie. Bei den IPS-Patienten, welche keine Demenz aufweisen, liegen bei 75 % α -Synuklein Ablagerungen vor. Die Mehrheit dieser Patienten (70 %) weist eine milde claustrale α -Synuklein Ablagerung auf [138]. In einer Studie von *Braak et al.* wurde zudem beschrieben, dass eine große Anzahl von α -Synuklein immunreaktiven Astrozyten bei IPS-Patienten sich im Prosencephalon ablagern, unter anderem auch im Claustrum [139].

Bei Patienten mit IPS ist die claustrale Konzentration von Noradrenalin im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden deutlich erniedrigt (Verlust von 81 %). Darüber hinaus ist ebenfalls die Konzentration von Dopamin deutlich reduziert (Verlust von 93 %) [25]. Dieser Konzentrationsverlust von Dopamin im Gewebe bei IPS-Patienten geht ebenfalls einher mit einem reduzierten Spiegel von Homovanillinsäure (Reduzierung um 48 %). Die Konzentration des Serotonins unterscheidet sich hingegen im Mittelwert nicht mehr als 17 % zwischen IPS-Patienten und GP [25].

1.5. Magnetresonanztomographie

Die Magnetresonanztomographie (MRT) ist ein bildgebendes Verfahren zur Darstellung von Weichteilstrukturen mittels magnetischer Felder und elektromagnetischen Wellen [140]. Die magnetischen Impulse führen zu einer Anregung von Protonen in Wasserstoffatomen, sodass mittels einer MRT-Darstellung die Protonendichte des Gewebes erfasst wird ohne ionisierende Strahlung zu verwenden [141, 142].

Das MRT-Gerät besteht aus einem Hauptmagneten, welcher ein starkes und stabiles Magnetfeld generiert [140]. Für die Generierung eines Bildes wird der Kernspin eines Protons, der Eigendrehimpuls des Protons um seinen eigenen Schwerpunkt, genutzt [140, 141, 143]. Ein Proton ist positiv geladen und bewegte Ladungen zeigen ein magnetisches Dipolmoment, welches ein messbares magnetisches Feld aufweist und mit dem Magnetfeld des MRT-Systems interagiert [140, 142, 143]. Liegt ein statisches Magnetfeld vor, präzisiert die Ausrichtung der Dipolmomente parallel oder antiparallel zum Magnetfeld [140, 142, 143]. Die Nettoausrichtung liegt parallel zur Richtung des extern angelegten Feldes, da sie ein etwas niedrigeres Energieniveau aufweist (M-Vektor) [142]. Des Weiteren erzeugt das Radiofrequenzsystem das magnetische Wechselfeld und detektiert das zurückkehrende Signal mittels Hochfrequenzspulen [142]. Die Radiofrequenz, bei der die Protone in Resonanz gehen wird Larmorfrequenz genannt [140]. Diese ergibt sich aus der Stärke des magnetischen Feldes und dem gyromagnetischen Verhältnis (Verhältnis aus dem Kernspin des Protons und dessen Tendenz sich in einem Magnetfeld auszurichten) und wird in Megahertz gemessen [140]. Mittels eines Hochfrequenzimpulses, welcher senkrecht zu dem Magnetfeld ausgegeben wird, wird Energie auf die Protonen übertragen und sie werden orthogonal abgelenkt [140,

142]. Darüber hinaus gibt es drei Gradientenmagnete entlang der x-, y-, und z-Achse, welche schnell moduliert werden können und somit zu kleinen Schwankungen im magnetischen Feld führen [140]. Dies führt zu einer besseren Differenzierung zwischen der Zielstruktur und umliegendem Gewebe, sodass eine räumliche Lokalisierung und Visualisierung von Schichten (axial, koronal, sagittal, oblique) erfolgen kann [140]. Nach Abschaltung des Impulses erfolgt die erneute Ausrichtung der Protonen in den Normalzustand, die Relaxation genannt wird [140]. Die Zeit, die vergeht bis der Normalzustand wieder erreicht wird, bezeichnet man als Relaxationszeit [142]. Es wird zwischen zwei verschiedenen Arten einer Relaxation differenziert, welche gleichzeitig ablaufen und gemessen werden können. Die T1-Relaxation beschreibt die Dauer des Wiederaufbaus des Vektors in longitudinaler Richtung verglichen zum Hauptfeld [142]. Dabei wird die zuvor aufgenommene Energie von den Protonen wieder an die Umgebung abgegeben [142]. Gemessen wird die Zeit bis 63% der ursprünglichen Longitudinalmagnetisierung erreicht ist [141, 142]. Die T2-Relaxation beschreibt die Abnahme des Gesamtmagnetisierungsvektors in transversaler Richtung auf 37% des ursprünglichen Wertes [141, 142]. Es ist kein Energieverlust wie bei der T1-Relaxation, sondern ein Verlust der Phasenkohärenz des Spinsystems [142]. Die magnetische Feldstärke wird in Tesla gemessen [142]. Eine höhere Feldstärke (und Tesla Anzahl) steigert die Empfindlichkeit, verbessert das Signal-Rausch-Verhältnis und ergibt ein stärkeres Signal, sodass eine höhere räumliche Auflösung [144, 145] und eine schnellere Bildkodierung als bei niedriger Feldstärke erreicht wird [145]. Die Gewebe des menschlichen Körpers haben unterschiedliche Protonengehalte und unterschiedliche biochemische Eigenschaften [143]. Diese Suszeptibilität führt zu spezifischen T1- und T2-Relaxationszeiten der Gewebe [143]. Mittels unterschiedlichen Einstellungen der Zeit zwischen den Auslenkimpulsen kann eine Wichtung von T1 und T2 vorgenommen werden [141]. Dies ist die Repetitionszeit/ *time of repetition* [141]. Eine Wichtung von T1 und T2 kann ebenfalls über die Einstellung der Zeit zwischen den Auslenkimpulsen und der Signalakquirierung erfolgen [141]. Dies ist die Echozeit/ *time of echo* [141]. Die T1 Wichtung zeichnet sich durch eine kurze Repetitionszeit aus, die T2 Wichtung durch eine lange Echozeit [141].

1.6 Fragestellung und Ziele

Eine strukturelle, makroskopische und morphologische Untersuchung des Claustrums, sowie potenzieller Unterschiede der Volumina, insbesondere zwischen atypischen Parkinsonsyndromen und idiopathischen Parkinson, ist bislang noch nicht erfolgt. In dieser Promotionsarbeit wurde eine strukturelle morphometrische Ausmessung der Volumina des Claustrums durchgeführt und die Volumina zwischen idiopathischem Parkinson und atypischen Parkinsonsyndromen vergleichend untersucht.

Das primäre Ziel dieser Arbeit ist es zu eruieren, ob sich die Claustrumvolumina zwischen gesunden Probanden, IPS- und APS-Probanden unterscheiden. Darüber hinaus sind weitere, sekundäre Ziele und Fragestellungen definiert:

- 1) Korreliert das Claustrumvolumen mit der klinischen Symptomausprägung und der Krankheitsdauer?
- 2) Welchen Einfluss haben das Alter und das Geschlecht auf das Claustrumvolumen?
- 3) Unterschieden sich die Claustrumvolumina der linken und rechten Hemisphäre?
- 4) Verändern sich die Claustrumvolumina bei IPS-Probanden und APS-Probanden im Verlaufe eines Jahres (12 ± 3 Monaten)?

2. Material und methodisches Vorgehen

2.1 Stichprobenbeschreibung, klinische Beurteilung und MRT-Bildgebung

Am Universitätsklinikum Düsseldorf wurden im Rahmen einer prospektiven Studie in den Jahren 2007 bis 2012 97 Probanden zur kernspintomographischen (MRT) und klinischen Charakterisierung von Parkinsonsyndromen im Zentrum für Bewegungsstörungen eingebunden. Die Studienpopulation bestand aus gesunden Kontrollprobanden (GP), Probanden mit idiopathischem Parkinsonsyndrom (IPS) und Probanden mit atypischem Parkinsonsyndrom (APS), das wiederum in die Subgruppen Multisystematrophie vom Typ Parkinson (MSA-P), progressive supranukleäre Blickparese (PSP) und kortikobasales Syndrom (CBS) unterteilt wurde. Vor Einschluss in die Studie gaben die Probanden nach ausführlicher Aufklärung die schriftliche Einwilligung zur Studienteilnahme. Die gesamte Studie wurde unter Einhaltung der Regeln zur guten klinischen und wissenschaftlichen Praxis, sowie der Deklaration von Helsinki durchgeführt. Die Studie wurde von der Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität unter der Studiennummer 2849 positiv votiert.

Im Rahmen dieser Promotionsarbeit erfolgte die Analyse einer Subgruppe aus der oben genannten Studie. Voraussetzung war eine zerebrale MRT-Untersuchung, sowie die vollständige Erhebung des motorischen Anteils der *Unified Parkinson Disease Rating Scale III* (UPDRS III) [74] und des *Mattis Dementia Rating Scale* (MDRS) [146] am Tage der MRT-Aufnahmen. Die MRT-Aufnahmen erfolgten in einer sagittalen dreidimensionalen schnellen Gradient Echo-Sequenz, aufgenommen mit einem drei Tesla (T) Siemens Tim Trio Scanner (T1-Gewichtung, MP-RAGE, Repetitionszeit = 2300ms, Echozeit = 2,98ms, Voxelgröße = 0,75 x 0,75 x 0,75 mm (mit einem erfassten Signal), Schichtdicke = 0,75 mm, Sichtfeld (FOV) = 256 mm und 256 x 256 mm Matrix, Feldstärke: 3 T, Firma: Siemens (Tim Trio)) [147]. Insgesamt wurden die Daten von 97 Probanden zur weiteren Analyse identifiziert. Eine Übersicht über die Größe der jeweiligen Studiengruppen sowie zugehörige demographische Charakteristika, finden sich in Tabelle 4.

Da die Probanden im Rahmen der Studie mehrere zerebrale MRT-Darstellungen in der oben beschriebenen Sequenz erhielten, wurde bei allen 97 Probanden das Bildmaterial verwendet, welches am spätesten aufgenommen wurde (Zeitpunkt 1, t1). Grundlage dieser Auswahl war, dass die Krankheit zu diesem Zeitpunkt am weitesten fortgeschritten war und potenzielle Unterschiede der Subgruppen in den claustralen Volumina zu diesem Zeitpunkt am ehesten zu erwarten waren. Darüber hinaus erfolgte bei 39 Probanden die Segmentierung des Bildmaterials, welches 12 ± 3 Monate (Zeitpunkt 0, t0) vor dem zuerst segmentierten Bildmaterial t1 entstanden ist.

Tabelle 4: Demographische und klinische Charakteristika der Probanden. Die Daten sind als Mittelwert \pm Standardabweichung dargestellt. Das Alter ist als Mittelwert (Median) \pm Standardabweichung dargestellt und in Jahren angegeben.

		GP	IPS	APS			
				Total	MSA-P	PSP	CBS
N (f/m)	t0		22 (6/16)	17 (7/10)	4 (0/4)	5 (3/2)	8 (4/4)
	t1	16 (7/9)	31 (9/22)	50 (21/29)	16 (4/12)	16 (4/12)	18 (13/5)
Alter	t0		55 (55) \pm 13	65 (67) \pm 8	61 (59) \pm 11	69 (71) \pm 4	65 (65) \pm 8
	t1	54 (59) \pm 15	54 (55) \pm 13	66 (67) \pm 7	63 (64) \pm 8	70 (70) \pm 4	67 (67) \pm 7
DODM	t0		58 \pm 26	46 \pm 28	67 \pm 27	60 \pm 29	27 \pm 14
	t1	n.v.	64 \pm 28	45 \pm 24	54 \pm 26	51 \pm 26	31 \pm 12
UPDRS III	t1	5 \pm 4 *13/16	25 \pm 10 *31/31	39 \pm 12 *48/50	44 \pm 13 *16/16	38 \pm 9 *14/16	36 \pm 12 *18/18
MDRS	t1	141 \pm 3 *14/16	139 \pm 5 *29/31	135 \pm 7 *47/50	139 \pm 4 *15/16	135 \pm 5 *16/16	132 \pm 8 *16/18

GP = Gesunde Probanden, IPS = idiopathisches Parkinson Syndrom, APS = atypisches Parkinsonsyndrom, MSA-P = Multisystematrophie vom Typ Parkinson, PSP = Progressive supranukleäre Blickparese, CBS= Kortikobasales Syndrom. N (f/m) = Anzahl an Probanden (Verhältnis weiblich/männlich), DODM = *duration of disease month* (Dauer der Erkrankung in Monaten), UPDRS III = *motor subscore (part III) of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale*, MDRS = *Mattis Dementia Rating Scale*, n.v. = nicht verfügbar, *xx/xx = vorhandene Werte/ Anzahl Teilnehmer in der Subgruppe.

2.2 Klinische Beurteilung anhand des UPDRS III und MDRS

Der *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* (UPDRS) besteht aus sechs integrierten Teilbereichen, welche den Grad der intellektuellen und affektiven Störungen (I), die Aktivitäten des täglichen Lebens (II), die motorische Untersuchung (III), Komplikationen der Behandlung (IV), Stadien der Erkrankung (V) und die Selbsteinschätzung der Unabhängigkeit (VI) beinhalten [75]. Eine standardisierte und quantitative Bewertung der motorischen Funktion erfolgte in dieser Promotionsarbeit anhand des motorischen Scores (UPDRS III). Dieser erfasst mittels einer fünf-Punkte-Skala die Sprache, den Gesichtsausdruck, den Ruhetremor, den Aktions- oder Haltungstremor, die Rigidität, das Fingerklopfen, Handbewegungen, die Diadochokinese, die Agilität der Beine, das Aufstehen vom Stuhl, die Haltung, den Gang, die Haltungsstabilität und die Bradykinesie und Hypokinesie des Körpers [148]. Die Bewertung einzelner Elemente erfolgt für mehrere Körperstrukturen, wie zum Beispiel die Rigidität für den Nacken, die rechte obere Extremität, die linke obere Extremität, die rechte untere Extremität und die linke untere Extremität (vollständiger UPDRS III in dem Anhang verfügbar) [148]. Die Vergabe der Punkte erfolgt nach klinischer Präsentation der Funktionsstörung [75]:

- 0 = keine Beteiligung
- 1 = erkennbare Störung
- 2 = mäßige Störung
- 3 = erhebliche Störungen
- 4 = keine Funktion oder schwere Störung

Die Eruiierung der globalen kognitiven Funktion wurde mittels des *Mattis Dementia Rating Scale (MDRS)* durchgeführt. Der MDRS ist ein häufig verwendeter Test zur sensitiven Erfassung von frontal-subkortikalen Defiziten [149]. Er umfasst fünf Kategorien mit einer unterschiedlichen Anzahl von Teilskalen, in denen maximal 144 Punkte erreicht werden können [149]: Aufmerksamkeit (acht Teilskalen), Initiation-Perseveration (11 Teilskalen), Konstruktion (sechs Teilskalen), Konzeptualisierung (sechs Teilskalen) und Gedächtnis (fünf Teilskalen). Die Aufgaben sind in der Reihenfolge abnehmender Schwierigkeit angeordnet, sodass bei erfolgreicher Absolvierung der ersten Aufgabe einer Teilskala Punkte für eine adäquate Leistung in der gesamten Teilskala vergeben werden [150]. Die Normdaten bei gesunden Probanden liegen bei 137 bis 144 Punkten [149]. Höhere Punktzahlen im Gesamtergebnis gehen mit einer besseren kognitiven Funktion einher. Der MDRS wird durch das Alter und den Bildungsstand beeinflusst [149, 151, 152].

2.3 Manuelle Segmentierung des Claustrums

Zunächst wurde der anonymisierte MRT-Datensatz so verschlüsselt, dass während der weiteren Prozessierung keine Information über Studiengruppe oder den Zeitpunkt der MRT-Akquisition vorlag, also eine verblindete Prozessierung ohne Risiko eines *Clinical-Review-Bias* möglich wurde. Im Anschluss erfolgte die manuelle Segmentierung des Claustrums mittels der frei zugänglichen Software *SlicerSALT 1.0.0 (Shape Analysis Toolbox)* [153, 154]. Die Segmentierungen der Bildmaterialien der Probanden erfolgte nach einer sorgfältigen Einarbeitung in die Software *SlicerSALT* und der Erlernung einer präzisen Segmentierung des Claustrums anhand eines von dem *McConnell Brain Imaging Centre* [155] zur Verfügung gestellten Templates (*ICBM 2009b Nonlinear Asymmetric Template*).

Innerhalb der *SlicerSALT Shape Analysis Toolbox* ist der *Segment Editor* verwendet worden, um das Claustrum, zunächst in der koronalen Schnittebene des Gehirns, in beiden Hemisphären manuell zu segmentieren. Dabei wurden die beiden Claustra jeweils separat voneinander segmentiert (siehe Abb. 4).

Für den Ausgangspunkt der Segmentierung wurde die Schnittebene gewählt, bei der der *Ventriculus lateralis (cornu anterius)*(14), das *Caput nuclei caudati* (16), die *Capsula interna (crus anterius)*(17) und das Putamen (18) dargestellt sind (siehe Abb. 3 linkes Bild und Abb. 4). Ausgehend von dieser Schnittebene erfolgte die Segmentierung zunächst unilateral (startend mit der rechten Hemisphäre) nach ventral, bis kein Anteil des Claustrums mehr erkennbar war. Daraufhin erfolgte ausgehend von der Startsnittebene die Segmentierung nach rostral, bis ebenfalls kein Anteil des Claustrums mehr zu erkennen war. Danach wurde dieser Vorgang auf der linken Hemisphäre wiederholt. Anschließend erfolgte eine Überprüfung der durchgeführten Segmentierungen in der axialen Ansicht. Im Anschluss wurden mit Hilfe der Anwendung „*Segmentations*“ die Segmentierungen des Claustrums in ein Modell überführt, über welches sich in der Anwendung „*Models*“ die Daten bezüglich der Oberfläche (in mm²) und des Volumens (in mm³) berechnen ließen. Abb. 5 zeigt ein dreidimensionales Modell der Segmentierung des rechten Claustrums anhand des Bildmaterials des Templates aus lateraler, medialer, posteriorer und anteriorer Ansicht.

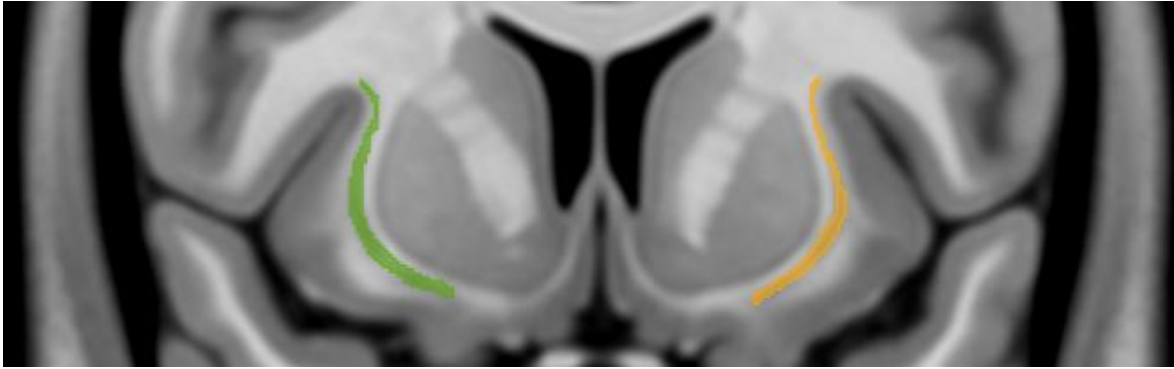


Abb. 4: Segmentierung des Claustrums in der koronalen Schnittebene mittels *SlicerSALT Shape Analysis Toolbox* [153, 154]. Das Bild zeigt die Segmentierung des Claustrums anhand des Templates [155-157]. Die grüne Fläche markiert das rechte Claustrum, die orangene Fläche das linke Claustrum.

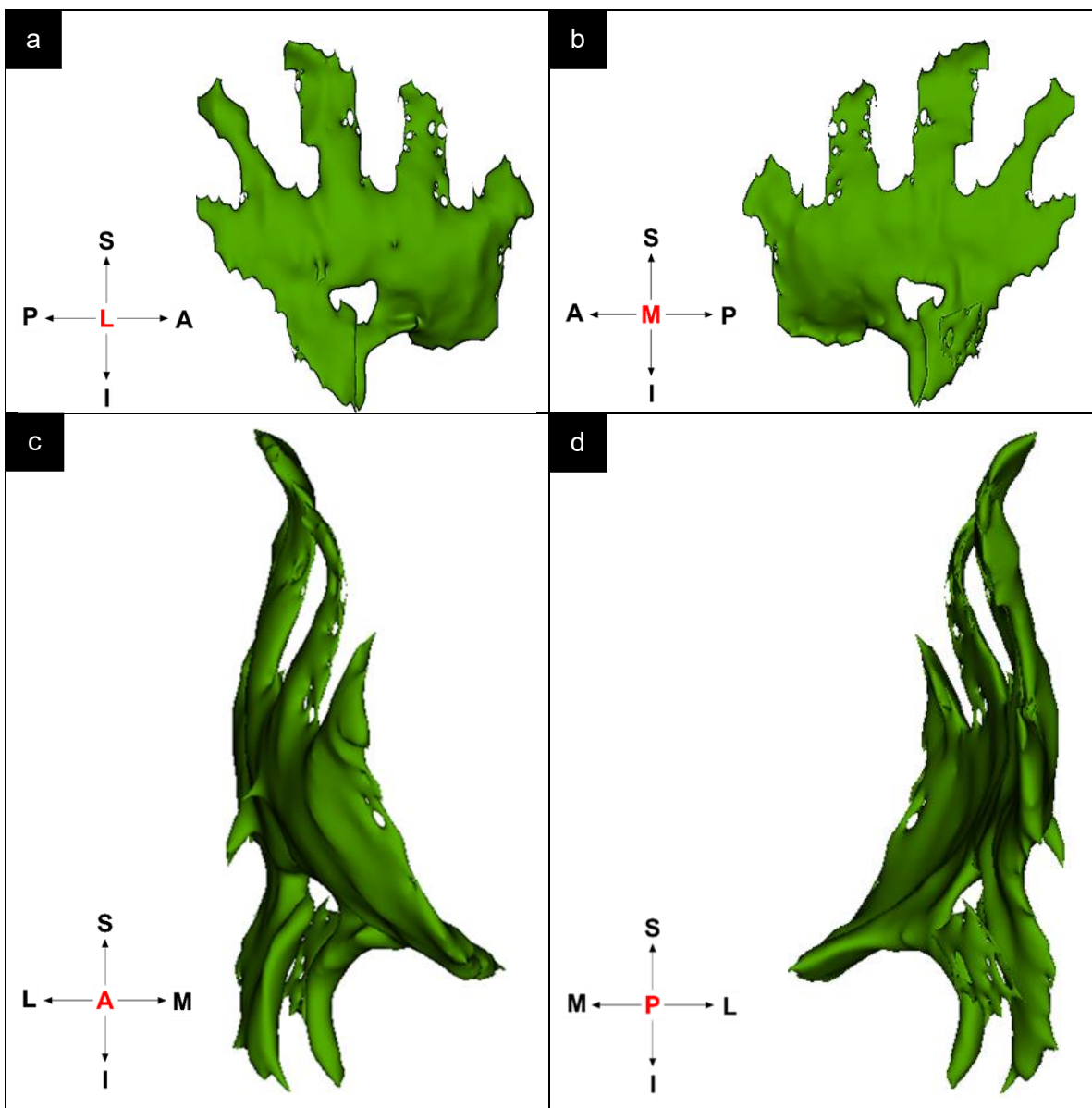


Abb. 5: Dreidimensionale Ansicht der anhand des Templates erfolgten Segmentierung des Claustrums der rechten Hemisphäre [155-157]. a: Ansicht auf das rechte Claustrum von lateral; b: Ansicht auf das rechte Claustrum von medial; c: Ansicht auf das rechte Claustrum von anterior; d: Ansicht auf das rechte Claustrum von posterior. L = lateral, M = medial, A = anterior, P = posterior, S = superior, I = Inferior.

Zur Validierung der Analyse erfolgte zusätzlich eine Segmentierung des Claustrums in dem *ICBM 2009b Nonlinear Asymmetric Template* (Voxelgröße: 0,5 x 0,5 x 0,5 mm), welches von dem *McConell Brain Imaging Centre* zur Verfügung gestellt wurde [155-157]. Innerhalb dieses Templates war das Claustrum beidseits sehr gut zu erkennen und aufgrund der höheren Auflösung, welches das Template bot, konnte dies zu einem Vergleich der Segmentierungen in den Datensätzen mit Voxelgrößen von 0,75 x 0,75 x 0,75 mm verwendet werden.

2.4 Statistik

Die statistische Analyse wurde mittels *IBM SPSS Version 25 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA [158])* durchgeführt. Das primäre Ziel dieser Promotionsarbeit ist der Vergleich der Volumina des Claustrums bei GP-, IPS- und APS-Probanden. Zunächst wurde dafür geprüft, ob die Daten einer parametrischen Verteilung folgen. Dies erfolgte anhand des *Shapiro-Wilk-Tests*. Eine Analyse anhand eines normalverteilten Datensatzes würde mittels parametrischer Rechnungen erfolgen; eine Analyse bei nicht normalverteilten Datensätzen dagegen mittels nicht parametrischer Rechnungen.

Um zu eruieren ob die Volumina des Claustrums sich zwischen den verschiedenen Krankheitsentitäten (GP, IPS, APS) unterscheiden, wurde der *Mann-Whitney-U-Test* und der *Kruskal-Wallis-Tests* durchgeführt. Anhand des *Mann-Whitney-U-Tests* erfolgte eine erste Beurteilung zweier unabhängiger Stichproben im Hinblick auf die Unterschiede der Volumina. Da bei wiederholten Messungen mit diesem Test die Wahrscheinlichkeit für einen Fehlers 1.-Art steigt, erfolgte der *Kruskal-Wallis-Test*, welcher mehr als zwei unabhängige Stichproben vergleicht und somit die Wahrscheinlichkeit für einen Fehler 1.-Art reduziert. Mit Hilfe einer post-hoc-Analyse mit der *Dunn-Bonferroni-Korrektur* wurden durch Mehrfachvergleiche die Ergebnisse gefestigt und die Effektstärke nach *Cohen* bestimmt [159]. Eine Fehlerkorrektur nach *Benjamini-Hochberg* erfolgte mittels des Statistikprogramms *R* [160].

Sekundäre Ziele dieser Promotionsarbeit waren die Korrelation der claustralen Volumina mit den klinischen Scores, dem Alter, der Dauer der motorischen Symptome, dem Geschlecht und des kontralateralen Claustrumvolumens. Darüber hinaus erfolgte eine Mediatoranalyse für die Parameter Geschlecht, Alter und Dauer der motorischen Symptome (unabhängige Variablen) in Bezug auf die Interaktion mit dem Volumen des Claustrums (abhängige Variablen) (siehe Abb. 6). Diese wurde sowohl für alle Probanden als Gesamtgruppe als auch für jede einzelne Subgruppe durch das von *A.F. Hayes* geschriebene Programm *PROCESS* [161] durchgeführt. Zudem wurde der lineare Zusammenhang der Einflussgröße des Alters und der Zielgröße der claustralen Volumina mittels einer einfachen linearen Regression berechnet und graphisch dargestellt. Die weiteren Parameter (Dauer der Erkrankung, Geschlecht, UPDRS III, MDRS) wurden in einem gemischten linearen Modell in dem Statistikprogramm *R* untersucht [160].

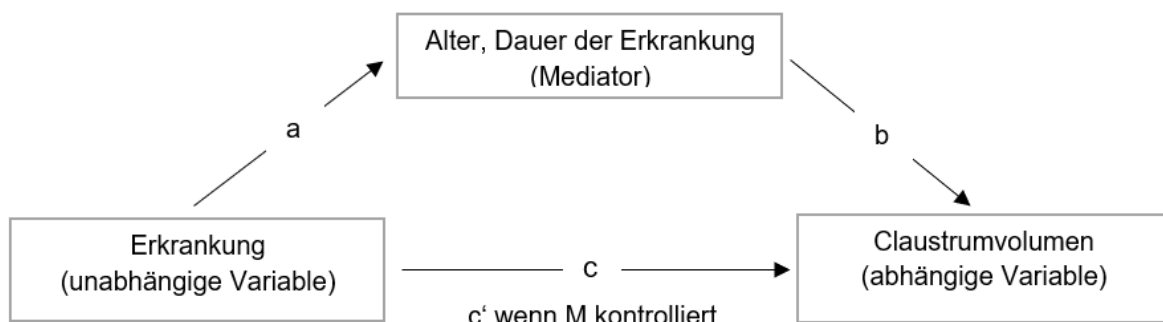


Abb. 6: Schematische Darstellung der Mediatoranalyse. M = Mediator

Des Weiteren wurde mittels des *Mann-Whitney-U-Tests* und des *Kruskal-Wallis-Tests* untersucht, ob die Volumina des Claustrums sich bei Probanden mit APS innerhalb der Subgruppen, also zwischen MSA-P-, PSP- und CBS-Probanden, unterscheiden.

Um zu untersuchen ob, sich das Volumen des Claustrums während der Erkrankungsdauer verändert, erfolgte eine Auswertung der longitudinalen Daten mittels *Wilcoxon-Signed-Rank-Tests*. Hierbei wurden für jede Hemisphäre einzeln die Segmentierungsergebnisse des MRTs zum Zeitpunkt t0 mit den Ergebnissen des MRTs zum Zeitpunkt t1 verglichen.

Die Überprüfung der Verlässlichkeit der Messergebnisse wurde mittels einer Interrater Reliabilitätsmessung mit Hilfe von Intraklassen-Korrelationskoeffizienten durchgeführt (ICC). Hierbei segmentierte ein weiterer verblindeter Untersucher aus dem gleichen Datensatz 30 zufällig ausgewählte und randomisierte Bildmaterialien.

3. Ergebnisse

3.1 Test auf parametrische Verteilung und deskriptive Statistik zum Zeitpunkt t1

Zur initialen Beurteilung der Verteilung der Daten wurde ein Test auf Normalverteilung mit Hilfe des *Shapiro-Wilk-Tests* durchgeführt. Dieser zeigte, dass nicht alle Daten einer parametrischen Verteilung folgen. So folgten die Claustrumvolumina der Probanden mit MSA-P und die Claustrumvolumina der linken Hemisphäre bei APS nicht einer parametrischen Verteilung (siehe Tabelle 5). Aufgrund dieser Ergebnisse erfolgte die weitere Analyse mit Hilfe von nicht parametrischen Tests. Die Daten werden als nicht-normalverteilt angenommen bei einem p -Wert $< 0,05$.

Tabelle 5: Tests auf Normalverteilung nach Shapiro-Wilk. Das Signifikanzniveau beträgt $p < 0,05$.

	GP	IPS	APS			
			total	MSA-P	PSP	CBS
Vol_Cla _{rechts}	0,097	0,692	0,074	0,017*	0,165	0,225
Vol_Cla _{links}	0,166	0,528	0,028*	0,044*	0,495	0,093

GP = Gesunde Probanden, IPS = idiopathisches Parkinson Syndrom, APS = atypisches Parkinsonsyndrom, MSA-P= Multisystematrophie vom Typ Parkinson, PSP = Progressive supranukleäre Blickparese, CBS= Kortikobasales Syndrom, Vol_Cla = Volumen des Claustrums für die jeweilige Seite in mm³. *Daten, welche einer parametrischen Verteilung nicht folgen und somit als nicht-normalverteilt angenommen werden müssen.

Tabelle 6: Deskriptive Statistik der Volumina des Claustrums für jede Probandengruppe und beide Hemisphären. Angegeben sind die Minimal- und Maximalwerte sowie die 25., 50. und 75. Perzentile der claustralen Volumina in mm³.

	GP		IPS		APS							
	R	L	R	L	total		MSA-P		PSP		CBS	
					R	L	R	L	R	L	R	L
Minimum	82	24	32	11	20	12	78	51	36	12	20	27
25. Perzentile	111	82	161	83	93	63	92	75	104	48	83	60
50. Perzentile	188	196	256	183	135	103	120	103	140	99	158	103
75. Perzentile	339	279	302	247	227	164	208	136	230	171	233	172
Maximum	520	431	447	394	372	286	342	231	372	218	290	286

GP = gesunde Probanden, IPS = idiopathisches Parkinsonsyndrom, APS= atypische Parkinsonsyndrome, MSA-P = Multisystematrophie vom Typ Parkinson, PSP = Progressive supranukleäre Blickparese, CBS= Kortikobasales Syndrom. R = Rechts, L = Links.

3.2 Primäres Ziel – Vergleich der claustralen Volumina zwischen den Gruppen zum Zeitpunkt t1

Bei der vergleichenden Analyse der Volumina des Claustrums zeigte sich im *Kruskal-Wallis*-Test ein signifikanter Effekt der Studiengruppe (rechts: $p = 0,002$; $H = 12,00$. links: $p = 0,006$; $H = 10,13$). Die post-hoc-Analyse nach *Dunn-Bonferroni* der einzelnen Gruppen ergab, dass die claustralen Volumina der APS-Probanden signifikant kleiner waren als der IPS-Probanden (rechts: $z = 3,312$; $p = 0,003$. links: $z = 2,498$; $p = 0,037$) beziehungsweise der GP-Gruppe linksseitig (links: $z = 2,640$; $p = 0,025$. rechts: $z = 1,972$; $p = 0,146$). Die Volumina der GP- und IPS-Probanden zeigten keine signifikanten Unterschiede.

Die Effektstärke nach *Cohen* für den post-hoc-Test nach *Dunn-Bonferroni* ergab für das rechte Claustrumvolumen in dem Vergleich IPS und APS einen Wert von $r = 0,37$ (= mittlerer Effekt). Der Vergleich der linken Claustrumvolumina von IPS und APS ergab eine Effektstärke nach *Cohen* von $r = 0,29$ (schwacher Effekt) und der Vergleich von APS und GP von $r = 0,31$ (mittlerer Effekt).

Zur Vermeidung von signifikanten Ergebnissen aufgrund lateralisierter Effekte, wie sie bei IPS oder CBS vorliegen, erfolgte ein Vergleich der Krankheitsentitäten mit zusammengefassten, aufaddierten Claustrumvolumina ($Vol_Cl_{rechts+links}$). Der *Kruskal-Wallis*-Test zeigte einen Unterschied der Gruppen untereinander ($p = 0,003$, $H = 12$). Der post-hoc-Test nach *Dunn-Bonferroni* bestätigte einen signifikanten Unterschied der Volumina zwischen IPS und APS ($z = 3,136$; $p = 0,005$; Effektstärke nach *Cohen* $r = 0,35$), zwischen GP und APS zeigte sich kein Unterschied ($z = 2,288$; $p = 0,066$; Effektstärke nach *Cohen* $r = 0,28$). Die Berechnung der Falscherkennungsrate (*false discovery rate* = FDR) nach *Benjamini-Hochberg* für $Vol_Cl_{rechts+links}$ ergab mit einem Signifikanzniveau von $\alpha = 0,05$ signifikante Unterschiede der Claustrumvolumina zwischen APS und IPS ($z = 3,136$; $p = 0,005$) und zwischen GP und APS ($z = 2,288$; $p = 0,033$).

In Abb. 7 sind die zuvor beschriebenen Ergebnisse als Boxplots mit Median, Minimalwerten, Maximalwerten unter Kennzeichnung signifikanter Ergebnisse dargestellt.

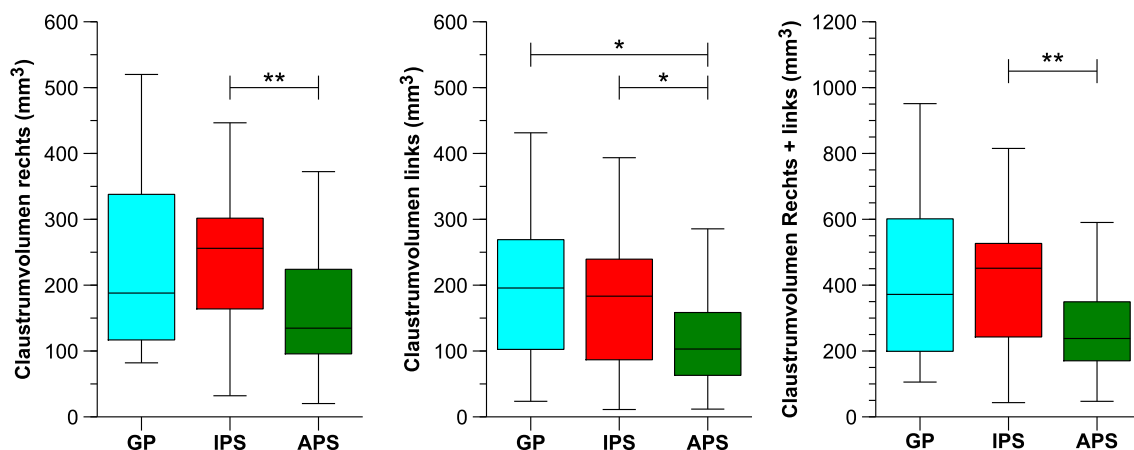


Abb. 7: Verteilung der Volumina des Claustrums für die linke und rechte Hemisphäre. Die Daten sind dargestellt als Boxplots (Median, 25. und 75. Perzentile). Die Whisker zeigen Minimal- und Maximalwerte an. GP = Gesunde Probanden, IPS = idiopathisches Parkinson Syndrom, APS = atypisches Parkinsonsyndrom, Volumen des Claustrums für die jeweilige Seite in mm^3 . * = $p < 0,05$; ** = $p < 0,01$.

3.3 Interrater-Reliabilitätsmessung

Die Intraklassen-Korrelation ergab für die Segmentierungen des Zeitpunktes t1 sowohl für das rechte claustrale Volumen ($ICC = 0,925$, Konfidenzintervall (KI) 95 % [0,842; 0,964]) als auch für das linke claustrale Volumen ($ICC = 0,876$, KI 95 % [0,739; 0,941]) eine hohe Interrater-Reliabilität.

3.4 Sekundäre Ziele

3.4.1 Korrelation der klinischen und demografischen Parameter zum Zeitpunkt t1

Die Korrelation nach *Spearman* ergab sowohl eine hohe Korrelation des Alters mit dem linken und rechten Claustrumvolumen als auch eine hohe Korrelation der Claustrumvolumina untereinander ($p < 0,001$). Darüber hinaus korrelierten die klinischen Scores, also der UPDRS III und der MDRS, mit den Claustrumvolumina (siehe Tabelle 7).

Tabelle 7: Korrelation der klinischen Daten mit den Volumina des Claustrums nach Spearman. Eine statistische Signifikanz wird erwartet bei einem p -Wert $< 0,01$, um Mehrfachvergleiche zu berücksichtigen.

	Volumen des Claustrum links		Alter		DODM		UPDRS III		MDRS	
	CC	p	CC	p	CC	p	CC	p	CC	p
Vol_Cla _{rechts}	0,805	< 0,001	-0,545	< 0,001	0,031	0,786	-0,259	0,013	0,277	0,008
Vol_Cla _{links}			-0,461	< 0,001	0,047	0,679	-0,282	0,006	0,234	0,026
Vol_Cla _{rechts+links}			-0,535	< 0,001	0,034	0,766	-0,284	0,006	0,261	0,013

Spearman's Rho, CC = Korrelationskoeffizient, p = p -Wert. DODM = *duration of disease month* (Dauer der Erkrankung in Monaten), UPDRS III = motor subscore (part III) of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale, MDRS=Mattis Dementia Rating Scale, Vol_Cla = Volumen des Claustrums für die jeweilige Seite in mm^3 , Vol_Cla_{rechts+links} = rechtes und linkes Claustrumvolumen aufaddiert.

3.4.2 Mediator- und Moderatoranalyse sowie one-on-one-matching zum Zeitpunkt t1

Die Moderatoranalyse ergab, dass das Geschlecht der Probanden keinen Einfluss auf den Zusammenhang zwischen dem Claustrumvolumen und der Art der Erkrankung hat (beidseits $p > 0,05$; siehe Tabelle 8)

Tabelle 8: Moderatoranalyse des Parameters Geschlecht in Bezug auf das Volumen des Claustrums unter Berücksichtigung der Art der Erkrankung. Das Signifikanzniveau beträgt $p < 0,05$.

	Geschlecht		
	Int_Co	Koeffizient	p -Wert
Vol_Cla _{rechts}			-2,0205
			0,9419
Vol_Cla _{links}			-2,0686
			0,9318
Vol_Cla _{rechts+links}			-4,0891
			0,9338

Vol_Cla = Volumen des Claustrums für die jeweilige Seite in mm^3 , Int_Co = Interaktionskoeffizient.

Da die APS-Probanden im Mittel zwölf Jahre älter waren als die GP-, und APS-Probanden und sich somit ein signifikanter Altersunterschied ergibt (GP-IPS-APS: $p < 0,001$, IPS-APS: $p < 0,001$), wurde der Parameter „Alter“ auf eine mögliche Mediation getestet, also ob er einen Zusammenhang zwischen der unabhängigen und der abhängigen Variablen herstellt. Darüber hinaus wurde auch der Parameter „Dauer der Erkrankung“ als Mediator untersucht. Eine Signifikanz wird angenommen bei $p < 0,05$. Es liegt ein indirekter Effekt, eine Mediation, vor, wenn der Pfad $c'(a \times b)$ ungleich 0 ist (siehe Abb. 6),

beziehungsweise das Konfidenzintervall den Wert 0 nicht enthält ($0 \notin KI$). Die Mediatoranalyse ist mit einem Bootstrapping von 10.000 wiederholten Messungen erfolgt [158, 161].

Das Alter zeigte sowohl einen signifikanten Zusammenhang mit der Erkrankung (Pfad a, beidseits $p < 0,001$) als auch mit dem Claustrumvolumen (unabhängig von der Erkrankung, Pfad b, beidseits $p < 0,001$). Des Weiteren ergab die Testung des gesamten Pfads $c'(a \times b)$, dass das Alter ein wesentlicher Mediator in der Interaktion der Erkrankung und des Claustrumvolumens ist (beidseits $0 \notin KI$) (siehe Tabelle 9). Die Mediatoranalyse des Parameters „Dauer der Erkrankung“ ergab keine signifikanten Ergebnisse und es liegen keine indirekten Effekte im Sinne einer Mediation vor.

Tabelle 9: Mediatoranalyse des Alters und der Dauer der Erkrankung in Bezug auf das Volumen des Claustrums unter Berücksichtigung der Art der Erkrankung. Das Signifikanzniveau beträgt $p < 0,05$.

			Alter		DODM	
Vol_Cla _{rechts}	A	C	7,3883		13,9523	
		p-Wert	< 0,001		0,0008	
	B	C	- 4,6918		0,1829	
		p-Wert	< 0,001		0,5996	
c'	KI untere Grenze	$0 \notin KI$	- 55,9521	$0 \in KI$	- 8,1608	
	KI obere Grenze		- 16,8417		13,1895	
Vol_Cla _{links}	A	C	7,3883		13,9523	
		p-Wert	< 0,001		0,0008	
	B	C	- 3,1278		- 0,0013	
		p-Wert	< 0,001		0,9966	
c'	KI untere Grenze	$0 \notin KI$	- 41,0190	$0 \in KI$	- 8,7800	
	KI obere Grenze		- 9,4072		8,8652	
Vol_Cla _{rechts+links}	A	C	7,3883		- 19,3277	
		p-Wert	< 0,001		0,0014	
	B	C	- 7,8196		- 0,6599	
		p-Wert	< 0,001		0,3542	
c'	KI untere Grenze	$0 \notin KI$	- 96,2820	$0 \in KI$	- 17,4327	
	KI obere Grenze		- 27,7149		42,7786	

Vol_Cla = Volumen des Claustrums für die jeweilige Seite in mm³, Vol_Cla_{rechts+links} = rechtes und linkes Claustrumvolumen aufaddiert, DODM = *duration of disease month* (Dauer der Erkrankung in Monaten); C = Koeffizient, KI = Konfidenzintervall; $0 \notin KI$ = Der Wert 0 liegt ist nicht im Konfidenzintervall enthalten; $0 \in KI$ = Der Wert 0 ist im Konfidenzintervall enthalten; a = Interaktion zwischen der unabhängigen Variable und dem Mediator, b = Interaktion zwischen dem Mediator und der abhängigen Variable, c' = Indirekter Effekt von der unabhängigen Variable auf die abhängige Variable unter Kontrolle des Mediators.

Die Mediatoranalyse ergab, dass die Unterschiede der Volumina des Claustrums zwischen den Gruppen vor allem aufgrund des Altersunterschiedes der Gruppen besteht. Da die Probandengruppen GP, IPS und APS sich nicht nur im Alter unterscheiden, sondern auch in der Anzahl der Probanden, erfolgte zur weiteren Exploration ein *one-on-one-matching* der Gruppen mit dem Ziel, eine bessere Vergleichbarkeit der Gruppen untereinander zu schaffen.

Basierend auf vorab festgelegten Gruppenstrukturen wurden zwei verschiedene Datensätze zur weiteren Beurteilung erstellt, mit dem Ziel, größtmögliche Gruppen zu generieren. In der ersten Analyse wurden 31 IPS- und 31 APS-Probanden miteinander verglichen und in der zweiten Analyse jeweils 16 Probanden aus den Gruppen GP, IPS

und APS. In der erweiterten Analyse wurde zur weiteren Exploration ein *one-on-one-matching* der Gruppen IPS und APS hinsichtlich der Gruppengröße durchgeführt. Dabei wurden von der Gruppe der APS-Probanden die ältesten 19 Probanden aus der ursprünglichen Probandengruppe entfernt, um eine Annäherung der beiden Probandengruppen hinsichtlich des Alters zu erreichen. Nach der Angleichung der Gruppen mit der höchstmöglichen Anzahl für diese Gruppen ($n = 31$) bestand weiterhin ein signifikanter Unterschied des Alters zwischen den Gruppen IPS und APS ($p = 0,005$).

Aufgrund dessen wurden in einer zweiten Analyse drei gleich große Gruppen an GP-, IPS-, und APS-Probanden erstellt. Hierbei sind wiederum die ältesten 34 APS-Probanden entfernt worden und die jüngsten zehn und fünf ältesten IPS-Probanden. Es wurden jeweils 16 Probanden pro Subgruppe untersucht. Die GP-Probanden waren im Mittel 54 ($SD \pm 15$) Jahre alt. Davon waren sieben Probanden weiblich und neun Probanden männlich. Bei den IPS-Probanden lag ein mittleres Alter von 57 ($SD \pm 7$) Jahren vor, zwölf Probanden waren männlich und vier weiblich. Die APS-Probanden waren im Mittel 58 ($SD \pm 5$) Jahre alt, bestehend aus fünf Frauen und elf Männern.

Es lag kein signifikanter Altersunterschied zwischen den Gruppen mehr vor ($p > 0,05$). Darüber hinaus unterschieden sich nur noch die Gruppen IPS und APS auf der rechten Seite hinsichtlich des Claustrumvolumens (siehe Tabelle 10 und Tabelle 11).

Tabelle 10: Vergleiche der Volumina des Claustrums zwischen den Krankheitsgruppen für beide Hemisphären mittels *Mann-Whitney-U-Test*. Das Signifikanzniveau beträgt $p < 0,05$.

		Vergleichsgruppen		
		GP - IPS	GP - APS	IPS - APS
Vol_Cla_{rechts}	Exakte Signifikanz	0,616	0,270	0,011*
Vol_Cla_{links}	Exakte Signifikanz	0,809	0,128	0,061
Vol_Cla_{rechts+links}	Exakte Signifikanz	0,956	0,160	0,026*
Alter	Exakte Signifikanz	0,897	0,642	0,515

GP = Gesunde Probanden, IPS = idiopathisches Parkinson Syndrom, APS = atypisches Parkinson Syndrom, Vol_Cla = Volumen des Claustrums für die jeweilige Seite in mm^3 ; dargestellt ist die exakte Signifikanz = p -Wert. *Die Gruppe ist als nicht gleich anzusehen, da $p < 0,05$.

Tabelle 11: Vergleiche der Volumina des Claustrums zwischen den Krankheitsgruppen für beide Hemisphären mittels *Kruskal-Wallis-Test*. Das Signifikanzniveau beträgt $p < 0,05$.

		Vergleichsgruppen			
		Insgesamt	GP - IPS	GP - APS	IPS - APS
Vol_Cla_{rechts}	Asymptotische Signifikanz	0,075	0,598	0,258	0,012*
Vol_Cla_{links}	Asymptotische Signifikanz	0,138	0,792	0,122	0,060
Vol_Cla_{rechts+links}	Asymptotische Signifikanz	0,100	0,940	0,152	0,026*
Alter	Asymptotische Signifikanz	0,806	0,880	0,637	0,509

GP = Gesunde Probanden, IPS = idiopathisches Parkinson Syndrom, APS = atypisches Parkinson Syndrom, Vol_Cla = Volumen des Claustrums für die jeweilige Seite in mm^3 ; dargestellt ist die asymptotische Signifikanz (2-seitig) = p -Wert. *Die Gruppe ist als nicht gleich anzusehen, da $p < 0,05$.

Die Mediatoranalyse ergab, dass sowohl bei den rechten als auch den linken claustralen Volumina das Alter als Mediator keinen Einfluss mehr auf die Interaktion zwischen der Art der Erkrankung und dem Claustrumvolumen spielt (beidseits ist 0 enthalten im Konfidenzintervall). Die Mediatoranalyse wurde mit einem *Bootstrapping* von 10.000 wiederholten Messungen durchgeführt.

3.4.3 Lineare Regressionsanalyse und lineares (gemischtes) Modell zum Zeitpunkt t1

Die lineare Regressionsanalyse erfolgte für das Volumen des Claustrums der jeweiligen Seite in Abhängigkeit von dem Alter und der zu Grunde liegenden Erkrankung. Dabei ergab das Alter einen signifikanten Einfluss auf das claustrale Volumen (rechts: $p < 0,01$; links $p < 0,01$) (siehe Abb. 8). Der Regressionskoeffizient für das rechte Claustrumvolumen beträgt - 4.692 und für das linke Claustrumvolumen - 3.128. Die zu Grunde liegende Erkrankung zeigte keinen signifikanten Effekt.

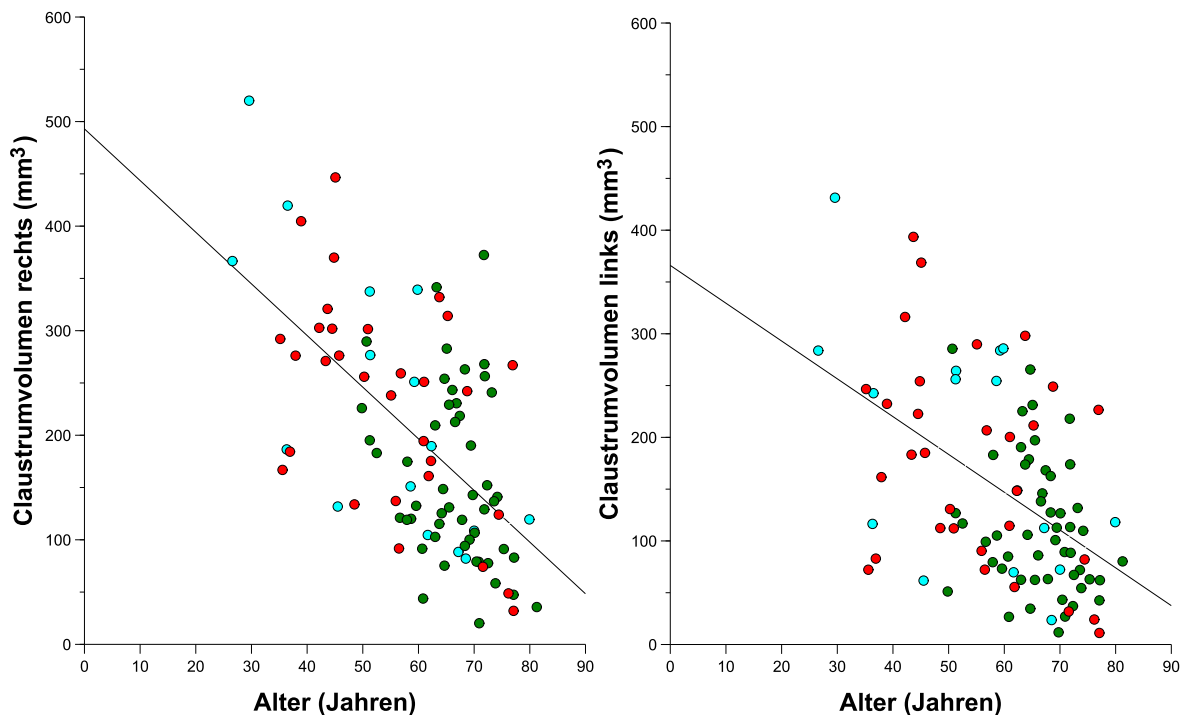


Abb. 8: Claustrumvolumen in Abhängigkeit des Alters. Volumen des Claustrums in mm^3 , rot = IPS, blau = GP, grün = APS. Die Anpassungslinie der Gesamtgruppe ist graphisch dargestellt.

Mit Hilfe des Softwareprogramms *R* erfolgte die Modellierung eines linearen Modells (*lm*) und eines linear gemischten Modells, in dem der Zusammenhang zwischen dem claustralen Volumen als unabhängige Variable und den unabhängigen Variablen Alter, Geschlecht und Krankheitsentität untersucht wurde [160]. Die unabhängigen Variablen wurden im linearen gemischten Modell in zufällige (Geschlecht) und feste Variablen (Alter und Krankheitsentität) differenziert. Darüber hinaus wurde die Interaktion zwischen dem Alter und der Krankheitsentität (KE) in das Modell mit einbezogen (KE * Alter).

Ausgehend von der vereinfachten Grundformel des linearen Modells ($lm = Vol_Cla \sim KE + Alter$), welche lediglich die Variablen Alter und Krankheitsentität berücksichtigt, wurden verschiedene weitere lineare Modelle sowie lineare gemischte Modelle unter Einbeziehung unterschiedlicher Konstellationen von Variablen erstellt. Eine vergleichende Varianzanalyse der Formeln des linearen Modells sowie der Formeln des linearen gemischten Modells ergab lediglich einen signifikanten Unterschied der Ergebnisse von zwei Formeln, sodass diese im Weiteren näher betrachtet wurden.

Da ein weiterer Vergleich der Ergebnisse dieser beiden Formeln keinen signifikanten Unterschied ergab, wird von diesen beiden Formeln für die Vorstellung der Ergebnisse, die einfach formulierte Formel verwendet, welche der Grundformel „ $lm = Vol_Cla \sim KE + Alter$ “ entspricht. Das Alter zeigt einen signifikanten Effekt auf das claustrale Volumen ($p < 0.01$). Ein Zusammenhang zwischen der Krankheitsentität und dem claustralen Volumen konnte nicht dargestellt werden. Das R^2 beträgt 0,3517, das adjustierte R^2 0,3307.

3.4.4 Weiterführende Vergleiche der Volumina des Claustrums

Mit Hilfe des *Wilcoxon*-Tests ist das rechte und das linke Volumen des Claustrums verglichen worden. Anhand des Tests stellte sich heraus, dass das rechte Claustrum signifikant größer ist als das linke Claustrum (IPS: $p < 0,001$; APS: $p < 0,001$; GP: $p = 0,017$). Abb. 9 zeigt einen grafischen Vergleich der rechten und linken claustralen Volumina für die GP-, IPS-, und APS-Probandengruppen.

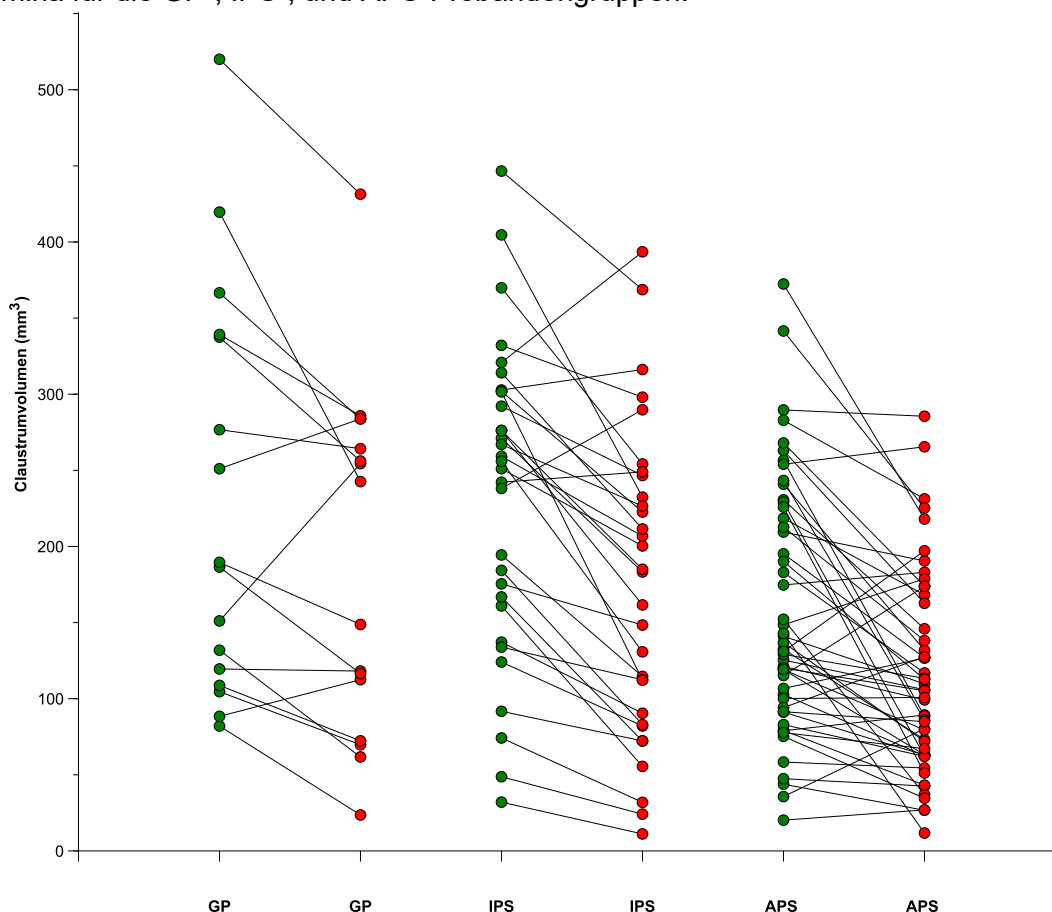


Abb. 9: Vergleichende Darstellung der Volumina des Claustrums für die linke und rechte Hemisphäre. Die grünen Punkte stellen das Volumen des rechten Claustrums dar, die roten die des linken Claustrums. Zueinander gehörende Messungen eines Probanden sind mittels einer Linie verbunden. GP = Gesunde Probanden, IPS = idiopathisches Parkinson Syndrom, APS = atypisches Parkinsonsyndrom, Volumen des Claustrums für die jeweilige Seite in mm^3 .

Der Vergleich der Volumina des Claustrums bei Probanden mit APS erfolgt äquivalent zu der in 3.2 Primäres Ziel – Vergleich der claustralen Volumina zwischen den Gruppen zum Zeitpunkt t1 beschriebenen Methode. Dabei ergab sich im *Kruskal-Wallis*-Test kein signifikanter Unterschied zwischen den Claustrumvolumina der APS-Probanden (rechte Seite: $p = 0,852$, $H = 0,321$; linke Seite: $p = 0,871$, $H = 0,276$; rechts + links: $p = 0,939$, $H = 0,125$). Darüber hinaus bestätigt die post-hoc-Analyse mit der *Dunn-Bonferroni*-Korrektur dieses Ergebnis ($p > 0,05$).

3.4.5 Longitudinalanalyse

In der longitudinalen Analyse wurden die Ergebnisse aus zwei voneinander unabhängigen Messzeitpunkten t0 und t1 von 39 Probanden verglichen. Zunächst erfolgte eine demographische und klinische Untersuchung der Charakteristika, welche in Tabelle 4 bereits dargestellt sind. Der Wilcoxon-Test zeigte keine signifikanten Unterschiede der Volumina des Claustrums. Verglichen wurden hierbei die Volumina der jeweiligen Hemisphärenseite aus dem Zeitpunkt t0 mit den Volumina der jeweiligen Hemisphärenseite des Zeitpunktes t1 (siehe Abb. 10). Sowohl bei der gesamten Populationsgruppe als auch bei den Subgruppen IPS und APS zeigten sich keine signifikanten Unterschiede der Volumina des Claustrums für beide Seiten ($p > 0,05$).

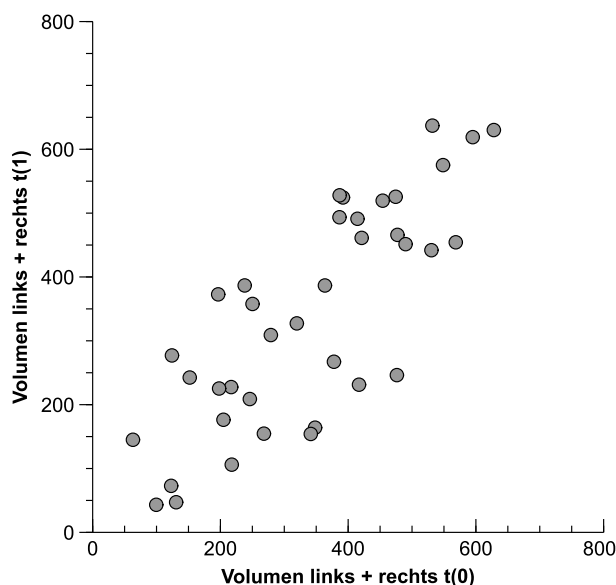


Abb. 10: Vergleich der claustralen Volumina der Messzeitpunkte t0 und t1. Dargestellt sind die aufaddierten claustralen Volumina der linken und rechten Hemisphäre in mm^3 der Messzeitpunkte t0 und t1.

Die Analyse des klinischen Scores UPDRS III zeigte im *Wilcoxon*-Test eine signifikante Erhöhung des Parameters im Vergleich der Messpunkte t1 und t0. Bei 29/34 Probanden der longitudinalen Analyse zeigte sich eine signifikante Erhöhung des UPDRS III Wertes innerhalb des Beobachtungszeitraums von 12 ± 3 Monaten (IPS: $p = 0,009$; APS: $p < 0,001$).

Tabelle 12: Wilcoxon-Test bei zwei verbundenen Stichproben für die Volumina des Claustrums und dem klinischen Score UPDRSIII. Das Signifikanzniveau beträgt $p < 0,05$.

		Insgesamt	IPS	APS
$\Delta \text{Vol_Cla}_{\text{rechts}}$	Z	-0,140	-0,276	-0,024
	Exakte Signifikanz (2-seitig)	0,896	0,799	1,000
$\Delta \text{Vol_Cla}_{\text{links}}$	Z	-0,363	-0,308	-0,260
	Exakte Signifikanz (2-seitig)	0,725	0,755	0,818
$\Delta \text{UPDRS III}$	Z	-4,094	-2,548	-3,141
	Exakte Signifikanz (2-seitig)	<0,001*	0,009*	<0,001*

IPS = idiopathisches Parkinson Syndrom, APS = atypisches Parkinson Syndrom; Vol_Cla = Volumen des Claustrums für die jeweilige Seite in mm^3 , Δ Veränderung des nachfolgenden Parameters über die Zeit; Volumina: rechts t1 - t0, links t1 - t0, UPDRSIII t1 - t0. * = $p < 0,05$.

4. Diskussion

In dieser Promotionsarbeit erfolgte zum ersten Mal eine vergleichende Analyse der claustralen Volumina zwischen GP-, IPS- und APS-Probanden an einer größeren Kohorte mittels einer manuellen Segmentierung von MRT-Aufnahmen mit einer Schichtdicke von 0,75 x 0,75 x 0,75 mm (3 T) und einer Interrater-Beurteilung. Die Ergebnisse zeigten einen signifikanten Unterschied der claustralen Volumina zwischen den GP-, IPS- und APS-Probandengruppen. Das signifikant geringere claustrale Volumen der APS-Probanden im Vergleich zu IPS- und GP-Probanden beruht auf dem unterschiedlichen mittleren Alter der Probandengruppen, es ist jedoch kein krankheitsspezifischer Effekt nachzuweisen. Die IPS- und GP- Probandengruppen weisen keinen signifikanten Altersunterschied auf (siehe Tabelle 4).

Teile der gefundenen Ergebnisse stimmen mit vorheriger Literatur überein. In einer Studie von *Kapakin* [107] wird eine Differenz der linken und rechten claustralen Volumina beschrieben. Diese Studie untersuchte in einer *postmortem* Untersuchung das Gehirn eines gesunden Probanden (siehe Tabelle 13). Die vorliegenden Ergebnisse aus der Promotionsarbeit konnten die Asymmetrie des Claustrums, welche die Anisotropie der Hemisphären widerspiegelt, bestätigen (IPS: $p < 0,001$; APS: $p < 0,001$; GP: $p = 0,017$) [109]. *Kapakin* [107] bezieht die Asymmetrie des Claustrums auf die allgemeinen Volumenunterschiede der Hemisphären und nicht auf eine neuropathologische Ursache. Unter Berücksichtigung der Funktionen des Claustrums kann eine Lateralisierung aufgrund einer verstärkten differenzierten Aktivierung des rechtseitigen Claustrums wie zum Beispiel bei der modalen sensorischen Integration von verwandten Objekten nicht ausgeschlossen werden [107, 133]. In dieser Promotionsarbeit zeigte sich bei 32 Probanden (16 IPS, 16 APS) ein rechtsseitiger Beginn der motorischen Symptome und bei 33 Probanden (13 IPS, 20 APS) ein linksseitiger Beginn. Dies unterstützt die Auffassung, dass die Asymmetrie des Claustrums primär auf die Volumenunterschiede der Hemisphären zurückzuführen ist.

Darüber hinaus konnte in einer MRT Studie an Rhesusaffen nachgewiesen werden, dass das Claustrum einer altersphysiologischen Atrophie unterliegt: Eine Zunahme des Volumens erfolgt bis zum jungen Erwachsenenalter, danach schrumpft es bis ins hohe Alter [115]. Eine *postmortem* Studie von *Morys et al.* an Hunden beobachtete die Reduktion der neuronalen Dichte und der totalen Anzahl von Neuronen im Claustrum [162]. Die mittlere Anzahl der Neuronen war bei Hunden, welche < 19 Jahre alt waren, um 18,5 % höher als bei älteren Hunden [162]. Es zeigte sich eine signifikante Reduktion der Neuronendichte und der Neuronenanzahl des Claustrums im Alter, assoziiert mit einer Abnahme des Claustrumvolumens um 22 % [162]. Darüber hinaus wurde bei allen älteren Hunden eine Ablagerung von β -Amyloid im Soma des dorsalen und ventralen Claustrums gezeigt, welche mit dem Alter und der Reduktion der Neuronenanzahl des Claustrums korrelierte [162]. Weitere *postmortem* Studien sollten durchgeführt werden, um die Altersphysiologie des Claustrums beim Menschen zu beschreiben.

In der Promotionsarbeit zeigte sich eine starke Atrophie des Claustrums bei den APS-Probandengruppen. Der Altersunterschied der Probandengruppen betrug, ausgehend vom Mittelwert, zwölf Jahre (Mittelwert des Alters: GP = 54,44; IPS = 54,02 Jahre; APS = 66,47 Jahre). APS-Probanden zeigten im Vergleich zu IPS-Probanden um 32,40 % kleinere Volumina des rechten Claustrums (mittleres Volumen rechts (mm^3): IPS = 233,77; APS = 158,03) sowie um 34,67 % kleinere Volumina des linken Claustrums (mittleres Volumen links (mm^3): IPS = 173,77; APS = 113,53). Vergleiche der Volumina

zwischen GP- und APS-Probanden ergaben ähnliche Differenzen der Volumina wie bei den IPS- und APS-Probanden. Da die GP- und IPS-Probandengruppen keine signifikanten Altersunterschiede zueinander und ähnliche Volumendifferenzen zu der APS-Probandengruppe aufweisen, lassen sich die claustralen Unterschiede der Volumina auf das Alter und nicht auf die zugrunde liegende Erkrankung zurückführen.

Strukturelle und funktionelle Veränderungen des Gehirns gehören zu dem physiologischen Prozess des Alterns. So beginnt das Volumen der grauen Substanz ab dem 20. Lebensjahr abzunehmen. Dabei sind vor auf der linken Hemisphäre der *Gyrus frontalis superior* und der *Gyrus postcentralis* [163], und auf der rechten Hemisphäre der *Gyrus frontalis medialis*, der *Lobulus parietalis superior* und der laterale occipitale Kortex [163] betroffen. Des Weiteren konnte in den tiefer gelegenen Strukturen der grauen Substanz eine Atrophie im Alter nachgewiesen werden. Dazu zählen beidseits der *Nucleus caudatus*, das Pallidum, die Amygdala und der Hippocampus [163]. Ein möglicher Grund der Abnahme der grauen Substanz im Alter ist die neuronale Apoptose im ZNS, jedoch kann die Volumenreduktion ebenfalls durch eine Abnahme der Größe der Neuronen und durch die Abnahme der Anzahl an Verbindungen der Neurone zustande kommen [163, 164]. Neurone unterliegen im Alterungsprozess einer Reihe morphologischer Veränderungen, wie der Abnahme der Komplexität der Dendritenverzweigung, einer reduzierten Dendritenlänge und der Abnahme von dendritischen Stacheln, die zu einer Reduktion der synaptischen Dichte führen [165, 166].

Darüber hinaus wurde gezeigt, dass die Dopaminregulation im Alter durch strukturelle Degeneration, neuronaler Verluste, weniger Rezeptorstellen und einem Mangel an Transportermolekülen signifikant vermindert wird [167, 168]. Ein altersbedingter Rückgang des Dopaminspiegels im Gehirn und in den Basalganglien konnte sowohl in einer *post-mortem* Studie als auch *in-vivo* Bildgebungsstudien nachgewiesen werden [167, 168]. Von diesem Rückgang ist vor allem das dorsale Striatum, der *Nucleus caudatus* und das Putamen betroffen [167, 168].

Bei Probanden mit IPS konnte in verschiedenen Studien eine insgesamt schnellere Volumenreduktion sowohl der gesamten grauen Substanz als auch der kortikalen grauen Substanz, des Putamens und des *Nucleus caudatus* nachgewiesen werden [169, 170]. Dabei traten die größten Veränderungen des Volumens während der ersten fünf Jahre nach Diagnosestellung auf [169, 170]. Innerhalb der ersten eineinhalb Jahre und drei Jahre nach Erkrankungsbeginn akkumulierte die Atrophie vor allem in den Basalganglien [169, 170]. Darüber hinaus konnte im Vergleich zu gesunden Probanden eine verstärkte Atrophie in kortikalen Strukturen sowie subkortikal in den bilateralen Hippocampi, im linken *Nucleus caudatus* und ein Trend zur Atrophie im rechten *Nucleus caudatus* belegt werden [171]. Über morphologische Veränderungen des Claustrums im Verlauf der Parkinsonerkrankung ist bisher wenig bekannt.

Andere Studien berichten jedoch über keinen messbaren Unterschied der grauen Substanz im Vergleich zwischen Probanden mit IPS und gesunden Probanden in frühen Stadien der Erkrankung. Die voxelbasierte, morphometrische Analyse von *Ibarretxe-Bilbao et al.* untersuchte 24 IPS-Probanden, welche sich in einem frühen Stadium der Erkrankung befanden, hinsichtlich des Volumens der grauen Substanz bei Studienbeginn und im weiteren Verlauf (35,50 ± 1,88 Monaten) der Erkrankung [172]. Es zeigten sich zu Beginn der Studie keine signifikanten Volumenunterschiede der grauen Substanz zwischen IPS-Probanden und GP-Probanden [172]. In den weiteren

Verlaufsuntersuchungen war die Abnahme des Volumens in der Amygdala sowie die Zunahme des Volumens des Ventrikelsystems gleich [172]. Jedoch konnte über die Zeit auch in dieser Studie eine signifikante Reduktion des Volumens der grauen Substanz von IPS-Probanden im Vergleich zu GP-Probanden beobachtet werden [172]. Aufgrund dieser Ergebnisse sollte in Bezug auf die pathologische Beteiligung des Claustrums an Parkinsonsyndromen weniger Aufmerksamkeit auf die Größe des Claustrums gelegt werden, sondern auf Veränderungen der Konnektivität, der Zellzusammensetzung und Neurotransmittervorkommen.

In einer Studie von *Ballarini et al.* [173] konnte ein Zusammenhang zwischen der Dichte der grauen Substanz und dem Alter bei Probanden mit IPS gezeigt werden. Vor allem in mediofrontalen und mediotemporalen Strukturen konnte ein deutlicher Rückgang der Dichte der grauen Substanz in Abhängigkeit vom Alter dargestellt werden [173].

Im Vergleich zu anderen subkortikalen Strukturen der grauen Substanz weist das Claustrum in der vorliegenden Promotionsarbeit eine ausgeprägte Atrophie auf. Vergleichende Studien, welche eine Atrophie der grauen Substanz über einen längeren Zeitraum untersuchen, liegen nicht vor. Jedoch untersuchte eine Studie die Atrophie des Putamens, des Hippocampus, der Amygdala und des Pallidums sowie weiterer subkortikaler Strukturen bei gesunden Probanden mit einem mittleren Alter von 78,7 Jahren über eine Zeitspanne von zwei Jahren [174]. Keine der Strukturen zeigte eine longitudinale Veränderung des Volumens von über 2,02 % [174].

Aufgrund des Ergebnisses, dass die Unterschiede der claustralen Volumina auf den Altersunterschied der Gruppen zurückzuführen sind, wurden zwei gleich alte IPS- und APS-Probengruppen erstellt, in denen gleich viele Probanden eingeschlossen wurden, um einen Effekt aufgrund ungleich großer Gruppen zu vermeiden. In der Analyse der hinsichtlich des Alters und Probandenanzahl angeglichenen Gruppen zeigte sich weiterhin ein signifikanter Unterschied der Claustrumvolumina, jedoch nur noch in der rechten Hemisphäre zwischen IPS- und APS-Probanden. IPS- und CBS-Patienten weisen ein asymmetrisches Auftreten der motorischen Symptome auf während MSA-P und PSP-Patienten ein symmetrisches Auftreten aufweisen [77]. Das rechtsseitig signifikante Ergebnis bei den hinsichtlich des Alters angeglichenen Gruppen, könnte auf die Lateralisierung bei IPS-Probanden zurückzuführen sein, während die Lateralisierung der CBS-Probanden neben den PSP- und MSA-P Probanden nicht stark in die Wichtung fällt.

Weiterhin ist auffällig, dass in der longitudinalen Analyse der claustralen Volumina kein signifikanter Unterschied zu erkennen ist. Da das Claustrum einer physiologischen Volumenabnahme im Alter unterliegt, hätte in der longitudinalen Analyse in der Promotionsarbeit ein Abfall der Claustrumvolumina über ein Jahr erkennbar sein müssen. Eine mögliche Erklärung dafür könnte sowohl ein zu kurzer Betrachtungszeitraum als auch ein Mangel an statistischer Aussagekraft aufgrund einer kleinen Stichprobe mit unterschiedlich großen Probandengruppen und Messungenauigkeiten bei der Segmentierung der Claustrumvolumina sein.

Der Trend bewegt sich dahingehend, dass bei gleich alten Probandengruppen mit einer gleichen Anzahl an Probanden, die Claustrumvolumina keine signifikanten Unterschiede mehr zeigen. Jedoch erfolgte die Analyse an einer sehr kleinen Untersuchungsgruppe (16 Probanden pro Probandengruppe, insgesamt 48 Probanden). Um zu beurteilen, ob es sich hierbei um einen Zufallseffekt handelt oder tatsächlich weiterhin Unterschiede in den

claustralen Volumina bestehen, ist eine Untersuchung anhand größerer Probandengruppen empfehlenswert.

Die klinischen Scores UPDRS III und MDRS korrelierten in der vorliegenden Arbeit ebenfalls mit den claustralen Volumina. Dies kann auf den Altersunterschied zurückzuführen sein, da in höherem Alter die Ausführung motorischer Fertigkeiten schwerer wird. Die Korrelation zwischen dem UPDRS III Score und dem Alter bei IPS-Probanden konnte ebenfalls in der Studie von *Ballarini et al.* gezeigt werden [173]. Die Dauer der Erkrankung zeigte in dieser Studie keine signifikante Korrelation mit dem UPDRS III Score [173]. Dies kann auf unterschiedliche Verläufe und einen unterschiedlichen Progress der motorischen Symptome während der Erkrankungsdauer zurückgeführt werden.

Die durchschnittliche Erkrankungsdauer liegt in dieser Promotionsarbeit bei den APS-Probanden bei 3,75 Jahren (45 Monate) und bei den IPS-Probanden bei 5,3 Jahren (64 Monate). Dies ist bei APS-Probanden ein fortgeschrittenes Krankheitsstadium, da die Krankheiten einen wesentlich schnelleren Progress der Krankheit bis hin zum Tod als bei IPS-Probanden aufweisen [34, 79, 98]. Ein zusätzlicher krankheitsspezifischer Effekt sollte neben der altersabhängigen Atrophie nicht ausgeschlossen werden.

In einer Metaanalyse von *Shao et al.* zeigte sich ein vermindertes Claustrumvolumen auf der rechten Seite zwischen Probanden mit MSA-P und GP und ein vermindertes Claustrumvolumen zwischen MSA-P- und IPS-Probanden [137]. Dieser Effekt zeigte sich jedoch nur bei einer mittleren Erkrankungsdauer von fünf Jahren, nicht jedoch bei einer mittleren Erkrankungsdauer von drei Jahren. Dies kann daran liegen, dass die Probanden mit einer längeren Erkrankungsdauer auch älter sind und ein Alterungseffekt vorliegt. Des Weiteren wurden in der Studie verschiedene Bildmaterialien aus verschiedenen Studien miteinander verglichen die sich sowohl in der Tesla Größe (1,5 oder 3 T) als auch in der Schichtdicke unterscheiden (1 mm bis 5 mm). Des Weiteren liegt auch hier im Gegensatz zu den IPS-Probanden eine deutlich kleine Probandengruppe bei dem APS-Probanden vor (72 APS, 106 GP, 639 IPS) [137].

Die meisten Studien, die sich mit dem Volumen des Claustrums beschäftigen, besonders in Hinblick auf potenzielle Unterschiede der claustralen Volumina zwischen gesunden Probanden, Probanden mit IPS und Probanden mit APS, sind jedoch Querschnittsstudien, welche nur einen gewissen Zeitraum untersuchen. Auch in der vorliegenden Promotionsarbeit ist nur eine longitudinale Analyse über den Zeitraum von einem Jahr erfolgt. Umfangreichere prospektive Studien sollten deswegen zu einer genaueren Beurteilung des Themas erfolgen.

Bis heute ist die Untersuchung des Claustrums über nicht invasive, strukturelle, morphologische Bildgebungen erschwert. Dies liegt vor allem daran, dass das Claustrum eine sehr enge anatomische Lagebeziehung zu der *Insula* und der *Capsula externa* aufweist [111, 112]. Das fibrozelluläre Retikulum des Claustrums ist stark verwoben mit den Kapseln der beiden genannten Strukturen, sodass eine Entfernung der weißen Fasern der *Capsula externa* zu einem gleichzeitigen Herauslösen des dorsalen Claustrums führt [111, 112]. Aufgrund dieser nahen Lagebeziehungen des Claustrums zu seinen Nachbarstrukturen sollte bei der Segmentierung des Claustrums möglichst hochauflösende Bildmaterialien mit einer geringen Schichtdicke verwendet werden, um zu verhindern, dass nahe Umgebungsstrukturen mit gemessen werden. Darüber hinaus sollte die Segmentierung des Bildmaterials manuell erfolgen.

Die Schwierigkeit der Beurteilung des Claustrums wird ersichtlich, wenn man sich verschiedene Studien anschaut, welche das Claustrumvolumen untersuchen. Dort variieren die Ergebnisse sichtlich voneinander. Dies liegt unter anderem an den unterschiedlichen Bildmaterialien, welche verwendet wurden, und den unterschiedlichen Segmentierungsmethoden.

Tabelle 13: Übersicht über die Art der Segmentierung und Ergebnisse der Segmentierung des Claustrums in drei verschiedenen Studien.

		<i>Kapakin et al.</i>	<i>Milardi et al.</i>	<i>Arrigo et al.</i>
Anzahl Probanden (m/w)	GP	1/0	5/5	7/8
	IPS	-	-	8/7
Segmentierungsmaterial		74 Kryoschnittbilder	T1-gewichtetes MRT, 3T	T1-gewichtetes MRT, 3T
Segmentierungsmethode		-	Manuell	Manuell
Schichtdicke		1 mm	1 mm	1 mm
Alter (Jahren)	GP	39	32,1	65,33
	IPS	-	-	67,93
Claustrumvolumen rechts (mm³)		828,83	813,6	-
Claustrumvolumen links (mm³)		705,82	804,0	-
Claustrumvolumen durchschnittlich (mm³)	GP	-	-	652,70
	IPS	-	-	621,38

GP = Gesunde Probanden, IPS = idiopathisches Parkinson Syndrom, - = keine Daten vorhanden. Anzahl Probanden (männlich/weiblich). Quellen: *Kapakin et al.* [107], *Milardi et al.* [106], *Arrigo et al.* [136].

Kapakin et al. [107] verwendet das Bildmaterial *des Visible Human Project der National Library of Medicine* [107, 175], welches aus 74 Kryoschnittbildern mit einer Schichtdicke von 1 mm besteht. 36 Schnittebenen sind für das rechte Claustrum und 38 für das linke Claustrum verwendet worden. Der Proband war 39 Jahre alt. Das Claustrumvolumen wurde in dieser Studie wie folgt beschrieben: rechtes Claustrumvolumen: 828,83 mm³, linkes Claustrumvolumen: 705,82 mm³ [107].

Milardi et al. [106] verwendeten ein *Fast Field Echo* (T1 gewichtetes MRT; 3 T, Voxelgröße: 1 x 1 x 1 mm) mit einer Schichtdicke von 1 mm. Insgesamt sind zehn Probanden (fünf männliche, fünf weibliche) ohne neurologische Vorerkrankungen in der Studie integriert gewesen, deren mittleres Alter 32,1 Jahre betrug (Altersspanne: 25 bis 50 Jahre). Die Segmentierung erfolgte manuell durch einen erfahrenen Neuroradiologen und ergab für das rechte Claustrumvolumen einen Wert von 813,6 mm³ und für das linke Claustrumvolumen 804,0 mm³ [106].

In der Studie von *Arrigo et al.* sind die Claustrumvolumina von 15 gesunden Probanden ohne neurologische Vorerkrankung und 15 IPS-Probanden verglichen worden [136]. Dafür wurde ein T1-gewichtetes MRT mit einer Voxelgröße von 1mm von einem erfahrenen Radiologen segmentiert. Das mittlere Alter betrug bei den gesunden Probanden 65,33 Jahre (Altersspanne: 56 bis 70 Jahre) und bei den IPS-Probanden 67,93 Jahre (Altersspanne 58 bis 74 Jahre). Das durchschnittliche Claustrumvolumen bei den gesunden Probanden betrug 652,70 ± 70,58 mm³ und bei den IPS-Probanden 621,38 ±

94,13 mm³ [136]. Es wurde kein signifikanter Unterschied der Volumina des Claustrums zwischen IPS- und GP-Probanden beobachtet [136].

Die Studien unterscheiden sich in den Volumina deutlich von den Mittelwerten, welche in dieser Promotionsarbeit segmentiert wurden (GP: rechtes Claustrum = 229,55 ± 133,86 mm³, linkes Claustrum = 189,08 ± 113,30 mm³; IPS-Probanden: rechtes Claustrum = 233,77 ± 101,79 mm³, linkes Claustrum = 173,77 ± 100,97 mm³). Dies kann unter anderem an den unterschiedlichen Altersgruppen liegen. Wie schon bekannt, liegt im Alter eine physiologische Atrophie des Claustrums vor [115]. In den Studien von *Milardi et al.* [106] und *Kapakin* [107] waren die Probanden deutlich jünger als in dieser Arbeit. Zu derzeitigem Stand liegt keine Studie zur Atrophierate des Claustrums bei gesunden Probanden oder bei Probanden mit Parkinsonsyndrom vor, sodass dies für zukünftige Studien einen weiteren interessanten Forschungspunkt bietet. Insbesondere der Vergleich zwischen IPS und APS könnte aufschlussreiche Ergebnisse liefern, da die APS eine deutlich schnelle Progredienz der Krankheitsgeschehens und der klinischen Symptome aufweisen [34, 79, 98].

Darüber hinaus lag in anderen Studien eine größere Voxelgröße (1 mm³) oder Schichtdicke vor (1 mm), wodurch das Risiko der Segmentierung von Nachbarstrukturen steigt. Gegebenenfalls spiegelt sich dies in den größeren Claustrumvolumina wider.

Nicht nur im Vergleich zu anderen Studien ergibt sich ein Unterschied bezüglich der Volumina des Claustrums der Promotionsarbeit, sondern auch zu der Ausmessung des Claustrums anhand des Templates, welches einen gesunden jungen Probanden darstellt. Die Segmentierung des Templates ergab für das rechte Claustrum ein Volumen von 1.358,71 mm³ und für das linke Claustrum von 1.208,16 mm³. Dies ist ein deutlicher Unterschied zu den gemessenen Volumina in der Promotionsarbeit. Dies kann daran liegen, dass das Template eine geringere Schichtdicke aufweist (0,5 x 0,5 x 0,5 mm) und dadurch auch eine genauere Segmentierung möglich ist. Darüber hinaus ist das Template ein Zusammenschluss aus MRTs von 152 gesunden jungen erwachsenen Probanden. Die Probanden waren zwischen 18 und 43,5 Jahre alt und somit deutlich jünger als die Probanden in dieser Promotionsarbeit [155-157]. Der Proband mit dem größten Claustrumvolumen in dieser Promotionsarbeit war 29,5 Jahre alt, aus der GP-Gruppe und zeigte ein Claustrumvolumen von 520 mm³ (rechtsseitig) und 431 mm³ (linksseitig).

Es sollte weiterhin beachtet werden, dass die strukturelle, zerebrale, morphologische Bildgebung durch ein 3 T Gerät mit einer Schichtdicke von 0,75 mm und einer Pixelgröße von 0,75 x 0,75 x 0,75 mm aufgenommen wurde. Da das Claustrum eine enge anatomische Lagebeziehung zu anliegenden Strukturen aufweist, sollte eine möglichst hohe Auflösung der Bildgebung angestrebt werden. Des Weiteren ist in wenigen Fällen die Auswertung der Bildmaterialien aufgrund von Bewegungsartefakten oder einer Inkompatibilität des Bildmaterials mit dem Programm SlicerSALT 1.0.0. erschwert gewesen.

In folgenden Studien sollte deswegen ein 7 T MRT-Gerät verwendet werden und eine möglichst geringe Schichtdicke. Dadurch kann eine höhere Messgenauigkeit erreicht werden.

Die Segmentierung in dieser Promotionsarbeit wurde manuell durchgeführt. Zur Validierung der Ergebnisse und Sicherstellung, dass die erhobenen Daten der Messungen korrekt sind, wurde ein Teil des bearbeiteten Datensatzes von einem weiteren

verblindeten Rater gegengemessen. Darüber wurde anschließend die Interrater-Reliabilität mittels Intraklassenkorrelationskoeffizienten bestimmt, wobei sich eine gute bis sehr gute Raterübereinstimmung ergeben hat. Aufgrund des hohen Grades der Übereinstimmung ist nicht davon auszugehen, dass der Unterschied in claustralen Volumina zu anderen Studien auf einen einzigen Messfehler zurückzuführen ist. In Betracht gezogen werden sollten die unterschiedlichen Messmethoden sowie die Qualität der Bildmaterialien.

Es muss kritisch hinterfragt werden, ob die stark ausgeprägte Atrophie in der Promotionsarbeit durch eine Messungenauigkeit anhand der MRT-Aufnahmen mit 3 T und einer noch zu großen Schichtdicke zu Stande kommt. Um die Ergebnisse zu validieren, sollte eine Analyse einer größeren Probandengruppe gleichen Alters mit höher auflösenden MRTs (7 T) und einer geringeren Schichtdicke erfolgen, um eine höhere Messgenauigkeit zu erreichen.

Die Segmentierung des Claustrums ist aufgrund der engen anatomischen Lagebeziehung und der dünnen Form eine Herausforderung [176]. Albishri et al. [176] entwickelten ein auf T1/T2-gewichteten MRT Datensätzen basiertes automatisch, optimiertes *U-Net* basiertes dreidimensionales Segmentierungsmodell. Dieses erstellt in einem End-zu-End Prozess (ein Rohbild wird eingebracht und eine fertige Segmentierung wird ausgebracht) eine Segmentierung des Claustrums [177]. Ein *U-Net* ist ein spezifisches *Convolutional Neuronal Network* aus dem Bereich der biomedizinischen Segmentierung, bei dem jeder Pixel des ausgewählten Bildmaterials eine Klassenbezeichnung zugewiesen wird [177]. In der Abb. 11 werden die Ergebnisse der Segmentierungen von 3 Probanden in der axialen Ebene dargestellt, bei der jeder Pixel der Kategorie Claustrum oder Hintergrund zugeordnet worden ist [176]. Betrachtet werden der Grunddatensatz mit manueller Kennzeichnung, das Claustrum als Region des Interesses und die *AM-UNet* Berechnungen [176]. Die Intraklassen Korrelation zwischen manuell segmentierten Vergleichsdaten und den automatisch optimierten *AM-UNet* Daten der Studie ergab einen Wert von 90% [176]. Ein visueller Vergleich der beiden Methoden ist in Abb. 12 dargestellt. Vergleichend zu den Segmentierungen der *AM-UNet* Studie werden in Abb. 13 Segmentierungen des Claustrums in der axialen Ebene aus der vorliegenden Promotionsarbeit dargestellt. Diese zeigen, in den vorhandenen vergleichbaren Ebenen, eine Übereinstimmung zu den axialen Schichtebenen aus der *AM-UNet* Studie. Das dreidimensionale Modell von *AM-UNet*, welches in Abb. 12 dargestellt ist, zeigt morphologische Unterschiede zu dem in dieser Promotion erstellten dreidimensionalen Modells (siehe Abb. 5). Dies verdeutlicht die Diffizilität in der Segmentierung des Claustrums aufgrund der nahen Lagebeziehung zu anderen Strukturen, der Variation des Claustrums in Größe und Struktur sowie unterschiedliche Modalitäten und Formate der Bildmaterialien.

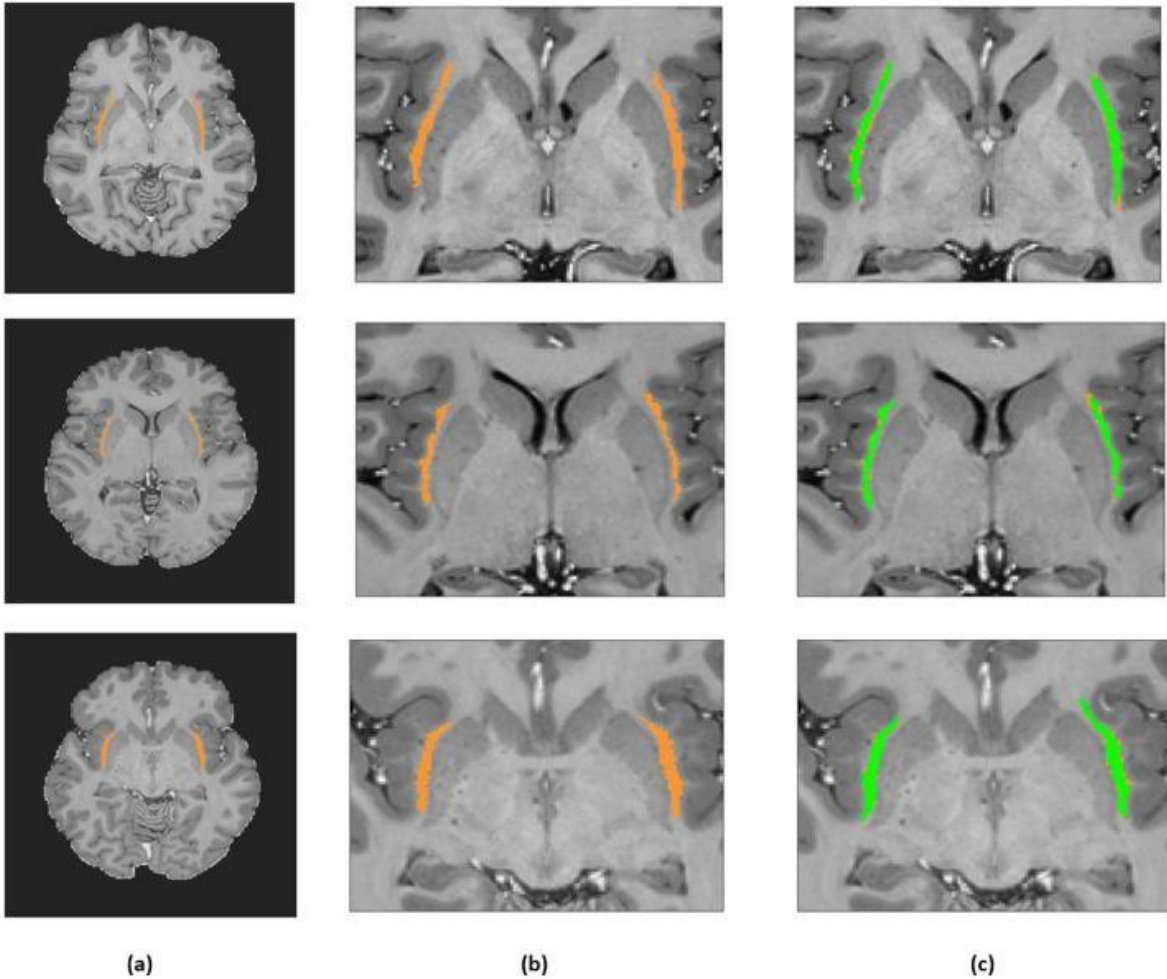


Abb. 11: *AM-UNet* Segmentierung des Claustrums für 3 Subjekte. (a) Grunddatensatz mit manueller Kennzeichnung, (b) Grunddatensatz mit manueller Kennzeichnung des Claustrums als Region des Interesses, (c) *AM-UNet* prädiktives Ergebnis [176].

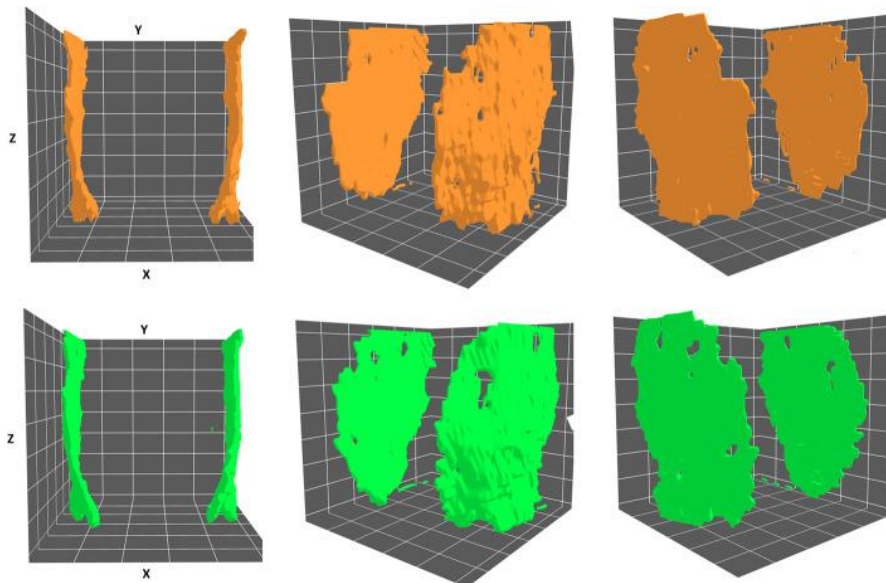


Abb. 12: *AM-UNet* dreidimensionale Segmentierung (grün) und Grunddatensatz mit manueller Kennzeichnung (orange) [176].

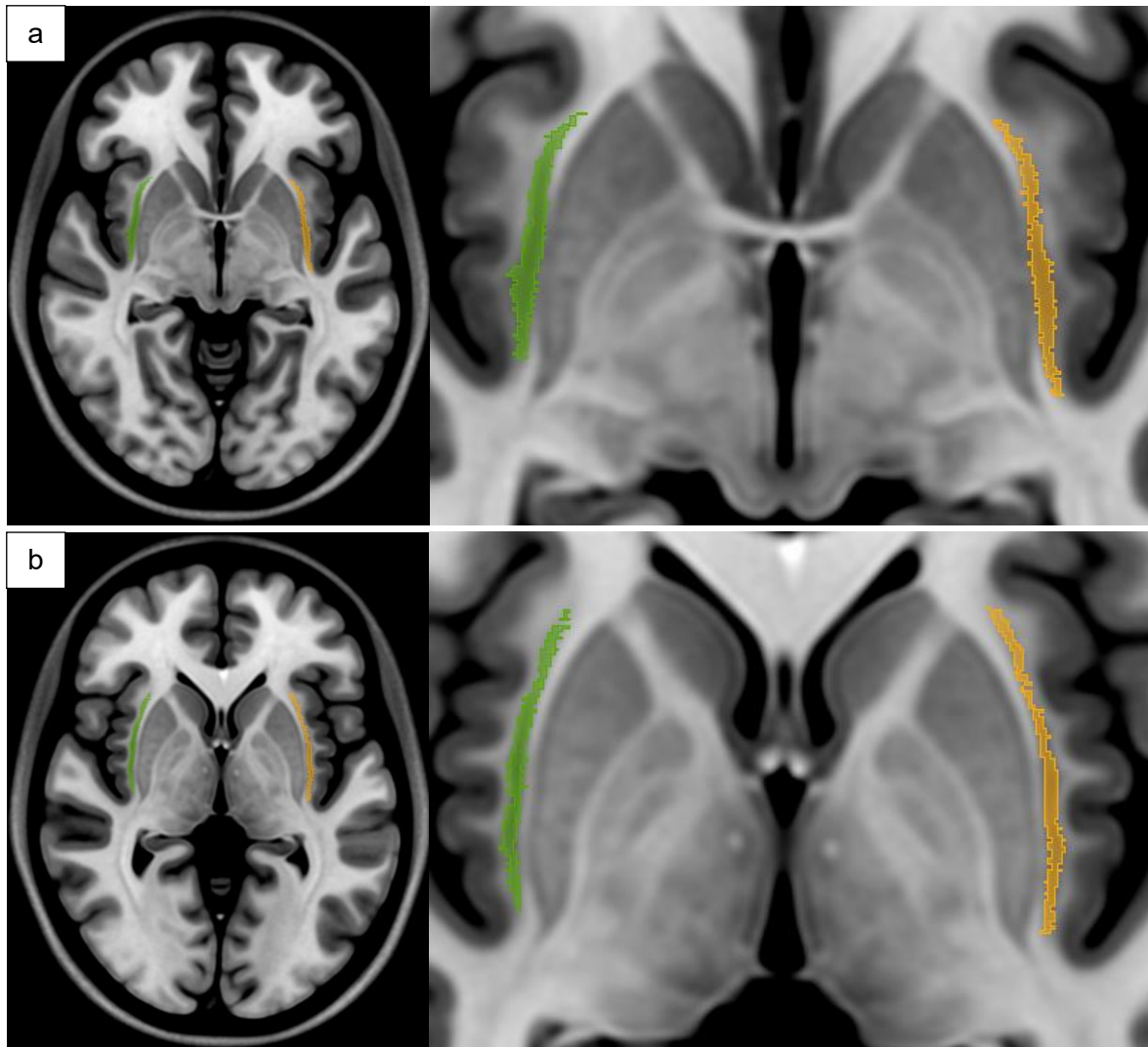


Abb. 13: Segmentierung des Claustrums in der axialen Schnittebene mittels SlicerSALT [153, 154]. Das Bild zeigt die Segmentierung des Claustrums anhand des Templates in 2 verschiedenen Schnittebenen (a und b) in axialer und koronaler Ansicht [155-157]. Die grüne Fläche markiert das rechte Claustrum, die orangene Fläche das linke Claustrum.

Insgesamt gibt es multiple Faktoren, welche Einfluss auf den physiologischen Alterungsprozess des Gehirns und der Atrophie der grauen Substanz nehmen. Im Folgenden wird auf zwei Proteine (α -Synuklein, Tau-Protein) eingegangen, welchen eine große Rolle hinsichtlich des Zelluntergangs, vor allen bei Parkinsonsyndromen, zugeschrieben wird.

α -Synuklein ist ein physiologisch in Synapsen und Zellnuklei lokalisiertes Protein [16, 178] und wird in Strukturen wie dem Striatum und dem Thalamus expressiert [179]. Funktionell ist α -Synuklein unter anderem an der Aufrechterhaltung der Homöostase der Neurotransmitter [180], der Fusion und dem Transport synaptischer Vesikel [180], der Regulation des Vesikelzyklus [180, 181] und an der Entwicklung dopaminerger Neurone beteiligt [182]. Das Fehlen von physiologischen α -Synuklein korreliert mit der Abnahme an dopaminergen Neuronen in der *Substantia nigra* [182]. Anormales zytoplasmatisches Synuklein führt aufgrund zytotoxischer Effekte zu oxidativem Stress, beeinträchtigt den axonalen Transport, das Ubiquitin-Proteasom-System, die mitochondriale Funktion und führt zu einer synaptischen Dysfunktion [183].

Das Tau-Protein gehört zu den Mikrotubuli assoziierten Proteinen und kommt vorwiegend in Axonen neuronaler Zellen vor, in denen es den Zusammenbau der Mikrotubuli

stabilisiert und reguliert [92]. Innerhalb der Entwicklung des menschlichen Gehirns werden verschiedene Isoformen des Tau-Proteins expressiert. Im erwachsenen Gehirn gibt es sechs verschiedenen Isoformen des Tau-Proteins [91, 92] wobei ein besonderes Augenmerk auf die Isoformen 4R und 3R Tau-Protein (es liegen vier oder drei Bindungsstellen für Mikrotubuli vor) gelegt werden muss [91, 92]. Diese liegen im erwachsenen Gehirn im gleichen Verhältnis vor (1:1) [91, 92]. Es wird vermutet, dass ein verändertes Verhältnis dieser zwei Isoformen die Mikrotubuli destabilisieren und zu einem gestörten Proteintransport führen [91, 92]. Ein defektes Tau-Protein kann ebenfalls aufgrund eines gestörten zellulären Transportes des α -Synukleins die Akkumulation des α -Synukleins verstärken und zu einer Progression einer Synukleinopathie führen [93].

Im Claustrum konnten Ablagerungen von α -Synuklein nachgewiesen werden [138]. In der vorliegenden Promotionsarbeit wurden atypische Parkinsonsyndrome mit dem idiopathischen Parkinsonsyndrom verglichen. Dabei liegen in der zusammengefassten Probandengruppe der APS sowohl Synukleinopathien als auch Taupopathien vor. Betrachtet man isoliert die Synukleinopathien liegt eine signifikante Differenz der claustralen Volumina der rechten Seite vor (*Kruskal-Wallis-Test: $p < 0,01$, Mann-Whitney-U-Test: $p < 0,01$*) und eine signifikante Differenz des Alters (*Kruskal-Wallis-Test: $p < 0,05$, Mann-Whitney-U-Test: $p < 0,05$*). Die deskriptive Statistik zeigte einen Altersunterschied im Mittel von 10 Jahren (IPS: 53,87 Jahre; MSA: 63,64 Jahre) Die Mediatoranalyse nach A.F. Hayes [161], durchgeführt mit einem Bootstrapping von 10.000 wiederholten Messungen [158], zeigte, dass das Alter auf der rechten Seite sowohl einen signifikanten Zusammenhang mit der Erkrankung (Pfad a, $p < 0,05$) als auch mit dem Claustrumvolumen (unabhängig von der Erkrankung, Pfad b, $p < 0,01$) aufweist (siehe Abb. 6). Des Weiteren ergab die Testung des gesamten Pfads c'(a x b), dass das Alter ein wesentlicher Mediator in der Interaktion der Erkrankung und des Claustrumvolumens ist ($0 \notin KI$, siehe Abb. 6). Künftige Studien sollten vergleichende Untersuchungen der Synukleinopathien (IPS – MSA) anhand gleich großer und gleich alter Probandengruppen zu Validierung der Ergebnisse durchführen.

Tabelle 14: Mediatoranalyse des Alters in Bezug auf das Volumen des Claustrums unter Berücksichtigung der Art der Erkrankung. Das Signifikanzniveau beträgt $p < 0,05$.

Vol_Cla _{rechts}		Alter	
		A	C
		p-Wert	0,0219
	B	C	- 4,0558
		p-Wert	0,004
	c'	KI untere Grenze	$0 \notin KI$ - 22,6154
		KI obere Grenze	- 2,8076

Vol_Cla_{rechts} = Volumen des Claustrums der rechten Seite in mm³; C = Koeffizient, KI = Konfidenzintervall; $0 \notin KI$ = Der Wert 0 liegt nicht im Konfidenzintervall enthalten; a = Interaktion zwischen der unabhängigen Variable und dem Mediator, b = Interaktion zwischen dem Mediator und der abhängigen Variable, c' = Indirekter Effekt von der unabhängigen Variable auf die abhängige Variable unter Kontrolle des Mediators.

Parkinsonsyndrome verlaufen Jahre bis Jahrzehnte in klinischen Vorstadien, welche keine motorischen Auffälligkeiten zeigen. In dieser Zeit fallen häufig als erste Symptome eine Anosmie und Obstipation auf. Besonders in dieser frühen Phase der Erkrankung ist eine Diagnosestellung, welche bei Morbus Parkinson vor allem anhand der motorischen Symptome gestellt wird, erschwert und kaum möglich. Um eine gerichtete neuroprotektive Therapie, wie die Antikörper Therapie gegen das α -Synuklein oder Tau-Protein zu etablieren, ist es wichtig, einen adäquaten Biomarker zur frühzeitigen Erkennung, Differenzierung, sowie zur Verlaufskontrolle von Morbus Parkinson zu finden. Dabei sollte

die strukturelle morphologische Bildgebung des Gehirns als nicht invasives und ubiquitär zugängliches Forschungsinstrument in den Vordergrund der Forschung rücken. Da beim IPS auch Ablagerungen von α -Synuklein im Claustrum zu finden sind [138], sollten weitere Untersuchungen in Bezug auf Ablagerungen im Claustrum bei GP-, IPS-, APS-Probanden erfolgen. Derzeitige Studien arbeiten an der Entwicklung eines α -Synuklein-PET-Tracers, wodurch es möglich wäre, α -Synuklein nicht invasiv nachzuweisen und eine quantifizierte Beurteilung der Ablagerungen während des Krankheitsverlaufs zu treffen [184].

Da keine relevante Reduktion des Claustrumvolumens aufgrund der zugrunde liegenden Erkrankung gefunden wurde, sollten neben dem Alter auch andere Parameter in Betracht gezogen werden, welche sich auf die Progredienz der Erkrankung und der Symptome auswirken könnte. Ein wesentlicher Aspekt, der hierbei näher betrachtet werden sollte, ist die Konnektivität des Claustrums. In einer Studie von *Joutsa et al.* [135] zeigte das Claustrum als einzige untersuchte Region spezifische Läsionen für Parkinsonismus.

Das Claustrum ist mit einer Vielzahl von kortikalen und subkortikalen Regionen verknüpft und weist pro Gewebevolumen die dichteste Konnektivität im menschlichen Gehirn auf [112]. Besondere Relevanz findet dabei die Verknüpfung zu dem Frontal-, Temporal- und Entorhinalkortex, sowie dem Hippocampus, Thalamus, Amygdala, Putamen, Nucleus caudatus und dem cingulären Kortex [112]. Diese Verbindungen weisen darauf hin, dass das Claustrum zu einem für die kognitive Funktion wichtigen neuroanatomischen Schaltkreis zählt, der an höheren kognitiven Funktionen beteiligt ist [112].

Arrigo et al. [136] untersuchten in ihrer Studie 51 Verbindungen, von denen sich 25 auf das rechte Claustrum und 26 auf das linke Claustrum beziehen. Dabei wurde bei den IPS-Probanden eine verminderte Konnektivitätsdichte zwischen dem Claustrum und mehreren Arealen des Gehirns gefunden. Darunter zählen ipsilaterale Bereiche des *Sulcus temporalis superior*, die inferiore und superiore Parietalregion, *Pars Opercularis* und *Pars Orbitalis*, die postzentrale Region, der Precuneus und der superiore temporale Bereich. Diese Veränderungen traten bilateral auf [136]. Darüber hinaus zeigte das rechte Claustrum eine verminderte Konnektivität zum *Isthmus gyri cinguli* [136]. Der Faserstrakt des *Gyrus cinguli* verbindet den anterioren Thalamuskernen, den Hippocampus und den Assoziationskortex [185]. Darüber hinaus ist er Teil des Papez-Neuronenkreis und damit Teil des limbischen Systems [185]. Eine verminderte Konnektivität des Claustrums zu dem *Gyrus cinguli* könnte mit dem Auftreten möglicher kognitiver Funktionseinschränkungen zusammenhängen. Es wurde nachgewiesen, dass Veränderungen der Bahnen im *Gyrus cinguli* bei Parkinsonprobanden mit und ohne Demenz vorkommen, jedoch ist eine größere Reduktion der Bahnen mit dem Auftreten auffälliger kognitiver Beeinträchtigungen beobachtet worden [136, 185].

Der Precuneus ist beteiligt an einem breiten Spektrum von Aufgaben, darunter die visuell-räumliche Darstellung und das Abrufen von Inhalten aus dem episodischen Gedächtnis, vor allem von autobiografischen Inhalten [186]. Eine verminderte Konnektivität zu dem Precuneus kann somit mit einer Veränderung der Gedächtnisleistung einhergehen. In einer Studie von *Dušek et al.* wurde eine Hypofunktion des Precuneus bei IPS-Probanden mit den bereits genannten Veränderungen in Verbindung gebracht [136, 187].

Neben der Konnektivität ist die Unterteilung des Claustrums ein weiterer Aspekt, welcher näher untersucht werden sollte. Das Claustrum kann anatomisch und funktionell in verschiedene Bereiche unterteilt werden. *Milardi et al.* [106] differenzieren in der Studie

zwischen vier Fasertrakten: medial, lateral, posterior und superior, während *Fernandez-Miranda et al.* [111] das Claustrum in einen ventralen und einen dorsalen Anteil unterteilen. In weiterführenden Studien sollte eruiert werden, ob ein spezieller Teil des Claustrums, wie zum Beispiel der mediale Fasertrakt, welcher mit der Basalganglienschleife kommuniziert [106], oder die dorsale Zone, welche mit dem präzentralen und dem postzentralen Kortex verbunden ist [111], zur Pathogenese von Parkinsonsyndromen beiträgt. Dazu sollte eine vergleichende Analyse von differenzierten Segmentierungen des Claustrums in seinen Untereinheiten von gesunden Probanden und Probanden mit Parkinsonsyndromen erfolgen.

Zentrale Limitationen, welche sich in dieser Promotionsarbeit ergeben, sind die begrenzte Anzahl an Probanden und die vorhandene, verwendete Bildgebung der Segmentierungen. Die niedrige Anzahl an Probanden ergibt sich daraus, dass es sich bei der Studie um eine *single-center*-Studie des Universitätsklinikums Düsseldorf handelt, in deren Zeitraum eine begrenzte Anzahl an Probanden eingeschlossen wurde. Ebenso liegen ungleichgroße Probandengruppen vor, da die Inzidenzen der verschiedenen Krankheitsentitäten und damit auch die Anzahl an Probanden, die in dem Uniklinikum vorstellig werden, deutlich voneinander variieren. Darüber hinaus unterscheiden sich die Probandengruppen hinsichtlich des mittleren Alters, da auch die Krankheitsentitäten sich in verschiedenen Lebensjahrzehnten manifestieren.

In diesem Zusammenhang wäre es lohnend, in zukünftigen Forschungsvorhaben das Claustrum erneut zu untersuchen. Dabei sollte besonderes Augenmerk auf gleich große Probandengruppen mit einem gleichen mittleren Alter gelegt werden. Des Weiteren ist in Frage zu stellen, inwieweit die Vergleichbarkeit der Studiengruppen in Bezug auf die Höhe des Alters und einer erhöhten Atrophie gegeben sein kann.

Die IPS-Probanden in dieser Promotionsarbeit befanden sich in frühen Stadien ihrer Erkrankung (Dauer der Erkrankung: IPS = 58 Monate). Basierend auf den Erkenntnissen, dass sowohl Ablagerungen von α -Synuklein als auch von Tau-Protein zu einem Zelluntergang führen, sollte in folgenden Studien untersucht werden, ob bei Probanden, welche sich in einem späteren Krankheitsstadium befinden, Atrophien des Claustrums beobachtet werden können. Die in dieser Promotionsarbeit durchgeführte longitudinale Analyse über ein Jahr reichte zur Klärung dieser Fragestellung nicht aus, da ein zu kurzer Zeitraum gewählt wurde, um potenzielle signifikante Veränderungen in der Morphologie des Claustrums zu erkennen, und zu wenig Probanden zur Verfügung standen.

Mit Hinblick auf den raschen Progress der atypischen Parkinsonerkrankungen, befanden sich die APS-Probanden in einem fortgeschrittenen Stadium (APS = 46 Monate). Die vorliegenden Ergebnisse einer altersabhängigen Atrophie des Claustrums können jedoch einen krankheitsspezifischen Effekt der Volumenreduktion des Claustrums nicht gänzlich ausschließen, da eine Überlagerung des krankheitsspezifischen Effekts aufgrund der Altersatrophie vorliegen kann. Zukünftige Studien sollten eine vergleichende longitudinale Analyse der Atrophierate des Claustrums zwischen GP-, IPS- und APS-Probanden mit gleich alten Probandengruppen durchführen.

Die Erfassung der motorischen und kognitiven Funktionen erfolgte anhand des UPDRS III-Scores und des MDRS-Scores. Die Korrelation dieser Scores mit den claustralen Volumina ist dadurch begrenzt, dass nicht bei allen Probanden die Scores zur Verfügung standen. Zudem sind mögliche Komorbiditäten, welche zu Veränderungen der Scores oder zu Veränderungen der zerebralen Strukturen führen könnten, nicht miterfasst

worden. Des Weiteren ist zu beachten, dass der UPDRS III-Score und der MDRS-Score valide Mittel zur Erfassung der Symptome bei IPS sind, jedoch für die Erfassung oder Differenzierung der Symptome bei APS-Probanden ungenügend sind. Die NINDS-SPSP Kriterien zeigen eine hohe Spezifität für PSP und erfassen unter anderem die früh einsetzende posturale Instabilität und Stürze in Kombination mit der vertikalen, okulären, motorischen Dysfunktion [94]. Zu den obligatorischen Einschlusskriterien gehört ein sporadisches Auftreten, Krankheitsbeginn oder erste Symptom nach dem 40. Lebensjahr und ein graduelles Fortschreiten der PSP-bezogenen Symptome [94]. Zu den zentralen Merkmalen, welche erhoben werden, gehört neben der posturalen Instabilität und der vertikalen okulären Dysfunktion die Akinesie und die kognitive Dysfunktion [94]. Diagnostischen Kriterien des CBS umfassen unter anderem einen schleichenden Beginn der Symptomatik sowie einen fortschreitenden Verlauf ohne bekannte Ursache, eine symptomatische kortikale Dysfunktion (zum Beispiel eine ideomotorische Apraxie, *Alien-limb*-Phänomen, Myoklonus) und eine extrapyramidale Dysfunktion [188]. Die MSA tritt sporadisch auf mit einem Symptombeginn nach dem 30. Lebensjahr und verläuft progressiv. Zu den weiteren Diagnosekriterien gehören je nach Unterform der Erkrankung, neben den Diagnosekriterien die beim IPS vorliegen, zerebelläre Symptome (Ataxie, zerebelläre Dysarthrie, zerebelläre Okulomotorikstörung) und autonome Störungen (wie zum Beispiel Blaseninkontinenz, erektile Dysfunktion, orthostatischer Blutdruckabfall) [189]. Sowohl bei PSP, CBS als auch MSA liegen Diagnosekriterien vor, welche durch den UPDRS III-Score oder den MDRS-Score nicht erfasst werden und somit eine Differentialdiagnostik der APS zu IPS erschweren.

Die strukturelle morphometrische Bildgebung der Probanden ist unabhängig von der körperlichen Konstitution und dem Volumen des Kopfes und des Gehirns betrachtet worden. Faktoren, welche die Größe des menschlichen Gehirns beeinflussen, sind die Körpergröße und -masse, das Alter und das Geschlecht [190]. Das Gewicht des Gehirns nimmt ab dem frühen Erwachsenenalter ab [190]. Durchschnittswerte zeigten in der Altersspanne zwischen 30 und 90 Jahren eine Reduktion des Gewichtes von 4 bis 10 % [190]. Dabei ist bei einigen Studien bei Männern im Vergleich zu Frauen eine stärkere negative Korrelation zwischen Hirnvolumen und Alter beobachtet worden, andere Studien wiesen keinen signifikanten Unterschied auf [190]. Aus der Literatur geht hervor, dass das Hirnvolumen bei Männern um 9 bis 12 % größer ist als bei Frauen [190]. In der vorliegenden Promotionsarbeit war das claustrale Volumen bei Frauen signifikant größer als bei Männern (rechtes Claustrumvolumen: $p < 0,001$; linkes Claustrumvolumen $p < 0,001$; rechtes und linkes Claustrumvolumen zusammengefasst: $p < 0,001$). In zukünftigen Studien sollten diese Ergebnisse anhand größerer Probandengruppen validieren und eruieren in welchem Verhältnis das claustrale Volumen bei Frauen und Männern zu dem Gesamtvolumen des Gehirns steht.

Die alleinige Beurteilung der Größe des Claustrums eignet sich nach Erkenntnissen aus der vorliegenden Promotionsarbeit nicht als Biomarker für die Diagnosestellung des Parkinsonsyndroms in einem Frühstadium oder zur Differenzierung der Parkinsonsyndrome.

Da jedoch das Claustrum weiterhin eine der am wenigsten erforschten Strukturen des menschlichen Gehirns ist und verschiedene Verknüpfungen zwischen dem Claustrum und dem Parkinsonsyndrom gefunden worden sind, sollte dessen Funktion in der Pathogenese der Parkinsonerkrankung weiter erforscht werden.

In dieser Promotionsarbeit erfolgte zum ersten Mal eine manuelle Segmentierung des Claustrums an einer 97-Probanden umfassenden Kohorte mit GP-, IPS-, und APS-Probanden, welche darüber hinaus in Korrelation zu dem UPDRS III und dem MDRS gesondert bewertet werden konnten. Es konnten keine Unterschiede der claustralen Volumina zwischen GP-, IPS- und APS-Probanden beobachtet werden, die allein auf die zugrunde liegende Erkrankung zurückzuführen sind. Pathologische Auswirkungen, die das Claustrum bei Parkinsonsyndromen spielen könnte, müssen daher eher in der Konnektivität des Claustrums mit anderen Gehirnregionen oder in Pathologien der anatomischen und funktionellen Unterteilung des Claustrums vorliegen. Eine Untersuchung der Konnektivität des Claustrums bei Parkinsonsyndromen und potenzielle Unterschiede in der Konnektivität mit eventuellem Auftreten von Läsionen könnten hilfreiche Aufschlüsse über die Entstehung von nicht-motorischen und motorischen Symptomen liefern.

Die Promotionsarbeit zeigt besonders im Hinblick auf die Probandengruppen, Probandenanzahl und der Qualität der Bildmaterialien Schwächen, sodass zur Validierung der Ergebnisse eine Analyse über eine größere Probandengruppe mit höher auflösenden MRTs (eventuell 7 T) und einer geringeren Schichtdicke erfolgen sollte. Ebenso sollte eine prospektive Analyse über einen längeren Zeitraum durchgeführt werden.

Insgesamt leistet die Promotionsarbeit einen wertvollen Beitrag zur Untersuchung des Einflusses des Claustrums auf motorische und nicht motorische Symptome bei Parkinsonsyndromen, da viele Probanden in die Studie eingeschlossen werden konnten und ein Vergleich von vier Krankheitsentitäten untereinander sowie mit gesunden Probanden erfolgen konnte.

5. Abbildungsverzeichnis

- Abb. 1: "Hot-cross-bun" Zeichen, pontine und zerebelläre Atrophie bei MSA in einer T1-gewichteten MRT-Bildmorphologie.** a: „hot-cross-bun“ Zeichen; b und c: pontine und zerebelläre Atrophie. Die Bildmaterialien entstammen aus der vorliegenden Promotionsarbeit. 10
- Abb. 2: Mickey-Mouse- Zeichen und Kolibri-Zeichen bei einem PSP Patienten in einer T1-gewichteten MRT Bildmorphologie.** a: Mickey-Mouse-Zeichen in der axialen Schnittebene. b: Kolibri-Zeichen in der sagittalen Schnittebene. Die Bilder stammen aus dem Datensatz der vorliegenden Promotionsarbeit. 11
- Abb. 3: Darstellung des Claustrums anhand frontaler, anatomischer Schnittebenen.** Darstellung des Claustrums auf beiden Großhirnhemisphären, gekennzeichnet durch das rote Oval und auf der Gegenseite durch die Nummer 20. Die Bilder stammen aus dem Atlas von Nieuwenhuys et al. „Das Zentralnervensystem des Menschen: Ein Atlas mit Begleittext“ [108]. 15
- Abb. 4: Segmentierung des Claustrums in der koronalen Schnittebene mittels SlicerSALT Shape Analysis Toolbox [153, 154].** Das Bild zeigt die Segmentierung des Claustrums anhand des Templates [155-157]. Die grüne Fläche markiert das rechte Claustrum, die orangene Fläche das linke Claustrum. 24
- Abb. 5: Dreidimensionale Ansicht der anhand des Templates erfolgten Segmentierung des Claustrums der rechten Hemisphäre [155-157].** a: Ansicht auf das rechte Claustrum von lateral; b: Ansicht auf das rechte Claustrum von medial; c: Ansicht auf das rechte Claustrum von anterior; d: Ansicht auf das rechte Claustrum von posterior. L = lateral, M = medial, A = anterior, P = posterior, S = superior, I = Inferior. 24
- Abb. 6: Schematische Darstellung der Mediatoranalyse.** M = Mediator. 25
- Abb. 7: Verteilung der Volumina des Claustrums für die linke und rechte Hemisphäre.** Die Daten sind dargestellt als Boxplots (Median, 25. und 75. Perzentile). Die Whisker zeigen Minimal- und Maximalwerte an. GP = Gesunde Probanden, IPS = idiopathisches Parkinson Syndrom, APS = atypisches Parkinsonsyndrom, Volumen des Claustrums für die jeweilige Seite in mm³. * = p < 0,05; ** = p < 0,01. 27
- Abb. 8: Claustrumvolumen in Abhängigkeit des Alters.** Volumen des Claustrums in mm³, rot = IPS, blau = GP, grün = APS. Die Anpassungslinie der Gesamtgruppe ist graphisch dargestellt. 31
- Abb. 9: Vergleichende Darstellung der Volumina des Claustrums für die linke und rechte Hemisphäre.** Die grünen Punkte stellen das Volumen des rechten Claustrums dar, die roten die des linken Claustrums. Zueinander gehörende Messungen eines Probanden sind mittels einer Linie verbunden. GP = Gesunde Probanden, IPS = idiopathisches Parkinson Syndrom, APS = atypisches Parkinsonsyndrom, Volumen des Claustrums für die jeweilige Seite in mm³. 32
- Abb. 10: Vergleich der claustralen Volumina der Messzeitpunkte t0 und t1.** Dargestellt sind die aufaddierten claustralen Volumina der linken und rechten Hemisphäre in mm³ der Messzeitpunkte t0 und t1. 33
- Abb. 11: AM-UNet Segmentierung des Claustrums für 3 Subjekte.** (a) Grunddatensatz mit manueller Kennzeichnung, (b) Grunddatensatz mit manueller Kennzeichnung des Claustrums als Region des Interesses, (c) AM-UNet prädiktives Ergebnis [176]. 41

- Abb. 12: AM-UNet dreidimensionale Segmentierung (grün) und Grunddatensatz mit manueller Kennzeichnung (orange) [176].** 41
- Abb. 13: Segmentierung des Claustrums in der axialen Schnittebene mittels SlicerSALT [153, 154].** Das Bild zeigt die Segmentierung des Claustrums anhand des Templates in 2 verschiedenen Schnittebenen (a und b) in axialer und koronaler Ansicht [155-157]. Die grüne Fläche markiert das rechte Claustrum, die orangene Fläche das linke Claustrum. 42
- Abb. 14: Darstellung der Basalganglienschleife in physiologischem Zustand (links) und bei Parkinsonpatienten (rechts).** Dargestellt ist der kortiko-striato-thalamo-kortikale Regelkreis (Basalganglienschleife) mit den aktivierenden und inhibierenden Einflüssen der Transmitter Glutamat, γ -Aminobuttersäure (GABA) Dopamin (D1) und (D2). Bei Parkinsonpatienten liegt ein Untergang der dopaminergen Neurone in der Substantia nigra pars compacta vor mit einem resultierendem Dopaminmangel. Es entsteht das klinische Erscheinungsbild einer hypokinetischen Bewegungsstörung. Angelehnt an: <https://de.wikipedia.org/wiki/Basalganglien#/media/Datei:Basal-ganglien.png> [191]. 59
- Abb. 15: Bildergalerie der Segmentierung des rechten Claustrums anhand von Bildmaterialien eines GP aus der vorliegenden Promotionsarbeit.** Bild 1) bis 55) in ventro-rostraler Reihenfolge dargestellt. 1 = Ventriculus lateralis, 2 = Nucleus caudatus, 3 = Putamen, 4 = Nucleus accumbens, 5 = Globus pallidus, 6 = Nuclei thalami, A = Capsula interna, B = Comissura anterior. 67
- Abb. 16: Bildergalerie der Segmentierung des linken Claustrums anhand von Bildmaterialien eines GP aus der vorliegenden Promotionsarbeit.** Bild 1) bis 49) in ventro-rostraler Reihenfolge dargestellt. 1 = Ventriculus lateralis, 2 = Nucleus caudatus, 3 = Putamen, 4 = Nucleus accumbens, 5 = Globus pallidus, 6 = Nuclei thalami, A = Capsula interna, B = Comissura anterior. 71

6. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Zusammenfassung der krankheitsspezifischen Stoffwechsellmuster, die in der Glukose-Positronenemissionstomografie bei Parkinsonsyndromen vorkommen [34].	4
Tabelle 2: Neuropathologische Kriterien der CBD [81, 101].	13
Tabelle 3: Übersicht über die Parkinsonsyndrome.	14
Tabelle 4: Demographische und klinische Charakteristika der Probanden. Die Daten sind als Mittelwert \pm Standardabweichung dargestellt. Das Alter ist als Mittelwert (Median) \pm Standardabweichung dargestellt und in Jahren angegeben.	22
Tabelle 5: Tests auf Normalverteilung nach Shapiro-Wilk. Das Signifikanzniveau beträgt $p < 0,05$	26
Tabelle 6: Deskriptive Statistik der Volumina des Claustrums für jede Probandengruppe und beide Hemisphären. Angegeben sind die Minimal- und Maximalwerte sowie die 25., 50. und 75. Perzentile der claustralen Volumina in mm^3	26
Tabelle 7: Korrelation der klinischen Daten mit den Volumina des Claustrums nach Spearman. Eine statistische Signifikanz wird erwartet bei einem p -Wert $< 0,01$, um Mehrfachvergleiche zu berücksichtigen.....	28
Tabelle 8: Moderatoranalyse des Parameters Geschlecht in Bezug auf das Volumen des Claustrums unter Berücksichtigung der Art der Erkrankung. Das Signifikanzniveau beträgt $p < 0,05$	28
Tabelle 9: Mediatoranalyse des Alters und der Dauer der Erkrankung in Bezug auf das Volumen des Claustrums unter Berücksichtigung der Art der Erkrankung. Das Signifikanzniveau beträgt $p < 0,05$	29
Tabelle 10: Vergleiche der Volumina des Claustrums zwischen den Krankheitsgruppen für beide Hemisphären mittels Mann-Whitney-U-Test. Das Signifikanzniveau beträgt $p < 0,05$	30
Tabelle 11: Vergleiche der Volumina des Claustrums zwischen den Krankheitsgruppen für beide Hemisphären mittels Kruskal-Wallis-Test. Das Signifikanzniveau beträgt $p < 0,05$	30
Tabelle 12: Wilcoxon-Test bei zwei verbundenen Stichproben für die Volumina des Claustrums und dem klinischen Score UPRDSIII. Das Signifikanzniveau beträgt $p < 0,05$	33
Tabelle 13: Übersicht über die Art der Segmentierung und Ergebnisse der Segmentierung des Claustrums in drei verschiedenen Studien.	38
Tabelle 14: Mediatoranalyse des Alters in Bezug auf das Volumen des Claustrums unter Berücksichtigung der Art der Erkrankung. Das Signifikanzniveau beträgt $p < 0,05$	43
Tabelle 15: Übersicht über die Daten der Promotionsarbeit. Das Alter wird in Jahren dargestellt, das claustrale Volumen in mm^3	60

7. Literatur- und Quellenverzeichnis

1. Armstrong, M.J. and M.S. Okun, *Diagnosis and Treatment of Parkinson Disease: A Review*. *Jama*, 2020. **323**(6): p. 548-560.
2. Goetz, C.G., *The history of Parkinson's disease: early clinical descriptions and neurological therapies*. Cold Spring Harbor perspectives in medicine, 2011. **1**(1): p. a008862-a008862.
3. Hayes, M.T., *Parkinson's Disease and Parkinsonism*. *Am J Med*, 2019. **132**(7): p. 802-807.
4. Obeso, J.A., et al., *Past, present, and future of Parkinson's disease: A special essay on the 200th Anniversary of the Shaking Palsy*. *Mov Disord*, 2017. **32**(9): p. 1264-1310.
5. Mhyre, T.R., et al., *Parkinson's disease*. *Sub-cellular biochemistry*, 2012. **65**: p. 389-455.
6. Dexter, D.T. and P. Jenner, *Parkinson disease: from pathology to molecular disease mechanisms*. *Free Radic Biol Med*, 2013. **62**: p. 132-144.
7. Lees, A.J., J. Hardy, and T. Revesz, *Parkinson's disease*. *Lancet*, 2009. **373**(9680): p. 2055-66.
8. Pringsheim, T., et al., *The prevalence of Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis*. *Mov Disord*, 2014. **29**(13): p. 1583-90.
9. de Rijk, M.C., et al., *Prevalence of Parkinson's disease in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. Neurologic Diseases in the Elderly Research Group*. *Neurology*, 2000. **54**(11 Suppl 5): p. S21-3.
10. DeMaagd, G. and A. Philip, *Parkinson's Disease and Its Management: Part 1: Disease Entity, Risk Factors, Pathophysiology, Clinical Presentation, and Diagnosis*. *P t*, 2015. **40**(8): p. 504-32.
11. Deng, H., P. Wang, and J. Jankovic, *The genetics of Parkinson disease*. *Ageing Res Rev*, 2018. **42**: p. 72-85.
12. Zhang, P.L., et al., *Genetics of Parkinson's disease and related disorders*. *J Med Genet*, 2018. **55**(2): p. 73-80.
13. Schulte, C. and T. Gasser, *Genetic basis of Parkinson's disease: inheritance, penetrance, and expression*. *Appl Clin Genet*, 2011. **4**: p. 67-80.
14. Hindle, J.V., *Ageing, neurodegeneration and Parkinson's disease*. *Age Ageing*, 2010. **39**(2): p. 156-61.
15. Migliore, L. and F. Coppedè, *Environmental-induced oxidative stress in neurodegenerative disorders and aging*. *Mutat Res*, 2009. **674**(1-2): p. 73-84.
16. Bernal-Conde, L.D., et al., *Alpha-Synuclein Physiology and Pathology: A Perspective on Cellular Structures and Organelles*. *Front Neurosci*, 2019. **13**: p. 1399.
17. Kreitzer, A.C. and R.C. Malenka, *Striatal plasticity and basal ganglia circuit function*. *Neuron*, 2008. **60**(4): p. 543-54.
18. DeLong, M.R. and T. Wichmann, *Basal Ganglia Circuits as Targets for Neuromodulation in Parkinson Disease*. *JAMA Neurol*, 2015. **72**(11): p. 1354-60.
19. Grillner, S. and B. Robertson, *The Basal Ganglia Over 500 Million Years*. *Curr Biol*, 2016. **26**(20): p. R1088-r1100.
20. Pape, H.C., A. Kurtz, and S. Silbernagl, *Physiologie. 7., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage* ed. 2014, Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
21. Kouli, A., K. Torsney, and W.-L. Kuan, *Parkinson's Disease: Pathogenesis and Clinical Aspects [Internet]*. in *Parkinson's Disease: Etiology, Neuropathology, and Pathogenesis*, G.J. Stoker TB, editors., Editor. 2018: Brisbane (AU): Codon Publications; 2018 Dec 21. Chapter 1. p. 3-26.
22. Fearnley, J.M. and A.J. Lees, *Ageing and Parkinson's disease: substantia nigra regional selectivity*. *Brain*, 1991. **114 (Pt 5)**: p. 2283-301.
23. Ma, S.Y., et al., *Correlation between neuromorphometry in the substantia nigra and clinical features in Parkinson's disease using disector counts*. *J Neurol Sci*, 1997. **151**(1): p. 83-7.

24. Giguère, N., S. Burke Nanni, and L.-E. Trudeau, *On Cell Loss and Selective Vulnerability of Neuronal Populations in Parkinson's Disease*. *Frontiers in neurology*, 2018. **9**: p. 455-455.
25. Sitte, H.H., et al., *Dopamine and noradrenaline, but not serotonin, in the human claustrum are greatly reduced in patients with Parkinson's disease: possible functional implications*. *Eur J Neurosci*, 2017. **45**(1): p. 192-197.
26. Spillantini, M.G., et al., *α -Synuclein in Lewy bodies*. *Nature*, 1997. **388**(6645): p. 839-840.
27. Kalia, L.V. and A.E. Lang, *Parkinson's disease*. *The Lancet*, 2015. **386**(9996): p. 896-912.
28. Gupta, H.V., et al., *Are Clinical Certainty Ratings Helpful in the Diagnosis of Parkinson's Disease?* *Mov Disord Clin Pract*, 2018. **5**(2): p. 165-170.
29. Clarke, C.E., *Parkinson's disease*. *Bmj*, 2007. **335**(7617): p. 441-5.
30. Haddad, F., et al., *Dopamine and Levodopa Prodrugs for the Treatment of Parkinson's Disease*. *Molecules*, 2017. **23**(1).
31. Hughes, A.J., A.J. Lees, and G.M. Stern, *Apomorphine test to predict dopaminergic responsiveness in parkinsonian syndromes*. *Lancet*, 1990. **336**(8706): p. 32-4.
32. Saranza, G. and A.E. Lang, *Levodopa challenge test: indications, protocol, and guide*. *J Neurol*, 2020.
33. Kägi, G., K.P. Bhatia, and E. Tolosa, *The role of DAT-SPECT in movement disorders*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2010. **81**(1): p. 5-12.
34. Meyer, P.T., et al., *(18)F-FDG PET in Parkinsonism: Differential Diagnosis and Evaluation of Cognitive Impairment*. *J Nucl Med*, 2017. **58**(12): p. 1888-1898.
35. Pagano, G., F. Niccolini, and M. Politis, *Imaging in Parkinson's disease*. *Clin Med (Lond)*, 2016. **16**(4): p. 371-5.
36. Balestrino, R. and A.H.V. Schapira, *Parkinson disease*. *Eur J Neurol*, 2020. **27**(1): p. 27-42.
37. Schapira, A.H.V., K.R. Chaudhuri, and P. Jenner, *Non-motor features of Parkinson disease*. *Nat Rev Neurosci*, 2017. **18**(7): p. 435-450.
38. Fullard, M.E., J.F. Morley, and J.E. Duda, *Olfactory Dysfunction as an Early Biomarker in Parkinson's Disease*. *Neurosci Bull*, 2017. **33**(5): p. 515-525.
39. Iodice, V., et al., *Cardiovascular autonomic dysfunction in MSA and Parkinson's disease: similarities and differences*. *J Neurol Sci*, 2011. **310**(1-2): p. 133-8.
40. Sveinbjornsdottir, S., *The clinical symptoms of Parkinson's disease*. *J Neurochem*, 2016. **139** **Suppl 1**: p. 318-324.
41. Garcia Ruiz, P.J., M.J. Catalán, and J.M. Fernández Carril, *Initial motor symptoms of Parkinson disease*. *Neurologist*, 2011. **17**(6 Suppl 1): p. S18-20.
42. Mirelman, A., et al., *Gait impairments in Parkinson's disease*. *Lancet Neurol*, 2019. **18**(7): p. 697-708.
43. Iansek, R. and M. Danoudis, *Freezing of Gait in Parkinson's Disease: Its Pathophysiology and Pragmatic Approaches to Management*. *Movement disorders clinical practice*, 2016. **4**(3): p. 290-297.
44. Nutt, J.G., et al., *Freezing of gait: moving forward on a mysterious clinical phenomenon*. *The Lancet. Neurology*, 2011. **10**(8): p. 734-744.
45. Giladi, N. and A. Nieuwboer, *Understanding and treating freezing of gait in parkinsonism, proposed working definition, and setting the stage*. *Mov Disord*, 2008. **23** **Suppl 2**: p. S423-5.
46. Mailankody, P., M. Netravathi, and P.K. Pal, *Review of tremor in Parkinson's disease and atypical parkinsonian disorders*. *Neurol India*, 2017. **65**(5): p. 1083-1090.
47. Gironell, A., et al., *Tremor Types in Parkinson Disease: A Descriptive Study Using a New Classification*. *Parkinson's disease*, 2018. **2018**: p. 4327597-4327597.
48. Kaindlstorfer, C., R. Granata, and G.K. Wenning, *Tremor in Multiple System Atrophy - a review*. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)*, 2013. **3**.

49. Shahed, J. and J. Jankovic, *Motor symptoms in Parkinson's disease*. Handb Clin Neurol, 2007. **83**: p. 329-42.
50. Palakurthi, B. and S.P. Burugupally, *Postural Instability in Parkinson's Disease: A Review*. Brain sciences, 2019. **9**(9): p. 239.
51. Riley, D., et al., *Frozen shoulder and other shoulder disturbances in Parkinson's disease*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1989. **52**(1): p. 63-6.
52. Zhu, M., et al., *Sensory symptoms in Parkinson's disease: Clinical features, pathophysiology, and treatment*. J Neurosci Res, 2016. **94**(8): p. 685-92.
53. Chaudhuri, K.R., D.G. Healy, and A.H.V. Schapira, *Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management*. The Lancet Neurology, 2006. **5**(3): p. 235-245.
54. Poirier, A.A., et al., *Gastrointestinal Dysfunctions in Parkinson's Disease: Symptoms and Treatments*. Parkinsons Dis, 2016. **2016**: p. 6762528.
55. Yeo, L., et al., *Urinary tract dysfunction in Parkinson's disease: a review*. Int Urol Nephrol, 2012. **44**(2): p. 415-24.
56. Zhang, G., et al., *Impulsive and compulsive behaviors in Parkinson's disease*. Front Aging Neurosci, 2014. **6**: p. 318.
57. Kehagia, A.A., R.A. Barker, and T.W. Robbins, *Neuropsychological and clinical heterogeneity of cognitive impairment and dementia in patients with Parkinson's disease*. Lancet Neurol, 2010. **9**(12): p. 1200-1213.
58. Ffytche, D.H., et al., *The psychosis spectrum in Parkinson disease*. Nat Rev Neurol, 2017. **13**(2): p. 81-95.
59. Remy, P., et al., *Depression in Parkinson's disease: loss of dopamine and noradrenaline innervation in the limbic system*. Brain, 2005. **128**(Pt 6): p. 1314-22.
60. Hely, M.A., et al., *The Sydney multicenter study of Parkinson's disease: the inevitability of dementia at 20 years*. Mov Disord, 2008. **23**(6): p. 837-44.
61. Khanam, S. and Y.H. Siddique, *Dopamine: Agonists and Neurodegenerative Disorders*. Curr Drug Targets, 2018. **19**(14): p. 1599-1611.
62. Finberg, J.P.M., *Inhibitors of MAO-B and COMT: their effects on brain dopamine levels and uses in Parkinson's disease*. J Neural Transm (Vienna), 2019. **126**(4): p. 433-448.
63. Okun, M.S., *Deep-brain stimulation for Parkinson's disease*. N Engl J Med, 2012. **367**(16): p. 1529-38.
64. Goodwin, V.A., et al., *The effectiveness of exercise interventions for people with Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis*. Mov Disord, 2008. **23**(5): p. 631-40.
65. Tomlinson, C.L., et al., *Physiotherapy intervention in Parkinson's disease: systematic review and meta-analysis*. Bmj, 2012. **345**: p. e5004.
66. Shanahan, J., et al., *Dance for people with Parkinson disease: what is the evidence telling us?* Arch Phys Med Rehabil, 2015. **96**(1): p. 141-53.
67. Suttrup, I. and T. Warnecke, *Dysphagia in Parkinson's Disease*. Dysphagia, 2016. **31**(1): p. 24-32.
68. Sapis, S., L. Ramig, and C. Fox, *Speech and swallowing disorders in Parkinson disease*. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg, 2008. **16**(3): p. 205-10.
69. Hempel, S., et al., *Psychosocial interventions for non-professional carers of people with Parkinson's disease: a systematic scoping review*. J Adv Nurs, 2008. **64**(3): p. 214-28.
70. Mueller, C., et al., *Assessment and Management of Neuropsychiatric Symptoms in Parkinson's Disease*. CNS Drugs, 2018. **32**(7): p. 621-635.
71. Gaenslen, A., et al., *The patients' perception of prodromal symptoms before the initial diagnosis of Parkinson's disease*. Mov Disord, 2011. **26**(4): p. 653-8.
72. Henderson, M.X., J.Q. Trojanowski, and V.M. Lee, *α -Synuclein pathology in Parkinson's disease and related α -synucleinopathies*. Neurosci Lett, 2019. **709**: p. 134316.
73. Xu, J., et al., *Parkinson's disease and risk of mortality: meta-analysis and systematic review*. Acta Neurol Scand, 2014. **129**(2): p. 71-9.

74. Movement Disorder Society Task Force on Rating Scales for Parkinson's, D., *The Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS): status and recommendations*. *Mov Disord*, 2003. **18**(7): p. 738-50.
75. Opara, J., et al., *Motor assessment in Parkinson's disease*. *Ann Agric Environ Med*, 2017. **24**(3): p. 411-415.
76. Hoehn, M.M. and M.D. Yahr, *Parkinsonism: onset, progression and mortality*. *Neurology*, 1967. **17**(5): p. 427-42.
77. Levin, J., et al., *The Differential Diagnosis and Treatment of Atypical Parkinsonism*. *Deutsches Arzteblatt international*, 2016. **113**(5): p. 61-69.
78. Deutschlander, A.B., et al., *Atypical parkinsonian syndromes: a general neurologist's perspective*. *Eur J Neurol*, 2018. **25**(1): p. 41-58.
79. Fanciulli, A. and G.K. Wenning, *Multiple-system atrophy*. *N Engl J Med*, 2015. **372**(3): p. 249-63.
80. Stamelou, M. and G. Höglinger, *A Review of Treatment Options for Progressive Supranuclear Palsy*. *CNS Drugs*, 2016. **30**(7): p. 629-36.
81. Mahapatra, R.K., et al., *Corticobasal degeneration*. *Lancet Neurol*, 2004. **3**(12): p. 736-43.
82. Armstrong, M.J., *Progressive Supranuclear Palsy: an Update*. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2018. **18**(3): p. 12.
83. Lamb, R., et al., *Progressive Supranuclear Palsy and Corticobasal Degeneration: Pathophysiology and Treatment Options*. *Curr Treat Options Neurol*, 2016. **18**(9): p. 42.
84. McFarland, N.R., *Diagnostic Approach to Atypical Parkinsonian Syndromes*. *Continuum (Minneap Minn)*, 2016. **22**(4 Movement Disorders): p. 1117-42.
85. Jellinger, K.A., *Multiple System Atrophy: An Oligodendroglioneural Synucleinopathy1*. *J Alzheimers Dis*, 2018. **62**(3): p. 1141-1179.
86. Strang, K.H., T.E. Golde, and B.I. Giasson, *MAPT mutations, tauopathy, and mechanisms of neurodegeneration*. *Lab Invest*, 2019. **99**(7): p. 912-928.
87. Nath, U., et al., *The prevalence of progressive supranuclear palsy (Steele-Richardson-Olszewski syndrome) in the UK*. *Brain*, 2001. **124**(Pt 7): p. 1438-49.
88. Rehman, H.U., *Progressive supranuclear palsy*. *Postgrad Med J*, 2000. **76**(896): p. 333-6.
89. Stang, C.D., et al., *Incidence and Trends of Progressive Supranuclear Palsy and Corticobasal Syndrome: A Population-Based Study*. *J Parkinsons Dis*, 2020. **10**(1): p. 179-184.
90. Boxer, A.L., et al., *Advances in progressive supranuclear palsy: new diagnostic criteria, biomarkers, and therapeutic approaches*. *Lancet Neurol*, 2017. **16**(7): p. 552-563.
91. Lee, V.M., M. Goedert, and J.Q. Trojanowski, *Neurodegenerative tauopathies*. *Annu Rev Neurosci*, 2001. **24**: p. 1121-59.
92. Lei, P., et al., *Tau protein: relevance to Parkinson's disease*. *Int J Biochem Cell Biol*, 2010. **42**(11): p. 1775-8.
93. De Vos, K.J., et al., *Role of axonal transport in neurodegenerative diseases*. *Annu Rev Neurosci*, 2008. **31**: p. 151-73.
94. Höglinger, G.U., et al., *Clinical diagnosis of progressive supranuclear palsy: The movement disorder society criteria*. *Mov Disord*, 2017. **32**(6): p. 853-864.
95. Mahlknecht, P., M. Schocke, and K. Seppi, *[Differential diagnosis of parkinsonian syndromes using MRI]*. *Nervenarzt*, 2010. **81**(10): p. 1168-79.
96. Golbe, L.I., *Progressive supranuclear palsy*. *Semin Neurol*, 2014. **34**(2): p. 151-9.
97. Steele, J.C., J.C. Richardson, and J. Olszewski, *Progressive supranuclear palsy: a heterogeneous degeneration involving the brain stem, Basal Ganglia and cerebellum with vertical gaze and pseudobulbar palsy, nuchal dystonia and dementia*. *Semin Neurol*, 2014. **34**(2): p. 129-50.
98. Agarwal, S. and R. Gilbert, *Progressive Supranuclear Palsy*, in *StatPearls*. 2020, StatPearls Publishing Copyright © 2020, StatPearls Publishing LLC.: Treasure Island (FL).

99. Williams, D.R. and A.J. Lees, *Progressive supranuclear palsy: clinicopathological concepts and diagnostic challenges*. Lancet Neurol, 2009. **8**(3): p. 270-9.
100. Parnera, J.B., et al., *Corticobasal syndrome: A diagnostic conundrum*. Dement Neuropsychol, 2016. **10**(4): p. 267-275.
101. Dickson, D.W., et al., *Office of Rare Diseases neuropathologic criteria for corticobasal degeneration*. J Neuropathol Exp Neurol, 2002. **61**(11): p. 935-46.
102. Mathew, R., T.H. Bak, and J.R. Hodges, *Screening for cognitive dysfunction in corticobasal syndrome: utility of Addenbrooke's cognitive examination*. Dement Geriatr Cogn Disord, 2011. **31**(4): p. 254-8.
103. Armstrong, M.J., et al., *Criteria for the diagnosis of corticobasal degeneration*. Neurology, 2013. **80**(5): p. 496-503.
104. Vanek, Z. and J. Jankovic, *Dystonia in corticobasal degeneration*. Mov Disord, 2001. **16**(2): p. 252-7.
105. Jackson, J., J.B. Smith, and A.K. Lee, *The Anatomy and Physiology of Claustrum-Cortex Interactions*. Annu Rev Neurosci, 2020.
106. Milardi, D., et al., *Cortical and subcortical connections of the human claustrum revealed in vivo by constrained spherical deconvolution tractography*. Cereb Cortex, 2015. **25**(2): p. 406-14.
107. Kapakin, S., *The claustrum: three-dimensional reconstruction, photorealistic imaging, and stereotactic approach*. Folia Morphol (Warsz), 2011. **70**(4): p. 228-34.
108. Nieuwenhuys, R., J. Voogd, and C. van Huijzen, *Das Zentralnervensystem des Menschen: Ein Atlas mit Begleittext*. 2. Auflage ed. 1991: Springer-Verlag Berlin Heidelberg. XII, 461.
109. Nikolenko, V.N., et al., *The mystery of claustral neural circuits and recent updates on its role in neurodegenerative pathology*. Behav Brain Funct, 2021. **17**(1): p. 8.
110. Baizer, J.S., et al., *Comparative organization of the claustrum: what does structure tell us about function?* Front Syst Neurosci, 2014. **8**: p. 117.
111. Fernandez-Miranda, J.C., et al., *The claustrum and its projection system in the human brain: a microsurgical and tractographic anatomical study*. J Neurosurg, 2008. **108**(4): p. 764-74.
112. Torgerson, C.M., et al., *The DTI connectivity of the human claustrum*. Hum Brain Mapp, 2015. **36**(3): p. 827-38.
113. Edelstein, L. and F. Denaro, *The claustrum: A historical review of its anatomy, physiology, cytochemistry and functional significance*. Cellular and molecular biology (Noisy-le-Grand, France), 2004. **50**: p. 675-702.
114. Ruigrok, A.N., et al., *A meta-analysis of sex differences in human brain structure*. Neurosci Biobehav Rev, 2014. **39**(100): p. 34-50.
115. Wisco, J.J., et al., *An MRI study of age-related white and gray matter volume changes in the rhesus monkey*. Neurobiol Aging, 2008. **29**(10): p. 1563-75.
116. Mansour, A., et al., *Mu, delta, and kappa opioid receptor mRNA expression in the rat CNS: an in situ hybridization study*. J Comp Neurol, 1994. **350**(3): p. 412-38.
117. Tanne-Gariepy, J., D. Boussaoud, and E.M. Rouiller, *Projections of the claustrum to the primary motor, premotor, and prefrontal cortices in the macaque monkey*. J Comp Neurol, 2002. **454**(2): p. 140-57.
118. Salerno, M.T., et al., *Effects of claustrum stimulation on spontaneous bioelectrical activity of motor cortex neurons in the cat*. Exp Neurol, 1984. **86**(2): p. 227-39.
119. Torgerson, C.M. and J.D. Van Horn, *A case study in connectomics: the history, mapping, and connectivity of the claustrum*. Front Neuroinform, 2014. **8**: p. 83.
120. Shima, K., E. Hoshi, and J. Tanji, *Neuronal activity in the claustrum of the monkey during performance of multiple movements*. J Neurophysiol, 1996. **76**(3): p. 2115-9.
121. Sherk, H. and S. LeVay, *The visual claustrum of the cat. III. Receptive field properties*. The Journal of Neuroscience, 1981. **1**(9): p. 993.
122. LeVay, S., *Synaptic organization of claustral and geniculate afferents to the visual cortex of the cat*. J Neurosci, 1986. **6**(12): p. 3564-75.

123. LeVay, S. and H. Sherk, *The visual claustrum of the cat. I. Structure and connections*. The Journal of Neuroscience, 1981. **1**(9): p. 956.
124. Crick, F.C. and C. Koch, *What is the function of the claustrum?* Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci, 2005. **360**(1458): p. 1271-9.
125. Braak, H. and E. Braak, *Neuronal types in the claustrum of man*. Anat Embryol (Berl), 1982. **163**(4): p. 447-60.
126. Patru, M.C. and D.H. Reser, *A New Perspective on Delusional States - Evidence for Claustrum Involvement*. Front Psychiatry, 2015. **6**: p. 158.
127. Atlan, G., et al., *The Claustrum Supports Resilience to Distraction*. Curr Biol, 2018. **28**(17): p. 2752-2762.e7.
128. Hong, C.C., et al., *fMRI evidence for multisensory recruitment associated with rapid eye movements during sleep*. Hum Brain Mapp, 2009. **30**(5): p. 1705-22.
129. Narikiyo, K., et al., *The Claustrum Coordinates Cortical Slow-Wave Activity*. 2018, bioRxiv.
130. Renouard, L., et al., *The supramammillary nucleus and the claustrum activate the cortex during REM sleep*. Sci Adv, 2015. **1**(3): p. e1400177.
131. Kitanishi, T. and N. Matsuo, *Organization of the Claustrum-to-Entorhinal Cortical Connection in Mice*. J Neurosci, 2017. **37**(2): p. 269-280.
132. Kersey, A.J. and K.H. James, *Brain activation patterns resulting from learning letter forms through active self-production and passive observation in young children*. Front Psychol, 2013. **4**: p. 567.
133. Naghavi, H.R., et al., *The claustrum/insula region integrates conceptually related sounds and pictures*. Neurosci Lett, 2007. **422**(1): p. 77-80.
134. Krimmel, S.R., et al., *Resting state functional connectivity and cognitive task-related activation of the human claustrum*. Neuroimage, 2019. **196**: p. 59-67.
135. Joutsa, J., et al., *Localizing parkinsonism based on focal brain lesions*. Brain, 2018. **141**(8): p. 2445-2456.
136. Arrigo, A., et al., *Claustral structural connectivity and cognitive impairment in drug naive Parkinson's disease*. Brain Imaging Behav, 2019. **13**(4): p. 933-944.
137. Shao, N., J. Yang, and H. Shang, *Voxelwise meta-analysis of gray matter anomalies in Parkinson variant of multiple system atrophy and Parkinson's disease using anatomic likelihood estimation*. Neurosci Lett, 2015. **587**: p. 79-86.
138. Kalaitzakis, M.E., R.K. Pearce, and S.M. Gentleman, *Clinical correlates of pathology in the claustrum in Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies*. Neurosci Lett, 2009. **461**(1): p. 12-5.
139. Braak, H., M. Sastre, and K. Del Tredici, *Development of alpha-synuclein immunoreactive astrocytes in the forebrain parallels stages of intraneuronal pathology in sporadic Parkinson's disease*. Acta Neuropathol, 2007. **114**(3): p. 231-41.
140. Carr, M.W. and M.L. Grey, *Magnetic resonance imaging*. Am J Nurs, 2002. **102**(12): p. 26-33.
141. Plewes, D.B. and W. Kucharczyk, *Physics of MRI: a primer*. J Magn Reson Imaging, 2012. **35**(5): p. 1038-54.
142. Serai, S.D., *Basics of magnetic resonance imaging and quantitative parameters T1, T2, T2*, T1rho and diffusion-weighted imaging*. Pediatr Radiol, 2022. **52**(2): p. 217-227.
143. Wood, M.L. and P.A. Hardy, *Proton relaxation enhancement*. J Magn Reson Imaging, 1993. **3**(1): p. 149-56.
144. Willems, T. and K. Henke, *Imaging human engrams using 7 Tesla magnetic resonance imaging*. Hippocampus, 2021. **31**(12): p. 1257-1270.
145. Vachha, B. and S.Y. Huang, *MRI with ultrahigh field strength and high-performance gradients: challenges and opportunities for clinical neuroimaging at 7 T and beyond*. Eur Radiol Exp, 2021. **5**(1): p. 35.
146. Mattis, S., *Mental status examination for organic mental syndrome in the elderly patients.*, in *Geriatric psychiatry*, K.T. Bellack L., Editor. 1993, New York: Grune & Stratton. p. 77-121.

147. Siemens Healthcare GmbH. Erlangen, Germany.
148. Fahn S and Elton RL (Members of the UPDRS Development Committee), *Unified Parkinson's Disease Rating Scale*. in: Fahn S., Marsden CD, Calne D, Holstein N (eds.): Recent developments in Parkinson's disease. Vol. 2. Macmillan Healthcare Information, Florham Park, NJ, 1987: 153–163.
149. Llebaria, G., et al., *Cut-off score of the Mattis Dementia Rating Scale for screening dementia in Parkinson's disease*. *Mov Disord*, 2008. **23**(11): p. 1546-50.
150. Foss, M.P., et al., *Mattis dementia rating scale (DRS) normative data for the brazilian middle-age and elderly populations*. *Dement Neuropsychol*, 2013. **7**(4): p. 374-379.
151. Schmidt, R., et al., *The Mattis Dementia Rating Scale: normative data from 1,001 healthy volunteers*. *Neurology*, 1994. **44**(5): p. 964-6.
152. Kulisevsky, J. and J. Pagonabarraga, *Cognitive impairment in Parkinson's disease: tools for diagnosis and assessment*. *Mov Disord*, 2009. **24**(8): p. 1103-10.
153. <http://salt.slicer.org/>. *SlicerSALT*. Zugriffsdatum: 15.10.2021.
154. Vicory, J., et al., *SlicerSALT: Shape AnaLysis Toolbox*. *Shape Med Imaging* (2018), 2018. **11167**: p. 65-72.
155. McConell Brain Imaging Centre. 2014 February 04,2014; Available from: <http://www.bic.mni.mcgill.ca/ServicesAtlases/ICBM152NLin2009>. Zugriffsdatum: 15.10.2021.
156. Fonov, V., et al., *Unbiased average age-appropriate atlases for pediatric studies*. *Neuroimage*, 2011. **54**(1): p. 313-27.
157. Fonov, V.S., et al., *Unbiased nonlinear average age-appropriate brain templates from birth to adulthood*. *NeuroImage*, 2009. **47**: p. S102.
158. IBM Corp., *IBM SPSS Statistics for Windows, Version 25.0*. Released 2017: Armonk, NY: IBM Corp.
159. Cohen, J., *A power primer*. *Psychological Bulletin*, 1992. **112**(1): p. 155-159.
160. R Core Team, *R: A Language and Environment for Statistical Computing*. 2020, R Foundation for Statistical Computing: Vienna, Austria.
161. Hayes, A.F., *Introduction to mediation, moderation, and conditional process analysis: A regression-based approach*. Introduction to mediation, moderation, and conditional process analysis: A regression-based approach. 2013, New York, NY, US: Guilford Press. xvii, 507-xvii, 507.
162. Morys, J., et al., *Amyloid deposits and loss of neurones in the claustrum of the aged dog*. *Neuroreport*, 1994. **5**(14): p. 1825-8.
163. Giorgio, A., et al., *Age-related changes in grey and white matter structure throughout adulthood*. *Neuroimage*, 2010. **51**(3): p. 943-51.
164. Sterling, N.W., et al., *Cortical gray and subcortical white matter associations in Parkinson's disease*. *Neurobiol Aging*, 2017. **49**: p. 100-108.
165. Dickstein, D.L., et al., *Changes in the structural complexity of the aged brain*. *Aging Cell*, 2007. **6**(3): p. 275-84.
166. Harada, C.N., M.C. Natelson Love, and K.L. Triebel, *Normal cognitive aging*. *Clin Geriatr Med*, 2013. **29**(4): p. 737-52.
167. Kaasinen, V. and J.O. Rinne, *Functional imaging studies of dopamine system and cognition in normal aging and Parkinson's disease*. *Neurosci Biobehav Rev*, 2002. **26**(7): p. 785-93.
168. Clark, B.C., et al., *The Aging Brain & the Dorsal Basal Ganglia: Implications for Age-Related Limitations of Mobility*. *Adv Geriatr Med Res*, 2019. **1**.
169. Lewis, M.M., et al., *The pattern of gray matter atrophy in Parkinson's disease differs in cortical and subcortical regions*. *J Neurol*, 2016. **263**(1): p. 68-75.
170. Sarasso, E., et al., *Progression of grey and white matter brain damage in Parkinson's disease: a critical review of structural MRI literature*. *J Neurol*, 2020.
171. Zhang, Y., et al., *Cortical gyrification reductions and subcortical atrophy in Parkinson's disease*. *Mov Disord*, 2014. **29**(1): p. 122-6.
172. Ibarretxe-Bilbao, N., et al., *Progression of cortical thinning in early Parkinson's disease*. *Mov Disord*, 2012. **27**(14): p. 1746-53.

173. Ballarini, T., et al., *Regional gray matter changes and age predict individual treatment response in Parkinson's disease*. Neuroimage Clin, 2019. **21**: p. 101636.
174. Fjell, A.M., et al., *One-year brain atrophy evident in healthy aging*. The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience, 2009. **29**(48): p. 15223-15231.
175. National Institute of Health. *The visible human project*. 2009; Available from: http://www.nlm.nih.gov/research/visible/visible_human.html. Zugriffsdatum: 15.10.2021
176. Albishri, A.A., et al., *AM-UNet: automated mini 3D end-to-end U-net based network for brain claustrum segmentation*. Multimed Tools Appl, 2022: p. 1-24.
177. Ronneberger, O., P. Fischer, and T. Brox. *U-Net: Convolutional Networks for Biomedical Image Segmentation*. 2015. Cham: Springer International Publishing.
178. Villar-Piqué, A., T. Lopes da Fonseca, and T.F. Outeiro, *Structure, function and toxicity of alpha-synuclein: the Bermuda triangle in synucleinopathies*. J Neurochem, 2016. **139 Suppl 1**: p. 240-255.
179. Burré, J., M. Sharma, and T.C. Südhof, *Cell Biology and Pathophysiology of α -Synuclein*. Cold Spring Harb Perspect Med, 2018. **8**(3).
180. Calo, L., et al., *Synaptic failure and α -synuclein*. Mov Disord, 2016. **31**(2): p. 169-77.
181. Nemani, V.M., et al., *Increased expression of alpha-synuclein reduces neurotransmitter release by inhibiting synaptic vesicle recluster after endocytosis*. Neuron, 2010. **65**(1): p. 66-79.
182. Garcia-Reitboeck, P., et al., *Endogenous alpha-synuclein influences the number of dopaminergic neurons in mouse substantia nigra*. Exp Neurol, 2013. **248**: p. 541-5.
183. Irwin, D.J., V.M. Lee, and J.Q. Trojanowski, *Parkinson's disease dementia: convergence of α -synuclein, tau and amyloid- β pathologies*. Nat Rev Neurosci, 2013. **14**(9): p. 626-36.
184. Korat, Š., et al., *Alpha-Synuclein PET Tracer Development-An Overview about Current Efforts*. Pharmaceuticals (Basel), 2021. **14**(9).
185. Kamagata, K., et al., *White matter alteration of the cingulum in Parkinson disease with and without dementia: evaluation by diffusion tensor tract-specific analysis*. AJNR Am J Neuroradiol, 2012. **33**(5): p. 890-5.
186. Cavanna, A.E. and M.R. Trimble, *The precuneus: a review of its functional anatomy and behavioural correlates*. Brain, 2006. **129**(Pt 3): p. 564-83.
187. Dušek, P., et al., *Abnormal activity in the precuneus during time perception in Parkinson's disease: an fMRI study*. PLoS One, 2012. **7**(1): p. e29635.
188. Boeve, B.F., A.E. Lang, and I. Litvan, *Corticobasal degeneration and its relationship to progressive supranuclear palsy and frontotemporal dementia*. Ann Neurol, 2003. **54 Suppl 5**: p. S15-9.
189. Gilman, S., et al., *Second consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy*. Neurology, 2008. **71**(9): p. 670-6.
190. Witelson, S.F., H. Beresh, and D.L. Kigar, *Intelligence and brain size in 100 postmortem brains: sex, lateralization and age factors*. Brain, 2006. **129**(Pt 2): p. 386-98.
191. Available from: <https://de.wikipedia.org/wiki/Basalganglien#/media/Datei:Basalganglien.png>. Zugriffsdatum: 15.10.2021.
192. Surmeier, D.J., J.A. Obeso, and G.M. Halliday, *Selective neuronal vulnerability in Parkinson disease*. Nat Rev Neurosci, 2017. **18**(2): p. 101-113.
193. neuromobil. *Unified Parkinson Disease Rating Scale (UPDRS)*. Available from: <https://www.neuromobil.ch/media/doc/updrs.pdf>. Zugriffsdatum: 15.10.2021.

8. Supplements

Die Basalganglienschleife

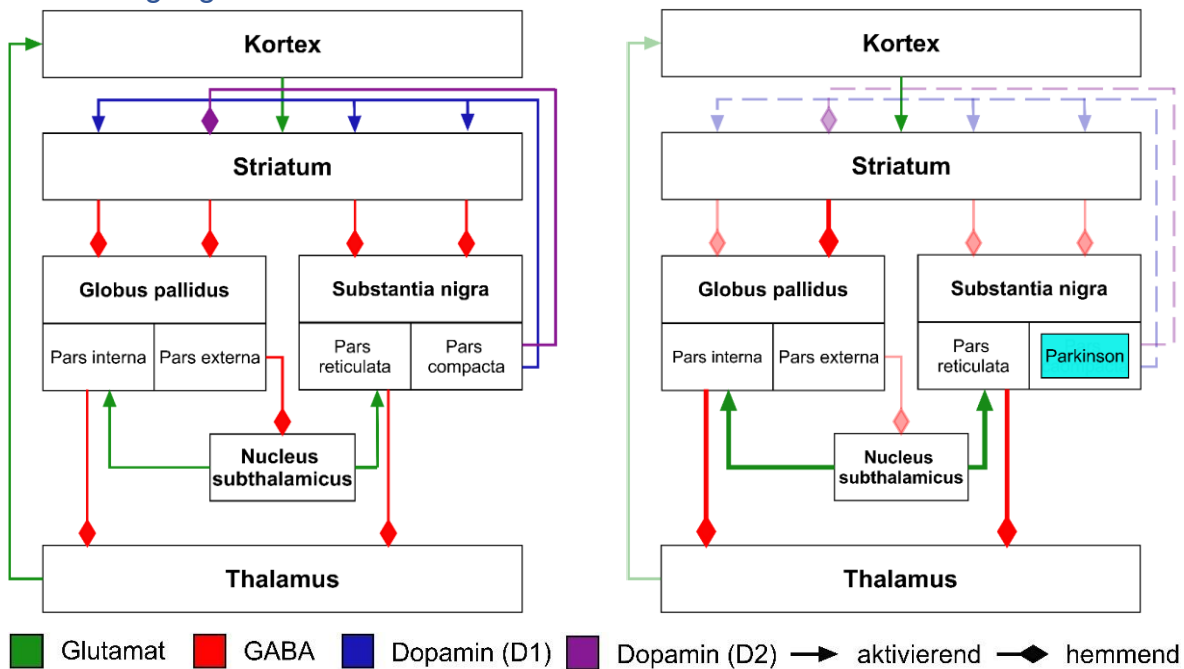


Abb. 14: Darstellung der Basalganglienschleife in physiologischem Zustand (links) und bei Parkinsonpatienten (rechts). Dargestellt ist der kortiko-striato-thalamo-kortikale Regelkreis (Basalganglienschleife) mit den aktivierenden und inhibierenden Einflüssen der Transmitter Glutamat, γ -Aminobuttersäure (GABA) Dopamin (D1) und (D2). Bei Parkinsonpatienten liegt ein Untergang der dopaminergen Neurone in der Substantia nigra pars compacta vor mit einem resultierendem Dopaminmangel. Es entsteht das klinische Erscheinungsbild einer hypokinetischen Bewegungsstörung. Angelehnt an: <https://de.wikipedia.org/wiki/Basalganglien#/media/Datei:Basalganglien.png> [191].

Die motorische Schleife des kortiko-striato-thalamo-kortikalen Regelkreises beinhaltet verschiedene Verschaltungswege, von denen drei einen besonderen Stellenwert in der Beschreibung von Bewegungsstörungen wie IPS aufweisen. In einem physiologischen Zustand stehen die Verschaltungswege in einem Gleichgewicht. Die Verschaltungswege üben über die Ausschüttung der oben genannten Transmitter einen Einfluss auf die Änderung der intrinsischen Aktivität aus und fördern oder hemmen dadurch die Entstehung von Bewegungen [17, 192]. In der Abb. 14 ist der motorische kortiko-striato-thalamo-kortikale Regelkreis mit den Verschaltungswegen, inhibierenden und aktivierenden Einflüssen, funktionell beteiligten anatomischen Strukturen sowie der vorkommenden Transmitter dargestellt. Striatonigrale Neurone projizieren zur *Substantia nigra pars reticulata* (SNpr) und zum *Globus pallidus, pars interna* (GPpi) und exprimieren D1-Rezeptoren [17, 192]. Striatopallidale Neurone projizieren zum *Globus pallidus, pars externa* (GPpe) und exprimieren D2-Rezeptoren [17, 192].

Der direkte Weg führt über eine Aktivierung des Striatums durch den Kortex zu einer Hemmung des SNpr und des GPpi durch den Transmitter GABA. Bei alleinigem Vorliegen der intrinsischen Aktivität hemmen diese beiden Strukturen den motorischen Teil des Thalamus. Die Aktivierung des Striatums bewirkt nun eine Hemmung des inhibitorischen Einflusses durch die SNpr und den GPpi, sodass der motorische Teil des Thalamus nicht mehr gehemmt wird. Durch den direkten Weg kommt es somit zu einer Förderung der Entstehung von Bewegungen [17, 19, 20]. Der indirekte Weg schließt den GPpe ein und den *Nucleus subthalamicus* (NST). Bei der Aktivierung des Striatums kommt es ebenfalls

zu einer Disinhibition. Hierbei wird der inhibitorische Einfluss des GPpe auf den NST gehemmt. Dadurch ist der NST nicht mehr gehemmt und aktiviert zum einen die SNpr und zum anderen den GPpi. Diese hemmen daraufhin den motorischen Thalamus zusätzlich. Der indirekte Weg führt somit zu einer Inhibition der Bewegungsinitiierung [17, 19, 20]. Darüber hinaus gibt es den internen Weg, welcher über die *Substantia nigra pars compacta* (SNpc) reguliert wird. Die SNpc schüttet den Transmitter Dopamin D1 (exzitatorisch) und Dopamin D2 (inhibitorisch) aus, welcher dann im Striatum an die entsprechenden Rezeptoren binden kann. D1 wirkt im Striatum aktivierend auf den direkten Weg und fördert somit die Entstehung von Bewegungen. Darüber hinaus erfolgt eine negative Rückkopplung, indem das Striatum nach der Aktivierung durch Dopamin D1 hemmend auf die SNpc wirkt. Eine Hemmung des indirekten Weges ausgehend vom Striatum und somit ebenfalls eine Initiierung der Bewegung wird durch Dopamin D2 erreicht. Der interne Weg fördert somit durch den Transmitter Dopamin ebenfalls die Entstehung von Bewegungen [20].

Übersicht über Daten in der Promotionsarbeit

Tabelle 15: Übersicht über die Daten der Promotionsarbeit. Das Alter wird in Jahren dargestellt, das claustrale Volumen in mm³.

	KE	Geschlecht	Alter	DODM	Claustrum- volumen rechts	Claustrum- volumen links	UPDRS III	MDRS
1	GP	m	68,50	(-)	82,02	23,61	5	142
2	GP	m	67,17	(-)	88,39	112,49	17	143
3	GP	f	61,67	(-)	104,60	69,72	4	142
4	GP	f	70,00	(-)	108,72	72,30	7	138
5	GP	f	79,92	(-)	119,51	118,13	6	139
6	GP	m	45,50	(-)	131,82	61,71	9	137
7	GP	m	58,58	(-)	151,09	254,45	1	144
8	GP	m	36,33	(-)	186,44	116,44	(-)	(-)
9	GP	m	62,33	(-)	189,55	148,74	(-)	144
10	GP	m	59,25	(-)	251,06	283,85	3	140
11	GP	f	51,33	(-)	276,67	264,22	0	143
12	GP	m	51,25	(-)	337,46	256,10	4	144
13	GP	f	59,83	(-)	339,20	285,82	3	136
14	GP	f	26,58	(-)	366,60	283,77	4	143
15	GP	m	36,50	(-)	419,62	242,60	(-)	(-)
16	GP	f	29,58	(-)	519,99	431,35	2	144
17	IPS	f	77,08	83	32,04	11,15	48	136
18	IPS	m	76,17	45	48,75	24,13	32	139
19	IPS	m	71,58	111	74,18	31,88	28	134
20	IPS	m	56,50	66	91,70	72,27	43	144
21	IPS	f	74,42	54	124,06	82,10	12	(-)
22	IPS	m	48,50	88	133,86	112,42	40	142
23	IPS	m	55,92	45	137,13	90,42	18	134
24	IPS	f	61,83	10	160,96	55,51	24	137
25	IPS	m	35,58	42	166,83	72,20	20	143

26	IPS	f	62,25	78	175,43	148,37	21	141
27	IPS	m	36,92	88	184,27	82,94	14	142
28	IPS	f	60,92	69	194,42	114,60	18	135
29	IPS	m	55,08	80	238,09	289,78	11	138
30	IPS	m	68,75	67	242,17	248,97	19	140
31	IPS	m	61,00	42	251,04	200,35	19	141
32	IPS	m	50,25	87	255,93	130,78	44	144
33	IPS	m	56,83	46	259,17	206,74	31	139
34	IPS	f	76,92	126	266,99	226,53	27	140
35	IPS	f	43,33	41	271,02	183,26	15	142
36	IPS	m	37,92	78	276,11	161,59	30	142
37	IPS	m	45,75	68	276,18	185,00	20	144
38	IPS	m	35,17	19	292,11	246,61	13	139
39	IPS	m	50,92	99	301,55	112,12	34	(-)
40	IPS	f	44,50	53	301,88	222,64	21	126
41	IPS	m	42,17	46	302,74	316,22	21	144
42	IPS	m	65,25	57	314,10	211,49	27	137
43	IPS	m	43,67	27	320,85	393,54	13	143
44	IPS	m	63,75	32	332,08	298,03	26	129
45	IPS	m	44,83	43	369,89	254,14	28	141
46	IPS	m	38,92	105	404,68	232,36	41	131
47	IPS	f	45,08	88	446,58	368,68	20	142
48	PSP	m	81,25	24	35,68	80,25	46	129
49	PSP	m	64,67	60	75,25	34,61	45	125
50	PSP	m	70,42	63	79,16	43,19	27	137
51	PSP	m	63,00	34	102,78	62,50	38	133
52	PSP	m	70,08	54	106,70	126,67	(-)	140
53	PSP	f	71,83	73	129,11	113,39	44	134
54	PSP	m	65,50	75	130,99	197,15	34	137
55	PSP	m	73,58	52	136,84	71,96	23	142
56	PSP	m	69,75	118	142,86	11,76	43	139
57	PSP	f	64,42	49	148,54	178,75	42	128
58	PSP	m	72,33	57	152,16	37,08	46	141
59	PSP	m	69,42	20	190,16	112,80	30	133
60	PSP	m	66,08	33	243,29	86,05	(-)	125
61	PSP	f	68,33	26	263,00	162,65	24	138
62	PSP	f	71,83	55	267,97	173,93	54	138
63	PSP	m	71,75	17	372,40	217,98	34	133
64	CBS	m	70,92	35	20,20	26,95	37	112
65	CBS	m	60,83	19	43,80	26,71	39	133
66	CBS	f	77,08	31	47,43	42,61	14	134
67	CBS	f	73,83	23	58,38	54,46	28	128
68	CBS	f	75,33	33	91,17	62,94	45	(-)
69	CBS	f	67,83	32	119,09	63,19	42	142
70	CBS	f	56,67	15	121,08	99,19	29	127
71	CBS	f	64,17	54	125,38	105,90	52	130
72	CBS	f	74,17	31	141,04	109,77	35	129

73	CBS	m	58,00	34	174,70	183,02	17	130
74	CBS	f	63,00	19	209,45	190,52	58	131
75	CBS	m	67,42	21	218,49	168,17	31	144
76	CBS	f	65,50	33	229,20	62,38	26	130
77	CBS	f	66,83	21	230,59	145,90	18	140
78	CBS	f	73,17	21	240,94	131,82	52	133
79	CBS	m	64,67	59	254,02	265,48	38	129
80	CBS	f	71,92	32	256,47	88,52	35	(-)
81	CBS	f	50,67	47	289,66	285,52	45	141
82	MSA-P	m	72,50	13	77,65	67,17	30	130
83	MSA-P	f	70,83	21	78,93	89,26	32	144
84	MSA-P	m	77,17	91	82,95	62,08	30	139
85	MSA-P	m	60,67	112	91,45	84,90	59	132
86	MSA-P	f	68,33	74	94,16	127,49	56	137
87	MSA-P	m	69,17	68	100,11	100,80	56	134
88	MSA-P	m	63,75	56	115,20	173,78	52	138
89	MSA-P	m	57,92	69	119,11	79,46	48	143
90	MSA-P	m	58,67	58	120,09	105,20	63	138
91	MSA-P	m	59,58	40	132,51	73,22	49	140
92	MSA	m	52,50	28	183,00	116,86	17	(-)
93	MSA-P	f	51,25	25	195,15	126,85	36	140
94	MSA-P	m	66,58	34	212,69	138,19	32	144
95	MSA-P	m	49,83	55	225,91	51,19	55	144
96	MSA-P	f	65,08	58	282,85	231,24	46	140
97	MSA-P	m	63,25	60	341,54	225,22	47	143

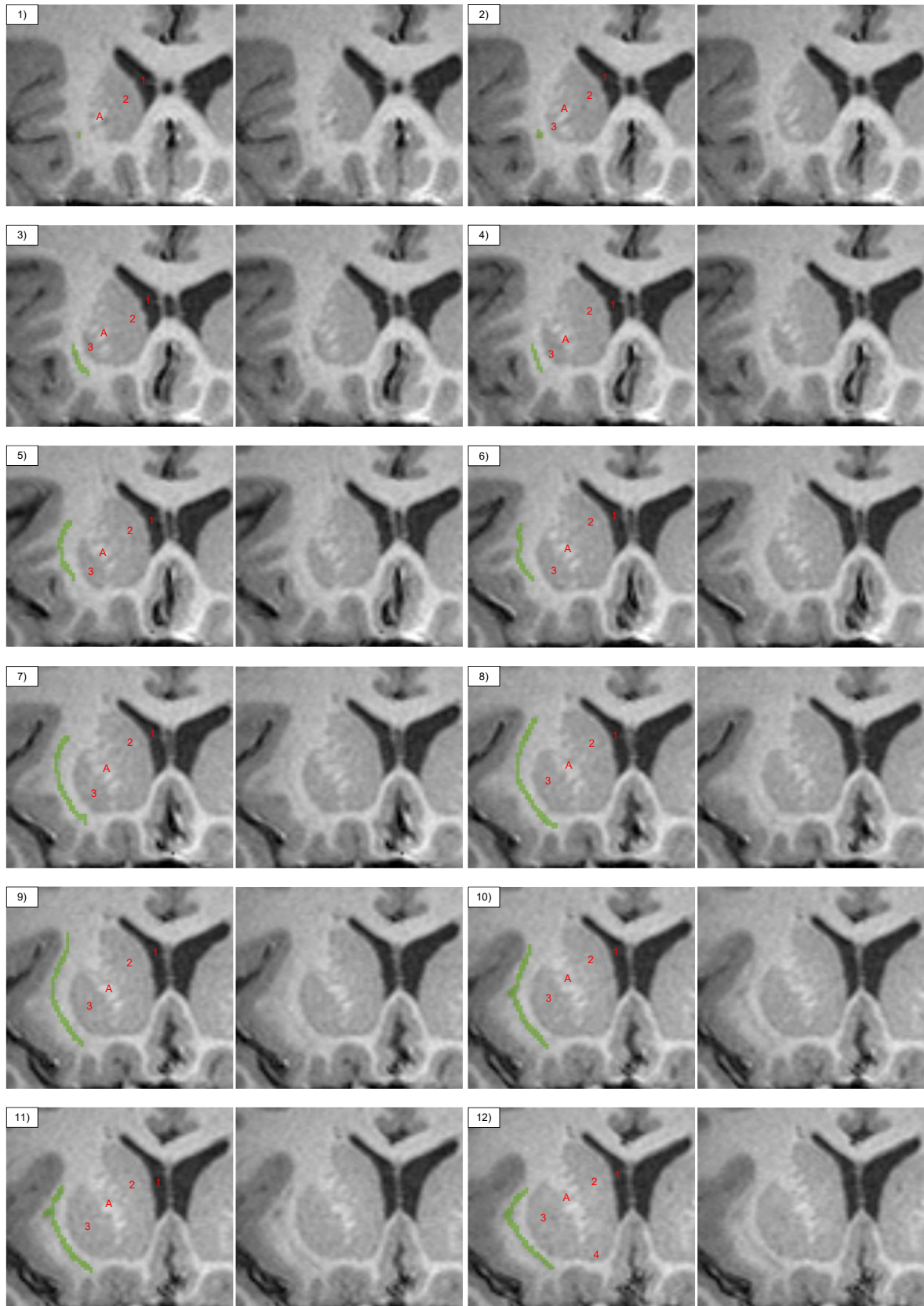
KE = Krankheitsentität, GP = Gesunde Probanden, IPS = idiopathisches Parkinson Syndrom, MSA = Multisystematrophie, MSA-P = Multisystematrophie vom Typ Parkinson, PSP = Progressive supranukleäre Blickparese, CBS= Kortikobasales Syndrom. DODM = *duration of disease in month* (Dauer der Erkrankung in Monaten), UPDRS III = *motor subscore (part III) of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale*, MDRS = *Mattis Dementia Rating Scale*, (-) = nicht verfügbar, m = männlich, f = weiblich.

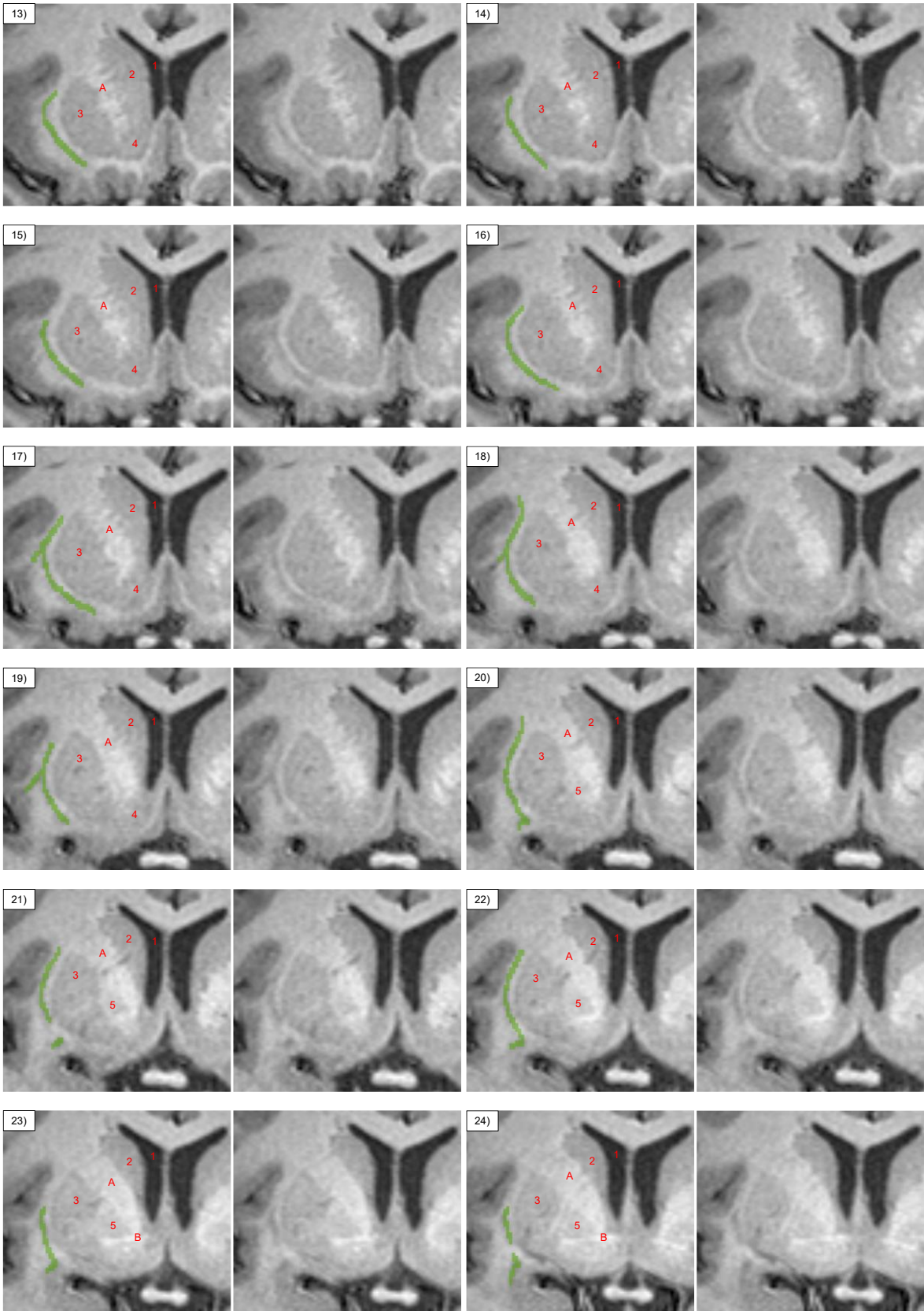
Analysierte Formeln des linearen Modells

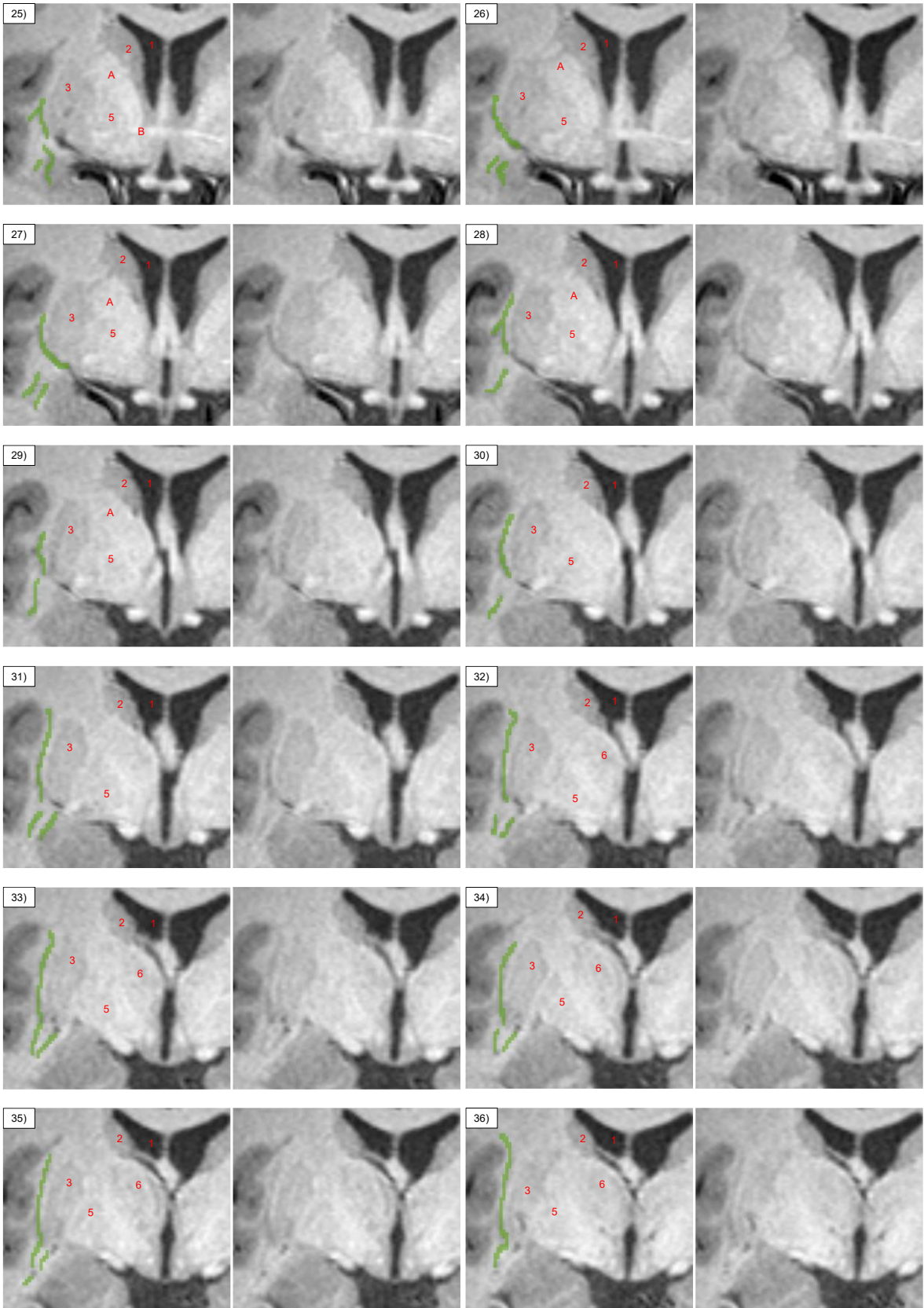
1. $Im = Vol_Cla \sim KE + Alter$
2. $Im = Vol_Cla \sim KE + Alter + Geschlecht$
3. $Im = Vol_Cla \sim KE + Alter + (KE * Alter)$
4. $Im = Vol_Cla \sim KE + Alter + (KE * Alter) + Geschlecht$
5. $Imer = Vol_Cla \sim KE + Alter + Geschlecht$
6. $Imer = Vol_Cla \sim KE + Alter + (KE * Alter) + Geschlecht$

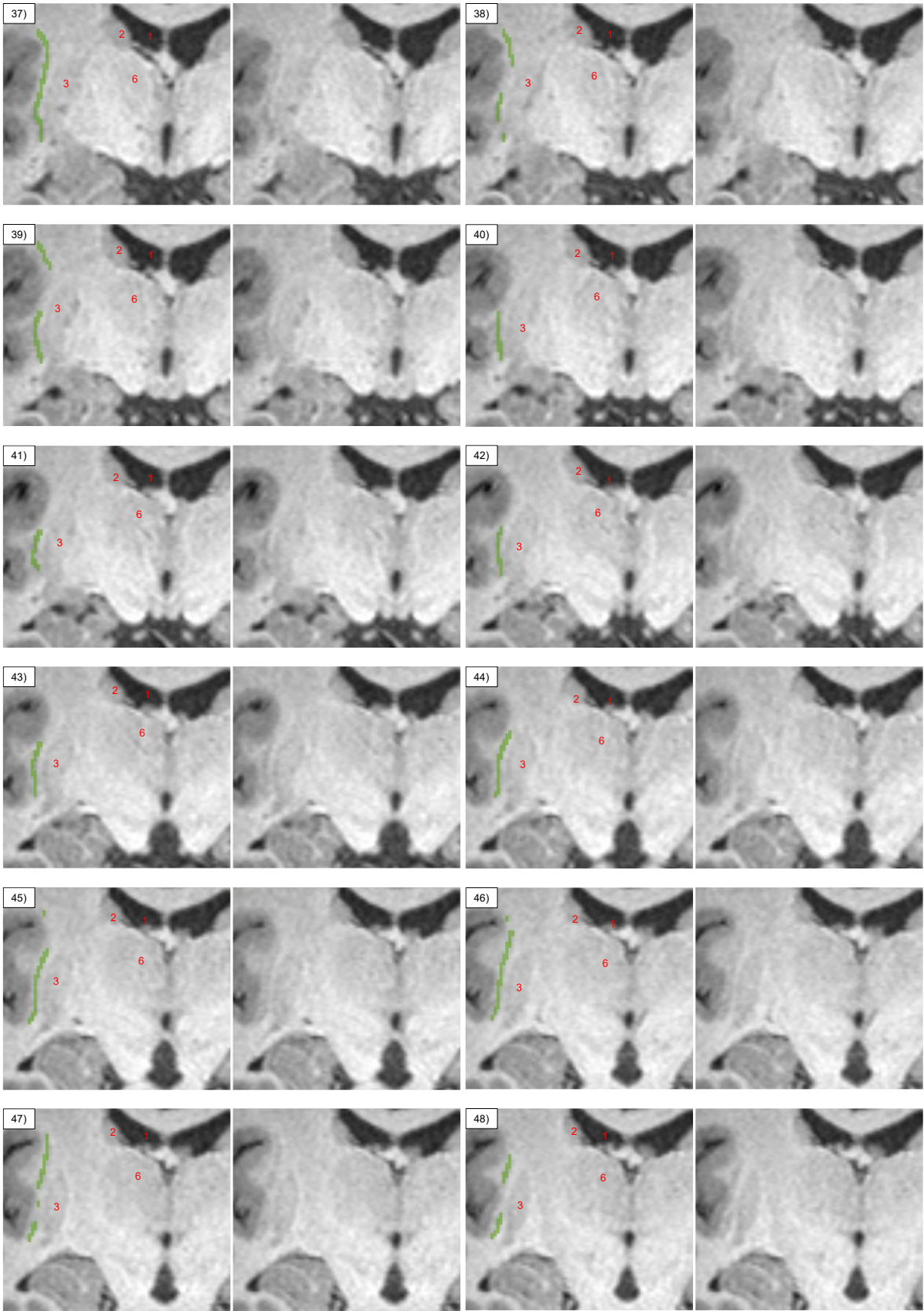
Im = lineares Modell, Imer = Modell mit linearen gemischten Effekten; Vol_Cla = Volumen des Claustrums für die jeweilige Seite in mm³, KE = Krankheitsentität, Alter (in Jahren), (KE * Alter) = Interaktion zwischen dem Alter und der Krankheitsentität [160].

Beispielhafte Segmentierung des rechten Claustrums









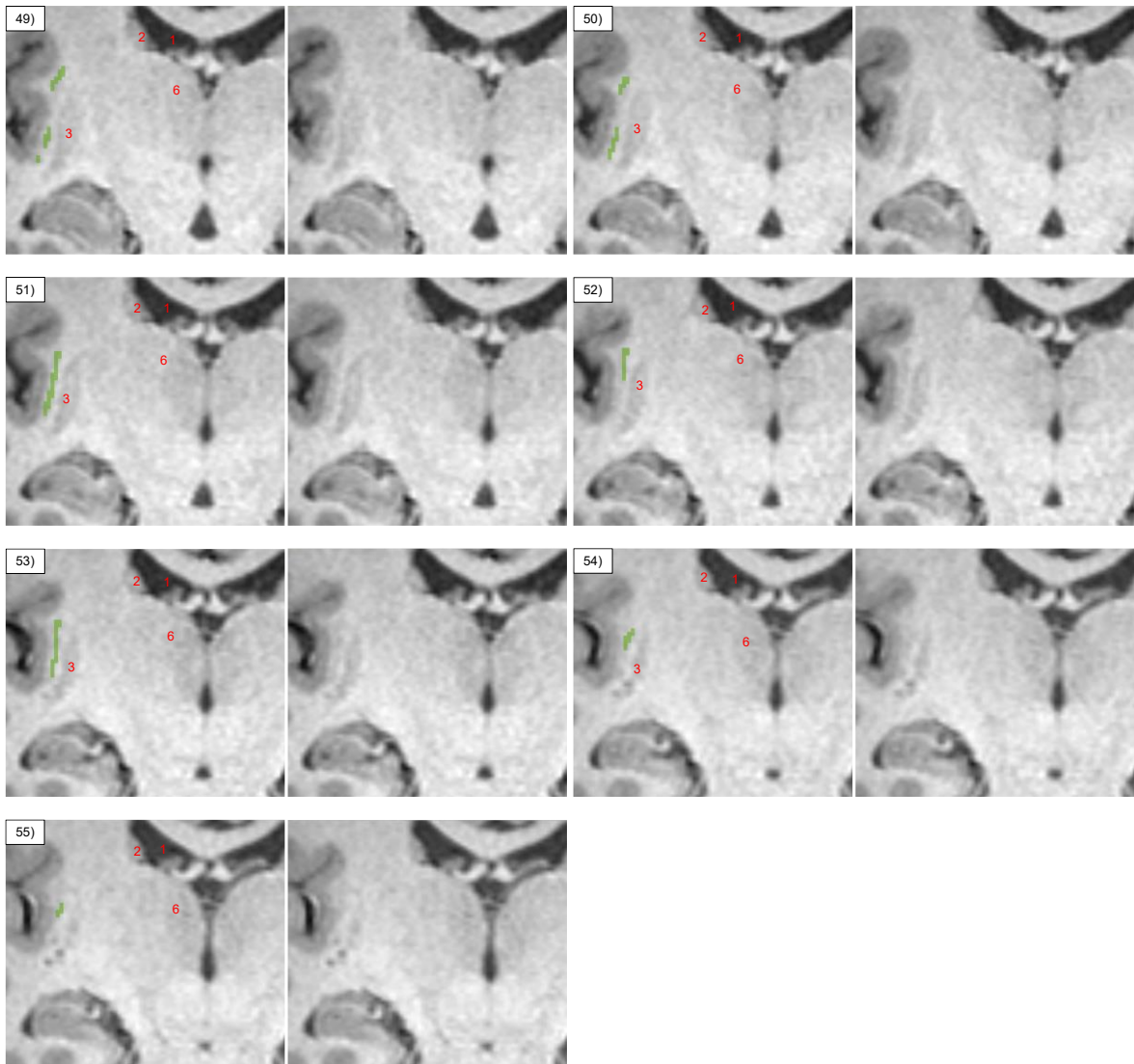
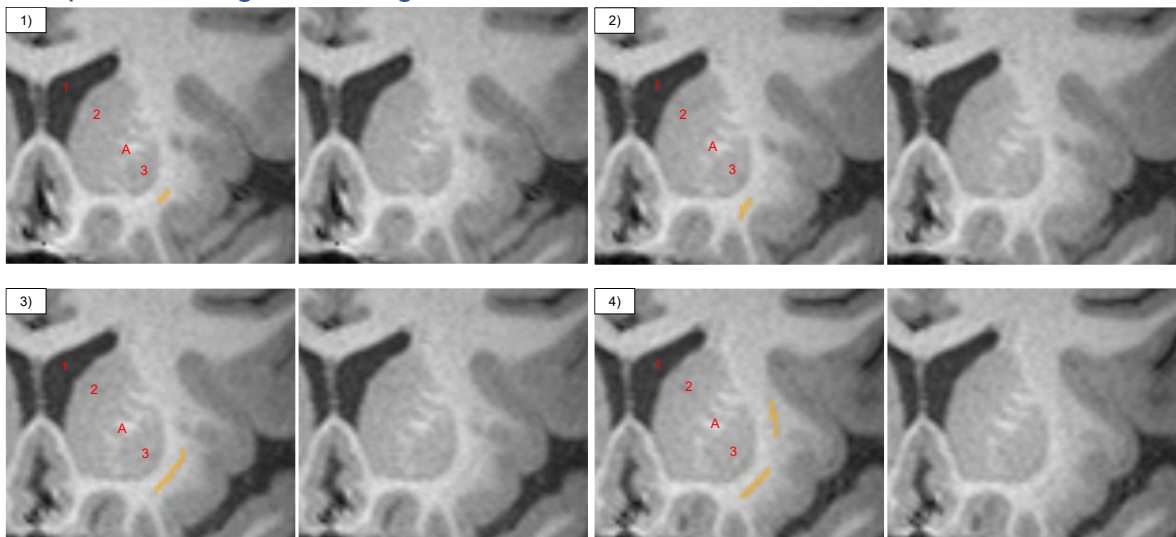
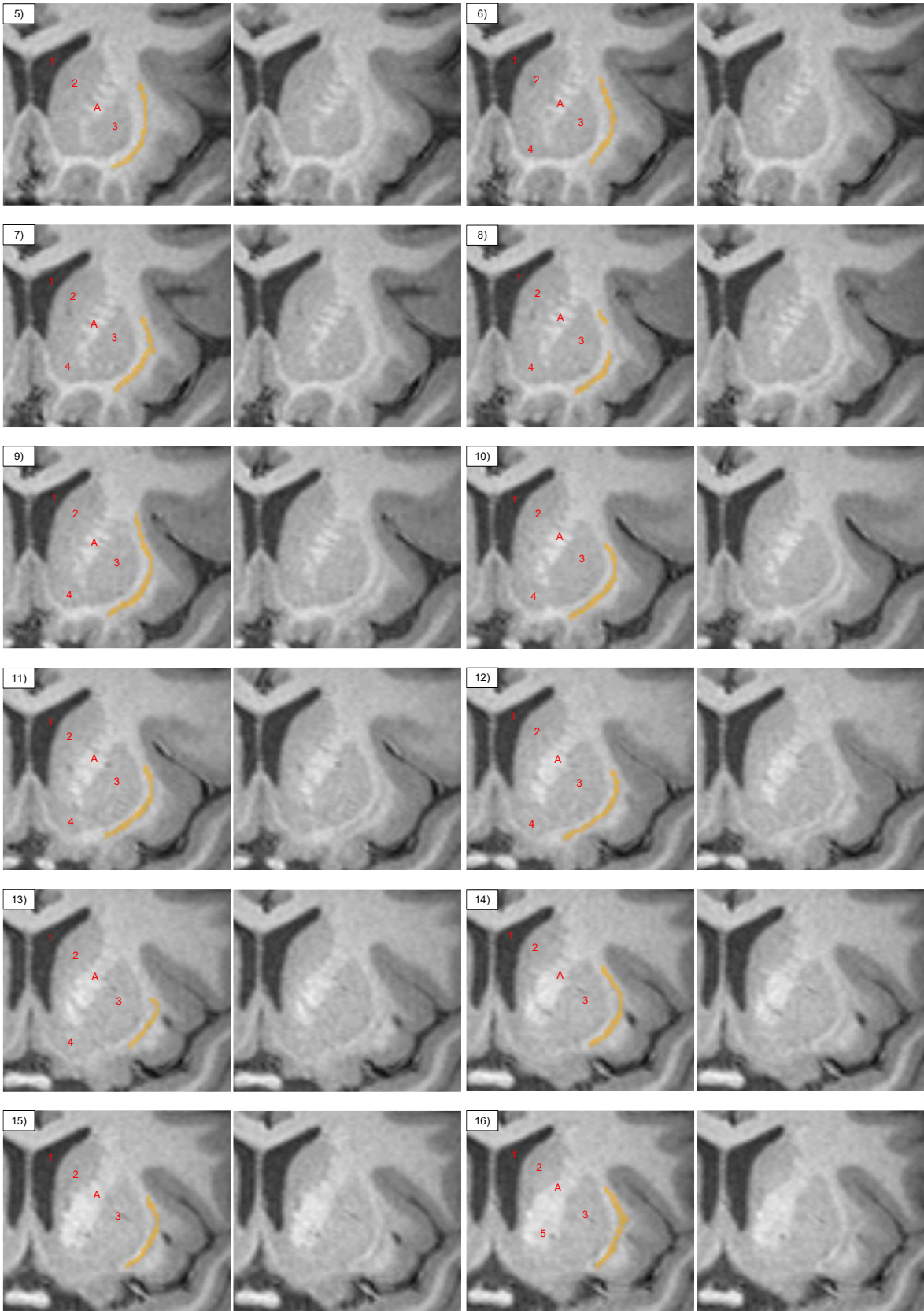
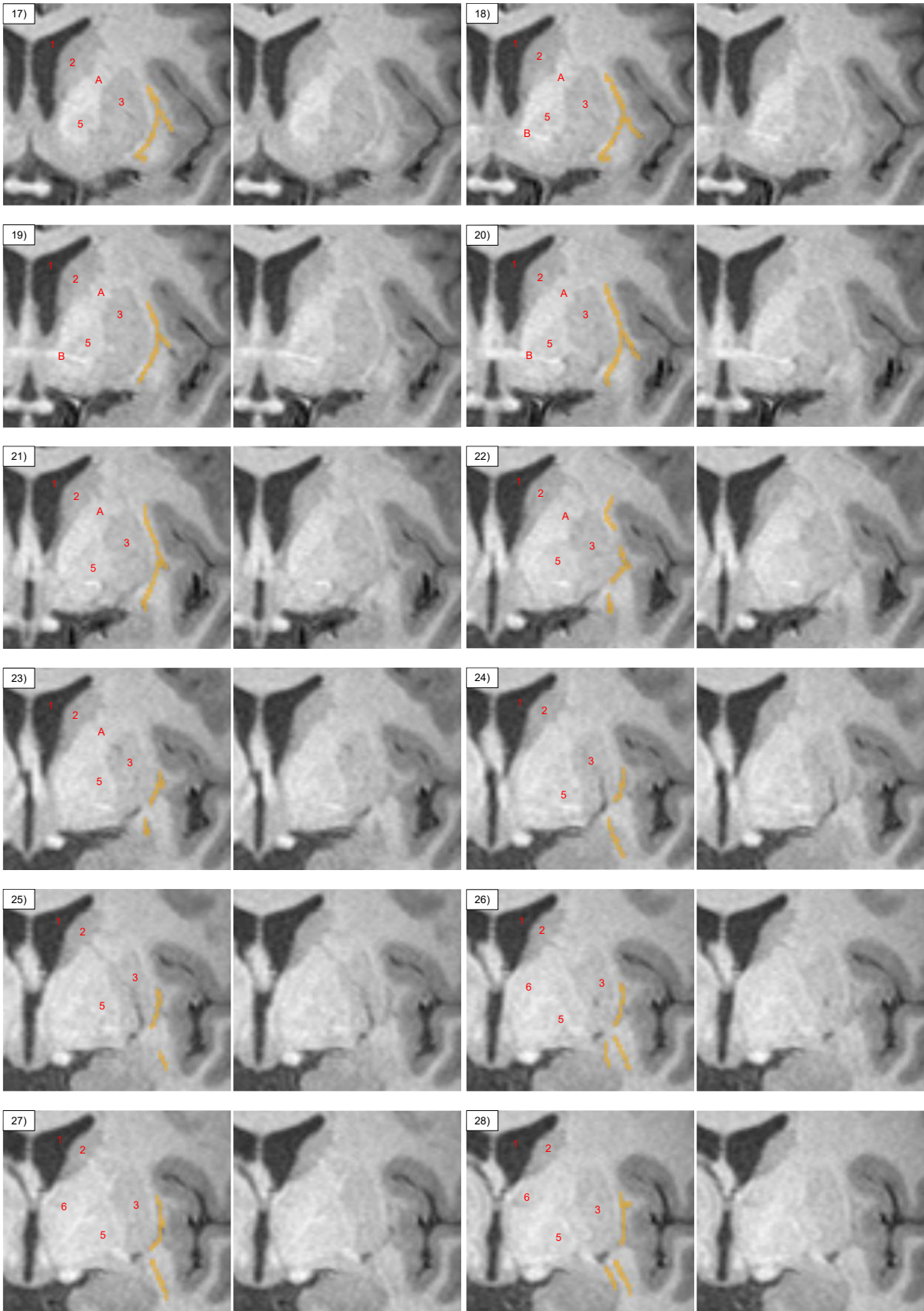


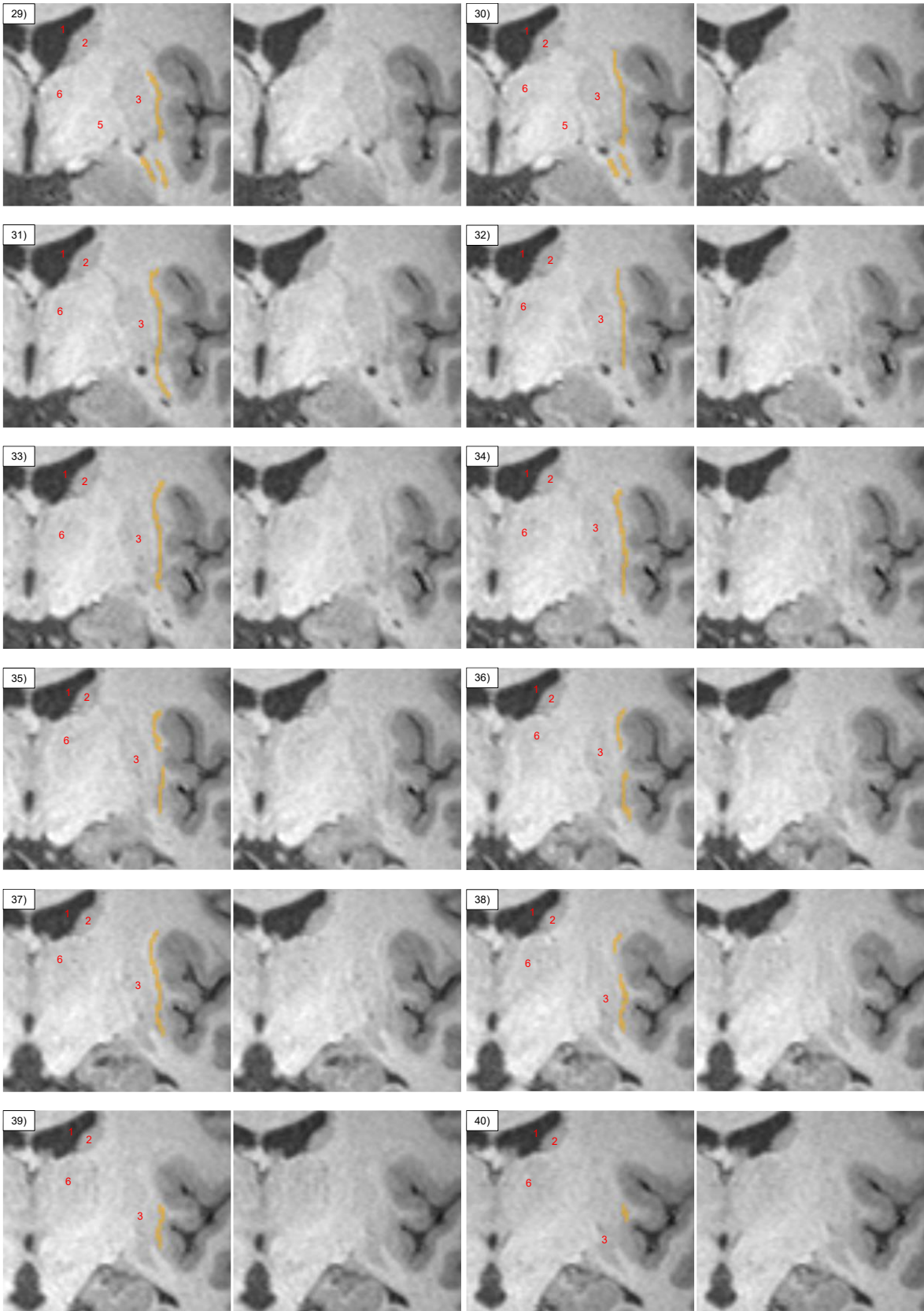
Abb. 15: Bildergalerie der Segmentierung des rechten Claustrums anhand von Bildmaterialien eines GP aus der vorliegenden Promotionsarbeit. Bild 1) bis 55) in ventro-rostraler Reihenfolge dargestellt. 1 = *Ventriculus lateralis*, 2 = *Nucleus caudatus*, 3 = *Putamen*, 4 = *Nucleus accumbens*, 5 = *Globus pallidus*, 6 = *Nuclei thalami*, A = *Capsula interna*, B = *Comissura anterior*.

Beispielhafte Segmentierung des linken Claustrums









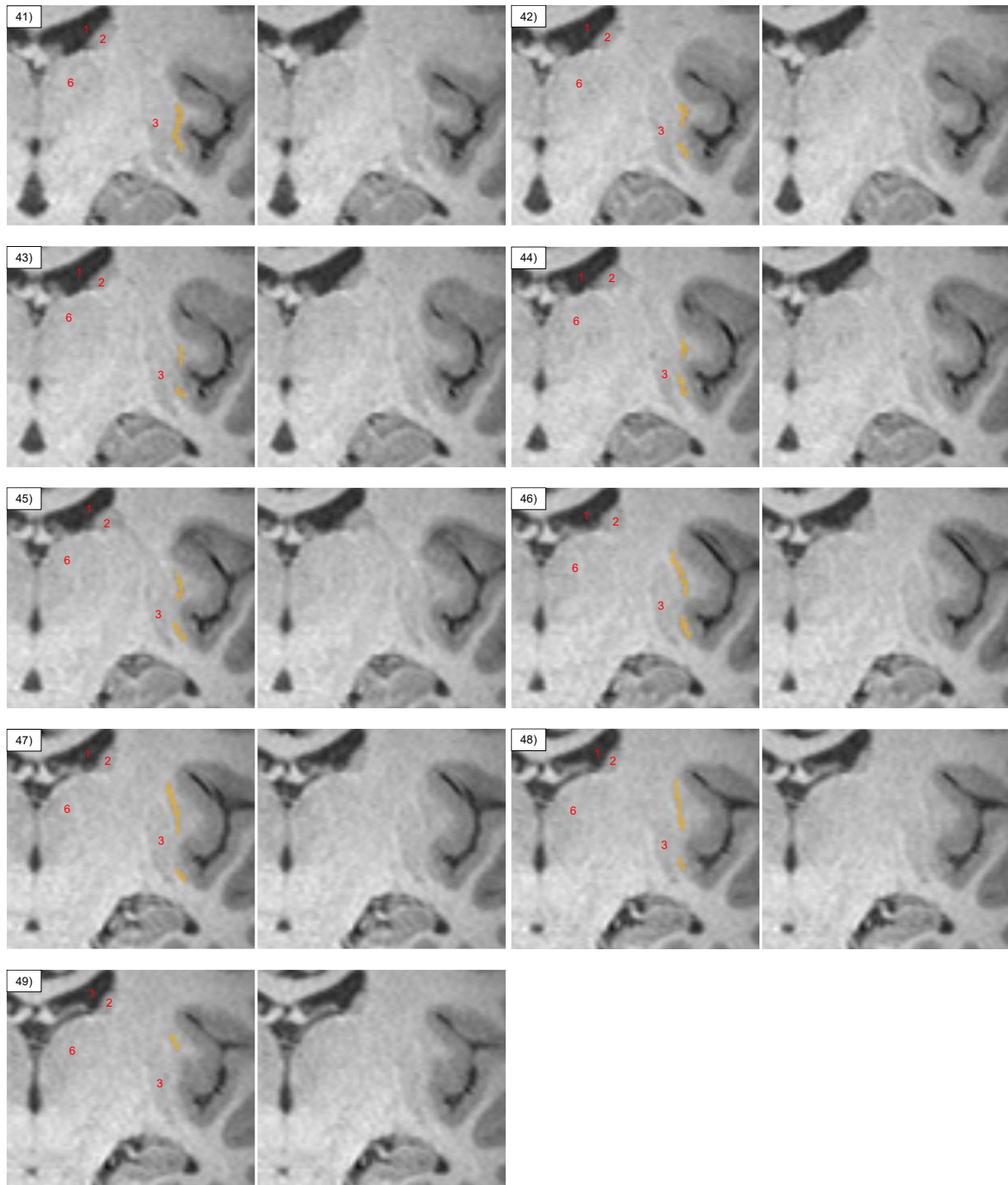


Abb. 16: Bildergalerie der Segmentierung des linken Claustrums anhand von Bildmaterialien eines GP aus der vorliegenden Promotionsarbeit. Bild 1) bis 49) in ventro-rostraler Reihenfolge dargestellt. 1 = *Ventriculus lateralis*, 2 = *Nucleus caudatus*, 3 = Putamen, 4 = *Nucleus accumbens*, 5 = *Globus pallidus*, 6 = *Nuclei thalami*, A = *Capsula interna*, B = *Comissura anterior*.

UPDRS III [74, 193]

Sprache	
0	Keine Sprachprobleme
1	Verlust von Modulation, Diktion oder Lautstärke, alle Wörter sind aber noch leicht zu verstehen
2	Verlust von Modulation, Diktion oder Lautstärke mit einigen unklaren Wörtern, aber insgesamt leicht verständlichen Sätzen.
3	Sprache ist schwer zu verstehen, da einige, jedoch nicht die meisten Sätze schlecht zu verstehen sind
4	Der Großteil des Gesprochenen ist schwer zu verstehen oder unverständlich

Gesichtsausdruck	
0	Normaler Gesichtsausdruck.
1	Minimaler maskenhafter Gesichtsausdruck, dass sich nur durch die reduzierte Frequenz des Augenblinzeln manifestiert.
2	Zusätzlich zu der reduzierten Frequenz des Augenblinzeln zeigt sich ein maskenhafter Gesichtsausdruck auch im unteren Teil des Gesichts mit spärlichen Bewegungen im Mundbereich, wie etwa weniger spontanes Lächeln. Der Mund steht jedoch nicht offen.
3	Maskenhafter Gesichtsausdruck mit zeitweise geöffnetem Mund, wenn nicht gesprochen wird.
4	Maskenhafter Gesichtsausdruck mit überwiegend geöffnetem Mund, wenn nicht gesprochen wird.

Ruhetremor	
Beurteilung und Punktegabe jeweils von Gesicht, rechter Hand, linker Hand, rechter Fuß, linker Fuß.	
0	Keine.
1	Leicht und selten vorhanden.
2	Geringe Amplitude persistierend; oder mäßige Amplitude, aber nur intermittierend auftretend.
3	Mäßige Amplitude, die meiste Zeit vorhanden.
4	Ausgeprägte Amplitude, die meiste Zeit vorhanden.

Aktions- oder Haltetremor der Hände	
Beurteilung und Punktevergabe jeweils der rechten und der linken Hand.	
0	Fehlt.
1	Leicht; bei Bewegungen vorhanden.
2	Mäßige Amplitude, bei Bewegungen vorhanden.
3	Mäßige Amplitude, bei Beibehalten der Haltung und bei Bewegung vorhanden.
4	Ausgeprägte Amplitude; beim Essen störend.

Rigidität (Geprüft bei passiver Bewegung der großen Gelenke am sitzenden Patienten. Zahnradphänomen kann ignoriert werden).	
Beurteilung und Punktevergabe jeweils für den Nacken, der rechten oberen Extremität, der linken oberen Extremität, der rechten unteren Extremität, der linken unteren Extremität.	
0	Fehlt.
1	Leicht oder nur erkennbar bei Aktivierung durch spiegelbildliche oder andere Bewegungen.
2	Leicht bis mäßig.
3	Ausgeprägt, jedoch voller Bewegungsumfang bleibt erreicht.
4	Stark; Schwierigkeit beim Ausführen aller Bewegungen.

Fingerklopfen (Patient berührt in rascher Reihenfolge und bei größtmöglicher Amplitude und mit jeder Hand gesondert den Daumen mit dem Zeigefinger).	
Beurteilung und Punktevergabe jeweils für die rechte und die linke Seite.	
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).	
Beurteilung und Punktevergabe jeweils für die rechte und die linke Seite.	
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).	
Beurteilung und Punktevergabe jeweils für die Rechte und die linke Seite.	
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.

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 geradelehnten 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.

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.

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

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.
2	Fehlen einer Haltungsreaktion; würde fallen, wenn er nicht vom Untersucher aufgefangen würde.
3	Sehr instabil; neigt dazu, spontan das Gleichgewicht zu verlieren.
4	Kann nicht ohne Unterstützung stehen.

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.

Danksagung

Ein besonderer Dank gilt meinem Erstbetreuer Herr Univ.-Prof. Dr. med. Schnitzler und meiner Zweitbetreuerin Frau Univ.-Prof. Dr. med. Dr. rer. pol. Caspers für die hervorragende Betreuung während der gesamten Promotionszeit, vor allem auch in der Zeit der Corona-Pandemie.

Des Weiteren möchte ich mich bei Frau Dr. med. Moldovan, Herrn Dinkelbach, Dr. Ferrea und Prof. Dr. med. Südmeyer für die Aufnahme und Erfassung der Daten der Studie in den Jahren 2007-2012 bedanken.

Von Herzen möchte ich mich bei PD Dr. med. Christian Hartmann und bei Frau Kannenberg bedanken, welche mich jederzeit unterstützt, ermutigt und konstruktive Denkanstöße für das Promotionsvorhaben zur Verfügung gestellt haben.

Für die bedingungslose Unterstützung über die Gesamtdauer meines Studiums spreche ich meiner Familie und meinen Freunden besonderen Dank aus. Hervorheben möchte ich vor allem meine Eltern Karin und Michael, sowie meinen Bruder Martin.