

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

**Strukturelle MRT-Marker zur Differenzierung
zwischen Parkinsonkrankheit und
Multisystematrophie: Vergleich manueller und
automatisierter Messverfahren**

Dissertation

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

Vorgelegt von

Maren Madita Loffeld

2026

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

Gez.:

Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

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

Zweitgutachter: PD Dr. med. Christian Rubbert

Für meine Schwester Dara:

Meine größte Unterstützerin und schärfste Kritikerin. Weil du mich jeden Tag ermutigt hast, über mich hinaus zu wachsen und meine Träume zu verwirklichen.

Hinweise zur Erstellung der Dissertation

Genderklausel

Zur Vereinfachung der Lesbarkeit wird in dieser Dissertation das generische Maskulinum verwendet. Die Aussage impliziert keine Wertung und schließt alle Geschlechter gleichermaßen ein.

Hinweise zur Nutzung von KI-Tools

Zur Unterstützung bei der Formatierung und sprachlichen Überarbeitung wurden die KI-gestützten Tools ChatGPT und DeepL für die Erstellung dieser Dissertation eingesetzt. Gemäß wissenschaftlichen Methoden werden der Inhalt, die Datenerhebung sowie sämtliche Analysen und Schlussfolgerungen ausschließlich durch den Autor selbst vorgenommen.

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

Posterpräsentation International Parkinson and Movement Disorder Society (MDS) 2023 - "Evaluation of structural Brain Stem Measurements for the Differential Diagnosis of MSA and IPD". **Maren Madita Loffeld**¹, Silja Kannenberg¹, Ann Carolin Hausmann¹, Christian Johannes Hartmann^{1,2}, Julian Caspers³, Christian Rubbert³, Alfons Schnitzler^{1,2}

Zusammenfassung

Die differenzialdiagnostische Abgrenzung zwischen der Parkinsonkrankheit (PK) und der Multisystematrophie (MSA) stellt in der klinischen Praxis eine besondere Herausforderung dar, insbesondere in frühen Krankheitsstadien. Ziel dieser Arbeit war die Identifikation struktureller Marker, die eine Unterscheidung beider Erkrankungen ermöglichen. Zu diesem Zweck wurden sowohl manuelle als auch automatisierte morphometrische Messverfahren zur Bewertung krankheitsspezifischer Atrophiemuster eingesetzt. Die Untersuchung basierte auf einer Sammlung von MRT-Aufnahmen von Patienten des Universitätsklinikums Düsseldorf, bei denen eine klinisch gesicherte Diagnose von MSA bzw. PK gestellt wurde. Die manuellen Messungen fokussierten sich auf drei signifikant betroffene Hirnregionen: das Mittelhirn, den Pons und den Nucleus caudatus. Diese Regionen sind für beide Erkrankungen in unterschiedlichem Ausmaß von Atrophie betroffen, weshalb sie als potenzielle Marker für die Differenzierung herangezogen wurden. Die Messdaten wurden einer statistischen Auswertung unterzogen und zwischen den beiden Patientengruppen verglichen, um signifikante strukturelle Unterschiede zu identifizieren. Im Rahmen der Untersuchung wurde ergänzend zu den manuellen Verfahren eine automatisierte Atrophiebewertung mit dem Programm *veganbager* durchgeführt. Im Rahmen der Untersuchung wurden von der Software generierte 3D-Atrophiekarten verwendet, auf deren Grundlage innerhalb der Arbeitsgruppe zwei Visual Rating Scales (VRS) zur Beurteilung von Atrophiemustern im Striatum und Cerebellum entwickelt wurden. Ziel war es, zu prüfen, ob die automatisierten Auswertungen mit den visuellen Eindrücken der Untersucher übereinstimmen und eine differenzierte Beurteilung ermöglichen. Insbesondere der Pons wies eine signifikant stärkere Atrophie bei MSA-Patienten auf, während beim Mittelhirn und beim Nucleus caudatus weniger ausgeprägte Unterschiede beobachtet wurden. Die automatisierte Analyse mittels *veganbager* konnte diese Muster nachvollziehen und ermöglichte darüber hinaus eine standardisierte und objektive Bewertung der Atrophien. Die entwickelten VRS zur Bewertung der 3D-Atrophiekarten erwiesen sich als praktikabel und zeigten eine gute Übereinstimmung mit den klinischen Diagnosen. Dies eröffnet die Möglichkeit, sie als potenziellen Ansatz für die radiologische Routinediagnostik einzusetzen. Die vorliegende Arbeit zeigt auf, dass morphometrische Parameter aus MRT-Daten, sowohl manuell als auch automatisiert erfasst, eine wertvolle Grundlage für die Unterscheidung von MSA und PK darstellen. Automatisierte Verfahren wie *veganbager* eröffnen dabei neue Perspektiven für eine objektive und reproduzierbare Diagnostik neurodegenerativer Erkrankungen.

Abstract

The differential diagnosis between Parkinson's disease (PD) and multiple system atrophy (MSA) poses a particular challenge in clinical practice, especially in the early stages of the disease. The aim of this study was to identify structural markers that enable the two diseases to be distinguished. To this end, both analog (manual) and automated morphometric methods were used to evaluate disease-specific atrophy patterns. The study was based on a collection of MRI images from patients at the University Hospital Düsseldorf who had been clinically diagnosed with MSA or PD. The manual measurements focused on three significantly affected brain regions: the midbrain, the pons, and the caudate nucleus. These regions are affected by atrophy to varying degrees in both diseases, which is why they were used as potential markers for differentiation. The measurement data were subjected to statistical analysis and compared between the two patient groups in order to identify significant structural differences. As part of the study, automated atrophy assessment was performed using the *veganbagel* program to supplement the analog methods. The study used 3D atrophy maps generated by the software, on the basis of which two visual rating scales (VRS) were developed within the working group to assess atrophy patterns in the striatum and cerebellum. The aim was to check whether the automated evaluations corresponded to the visual impressions of the investigators and enabled a differentiated assessment. The pons in particular showed significantly greater atrophy in MSA patients, while less pronounced differences were observed in the midbrain and caudate nucleus. The automated analysis using *veganbagel* was able to reproduce these patterns and also enabled a standardized and objective assessment of the atrophy. The VRS developed for evaluating the 3D atrophy maps proved to be practical and showed good agreement with the clinical diagnoses. This opens up the possibility of using them as a potential approach for routine radiological diagnostics. This study shows that morphometric parameters from MRI data, both manually and automatically recorded, provide a valuable basis for distinguishing between MSA and PD. Automated methods such as *veganbagel* open up new perspectives for objective and reproducible diagnosis of neurodegenerative diseases.

Abkürzungsverzeichnis

aSyn = alpha-Synuclein

APD = atypische Parkinsonsyndrome

CBD = Kortikobasale Degeneration

CBS = Kortikobasales Syndrom

cMRT = Magnetresonanztomographie des Schädels

CSPT = kortiko-striatal-pallidal-thalamischen Schleife

CT = Computertomografie

DICOM = Digital Imaging and Communications in Medicine

DMN = Default Mode Network

dMRT = Diffusions-MRT

DSM = Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders

ED = erektile Dysfunktion

FBS = frontales verhaltensräumliches Syndrom

fcMRI = intrinsische funktionelle Konnektivitäts-MRT

FDG-PET = [18F]-Fluordesoxyglucose-Positronen-Emissions-Tomographie

GCI = gliale zytoplasmatische Einschlüsse, Papp-Lantos-Körperchen

GM = graue Substanz

HCB = Hot Cross Bun

HHU = Heinrich-Heine-Universität

HKE = Herz-Kreislaufferkrankungen

HPR = hyperintenses Putaminal-Rim-Zeichen

JPG = Joints Photografic Experts Group

KHK = koronare Herzkrankheit

LAE = Lungenarterienembolie

LBD = Lewy Body Demenz

MANOVA = multivariante Varianzanalyse

MBA = Mittelhirn-Fläche

MBP = Myelin-Basisprotein

MBW = Mittelhirn-Breite

MCP = mittlerer Kleinhirnstiel

MDD = Major Depressive Disorder

MDRS = Mattis Dementia Rating Scale

MDS = International Parkinson and Movement Disorder Society

MMSE = Mini-Mental-Status-Test

MOCA = Montreal Cognitive Assessment

MS = Multiple Sklerose

MSA = Multisystematrophie bzw. multiple Systematrophie

MSA-C = Multisystematrophie mit vorherrschendem zerebellärem Syndrom

MSA-P = Multisystematrophie mit vorherrschendem Parkinsonsyndrom

MRPI = Magnetresonanz-Parkinsonismus-Indizes

MRT = Magnetresonanztomographie

MTPAR = Midbrain-to-Pons-Area-Ratio

MTPR = Midbrain-to-Pons-Ratio

naPPA = agrammatische Variante der primär progressiven Aphasie

OH = orthostatische Hypotonie

OPCA = olivopontozerebelläre Ataxie

PA = Pons-Fläche

PACS = Picture Archiving and Communications in Medicine

PD = Parkinsons's Disease

PET = Positronen-Emissions-Tomografie

PK = Parkinsonkrankheit

PSP = Progressive supranukleäre Blickparese

PSP-P = PSP vom Parkinsontyp

PSP-RS = Richard-Syndrom

PSPRS = Progressive Supranuclear Palsy Rating Scale

PSPS = progressives supranukleäres Parese-Syndrom

PW = Pons-Breite

RBD = REM sleep behavior disorders

REM = rapid eye movement

ROI = Region of interest

rsfMRI = funktionelle MRT

SH = supine Hypertension

sMRT = strukturelle MRT

SND = striatonigrale Degeneration

SNP = single-nucleotide Polymorphism

SPSS = Statistical Package for Social Science

SWI = suszeptibilitätsgewichtete Bildgebung

UGB = Urogenitale Begleiterkrankungen

UKD = Universitätsklinikum Düsseldorf

UPDRS = Unified Parkinson's Disease Rating Scale

VBM = voxelbasierte Morphometrie

VBR = voxelbasierte Relaxometrie

VRS = Visual Rating Skale

WM = weiße Substanz

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1 Geschichte und Epidemiologie	1
1.1.1 MSA als Krankheitsentität	1
1.1.2 Vergleich mit anderen Parkinsonsyndromen	2
1.1.3 MSA: Prävalenz und Mortalität.....	4
1.1.4 Vergleich der Prävalenz mit anderen Parkinsonsyndromen	5
1.2 Pathologie und Pathophysiologie	5
1.2.1 Pathophysiologische Einordnung von MSA	5
1.2.1 Oligodendropathien.....	6
1.2.3 Alpha-Synudeinopathien.....	7
1.2.4 Genetische Faktoren	8
1.3 Symptome und Klinik.....	9
1.3.1 Motorische Symptome	9
1.3.2 Nicht-motorische Symptome	10
1.3.3 Therapiemöglichkeiten	12
1.4 Diagnostik.....	13
1.4.1 Klinische Diagnosekriterien	13
1.4.2 Bildgebende Diagnostik.....	17
1.4.3 Magnetresonanztomographie.....	17
1.4.4 Morphometrie	19
1.5 Ziele der Arbeit.....	19
2. Material und Methoden	20
2.1 Studienpopulation	20
2.2 Aktenzeichen des Ethikvotums	23
2.3 Kranielle MRT-Scans.....	23
2.4 Verwendete Software und Beschreibung derer Funktion	24
2.5 Praktische Studiendurchführung	25
2.6 Verwendete Testverfahren	25
2.6.1 Manuelle Messverfahren	25
2.6.2 Automatisierte Messverfahren	28
2.6.3 Beurteilung kortikaler GM-Atrophie mittels Yeo-Atlas.....	32
2.7 Statistik	33
3. Ergebnisse	33
3.1 Ergebnisse der manuellen Messungen	33
3.1.1 Manuelle Messungen von Mittelhirn und Pons.....	33

3.1.2 Manuelle Messungen des Nucleus caudatus	36
3.2 Ergebnisse der automatisierten Messungen	40
3.2.1 VRS-Cerebellum.....	41
3.2.2 VRS-Striatum	42
3.3 Beurteilung der kortikalen GM-Atrophie mittels Yeo-Atlas.....	43
4. Diskussion.....	45
4.1 Diskussion der Ergebnisse der manuellen Messungen.....	45
4.1.1 Manuelle Messungen von Mittelhirn und Pons.....	45
4.1.2 Manuelle Messungen des Nucleus caudatus	49
4.2 Diskussion der Ergebnisse der automatisierten Messungen	52
4.3 Limitationen der Dissertation	57
5. Fazit	59
6. Tabellenverzeichnis	61
7. Abbildungsverzeichnis	62
8. Literaturverzeichnis	63
Danksagung.....	66

1. Einleitung

1.1 Geschichte und Epidemiologie

1.1.1 MSA als Krankheitsentität

Parkinsonsyndrome zeichnen sich durch den Symptomkomplex des Parkinsonismus aus. Dieser beinhaltet die Symptome Rigor, Tremor, Akinese und posturale Instabilität ¹. Dieser Symptomkomplex ist dafür verantwortlich, dass sich viele Parkinsonsyndrome zu Beginn sehr ähnlich sind, weshalb es häufig zu Verwechslungen kommt. Diese Arbeit befasst sich explizit mit dem Krankheitsbild der Multisystematrophie (MSA). Um im Laufe der Arbeit ein besseres Verständnis für diese Erkrankung zu entwickeln, lohnt sich ein Blick auf die Klassifikation der MSA: Die MSA gehört zu den neurodegenerativen Bewegungsstörungen. Innerhalb der neurodegenerativen Bewegungsstörungen wird zwischen ihrem häufigsten Vertreter, der Parkinsonkrankheit (PK) und den sogenannten atypischen Parkinsonsyndromen (APD) differenziert ¹. Der Oberbegriff der APD umfasst die Lewy Body Demenz (LBD), die progressive supranukleäre Parese (PSP), die kortikobasale Degeneration (CBD) und die in dieser Arbeit im Vordergrund stehende Multisystematrophie (MSA). Bei den APD handelt es sich um neurodegenerative Erkrankungen, die durch intrazelluläre Ablagerungen amyloidogener Proteine entstehen. Die Pathologien der Parkinsonsyndrome unterscheiden sich: MSA und auch das typische PK gehören zu den alpha-Synucleinopathien und zeichnen sich durch die abnormale Ablagerung des Proteins alpha-Synuclein aus. Innerhalb der Synucleinopathien weist PK alpha-Synuclein-Aggregate vor allem in Neuronen auf, während bei der MSA alpha-Synuclein-Aggregate primär in Oligodendrozyten lokalisiert sind ². Die Bezeichnung MSA wurde erstmalig in einer Publikation von Graham und Oppenheimer aus dem Jahr 1969 eingeführt. Die Autoren beanstandeten, dass die Vervielfachung der Namen von Krankheitsentitäten nicht gerechtfertigt sei, wenn diese nur Ausdruck einer Vielzahl von sich überschneidenden Symptomkombinationen sind. Die Bezeichnung MSA diene von da an als zusammenfassende Repräsentation von drei verschiedenen Erkrankungen, da zuvor die olivopontozerebelläre Atrophie (OPCA), das Shy-Drager-Syndrom und die striatonigrale Degeneration (SND) unterschieden wurden

³. Die ätiologischen Ursachen der MSA sind bis heute unbekannt. Dieser Erkenntnisstand bleibt vor allem durch fehlende epidemiologische Studien bestehen, da diese durch geringe Fallzahlen und diagnostische Schwierigkeiten begrenzt sind ⁴. MSA ist eine sporadische, das Erwachsenenalter betreffende, progrediente, seltene, neurodegenerative Erkrankung ^{5, 6}. Diese betrifft striatonigrale, olivopontozerebelläre und Rückenmarksstrukturen. Dabei gilt als pathologisches Kennzeichen das Vorhandensein von glialen zytoplasmatischen Einschlüssen (GCI). Die klinische Einteilung der MSA erfolgt anhand des vorherrschenden Symptomkomplexes bei Diagnosestellung. Unterschieden wird in MSA-P mit dominierendem Parkinsonismus und MSA-C mit vorherrschender zerebellärer Ataxie ⁵. Auch wenn die klinische Einteilung der MSA anhand des vorherrschenden motorischen Merkmals erfolgt, nimmt vor allem das Vorhandensein von autonomen Dysfunktionen an diagnostischer Relevanz zu ⁷. Die vielfältigen Manifestationsmöglichkeiten der MSA zeichnen sich hauptsächlich durch eine Kombination aus Parkinsonismus mit einer schlechten Levodopa-Responsivität (MSA-P) und Kleinhirnerkrankungen mit autonomem Versagen aus (MSA-C). ⁶. Die aktuell gültigen Konsenskriterien zur Diagnose MSA stammen aus dem Jahr 2022. Hier wird unterschieden zwischen möglich prodromaler, klinisch wahrscheinlicher, klinisch etablierter und neuropathologisch festgestellter MSA.⁸ Zur definitiven Diagnose MSA ist bis heute nur die pathologische postmortale Untersuchung zugelassen. Aus diesem Grund greifen auch die 2022 zuletzt überarbeiteten Konsenskriterien auf die klinische Einteilung der MSA anhand der vorherrschenden Symptomkomplexe zurück. MSA-P geht klassischerweise mit einer striatonigralen Degeneration (SND) einher, während die MSA-C durch Kleinhirnsymptome bei olivopontozerebellärer Atrophie (OPCA) dominiert ^{8, 9}.

1.1.2 Vergleich mit anderen Parkinsonsyndromen

Die grobe Einteilung der Parkinsonsyndrome erfolgt histopathologisch in Synucleinopathien und Tauopathien. Betrachtet man beispielhaft die progressive supranukleäre Blickparese (PSP) als Tauopathie wird deutlich, dass diese wie die MSA in klinische Untergruppen und Syndrome unterteilt wird. Etwa 40% der PSP-Fälle äußern sich als Richardson-Syndrom (PSP-RS). Dieses zeichnet sich durch ein ebenfalls symmetrisches, akinetisches Parkinsonsyndrom aus, welches so wie die MSA eine schlechte Levodopa-Responsivität aufweist. Das axial orientierte

Auftreten der Parkinsonsymptomatik, gepaart mit früh auftretender posturaler Instabilität mit Fallneigung nach hinten und vertikaler supranukleärer Blickparese, grenzt das PSP-RS von der MSA ab. Die PSP vom Parkinsontyp (PSP-P) macht etwa 20% der PSP-Fälle aus. Die PSP-P zeichnet sich durch ein asymmetrisches, vor allem die Gliedmaßen betreffendes, Levodopa-sensitives Parkinsonsyndrom aus. Erst im späten Verlauf weisen die Patienten eine vertikale supranukleäre Blickparese auf ^{2, 10}. Betrachtet man die kortikobasale Degeneration (CBD), muss man sich zuerst bewusst machen, dass die CBD eine rein neuropathologisch zu stellende Diagnose ist ^{2, 11}. Ca. 25% der CBD-Patienten haben klinisch ein kortikobasales Syndrom (CBS). Für die klinische Diagnose eines CBS müssen die Patienten mindestens ein kortikales Symptom und mindestens ein extrapyramidales Symptom aufweisen. Die kortikalen Symptome beinhalten zum Beispiel Apraxie, Verlust der kortikalen Sensibilität und das Alien-Limb-Phänomen, während die extrapyramidalen Symptome Akinese, Rigidität, Dystonie und Myoklonus beinhalten ². Da in dieser Arbeit der direkte Vergleich zwischen MSA-Patienten und PK-Patienten gezogen wird und die PK sowie die MSA zu den alpha-Synucleinopathien gehören, wird hier ein weiterer Fokus auf PK gelegt. Sowohl motorische als auch nicht motorische Symptome wie zum Beispiel urogenitale Beschwerden ähneln oder überschneiden sich bei MSA und PK. Blasenfunktionsstörungen sind die häufigste Erstmanifestation bei MSA. Bei MSA treten häufig ein gesteigerter Harndrang und vermehrter Restharn bei gestörter Blasenentleerung auf. PK-Patienten weisen hingegen gehäuft eine sogenannte überaktive Blase auf. Die Patienten klagen über vermehrten Harndrang und ausgeprägte Nykturie. Da die vegetativen Symptome bei MSA häufig den motorischen Symptomen voraus gehen, stellen diese Patienten sich häufig erst beim Urologen oder Allgemeinmediziner vor, bevor sie beim Neurologen vorstellig werden. Bei MSA-Patienten bringen operative Therapieansätze häufig keine Symptombesserung und sollten vermieden werden ¹². Unter Betrachtung der motorischen Symptome, zeigt sich, dass die PK eine klassische Symptomtrias aus Rigor, Tremor, Brady- und Hypokinesie bzw. Akinese aufweist. Diese Trias manifestiert sich in der Regel asymmetrisch. Häufig zeigen PK-Patienten in fortgeschrittenen Krankheitsstadien zusätzlich eine posturale Instabilität ¹³. Die motorischen Symptome einer MSA hingegen sind häufig von der Unterform abhängig. Hier zeigen MSA-P-Patienten primär PK-ähnliche parkinsonoide

Symptome, wohingegen MSA-C-Patienten primär cerebelläre motorische Symptome ausbilden ¹.

Gegenüberstellung Parkinsonsyndrome , adaptiert nach ^{1, 2, 8, 11, 14, 15}				
PK	MSA	PSP	CBD	LBD
aSyn	aSyn	Tau	Tau	Lewy Bodys aSyn
Unilateraler Symptombeginn, Parkinsonismus (Symptomtrias: Rigor, Tremor, Brady-/Hypokinesie bzw. Akinese), vegetative Symptome, Demenz	Symmetrischer Parkinsonismus, rascher Progress, vegetative Symptome, Kleinhirnsyndrom → Ausprägung in Abhängigkeit der vorliegenden Unterform	Vertikale supranukleäre Blickparese, symmetrisches, akinetisches Parkinsonsyndrom, Haltungsinstabilität, kognitive Dysfunktion	Kortikale Symptome (Apraxie, Verlust der kortikalen Sensibilität, Alien-Limb-Phänomen) Extrapyramidale Symptome (Akinese, Rigidität, Dystonie, Myoklonus)	Halluzinationen, Demenz, Parkinsonismus

Tabelle 1: Gegenüberstellung Parkinsonsyndrome

1.1.3 MSA: Prävalenz und Mortalität

Im Jahr 2011 wurde von einer MSA-Prävalenz in Fachkreisen mit 1,0-4,9 pro 100.000 Einwohner in Mittel- und Nordeuropa sowie Nordamerika ausgegangen, obwohl die epidemiologischen Daten als nicht verlässlich gekennzeichnet wurden ¹. 2015 wurde in einer Übersichtsarbeit von Fanciulli und Wenning hingegen von einer geschätzten Punktprävalenz von 3,4 bis 4,9 Erkrankungsfällen pro 100.000 Einwohner ausgegangen. Mit Zunahme des Patientenalters stieg die Punktprävalenz bei Personen älter als 40 Jahre sogar auf 7,8 pro 100.000 Einwohner. Schätzungen der mittleren Inzidenz lagen im Bereich von 0,6 bis 0,7 Fällen pro 100.000 Personenjahren. MSA zählt laut dem Portal für seltene Erkrankungen Orpha.net zu den seltenen Erkrankungen (Orpha-Nummer: ORPHA:102) ¹⁶. In der Regel ist MSA gekennzeichnet durch einen Krankheitsbeginn nach dem 30. Lebensjahr, wobei ca. 60% der Patienten zwischen dem 45. und 60. Lebensjahr erkranken. Ein Symptombeginn vor dem 40. Lebensjahr und nach dem 70. Lebensjahr wird hingegen mit nur jeweils 4% angegeben ¹. Die für MSA-

Patienten ungünstige Prognose spiegelt sich auch in den Zahlen wider. Die durchschnittliche Erkrankungsdauer wird je nach Quelle im Mittel mit ca. 7-9 Jahren bzw. 6-10 Jahren angegeben. In einigen wenigen Fällen wird von Krankheitsverläufen bis zu 15 Jahren berichtet ^{1, 16}. Im Rahmen der motorischen Beeinträchtigungen wird eine Rollstuhlpflichtigkeit im Mittel nach 3,5 Jahren (MSA-P) bzw. 5 Jahren (MSA-C) erreicht ¹. Ceballos-Baumann und Kollegen geben an, dass die Geschlechterverteilung im Rahmen der Erkrankungshäufigkeit, bei Männern geringfügig häufiger als bei Frauen ist (1,3:1)¹. Andere Arbeiten geben die Geschlechterverteilung als gleichmäßig an ^{2, 16}. Innerhalb der kurzen durchschnittlichen Erkrankungsdauer werden Aspiration und nächtliche Herz-Kreislauf-Stillstände als häufige Todesursachen betrachtet ².

1.1.4 Vergleich der Prävalenz mit anderen Parkinsonsyndromen

Vergleichend betrachtet handelt es sich bei der PSP um eine neurodegenerative Bewegungsstörung mit MSA ähnlicher Prävalenz. Die Prävalenz der PSP liegt durchschnittlich bei 5,3/100.000, mit einem mittleren Erkrankungsalter von etwa 63 Jahren ¹⁰. Die mittlere Überlebenszeit liegt, je nach Quelle, bei 8-9 Jahren ab dem Symptom-Auftreten ^{2, 10}, häufig versterben die Patienten in Folge einer Aspiration. PSP tritt mit einem meist ausgeglichenen Geschlechterverhältnis auf ². Betrachtet man die CBD, liegt ihre Prävalenz nur bei etwa 1/100.000. Während beide Geschlechter gleichermaßen betroffen sind, hat die Erkrankung ihren Höhepunkt im 6. und 7. Lebensjahrzehnt. Die durchschnittliche Überlebenszeit liegt bei dieser Erkrankung bei 8 Jahren, da CBD-Patienten in Folge von Dysphagien zur Aspiration neigen ^{2, 17}. Betrachtet man nun nicht mehr die APD, sondern zieht die Prävalenz der PK als typisches Parkinsonsyndrom vergleichend heran, wird deutlich, dass die PK die häufigste neurodegenerative Erkrankung ist. Auf Europa bezogen werden sowohl die Prävalenz als auch die Inzidenz, mit ca. 108-257/100.000 bzw. 11-19/100.000 pro Jahr angegeben ¹³.

1.2 Pathologie und Pathophysiologie

1.2.1 Pathophysiologische Einordnung von MSA

APDs entstehen pathophysiologisch durch intrazelluläre Ablagerungen amyloidogener Proteine. Im Fall der MSA handelt es sich bei diesen amyloidogenen Proteine um alpha-Synuclein-Aggregate (aSyn), die sich vor allem in Oligodendrozyten ablagern. Dies dient als Unterscheidungsmerkmal zu anderen alpha-Synucleinopathien, da PK und LBD vor allem alpha-Synuclein-Aggregate in Neuronen aufweisen ². Der letztendliche Mechanismus der Pathogenese, der zur aSyn-Aggregation führt, ist heute noch weitgehend ungeklärt. Präklinische Modelle lassen vermuten, dass p25alpha, ein Myelinstabilisator, die Akkumulation von aSyn in Oligodendrozyten erhöhen könnte, indem p25alpha die Aufnahme bzw. eine Überexpression von aSyn induziert. Die Folge daraus ist die Bildung von GCIs innerhalb der Oligodendrozyten ^{18, 19}. Innerhalb einer Maus-Modell basierten Studie von Watts et al. aus dem Jahr 2013 wurde eine Ausbreitung von aSyn-Aggregaten in Mäusen gezeigt, die der von Prionen gleicht. Die Studie selbst verweist auf das Diskussionspotenzial in Fachkreisen und bevorzugt alternative Begrifflichkeiten wie „prionenartige Proteinaggregate“, „Prionoide“ oder „übertragbare Proteine“ in der Nomenklatur. Die Autoren der Studie sehen im Fall von aSyn-Aggregaten im Rahmen einer MSA -Erkrankung jedoch alle Kriterien für eine Prionen-Erkrankung erfüllt ²⁰. Eine Fortführung der Untersuchungen zu MSA als Prionen-Erkrankung aus dem Jahr 2015 kommt zu dem Schluss, dass die experimentellen Übertragungsstudien eindeutig und beweisend genug sind, um MSA als eine echte aSyn-Prionen-Erkrankung einzustufen, da auch die Creutzfeld-Jakob-Krankheit sporadisch auftritt ²¹.

1.2.1 Oligodendropathien

MSA zählt zu den primären Oligodendrogliopathien, da die vorherrschenden glialen zytoplasmatischen Einschlüsse (GCI; Papp-Lantos-Körperchen) auch in Gehirnbereichen auftreten, die keine offensichtlichen neuronalen Verluste aufweisen ²². Die definitive Diagnose einer MSA erfolgt neuropathologisch ⁷. Dabei wird das Vorhandensein ausgeprägter GCIs nachgewiesen, die aus aggregierten, fehlgefalteten Proteinen in Oligodendrogliazellen bestehen. Ein Hauptbestandteil der GCIs ist filamentöses alpha-Synuclein und eine Vielzahl anderer Proteine ⁹. Zum besseren Verständnis von Oligodendropathien sollte man sich die Funktion von Oligodendroglia einmal genauer ansehen. Oligodendrozyten produzieren Myelin zur Ausbildung von Myelinscheiden, welche Nervenaxone im Zentralnervensystem

umgeben. Myelinscheiden dienen der verbesserten Ausbreitung von Aktionspotentialen entlang der Axone.^{18, 23} Die Notwendigkeit dieser Funktion wird vor allem im klinischen Setting bei Betrachtung von Erkrankungen deutlich, welche durch Beeinträchtigung von Oligodendroglia entstehen. Neben der MSA, die sich durch abnorme aSyn-Aggregate in den Oligodendrozyten auszeichnet, ist die multiple Sklerose (MS) als stark demyelinisierende Erkrankung ein Beispiel für die schweren Auswirkungen von Erkrankungen der Oligodendrozyten. Myelin an sich besteht zu ca. 30% aus dem sogenannten Myelin-Basisprotein (MBP) und ist neben dem Proteolipid-Protein der zweitwichtigste Bestandteil von Myelin. Der Myelinstabilisator p25alpha ist ein für Oligodendroglia spezifisches Protein, welches mit MBP zum Zeitpunkt der Myelinisierung gemeinsam gebildet wird. Aus diesem Grund kann p25alpha als Marker für myelinisierende Oligodendroglia verwendet werden¹⁸.

1.2.3 Alpha-Synucleinopathien

Alpha-Synucleinopathien sind gekennzeichnet durch eine abnorme Anhäufung toxischer Formen von alpha-Synuclein (aSyn)⁴. Normalerweise ist aSyn als neuronenspezifisches Protein in Nervenendigungen lokalisiert¹⁸. Trotz der Zusammengehörigkeit innerhalb der Gruppe der alpha-Synucleinopathien, unterscheiden sich die Erkrankungen durch die Lokalisation, an der sich die aSyn-Aggregate anlagern. Bei der LBD findet man die aSyn-Aggregate vor allem in neuronalen Somata (Lewy-Körperchen) und ihren Fortsätzen (Lewy-Neuriten). Bei der MSA hingegen finden sich die aSyn-Aggregate primär im Zytoplasma von Oligodendrozyten als sogenannte gliale zytoplasmatische Einschlüsse (GCIs) und in Neuronen. Auch die Verteilungsmuster weisen krankheitsspezifische Eigenheiten auf. Während die LBD typischerweise den Neokortex und den Hirnstamm betrifft, findet sich die MSA-typische Verteilung vor allem im Kleinhirn, Pons und den Basalganglien². Die Entstehung immunreaktiver aSyn-GCIs führt zu neuronalem Verlust, Myelinverlust, Astrozytose und einer ausgeprägten Mikroglia-Reaktion. Das Auftreten der mikroglialen Reaktionen kommt vor allem in Hirnregionen vor, die an der motorischen und supraspinalen Kontrolle beteiligt sind²⁴.

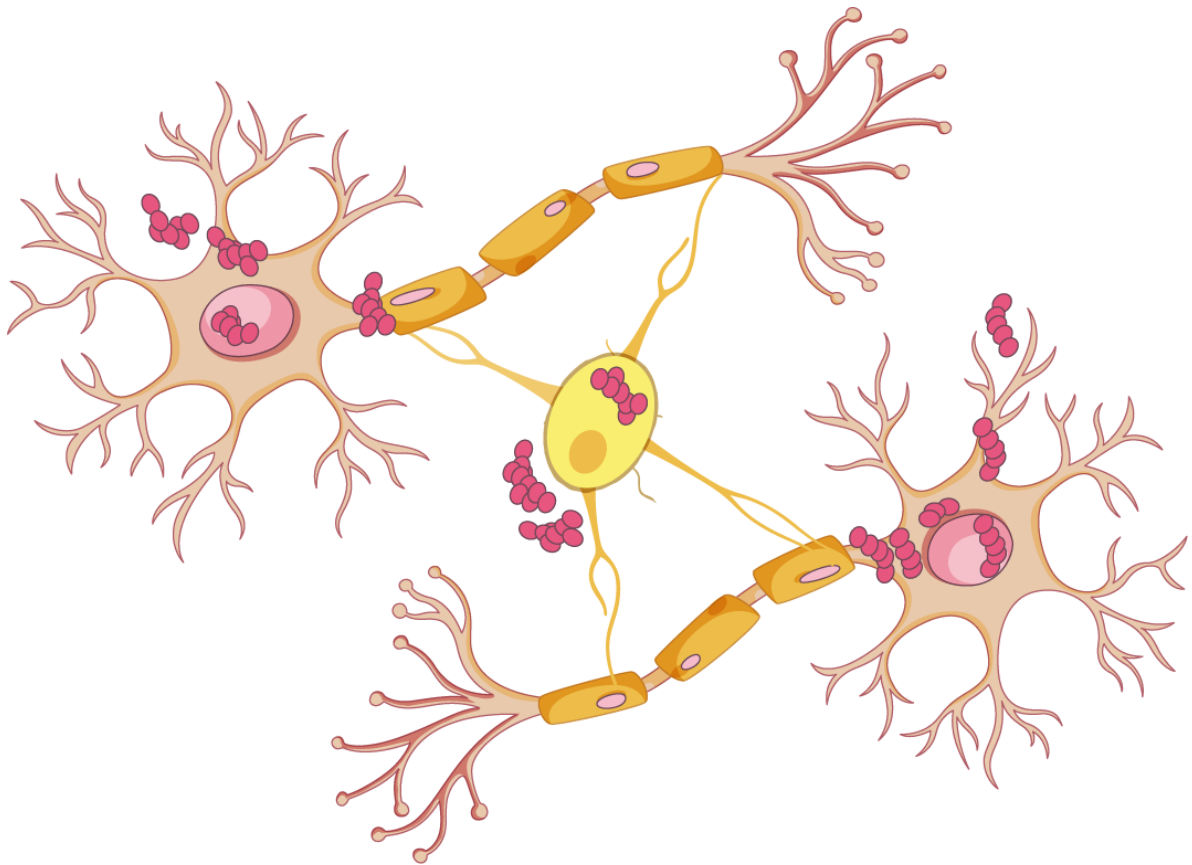


Abb. 1: Schematische Darstellung von alpha-Synuclein-Ablagerungen in neuronalen Zellen, adaptiert nach ²⁵

1.2.4 Genetische Faktoren

Allgemein gilt trotz Forschungsfortschritten im Bereich der MSA-Entstehung, dass die überwiegende Anzahl der MSA-Patienten keine positive Familienanamnese für MSA haben oder andere Hinweise mitbringen, die eine aussagekräftige genetische Grundlage in der Entstehung von MSA vermuten lassen. Gelegentlich gibt es MSA-Patienten mit an PK erkrankten Verwandten. Diese treten statistisch bei MSA-Patienten jedoch nicht häufiger auf als bei Patienten ohne neurologische Erkrankung. Vereinzelt berichten jedoch seltene Fälle von familiärer Häufung, wobei auch Geschwister als Verwandte ersten Grades betroffen waren ²⁶. Stemberger et al. führten 2011 auf, dass auf die Genetik von MSA ausgelegte Studien der letzten 20 Jahre zwar viele mögliche genetische Faktoren und Akteure untersucht haben, jedoch nur Varianten im SNCA-Locus als Risikofaktor in der MSA-Pathogenese bestätigt werden konnten, da das SNCA-Gen für aSyn kodiert ²². In einer Kandidaten-SNP-Assoziationsstudie von Scholz und Kollegen aus dem Jahr 2009 wurde signifikant nachgewiesen, dass *single-nucleotide Polymorphism* (SNP) im SNCA-Locus genetische Varianten des Gens bedingen, die mit einem erhöhten

Risiko für die Entwicklung von MSA bei Individuen kaukasischer Abstammung verbunden sind. Erweiternd wurden die Ergebnisse mit der von Scholz et al. geführten genomweiten Assoziationsstudie bei Parkinson verglichen. Dieser Vergleich zeigte schlüssig und signifikant, dass genetische Varianten im SNCA-Gen nicht nur eine Rolle in der MSA-Pathogenese spielen, sondern diese genetischen Faktoren sich mit denen der Parkinson-Pathogenese überschneiden. Der Versuch, die Studienergebnisse auf die klinische Unterteilung in MSA-P und MSA-C zu übertragen, blieb erfolglos. Die Autoren begründeten dies mit einer zu geringen Stichprobengröße und durch die klinischen Diagnosekriterien bedingten Unsicherheiten ²⁷. Al-Chalabi und Kollegen untersuchten 2009 ebenfalls den Zusammenhang zwischen SNCA-Varianten und MSA. Diese Arbeit ermittelte zwei positive Assoziationen im SNCA-Gen mit MSA, eine mit rs3822086 und die andere mit rs3775444. Dabei überlebte nur rs3822086 die mehrfache Testkorrektur hinsichtlich der Assoziation mit MSA ²⁴. Das von Scholz und Kollegen identifizierte SNP rs11931074 wies eine geringe Allelfrequenz (0,056) auf, die Ähnlichkeit mit der Allelfrequenz von rs3822086 (0,058) hat. Zudem konnte ein starkes Bindungsgleichgewicht beider SNPs nachgewiesen werden. Der dadurch erneut gezeigte Zusammenhang von rs11931074, sowohl mit MSA als auch mit MSA-C, bestätigte die Arbeit von Scholz und Kollegen ²⁷, auch wenn der Zusammenhang nicht so stark angegeben wird wie bei dem von Al-Chalabi identifizierten SNP rs3822086. Nachdem die Übertragung der Ergebnisse von Scholz et al. auf die klinischen Subtypen MSA-P und MSA-C erfolglos blieb, wurde in der Arbeit von Al-Chalabi et al. eine stärkere Assoziation von SNCA-Varianten mit MSA-C als mit MSA insgesamt nachgewiesen ²⁴.

1.3 Symptome und Klinik

1.3.1 Motorische Symptome

Die motorischen Leitsymptome zum Diagnosezeitpunkt lassen eine Unterteilung in MSA-P und MSA-C zu. Die MSA-P präsentiert sich mit einem überwiegend parkinsonoiden Symptomkomplex, während die MSA-C von zerebellären Symptomen dominiert wird ¹. Das motorische Syndrom einer MSA-P besteht bei fast 90% der Betroffenen im fortgeschrittenen Stadium aus typischen Parkinson-Symptomen, vor allem Akinese und Rigor ¹. Diese Kernsymptome treten häufig mit

einer vermehrten Sturzneigung der MSA-P-Patienten auf ¹⁶. Über die Symmetrie der motorischen Symptome im Vergleich zur PK finden sich widersprüchliche Aussagen. Ceballos-Baumann et al. geben an, dass bei MSA im Gegensatz zum PK Akinese und Rigor meist bilateral symmetrisch auftreten ¹, wohingegen Fanciulli und Kollegen die Ausgeprägtheit der motorischen Symptome und die Möglichkeit eines asymmetrischen Auftretens in Einzelfällen betonen ^{16, 28}. Eine Ruhetremorkomponente findet sich bei ca. 40% der MSA-Patienten ¹. Der für die PK charakteristische „Pillendrehtremor“ wird bei MSA als ungewöhnlich beschrieben und mit einer Häufigkeit von <10% angegeben ^{1, 16}. Für MSA als typisch gilt ein unregelmäßiger Halte- und Aktionstremor von dem bis zu 50% der MSA-Patienten betroffen sind ¹⁶. Bei der MSA-C zeichnet sich das motorische Syndrom durch zerebelläre Symptome aus, welche bei ca. 20% der MSA-Patienten den dominierenden Symptomkomplex darstellen ¹. Die zerebellären Symptome beinhalten einen breitbasigen Gang, Gang- und Standataxie, einen Blickrichtungsnystagmus bzw. durch den Blick evozierten oder positionellen Downbeat-Nystagmus, eine beeinträchtigte Fixationssuppression des vestibulookulären Reflexes und deutliche Pyramidenbahnzeichen, die ca. 60% der Patienten aufweisen ^{1, 16}. Die im Rahmen der motorischen Symptome innerhalb der ersten 3 Jahre auftretende Gang- und Standinstabilität mit vermehrten Stürzen nach vorne, erschwert teilweise die Unterscheidung zur PSP. Zur Unterscheidung ist darauf zu achten, dass PSP-Patienten deutlich früher, bereits 6-12 Monate nach Krankheitsbeginn, stürzen und vermehrt nach hinten fallen ¹. 30% bis 50% der Patienten zeigen im Verlauf ein positives Babinski-Zeichen oder eine generalisierte Hyperreflexie ¹⁶.

1.3.2 Nicht-motorische Symptome

Auch wenn die Einteilung der MSA nach ihren dominierenden motorischen Symptomen erfolgt, müssen auch nicht motorische Symptome betrachtet werden. Mehr als 90% der MSA-Patienten zeigen eine REM-Schlaf-Verhaltensstörung (REM= *rapid eye movement*) sowie ausgeprägtes Schnarchen und schwere Dysarthrophonie ¹. Charakteristisch und für die Diagnose MSA notwendig ist die Entwicklung einer autonomen Dysfunktion, die in einem autonomen Versagen enden kann ⁷. Vordergründig handelt es sich dabei um Beeinträchtigungen urologischer und kardiovaskulärer Funktionen. Innerhalb der MDS-Diagnosekriterien für MSA

wird die autonome Dysfunktion als klinisches Kernmerkmal kategorisiert und als Vorhandensein von mindestens einem der drei Symptome, die das kardiovaskuläre oder urogenitale System betreffen, definiert. Dabei kann die autonome Dysfunktion durch nicht erklärbare Probleme beim Wasserlassen definiert sein, die mit einem Restharnvolumen von $\geq 100\text{ml}$ einhergeht. Weitere fest definierte autonome Dysfunktionen sind unerklärliche Dranginkontinenz und neurogene orthostatische Hypotonie (OH) ⁸. Eine typische kardiovaskuläre Funktionsstörung bei MSA ist die OH. Diese wird durch die zweite Konsenserklärung zur Diagnose von MSA als ein schwerer und abrupter Blutdruckabfall von mehr als 30 mmHg systolisch und 15 mmHg diastolisch innerhalb von drei Minuten nach Orthostase definiert ^{7, 19}. Mögliche Symptome einer orthostatischen Hypotonie sind dabei Benommenheit oder Schwindelgefühle, Ermüdung, visuelle Beeinträchtigungen, kognitive Beeinträchtigungen, Nacken- und Schulterschmerzen, Brustschmerzen, in aufrechter Position auftretende Dyspnoe bis hin zur Synkope ²⁹. Im Konsensusstatement der MDS aus dem Jahr 2022 wurde für die Diagnose der klinisch etablierten MSA das Vorhandensein von OH neu definiert. Das Vorhandensein einer neurogenen OH dient als Diagnosekriterium, wenn der systolische Blutdruck $\geq 20\text{ mmHg}$ und der diastolische Blutdruck 10 mmHg abfällt. Dies muss innerhalb von 3 Minuten nach dem Steh- oder Kopfniegunstest auftreten ⁸. Eine Arbeit von Fanciulli et al. aus dem Jahr 2016 führt auf, dass neben der OH eine Hypertonie in Rückenlage (*supine Hypertension*, SH) als zunehmendes Merkmal des autonomen Versagens gewertet wird und einen negativen Prognosefaktor für Erkrankungen wie Parkinson und MSA darstellt. Die Studie gab die Häufigkeit einer SH innerhalb der MSA-Kohorte mit 37% an. Innerhalb der Gruppe der betroffenen Patienten wiesen 28% einen schweren Verlauf auf. Innerhalb der Patientengruppe, die bereits eine diagnostizierte OH hatten, stieg die Häufigkeit auf 49%, wobei 44% eine schwere SH aufwiesen, was einen signifikanten Anstieg der Häufigkeit bedeutet ³⁰. Neben den kardiovaskulären Beschwerden neigen MSA-Patienten zu ausgeprägten urogenitalen Funktionsstörungen. > 90% der MSA-Patienten weisen Symptome der unteren Harnwege auf ¹². Diese beinhalten Blasenentleerungsstörungen, inklusive Nykturie, gesteigertes Dringlichkeitsgefühl und Inkontinenz sowie Harnverhalt ^{12, 31}. Sakakibara et al. wiesen 2000 durch einen autonomen Fragebogen, urodynamische Studien und kardiovaskuläre Tests nach, dass Patienten, bei denen sich zuerst

Harnwegssymptome manifestieren häufiger sind als diejenigen, bei denen zuerst orthostatische Symptome auftreten. Die Studie zeigte zudem, dass bei 53% der Patienten ausschließlich vegetative Symptome in Form von Harnbeschwerden auftraten, aber kein Patient ausschließlich orthostatische Beschwerden entwickelte³¹. Innerhalb der durch die MDS definierten Diagnosekriterien werden unterstützende klinische Merkmale definiert, wobei die klinisch etablierte MSA mindestens zwei unterstützende Merkmale und die klinisch wahrscheinliche MSA mindestens ein unterstützendes Merkmal aufweisen muss. Die nicht motorischen unterstützenden Merkmale beinhalten dabei Stridor, inspiratorische Seufzer, kalte und sich verfärbende Hände sowie Füße, erektile Dysfunktion (ED) und pathologisches Lachen oder Weinen⁸.

1.3.3 Therapiemöglichkeiten

Für MSA existieren derzeit nur symptomatische Therapieansätze, welche sowohl pharmakologische als auch nicht-pharmakologische Methoden der Therapie beinhalten¹⁶. Eine explorative Querschnittsstudie zum Arzneimittelgebrauch bei MSA-Patienten von Rey und Kollegen aus dem Jahr 2014 stellte einen Vergleich zwischen 147 MSA- und 180 PK-Patienten auf, welche alters- und geschlechtsentsprechend gematcht wurden³². Die Studie zeigte einen durchschnittlichen Gebrauch von fünf verschiedenen Medikamenten, sowohl bei MSA- als auch bei PK-Patienten. MSA-Patienten erhielten häufiger Abführmittel, Antidiabetika, Antihypotensiva, Muskarinrezeptor-Antagonisten, Alphablocker und Antidepressiva als PK-Patienten, wohingegen Dopaminagonisten deutlich häufiger von PK-Patienten eingenommen wurden. Im Vergleich der klinischen Subtypen MSA-C und MSA-P, hatten MSA-C-Patienten einen geringeren Verbrauch von Levodopa als MSA-P-Patienten und PK-Patienten³². Ein Großteil dieser Medikamente wird klinisch häufig zur symptomatischen Behandlung von MSA-Patienten eingesetzt, obwohl keine fundierte oder positive Nutzen-Risiko-Bewertung für den Gebrauch vorliegt. Trotz dieser geringen Evidenzlage im Bereich der pharmakologischen Therapie von MSA, zeigt sich eine häufige off-label Verschreibung dieser Medikamente im klinischen Alltag^{16, 32}. Im Bereich der nicht-pharmakologischen Therapiemöglichkeiten, werden sowohl Ergo-, Physio- als auch Sprachtherapie als hilfreich empfunden, um im Alltag die patienteneigenen Bewältigungsstrategien und Kommunikationsfähigkeiten zu verbessern¹⁶. So wurde

bereits innerhalb eines randomisierten, kontrollierten Pilotversuchs aus dem Jahre 2004 gezeigt, dass ergotherapeutische Therapien innerhalb weniger Sitzungen funktionelle Verbesserungen bei MSA-Patienten erzielen konnten, welche vor allem in Bereichen und Aktivitäten des alltäglichen Lebens der Patienten einen großen Nutzen zeigten ³³. Zusammenfassend wird aufgrund der fehlenden kausalen Therapiemöglichkeiten eine multidisziplinäre und individuelle Bestimmung eines Behandlungsansatzes von MSA-Patienten empfohlen, um den individuellen und Subtyp-spezifischen Bedürfnissen der Patienten gerecht werden zu können ¹⁶.

1.4 Diagnostik

1.4.1 Klinische Diagnosekriterien

In einer ersten Konsenserklärung aus dem Jahr 1999 stellten Gilman und Kollegen die Grundlage zur Diagnose von MSA auf. Die damals entwickelten Konsenskriterien sahen die Einteilung in mögliche, wahrscheinliche und definitive MSA vor. Dabei ist zu beachten, dass die Diagnose definitive MSA eine rein pathologische Diagnose ist, die postmortem durch eine Autopsie bestätigt werden muss. Auch die Kategorisierung in MSA-P als Form mit klinisch dominantem Parkinsonsyndrom und MSA-C als Form, die klinisch durch Kleinhirnsymptome imponiert, wurde bereits 1999 eingeführt ³⁴. Im Rahmen der Zunahme an klinischen Erkenntnissen und Diagnosemöglichkeiten wurden die MSA-Diagnose-Kriterien im Jahr 2008 durch eine zweite Konsenserklärung überarbeitet. Die grundlegende Einteilung in mögliche, wahrscheinliche und definitive MSA sowie die klinische Klassifizierung in MSA-P und MSA-C wurden beibehalten. Die Konsenserklärung hebt hervor, dass sich das klinisch vorherrschende Merkmal einer MSA im Laufe der Erkrankung nicht nur ändern kann, sondern Symptome beider Kategorien gemeinsam auftreten können. Trotzdem rät die Fachgesellschaft von der Bezeichnung einer „gemischten MSA“ ab, da die Definition einer „gemischten MSA“ eine Kombination aus Kleinhirnataxie und Parkinsonismus meint und somit für jede Erkrankung verwendet werden könnte, die Ataxie und Parkinsonmerkmale aufweist ⁷. Die Diagnose einer definitiven MSA bleibt bis heute eine rein pathologische Diagnose. Die Kriterien für die Diagnose einer wahrscheinlichen und einer möglichen MSA beinhalten beide das sporadische, progressive Auftreten bei einem Erwachsenen >30 Jahre ⁷. Sowohl die wahrscheinliche als auch die mögliche MSA setzen das Vorhandensein eines

zerebelläres Syndrom voraus. Diese ist gekennzeichnet durch die klinische Manifestation einer Gangataxie mit zerebellärer Dysarthrie, einer Gliedmaßenataxie oder einer zerebellären okulomotorischen Dysfunktion. Beide Formen setzen als Kriterium das Vorhandensein eines Parkinsonismus voraus. Dabei zeichnet sich die wahrscheinliche MSA jedoch durch eine schlechte bzw. fehlende Levodopa-Responsivität aus. Zur Diagnose einer wahrscheinlichen MSA ist das Vorhandensein eines autonomen Versagens mit Harninkontinenz zwingend notwendig, während eine mögliche MSA bereits klinische Zeichen, die auf eine autonome Dysfunktion hindeuten, wertet. Zur Diagnose einer wahrscheinlichen MSA wird zudem ein durch die Konsenserklärung definiertes Zusatzkriterium benötigt ⁷. Aufgrund der nicht zufriedenstellenden Sensitivität einer MSA-Diagnose auf Basis der ursprünglichen Konsenskriterien durch die Unterscheidung in mögliche MSA (Sensitivität 41%) und wahrscheinliche MSA (Sensitivität 18%), entwickelte eine Expertengruppe der *International Parkinson and Movement Disorder Society* (MDS) eigene Diagnosekriterien, die im Jahr 2022 veröffentlicht wurden. Innerhalb der MDS-Kriterien zur MSA-Diagnose wurden vier Stufen definiert: 1. neuropathologisch nachgewiesene MSA, 2. klinisch etablierte MSA, 3. klinisch wahrscheinliche MSA, 4. mögliche prodromale MSA. Die Stufe des neuropathologischen Nachweises einer MSA ersetzt dabei ohne große inhaltliche Änderungen die definitive MSA aus der zweiten Konsenserklärung ^{7, 8}. Auf diagnostischer Ebene werden die klinisch etablierten MSA und die klinisch wahrscheinlichen MSA anhand einer Kombination aus klinischen Kernmerkmalen, unterstützenden klinischen Merkmalen (sowohl motorisch als auch nicht motorisch) und Ausschlusskriterien definiert. Zusätzlich werden MRT-Marker zur Diagnosestellung herangezogen. Die Definition der einzelnen Merkmale sind in Tabelle 2 erläutert. Die Unterteilung der MSA anhand des vorherrschenden klinischen Phänotyps in MSA-P und MSA-C, bleibt auch in der MDS-Konsenserklärung aus dem Jahr 2022 erhalten ⁸. Die neu eingeführte vierte Stufe einer MSA-Diagnose als mögliche prodromale MSA dient als neue Forschungskategorie. Innerhalb dieser Stufe wurden sogenannte Forschungskriterien wie zum Beispiel RBD (REM sleep behavior disorders) definiert. Dabei zielt man auf eine zukünftige weitere Ergänzung der Forschungskriterien durch Biomarker-Studien und prospektive MSA-Studien ab, um die sehr geringe Spezifität der Stufe laufend zu verbessern ⁸.

Diagnosekriterien der Multisystematrophie, adaptiert nach dem 3. MDS-Konsensus ⁸		
Sporadische, progressive Erkrankung bei Erwachsenen > 30 Jahre, gekennzeichnet durch...		
... Kriterien neuropathologisch festgestellte MSA	Neuropathologischer Nachweis aSyn-positiver glialer zytoplasmatischer Einschlüsse (GCIs) in Verbindung mit neurodegenerativen Veränderungen von striatonigralen oder olivopontozerebellären Strukturen	
... Kriterien klinisch etablierte MSA	1. Autonome Dysfunktion und mindestens ein Zusatzkriterium 2. Zerebelläres Syndrom 3. Parkinsonismus	Vorhandensein von mindestens zwei unterstützenden klinischen Merkmalen + mindestens ein MRT-Marker
... Kriterien klinisch wahrscheinliche MSA	Mindestens zwei der folgenden Kriterien: 1. Autonome Dysfunktion 2. Zerebelläres Syndrom 3. Parkinsonismus	Vorhandensein von mindestens einem unterstützenden klinischen Merkmal
... Kriterien mögliche prodromale MSA	Klinisch nicht-motorische Merkmale (mind. eins) = Eintrittskriterien 1. RBD 2. OH 3. Urogenitalversagen Klinisch motorische Merkmale (mind. eins) 1. Subtile Parkinson-Zeichen 2. Subtile Kleinhirnzeichen	
Unterstützende klinische Merkmale (motorisch und nicht-motorisch):		
<u>Motorische Merkmale:</u> 1. Schneller Progress nach Beginn der motorischen Symptome (innerhalb von 3 Jahren) 2. Mäßige bis schwere posturale Instabilität nach Beginn der motorischen Symptome (innerhalb von 3 Jahren) 3. kraniozervikale Dystonie ohne Gliedmaßendyskinesie (L-Dopa induzierte oder verstärkte) 4. Schwere Sprachbehinderung nach Beginn der motorischen Symptome (innerhalb von 3 Jahren) 5. Schwere Dysphagie nach Beginn der motorischen Symptome (innerhalb von 3 Jahren) 6. Babinski-Reflex		

7. Ruckartiger myoklonischer Haltungstremor oder kinetischer Tremor 8. Haltungsschäden <u>Nicht-motorische Merkmale:</u> 1. Inspiratorische Seufzer 2. Kalte, verfärbte Extremitäten (Hände, Füße) 3. Erektile Dysfunktion 4. Pathologisches Lachen oder Weinen	
MRT-Marker:	
MRT-Marker beim Subtyp MSA-P <u>Atrophie:</u> 1. Putamen 2. MCP 3. Pons 4. Kleinhirn <u>Zeichen:</u> 1. HCB <u>Erhöhung der Diffusionsfähigkeit:</u> 1. Putamen 2. MCP	MRT-Marker beim Subtyp MSA-C <u>Atrophie:</u> 1. Putamen 2. Infratentorielle Strukturen (z.B. Pons und MCP) <u>Zeichen:</u> 1. HCB <u>Erhöhung der Diffusionsfähigkeit:</u> 3. Putamen
Begriffsdefinitionen:	
Autonome Dysfunktion: 1. Miktionschwierigkeiten + Restharnvolumen ≥ 100 ml 2. Hamdranginkontinenz 3. Neurogene OH ($\geq 20/10$ mmHg Blutdruckabfall) innerhalb von 3 Minuten (etablierte MSA) bzw. 10 Minuten (klinisch wahrscheinliche MSA) nach dem Aufstehen oder Kopfhochkipptest Zerebelläres Syndrom: 1. Gangataxie 2. Extremitätenataxie 3. Zerebelläre Dysarthrie 4. Okulomotorische Symptome	

Tabelle 2: Diagnosekriterien der Multisystematrophie

1.4.2 Bildgebende Diagnostik

Neben der klinischen Diagnostik wird bildgebende Diagnostik oft unterstützend zur Erhöhung der diagnostischen Genauigkeit eingesetzt. Die heutzutage etablierten Verfahren ermöglichen eine genauere Differenzialdiagnostik *in vivo*.

1.4.3 Magnetresonanztomographie

Die Magnetresonanztomographie (MRT) ist ein bildgebendes Verfahren, welches auf Paul Lauterbur und Sir Peter Mansfield zurückzuführen ist. Lauterbur gilt als Entdecker der Möglichkeit, ein zweidimensionales Bild innerhalb eines Magnetfeldes, durch Einführung eines Gradienten im Magnetfeld, zu erzeugen. Mansfields Weiterentwicklung dieses ersten MRTs ermöglichte eine Frequenz- und Phasenkodierung durch räumliche Gradienten im Magnetfeld. Für diese Entdeckung wurden beide im Jahr 2003 mit dem Nobelpreis ausgezeichnet ³⁵. Innerhalb der MDS-Konsenskriterien zur Diagnose MSA wurden für die klinisch nachgewiesene MSA, als Stufe, die auf MRT-Diagnostik angewiesen ist, einige MRT-Marker definiert. Dabei herrscht eine Unterscheidung zwischen dem klinischen Phänotyp MSA-P und MSA-C vor. Für MSA-P werden im MRT nachgewiesene Atrophie vom Putamen, vom mittleren Kleinhirnstiel (MCP), Pons und Kleinhirn als diagnostische Parameter genutzt. Hinzukommen Besonderheiten wie das *Hot Cross Bun* (HCB) und der Nachweis von erhöhter Diffusionsfähigkeit im Putamen oder mittleren Kleinhirnstiels (MCP). Bei der MSA-C dienen Putamen-Atrophie und Atrophie in infratentoriellen Strukturen wie dem Pons und dem mittleren Kleinhirnstiel als MRT-spezifische Diagnoseparameter. Auch bei der MSA-C kommt ergänzend die Betrachtung des *Hot Cross Bun* und der Nachweis erhöhter Diffusionsfähigkeit im Putamen dazu. Eine klinisch nachgewiesene MSA benötigt diagnostisch mindestens den Nachweis eines der oben genannten strukturellen MRT-Marker, welche durch 1,5-T- oder 3,0-T-MRT nachgewiesen werden ⁸.

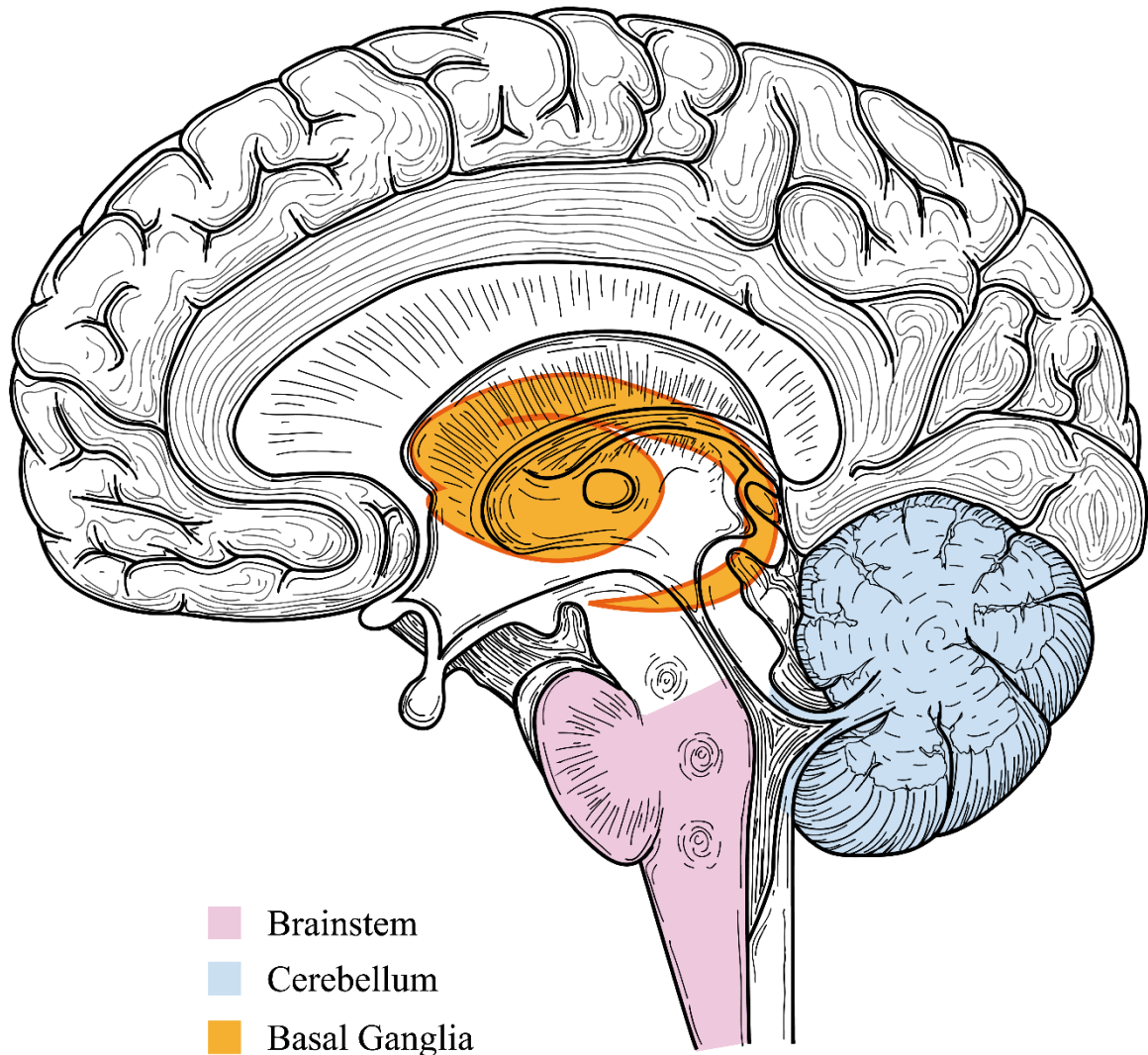


Abb. 2: Darstellung der bei MSA durch Atrophie auffälligen Hirnareale, adaptiert nach ⁸

Das *Hot Cross Bun* (HCB), eine typische MRT-Veränderungen bei MSA, beschreibt eine kreuzförmige Hyperintensität im Pons, welche in einer T2-gewichteten MRT auffallen kann. Durch verschiedene Ausprägungsgrade dieses Zeichens, sollte beachtet werden, dass anfänglich häufig nur eine vertikale Linie sichtbar ist, welche im Verlauf und Fortschreiten der Erkrankung von einer horizontalen Linie gekreuzt wird ³⁶. Im Rahmen der krankheitsspezifischen Degeneration des Pons und der pontozerebellären Fasern unter Erhaltung des Kortikospinaltrakts, kommt es zu der für das HCB spezifischen hyperintensiven Signalanhebung ³⁷. Trotz einer Sensitivität von 50% wird das HCB mit einer Spezifität von 97% als Zeichen für von MSA-C gewertet ³⁷. Eine MSA typische Veränderung im Putamen stellt das hyperintense Putaminal-Rim-Zeichen (HPR) dar, welches eine Hyperintensität am lateralen

Putamenrand beschreibt. Vermehrt wurde das HPR auch in gesunden Kontrollprobanden nachgewiesen. So wurde eine Prävalenz bei gesunden Probanden von 38,5% gezeigt, sodass die diagnostische Aussagekraft des HPR vermehrt in der Kritik steht ³⁸. Die internationalen MDS-Konsenskriterien beinhalten die allgemeine Empfehlung, dass MRT-Analysen durch einen Neuroradiologen erfolgen sollten, welcher von einem Spezialisten für Bewegungsstörungen beauftragt wurde, die MSA-Merkmale in der Bildgebung zu bewerten ⁸.

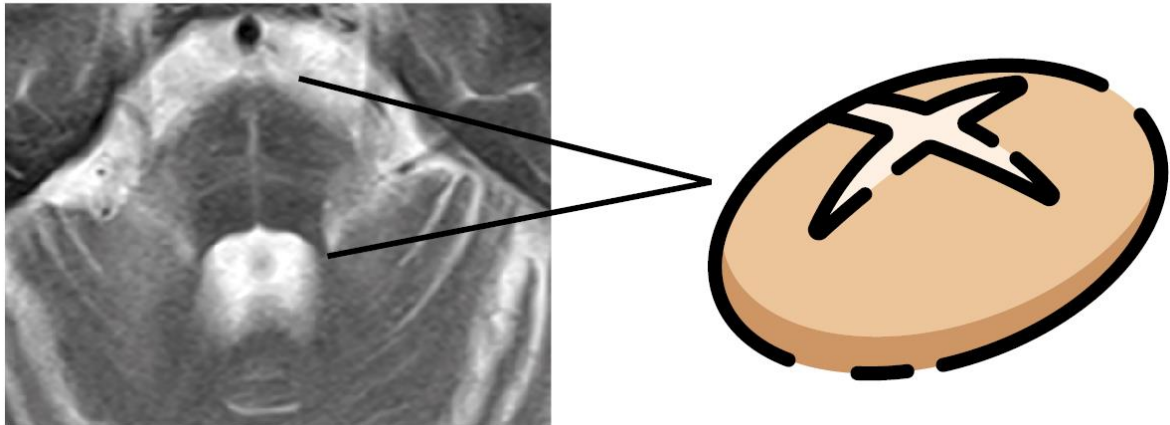


Abb. 3: Ausschnitt eines T2 gewichteten MRTs mit Hot-Cross-Bun-Zeichen als kreuzförmige Signalanhebung im Bereich des Pons ^{36, 39}.

1.4.4 Morphometrie

Die voxelbasierte Relaxometrie (VBR) als morphometrische Methode analysiert Voxel für Voxel, welche aus T2-gewichteten Multiechobildern abgeleitet werden. Anhand der Relaxationsrate R2 liefert die Methode Auskünfte über den Wassergehalt der betrachteten anatomischen Struktur und bildet somit ein Maß für eine Gewebeatrophie. In Studien wurden bei MSA-C Patienten eine verringerte Relaxationsrate R2 im Kleinhirn MCP und dem Pons festgestellt ⁴⁰.

1.5 Ziele der Arbeit

Aufbauend auf den oben beschriebenen Erkenntnissen ist das Ziel der vorliegenden Arbeit, strukturelle Veränderungen bei MSA im Vergleich zur PK zu untersuchen. Dies erfolgt anhand morphometrischer Parameter aus MRT-Aufnahmen Düsseldorf Patienten mit klinisch diagnostizierter MSA. Manuelle Messungen krankheitsspezifischer Atrophieregionen werden zwischen beiden

Krankheitsgruppen verglichen. Darüber hinaus wird geprüft, ob eine automatisierte Atrophiebewertung in der Lage ist, die jeweiligen krankheitsspezifischen Atrophiemuster ebenfalls zu identifizieren.

2. Material und Methoden

2.1 Studienpopulation

Die in dieser Arbeit verwendeten retrospektiven Patientendaten stammen aus der Datenbank der hausinternen Studie „Longitudinale, retrospektive Analyse hirnstruktureller Veränderungen bei idiopathischem Parkinson und atypischen Parkinsonkrankheiten mittels Magnetresonanztomographie“. Die Studie ermöglichte den Zugriff auf Patientendaten der klinischen Routine, die im Zeitraum von 01/2000-06/2020 im Zentrum für Bewegungsstörung und Neuromodulation der Uniklinik Düsseldorf (UKD) vorstellig wurden. In einem Zeitraum von ca. 3 Monaten wurden insgesamt 50 Patienten mit der Diagnose MSA, MSA-P und MSA-C identifiziert. Erfasst wurde zu jedem Patienten mit einer MSA-Diagnose:

- Alter
- Geschlecht
- Diagnose (MSA, MSA-P oder MSA-C)
- Nebendiagnosen/Begleiterkrankungen
- Mindestens eine MRT-Aufnahme (Datum des MRT + *MRT-Accession-Number*)

Falls vorhanden wurden zusätzlich erfasst:

- Alter bei Diagnose
- Alter bei Symptombeginn
- Neuropsychologische Testungen (UPDRS = *Unified Parkinson's Disease Rating Scale*, MMSE = *Mini-Mental-Status-Test*, MDRS = *Mattis Dementia Rating Scale*, PSPRS = *Progressive Supranuclear Palsy Rating Scale*, MOCA = *Montreal Cognitive Assessment*)
- feste Medikation der Patienten- Zusatzdiagnostik (Schellongtest, Restharnbestimmung)

Aufgrund von nicht ausreichender Erfassung der Punkte neuropsychologische Testungen, feste Medikation und durchgeführte Zusatzdiagnostik, wurde auf die Auswertung dieser erhobenen Parameter verzichtet.

Beschreibung des Patientenkollektivs der Studie (Auflistung der MSA-Patienten mit folgenden Daten: Geschlecht (f = feminin, m = maskulin), MSA-Subtyp aus den Arztberichten (eingeteilt anhand der klinischen Unterscheidung durch die Konsenserklärung von Gilmann et. al) ⁷, Alter bei MRT.		
Geschlecht	MSA-Typ	Alter bei MRT
m	MSA	76
m	MSA	74
f	MSA-C	74
f	MSA	74
m	MSA	71
f	MSA-P	53
m	MSA	65
f	MSA-C	48
m	MSA-P	71
f	MSA	51
m	MSA-P	69
f	MSA	47
f	MSA	65
m	MSA-P	71
m	MSA	66
m	MSA	64
f	MSA-P	60
m	MSA	72
f	MSA-P	61
m	MSA	58

Tabelle 3: Beschreibung des Patientenkollektivs der Studie

Analysiert wurden in der hier präsentierten Arbeit zwei Gruppen mit jeweils 20 Patienten. Gruppe 1 bestand aus 20 an MSA erkrankten Patienten (siehe Tabelle 3, N= 20, f= 9, m= 11), bei denen bis 06/2020 eine MSA-Diagnose gestellt wurde. Die zweite Gruppe bestand aus 20 Patienten mit Parkinsonkrankheit (PK), welche nach dem Alter bei MRT-Aufnahme zu den MSA-Patienten ausgewählt wurden. Die Patienten mit einer diagnostizierten MSA zeigten ein durchschnittliches Alter von 64,32 Jahren ($\pm$ 8,891). Die aus den Arztbriefen der Patienten ermittelten Begleiterkrankungen wurden durch uns in 4 Gruppen eingeteilt (Herz-

Kreislaufkrankungen = HKE, neurologische/psychiatrische Begleiterkrankungen, Urogenitale Begleiterkrankungen = UGB, metabolische Begleiterkrankungen).

Art und Klassifizierung der Vor- und Begleiterkrankung bei allen gesichteten MSA-Patienten:

1. **Herz-Kreislaufkrankungen:** (benigne essentielle) Hypertonie, KHK (koronare Herzkrankheit, unterschiedliche Stadien), zerebrale Artherosklerose, orthostatische Dysregulationen, Myokardinfarkt, Schlafapnoe, Aortenklappenstenose, Aortenklappenersatz, Linksherzinsuffizienz, respiratorische Insuffizienz, Linksschenkelblock, orthostatische Hypotonie, Asthma bronchiale, AV-Reentry-Tachykardie, Z.n. Lungenarterienembolie (LAE)
2. **Neurologische/psychiatrische Begleiterkrankungen:** Demenz, Dysarthrie, Polyneuropathie, REM-Schlafstörung, Z.n. Kleinhirnfarkt (Apoplex), Tremor, Depression, Halluzinationen, subcorticale arteriosklerotische Enzephalopathie, Horner-Syndrom, Ataxie, spastische Hemiparese/-plegie, Dysphagie, kongenitale Ptose, Tetraspastik, Apraxie, Dystonie, Fußheberparese, Spinalkanalstenose, Anarthrie, depressive Episoden, Dysarthrophonie, *small-fiber* Neuropathie, Restless-Legs, vaskuläre Leukencephalopathie, schizoaffektive Störung
3. **Urogenitale Begleiterkrankungen:** Prostatahyperplasie, Miktionsstörungen, Inkontinenz (Harninkontinenz, Dranginkontinenz, Belastungsinkontinenz, Urge-Inkontinenz, Überlaufinkontinenz), hypotone Blase, Z.n. Hysterektomie, Z.n. Nephrektomie, Harnverhalt, Restharnbildung, Ovarialzyste, Prostata-Adenom
4. **Metabolische Begleiterkrankungen:** Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie, Hyperlipidämie, Adipositas, Hyperurikämie, Eisenmangelanämie

Aufgrund der häufig ausgeprägten vegetativen Begleitsymptomatik von MSA-Patienten wurde dabei ein Hauptaugenmerk auf Erkrankungen aus den Kategorien Herz-Kreislaufkrankungen und urogenitale Begleiterkrankungen gelegt. Das folgende Diagramm (Abb.4) zeigt die Verteilung von Herz-Kreislaufkrankungen und Urogenitale Begleiterkrankungen innerhalb der betrachteten MSA-Kohorte.

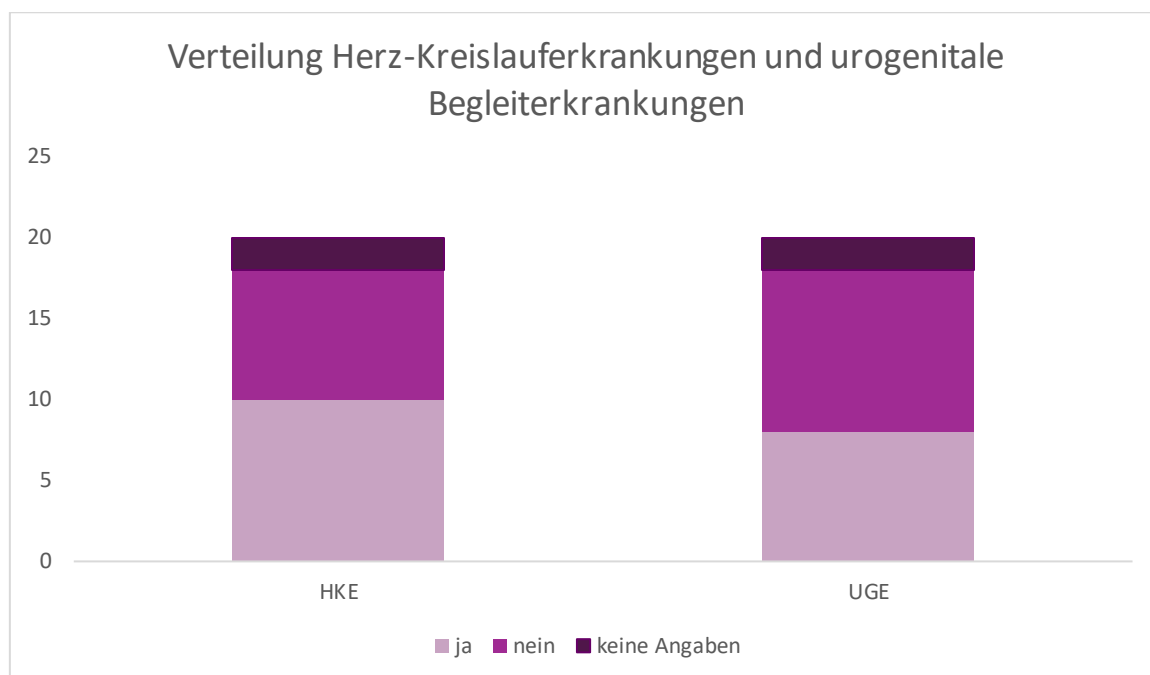


Abb. 4: Verteilung Herz-Kreislaufkrankungen und urogenitale Begleiterkrankungen der betrachteten MSA-Patienten (N= 20, gültig= 18, keine Angaben= 2), Herz-Kreislaufkrankungen = HKE, Urogenitale Begleiterkrankungen = UGB

2.2 Aktenzeichen des Ethikvotums

Bei den hier verwendeten Studiendaten handelte es sich um longitudinale retrospektive Daten aus der klinischen Routine. Die Studie wurde nach Studienprotokoll gemäß den Vorschriften der Deklaration von Helsinki für klinische Studien durchgeführt. Ein positives Ethikvotum der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität (HHU) Düsseldorf zur Analyse longitudinaler, retrospektiver hirnstruktureller Veränderungen bei Parkinsonkrankheit und atypischen Parkinsonkrankheiten mittels Magnetresonanztomographie (zuletzt 29.07.2020) lag zu Studienbeginn bereits vor. Studien-Nr. 2020-1049.

2.3 Kranielle MRT-Scans

Aufgrund der Herkunft der MRT-Bilder aus der klinischen Routine des Düsseldorfer Zentrums für Bewegungsstörungen und Neuromodulation kamen verschiedene MRT-Geräte zum Einsatz. 45% der Patienten (insg. 9 Patienten MRTs) wurden mit dem 3-Tesla Siemens Tim Trio Scanner (Siemens Healthcare GmbH, Erlangen, Germany; MP RAGE, echo time = 2,98 ms, repetition time = 2300 ms, flip angle = 9°, acquisition matrix = 256 × 256, number of excitations = 1, field of view = 256 mm)

aufgenommen. Die übrigen 55% (insg. 11 Patienten MRTs) hingegen mit dem 1,5 Tesla MRT-Scanner (Magnetom Avanto®, Siemens Healthcare Erlangen, Germany; echo time = 3,37 ms, repetition time = 1900 ms, flip angle = 15°, acquisition matrix = 192 × 256, number of excitations = 1, field of view = 256 mm) aufgenommen.

2.4 Verwendete Software und Beschreibung derer Funktion

In dieser Arbeit wurde das Computerprogramms 3DSlicer verwendet, welches als kostenlose Open-Source-Softwareanwendung für die Bildverarbeitung und Visualisierung im medizinischen Bereich bekannt ist. Mit dem 3DSlicer wird eine Fusion funktioneller und anatomischer Forschungsdaten ermöglicht, wobei die Visualisierungsmöglichkeiten verschiedene, in der klinischen Routine verwendete, Bildgebungsverfahren wie zum Beispiel CT (Computertomographie), PET (Positronen-Emissions-Tomografie), MRT und Ultraschall einschließt. In dieser Arbeit wurde explizit die Darstellbarkeit 3-dimensionaler Datensätze wie die MRT und die hierfür entwickelten Tools zur Datenverarbeitung verwendet ⁴¹. Im Rahmen der Forschungsfrage kam das Programm *veganbagerl* zum Einsatz, welches eine automatisierte voxelweise Bestimmung von Abweichungen der grauen Substanz (GM), im Vergleich zu einer normativen Alterskohorte ermöglichte. Sowohl die Methoden als auch das Programm tragen den Namen *veganbagerl*, wobei *veganbagerl* für „volumetrische Schätzung der Bruttoatrophie und des Gehirnalters und Längsrichtung“ steht. *Veganbagerl* basiert dabei auf der Kombination von voxelbasierter Morphometrie (VBM) und populationsbasierten Neuroimaging-Daten, welche als Vorverarbeitungsmethoden etabliert wurden, und so alters- und geschlechtsspezifische GM-Vorlagen erstellten, die eine Schätzung von Volumenabweichungen der grauen Substanz ermöglichten ⁴². Die alters- und geschlechtsspezifischen GM-Vorlagen wurden anhand der Rockland-Stichprobe erstellt ⁴³. Der hier beschriebene Arbeitsablauf wurde durch die Arbeitsgruppe von Casper und Kollegen in ein umfassendes Softwarepaket implementiert. Daraus resultierte eine vollautomatische Generierung von GM-Atrophiekarten aus 3D-T1w-zerebralen MRT-Bildern. Eine zusätzlich etablierte DICOM-Schnittstelle (DICOM = *Digital Imaging and Communications in Medicine*) ermöglichte zudem eine direkte Kommunikation mit dem PACS (*Picture Archiving and Communication System*) ⁴².

Die in dieser Arbeit verwendeten Grafiken wurden zum Teil mit den Bildbearbeitungssoftwares von 3DSlicer (*OpenSource* Software,

<https://www.slicer.org>) ⁴¹ und der Software *veganbager* erstellt ⁴². Außerdem wurde für die grafische Darstellung der statistischen Auswertung die Diagramm-Funktion von Excel verwendet.

2.5 Praktische Studiendurchführung

Die Auswertung der MRT-Daten erfolgte nach vorheriger Anonymisierung und Verblindung der Patienten- und MRT-Daten. Die anonymisierten MRT-Daten konnten ohne vorherige Präprozessierung in Form von DIACOM-Dateien mit der Software *3DSlicer* ausgewertet werden, da dieses Tool zum Einsatz in der klinischen Routine konzipiert wurde und die gängigen Formate von MRT-Aufnahmen darstellen kann. Die Verarbeitung der MRT-Daten mittels *veganbager* stellte durch die direkte Kommunikation mit dem PACS einen automatisierten Prozess dar. Die durch *veganbager* prozessierten Bilder wurden als JPG (*Joints Photographic Experts Group*) zur Auswertung bereitgestellt.

2.6 Verwendete Testverfahren

2.6.1 Manuelle Messverfahren

Händische Messungen des Pons und Mittelhirn: Wir benutzen eine vereinfachte Version der Messtechnik von Massey und Kollegen zur Bestimmung der Pons-Breite (PW), Mittelhirn-Breite (MBW), Pons-Fläche (PA) und Mittelhirn-Fläche (MBA) ⁴⁴. Zudem wurden durch die Ermittlung von *Midbrain-to-Pons-Ratio* und *Midbrain-to-Pons-Area-Ratio* die einzelnen Parameter der Arbeit in Bezug zueinander gesetzt. Dabei zeigten Massey und Kollegen ein signifikant erhöhtes Midbrain-to-Pons-Ratio der MSA-Patienten im Vergleich zur PSP- und PK-Kohorte sowie in der Kontrollgruppe ⁴⁴. Die Durchführung der Messungen wird in Abbildung 5. beschrieben.

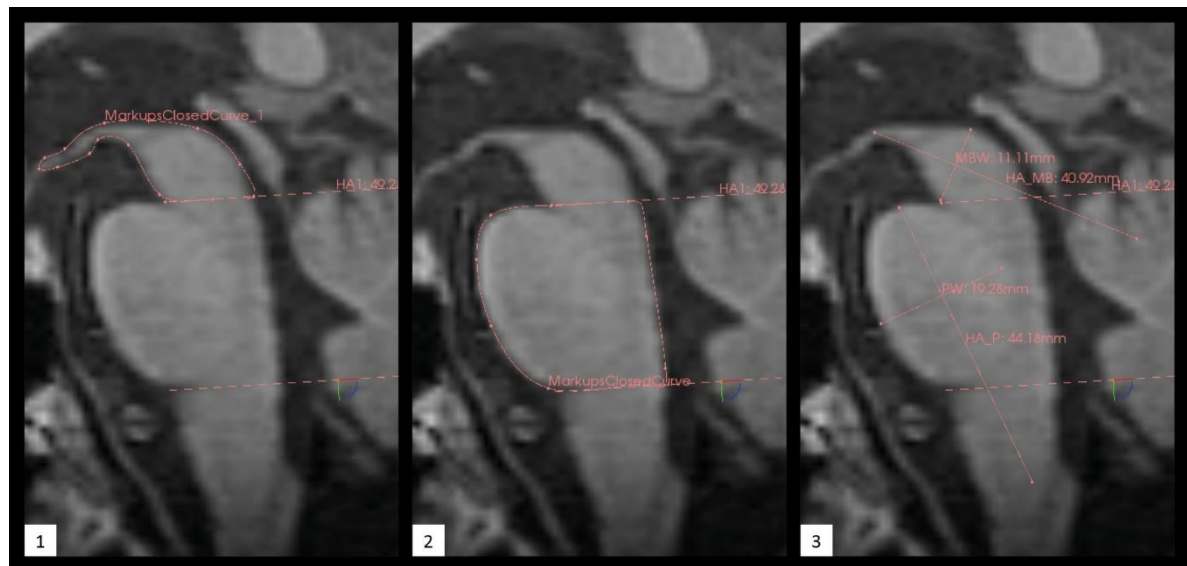


Abb. 5: Manuelle Messungen Mittelhirn und Pons

Alle erhobenen Parameter wurden in einem midsagittalen MRT-Schnitt in T1-Wichtung gemessen. Zur Abgrenzung von Mittelhirn und Pons wurden optische Trennlinien der anatomischen Strukturen angelegt (gestrichelte Linie). Diese wurde als Gerade zwischen dem Crus cerebri des Mesencephalon und dem oberen Pol des Pons begonnen und bis zu den Ausläufern des oberen Kleinhirnstiels an der Dorsalseite zwischen Hirnstamm und Cerebellum gezogen. Zur kaudalen Abgrenzung des Pons, erfolgte die Anlage einer Parallelen zur kranial angelegten optische Trennlinie zwischen Mittelhirn und Pons.

(1) Bild 1 zeigt die Bestimmung der MBA (*Midbrain-Area*-Fläche). Dabei kommt die *Silcer*-Funktion einer „*Mark ups Closed Curve*“ zur Anwendung ⁴¹. Mittels dieser Technik wird durch die Anlage einzelner Punkte entlang einer anatomischen Struktur, in diesem Fall dem Mittelhirn, die Fläche dieser Struktur ermittelt.

(2) Bild 2 zeigt die Bestimmung der PA (*Pons-Area*-Fläche), mittels der bereits erklärten Technik aus Abbildung 5.

(3) Bild 3 zeigt die Bestimmung der Pons- und Mittelhirn-Breite (PW und MBW). Als Ausgangspunkt dient die optische Hauptachse, welche vom kranialen Pol zum kaudalen Pol der anatomischen Struktur verläuft und in diesem Fall mit HA-P für die optische Hauptachse des Pons und HA-MB für die optische Hauptachse des Mittelhirns gekennzeichnet wurde. Zur Bestimmung der PW und MBW wurde eine die anatomische Hauptachse rechtwinklig kreuzende Gerade angelegt und deren

Länge in Millimetern bestimmt. Die Tools zur Anlage und Ausmessung der PW und MBW wurden mit der *Silcer*-Funktion einer „Geraden“ gemessen ⁴¹.

Händische Messungen des Nucleus caudatus: Zur Beurteilung des Nucleus caudatus wurde eine an das Segmentierungsprotokoll der Arbeitsgruppe von Looi und Kollegen für die Nachverfolgung des Nucleus caudatus im MRT angelehnte Technik verwendet, welche auf manueller Nachzeichnung der anatomischen Struktur im MRT basiert. Dieses dient der Volumen- bzw. Formanalyse des Nucleus caudatus ⁴⁵. Die manuelle Nachzeichnung der anatomischen Strukturen erfolgte in dieser Arbeit mit einer *Silcer*-Funktion zur „Flächenmarkierung“ ⁴¹. In Anlehnung an die Technik von Looi und Kollegen wurde der Nucleus caudatus nicht als Ganzes betrachtet, sondern in Kopf und Körper geteilt, welche separat in die MRT-Schnitte eingezeichnet wurden. Als Startpunkt zur Nachzeichnung des Kopfes wurde innerhalb der Technik von Looi und Kollegen der erste MRT-Schnitt gewählt, in welchem der Kopf des Nucleus caudatus deutlich vom Putamen abzugrenzen und der Seitenventrikel sichtbar ist ⁴⁵. Die Abgrenzung zwischen Kopf und Körper des Nucleus caudatus erfolgte im ersten coronaren MRT-Schnitt, in welchem das Foramen intraventriculare zu sehen ist. Alle Anteile des Nucleus caudatus, welche weiter frontal liegen, wurden als Kopf bewertet. Alle Anteile, welche dorsal des Foramen intraventriculare liegen, wurden als Körper gewertet ⁴⁶. Innerhalb dieser Arbeit wurde aus Praktikabilitätsgründen zur Einzeichnung von Kopf und Körper des Nucleus caudatus im ersten MRT-Schnitt mit Abbildung des Foramen intraventriculare begonnen. Wir verfolgten Anhand dieses Orientierungspunktes den Kopf erst bis zu seiner frontalen anatomischen Grenze und im Anschluss den Körper nach dorsal bis zu seiner anatomischen Grenze. Die Durchführung der Messungen wird in Abbildung 6 beschrieben.



Abb. 6: Manuelle Messungen Nucleus caudatus

Alle erhobenen Parameter wurden sowohl in einem coronaren MRT-Schnitt in T1-Wichtung, als auch in einem transversalen (axialen) MRT-Schnitt in T1-Wichtung

gemessen. Die doppelte Beurteilung des Nucleus caudatus in zwei verschiedenen Schnittebenen diente der Messkontrolle und einer möglichst hohen Messgenauigkeit. In allen gemessenen MRT-Schnitten wurde der rechte Nucleus caudatus mit grün markiert und der linke Nucleus caudatus mit rot markiert. Die im axialen Schnitt sichtbaren Farbabstufungen (Bild 3) innerhalb der für die Seitenzuordnung vergebenen Farbe dienten der Abgrenzung zwischen Kopf und Körpers des Nucleus caudatus.

(1) Bild 1 zeigt zu Anschauungszwecken einen coronaren MRT-Schnitt ohne Markierungen des Nucleus caudatus.

(2) Bild 2 zeigt die Markierung des Nucleus caudatus beidseits in einem coronaren MRT-Schnitt.

(3) Bild 3 zeigt die Markierung des Nucleus caudatus beidseits in einem axialen MRT-Schnitt. In dieser Schnittebene wird die Abgrenzung von Kopf zu Körper des Nucleus caudatus durch Farbabstufungen sichtbar.

Eine Zuverlässigkeitsbewertung der Messungen von Mittelhirn und Pons erfolgte durch eine Messung aller MRT-Bilder durch zwei unabhängige Mitglieder der Arbeitsgruppe. Vor Beurteilung der Studienkohorten dieser Arbeit erfolgte eine Schulung der Arbeitsgruppenmitglieder anhand einer unabhängigen Probe-Kohorte unter Supervision eines Neuroradiologen der Arbeitsgruppe. Die händischen Messungen von Mittelhirn und Pons wurden durch eine hohe Interrater-Reliabilität > 91% validiert. Aufgrund der validen Messungen zweier voneinander unabhängiger anatomischer Strukturen (Mittelhirn und Pons) wurde bei den händischen Messungen des Nucleus caudatus (Caudatuskopf und Caudatuskörper) auf die Bestimmung der Parameter durch mehrere Personen verzichtet.

2.6.2 Automatisierte Messverfahren

Zur Anwendung der von dem Programm *veganbager* erstellten 3D-Atrophiekarten wurden innerhalb unserer Arbeitsgruppe zwei verschiedene *Visual Rating Scales* (VRS) zur Bewertung von Cerebellum und Striatum bei MSA- und PK-Patienten erstellt. Zum allgemeinen Verständnis: *veganbager* selbst detektiert im Rahmen von automatisierten Bestimmungen voxelweise Abweichungen der grauen Substanz (GM). Dabei wurde Abweichungen nach unten im Vergleich zu einer normativen Alterskohorte blau (Atrophie) markiert, Abweichungen nach oben rot (Hypertrophie)

⁴². Automatisierte Bestimmung cerebellärer Atrophie: Die erste hier abgebildete VRS diente der Beurteilung der cerebellären Atrophie bei MSA- und PSP-Patienten und beinhaltet Ratings innerhalb der VRS von 0 (keine Atrophie) bis 3 (ausgeprägte Atrophie). Dabei wurden die visuell sichtbaren Atrophie-Areale, je nach Größe und Ausprägung, einem numerischen Wert der Skala zugeordnet. Im Folgenden Abschnitt ist eine ausführliche, bildliche Darstellung der VRS zur Beurteilung der cerebellären Atrophie dargestellt.

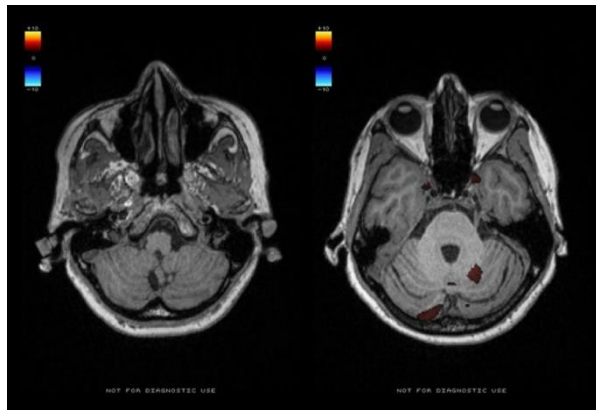


Abb. 7: VRS Cerebelläre Atrophie - 0: keine Atrophie vorhanden (Keine Cluster/keine Punkte)

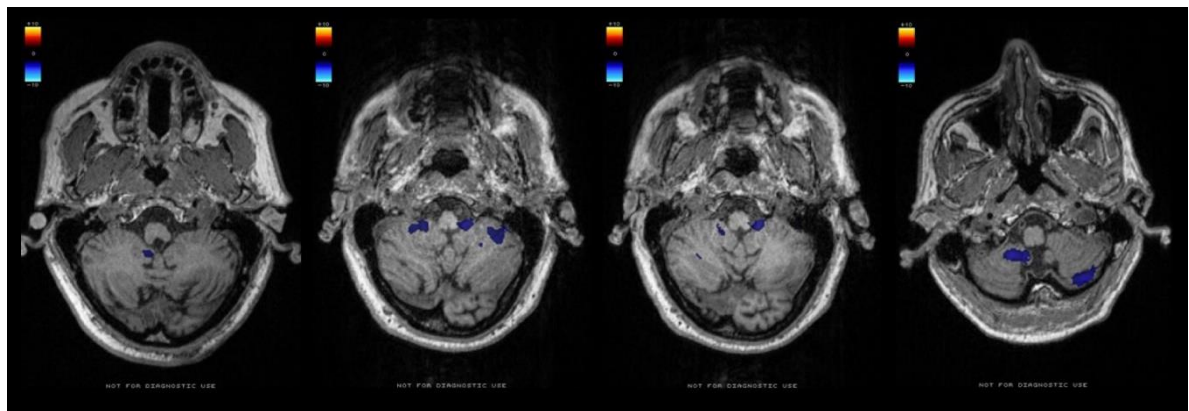


Abb. 8: VRS Cerebelläre Atrophie - 1: minimale Atrophie vorhanden (Kleine Cluster/einzelne Punkte)

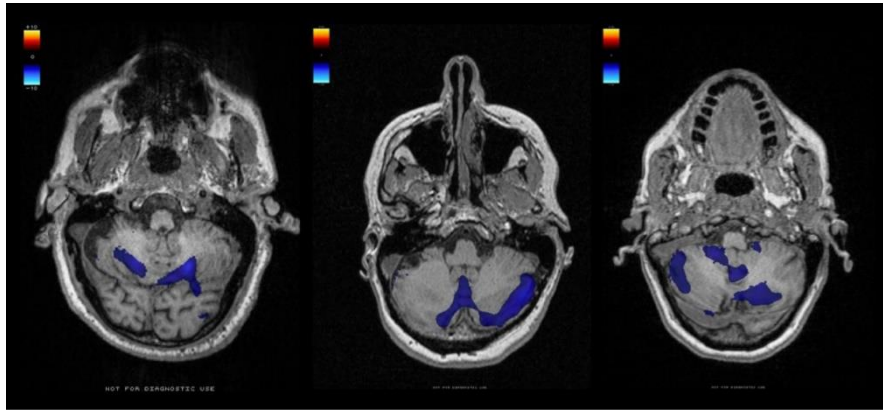


Abb. 9: VRS Cerebelläre Atrophie - 2: moderate Atrophie vorhanden (medium Cluster)

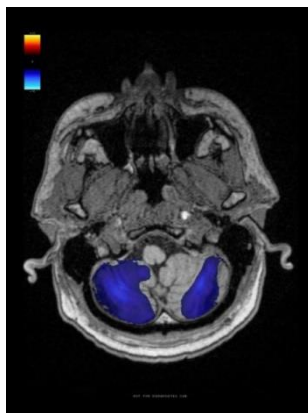


Abb. 10: VRS Cerebelläre Atrophie - 3: ausgeprägte Atrophie vorhanden (auffällige Cluster)

Automatisierte Bestimmung striataler Atrophie: Die zweite innerhalb der Arbeitsgruppe erstellten VRS dient der Beurteilung der striatalen Atrophie. Dabei werden das Putamen, der Kopf des Nucleus caudatus und der Körper des Nucleus caudatus zur Beurteilung der Größe des Striatums mit zusammengefasst und mit einbezogen. Bei der Erstellung der VRS wurden die visuell sichtbaren Atrophie-Areale, je nach Größe und Ausprägung, einem numerischen Wert der Skala zugeordnet. Die VRS zur striatalen Atrophie beinhaltet Ratings von 0 (normal/keine Atrophie) bis 3 (schwere Atrophie) und wird im Folgenden ausführlich gezeigt.

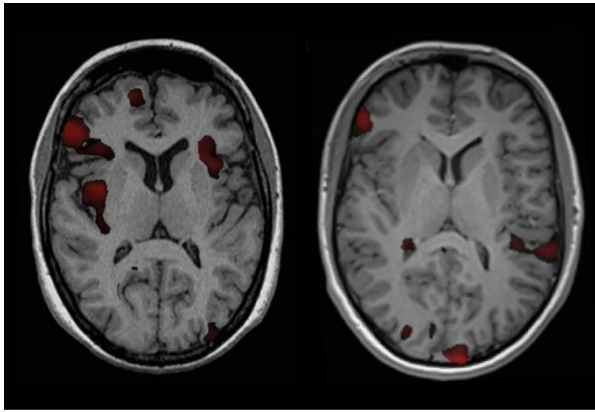


Abb. 11: VRS striatale Atrophie - 0: keine Atrophie vorhanden (Keine Cluster/keine Punkte)

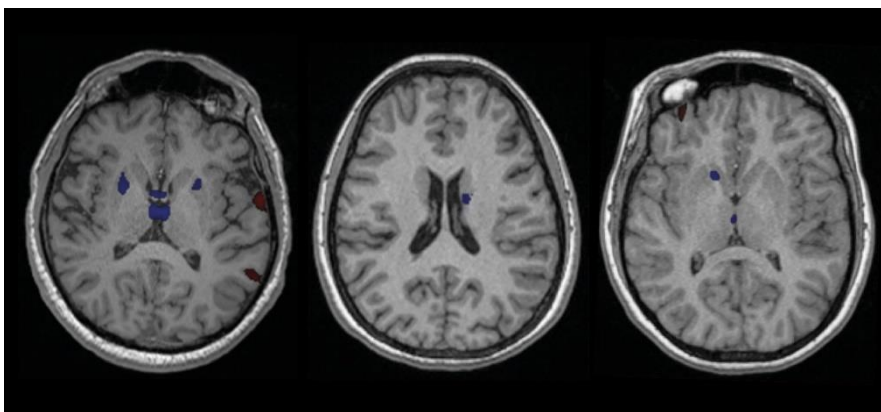


Abb. 12: VRS striatale Atrophie - 1: minimale leichte Atrophie (d. h. minimale bis leichte Atrophie des Putamen oder des Kopfes/Körpers des Nucleus caudatus)

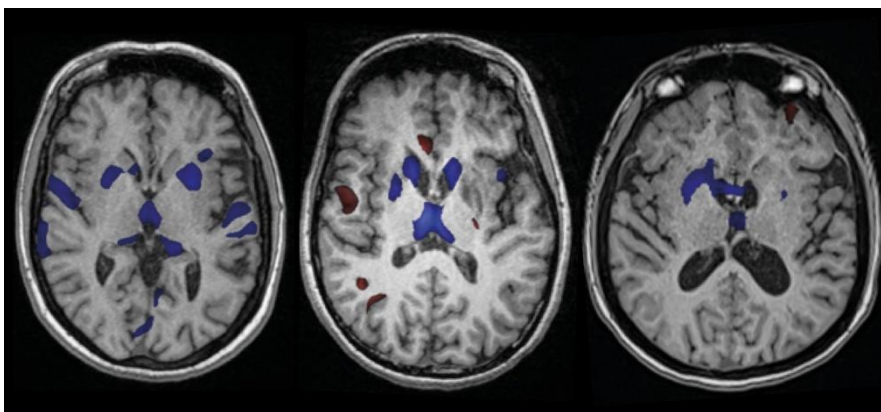


Abb. 13: VRS striatale Atrophie - 2: mäßige Atrophie (d. h. ausgeprägte Atrophie des Putamen und/oder Kopf/Körper des Nucleus caudatus)

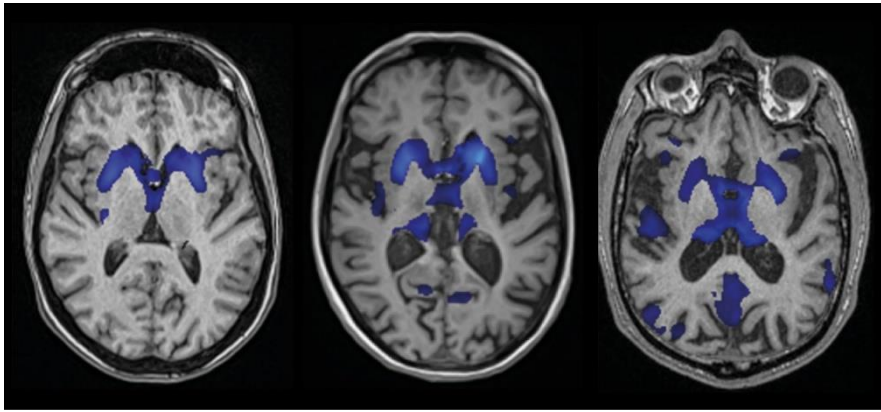


Abb. 14: VRS striatale Atrophie - 3: schwere Atrophie (d. h. ausgedehnte Atrophie des Putamen und des Kopfes/Körpers des Nucleus caudatus)

2.6.3 Beurteilung kortikaler GM-Atrophie mittels Yeo-Atlas

Zur weiteren Beurteilung der durch *veganbager* detektierten kortikalen GM-Veränderungen und der zugrundeliegenden Netzwerke wurde der Yeo-Atlas zum Vergleich herangezogen. Dabei handelt es sich um eine Netzwerk-Analyse der menschlichen Großhirnrinde, welche durch intrinsische funktionelle Konnektivitäts-MRT (fcMRI) eine ausführliche Analyse der Verbindungen der Großhirnrinde ermöglicht ⁴⁷. Die Analyse umfasste ein Patientenkollektiv, bestehend aus 1.000 jungen Erwachsenen mit dem Ziel der Erstellung von Referenzkarten zur Beurteilung der Organisation innerhalb der Großhirnrinde mittels Darstellung der vorherrschenden funktionellen Konnektivität ⁴⁷. Dabei handelt es sich bei fcMRI nicht um eine zuverlässige Darstellung anatomischer Konnektivität, sondern um eine Darstellung funktioneller Zusammenhänge. Aus diesem Grund bezogen sich Yeo et.al auf den Begriff der funktionellen Konnektivität, welcher durch Friston et. al definiert und geprägt wurde ^{47, 48}. Es handelt sich definitionsgemäß um die „zeitliche Korrelationen zwischen entfernten neurophysiologischen Ereignissen“, für die kein kausaler Zusammenhang bestimmt werden kann ^{47, 48}. Die Unterteilung in die verschiedenen Netzwerke nach Yeo et. al umfasst eine gröbere 7-Netzwerk-Parzellierung, um die übergeordneten Netzwerke zu beschreiben und eine detailreiche 17-Netzwerk-Parzellierung ⁴⁷. 7-Netzwerk-Parzellierung:

1. visuelles Netzwerk (Visuell)
2. somatomotorisches Netzwerk (Somatomotor)

3. dorsales Aufmerksamkeitsnetzwerk (Dorsal Attention)
4. ventrales Aufmerksamkeitsnetzwerk (Ventral Attention)
5. limbisches Netzwerk (Limbic)
6. frontoparietales Netzwerk (Frontoparietal)
7. Default Mode Netzwerk (Default Mode)

2.7 Statistik

Die innerhalb dieser Arbeit erhobenen Primärdaten aus 3DSlicer und *veganbager* wurden mittels SPSS Statistics (*Statistical Package for Social Sciences*) statistisch ausgewertet. Zur statistischen Auswertung der händisch gemessenen Parameter von Mittelhirn, Pons und Nucleus caudatus wurde eine multivariante Varianzanalyse (MANOVA) erstellt. Diese ermöglichte in dieser Arbeit Unterschiede zwischen den verglichenen Gruppen zu detektieren und in Bezug auf mehrere bzw. verschiedene Variablen gleichzeitig zu untersuchen. Zur statistischen Auswertung der automatisierten Messungen von Cerebellum und Striatum wurden die Ergebnisse der jeweiligen VRS, nach Durchführung einer deskriptiven Statistik, auf eine Normalverteilung überprüft. In dieser Arbeit gilt: bei normalverteilten Parametern erfolgte eine weitere statistische Untersuchung mittels T-Test. Bei nicht normal verteilten Parametern erfolgte die fortführende statistische Auswertung mittels Mann-Whitney U Test.

3. Ergebnisse

3.1 Ergebnisse der manuellen Messungen

Zur statistischen Auswertung der händisch gemessenen Parameter von Mittelhirn, Pons und Nucleus caudatus wurde eine multivariante Varianzanalyse (MANOVA) erstellt. Diese ermöglichte in dieser Arbeit Unterschiede zwischen den verglichenen Gruppen zu detektieren und in Bezug auf mehrere bzw. verschiedene Variablen gleichzeitig zu untersuchen.

3.1.1 Manuelle Messungen von Mittelhirn und Pons

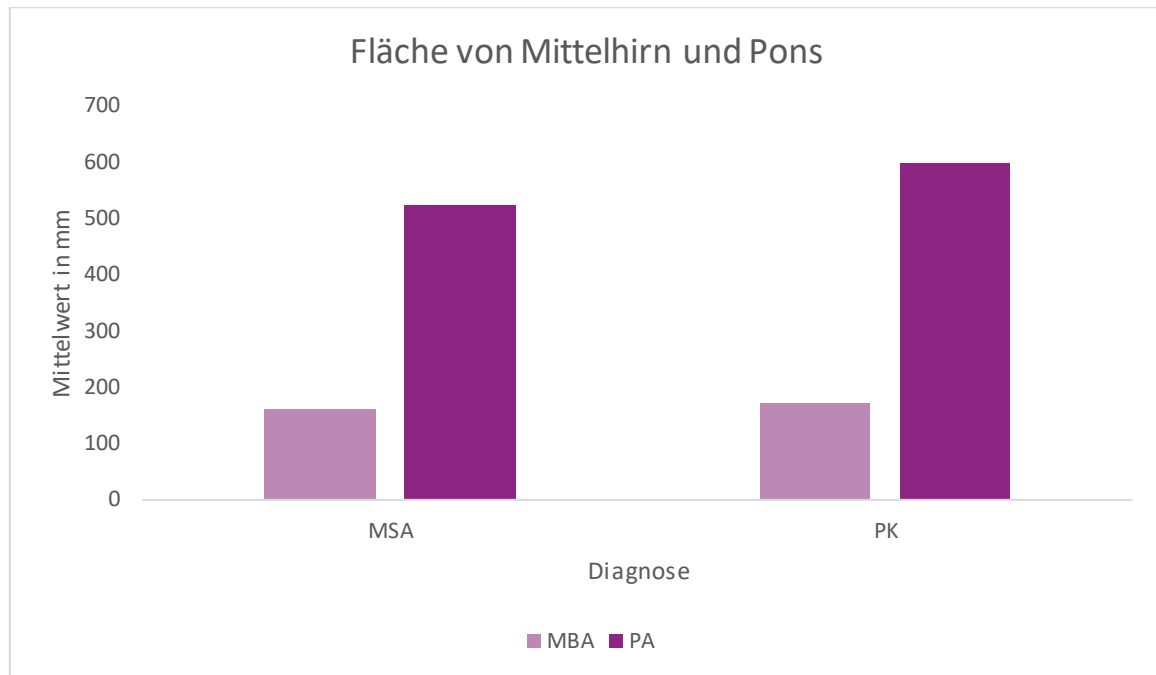


Abb. 15: Fläche von Mittelhirn und Pons im Vergleich bei Patienten mit Multisystematrophie (MSA) und Parkinsonkrankheit (PK) in mm (N= 40, Gültig= 40, Fehlend= 0)

MSA	Mittelwert ± SD
MBA (Mittelhirn-Fläche)	160.2910 ± 31.72537
PA (Pons-Fläche)	525.1635 ± 2104.98433
PK	Mittelwert ± SD
MBA (Mittelhirn-Fläche)	172.9758 ± 25.91479
PA (Pons-Fläche)	598.6700 ± 70.86738

Tabelle 4: Mittelwert ± SD der Fläche von Mittelhirn und Pons im Vergleich bei Patienten mit Multisystematrophie (MSA) und Parkinsonkrankheit (PK))

Abbildung 15 zeigt eine signifikant kleinere Ponsfläche bei MSA-Patienten im Vergleich zu PK-Patienten (**p = .002**). Der Vergleich der Fläche des Mittelhirns bei MSA- und PK-Patienten erbrachte keinen signifikanten Unterschied der Fläche (p = .259).

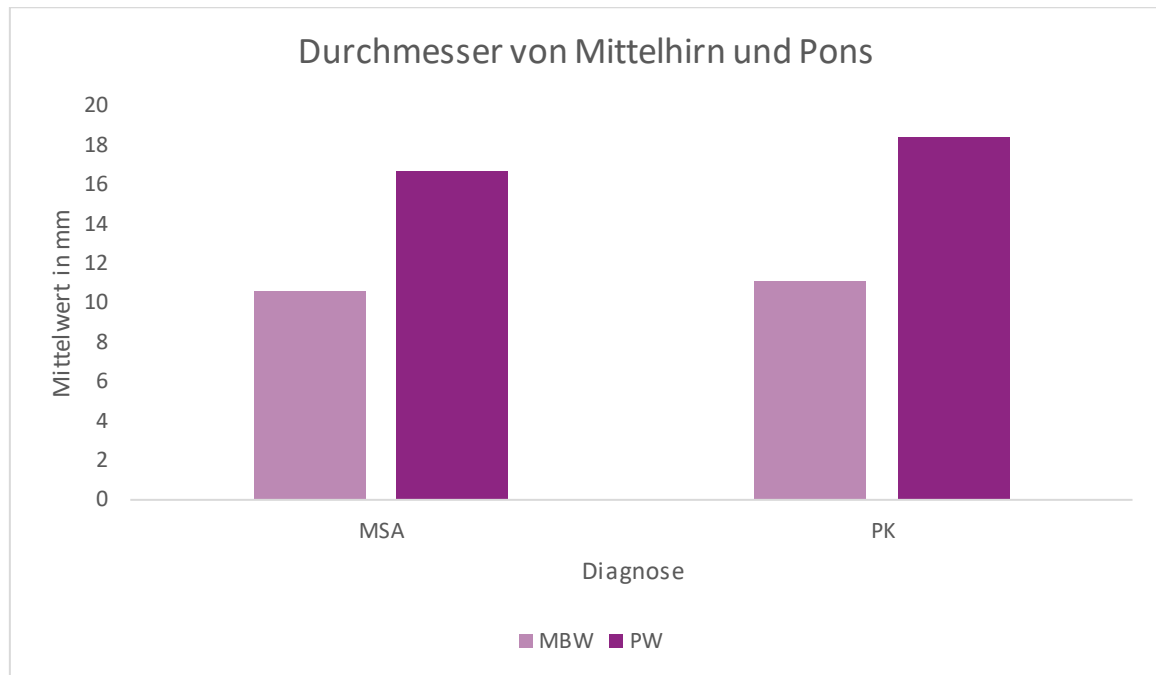


Abb. 16: Durchmesser von Mittelhirn und Pons im Vergleich bei Patienten mit Multisystematrophie (MSA) und Parkinsonkrankheit (PK) in mm (N= 40, Gültig= 40, Fehlend= 0)

MSA	Mittelwert ± SD
MBW (Mittelhirn-Durchmesser)	10.6536 ± 1.19714
PW (Pons-Durchmesser)	16.7182 ± 2.58448
PK	Mittelwert ± SD
MBW (Mittelhirn-Durchmesser)	11.1501 ± .68444
PW (Pons-Durchmesser)	18.4308 ± 1.62721

Tabelle 5: Mittelwert ± SD des Durchmessers von Mittelhirn und Pons im Vergleich bei Patienten mit Multisystematrophie (MSA) und Parkinsonkrankheit (PK)

Abbildung 16 zeigt einen signifikant kleineren Ponsdurchmesser bei MSA-Patienten im Vergleich zu PK-Patienten ($p = .003$). Der Vergleich des Durchmessers des Mittelhirns bei MSA- und PK-Patienten erbrachte keinen signifikanten Unterschied des Durchmessers ($p = .177$).

Zusätzlich berechneten wir das midbrain-to-pons-ratio (MTPR) sowie das *midbrain-to-pons-area-ratio* (MTPAR), welche in der Literatur als Marker für die Unterscheidung von MSA und PSP eingeführt wurden^{44, 49}. Sowohl MTPR als auch MTPAR zeigten keine signifikanten Unterschiede im Vergleich von MSA und PK ($p = .301$).

3.1.2 Manuelle Messungen des Nucleus caudatus

Im Folgenden werden in den Abbildungen 17 bis 20, sowie den Tabellen 6. bis 9. die Oberfläche und das Volumen des Nucleus caudatus bei MSA und PK verglichen. Dieser Vergleich erbrachte keine signifikanten Unterschiede in Oberfläche und Volumen.

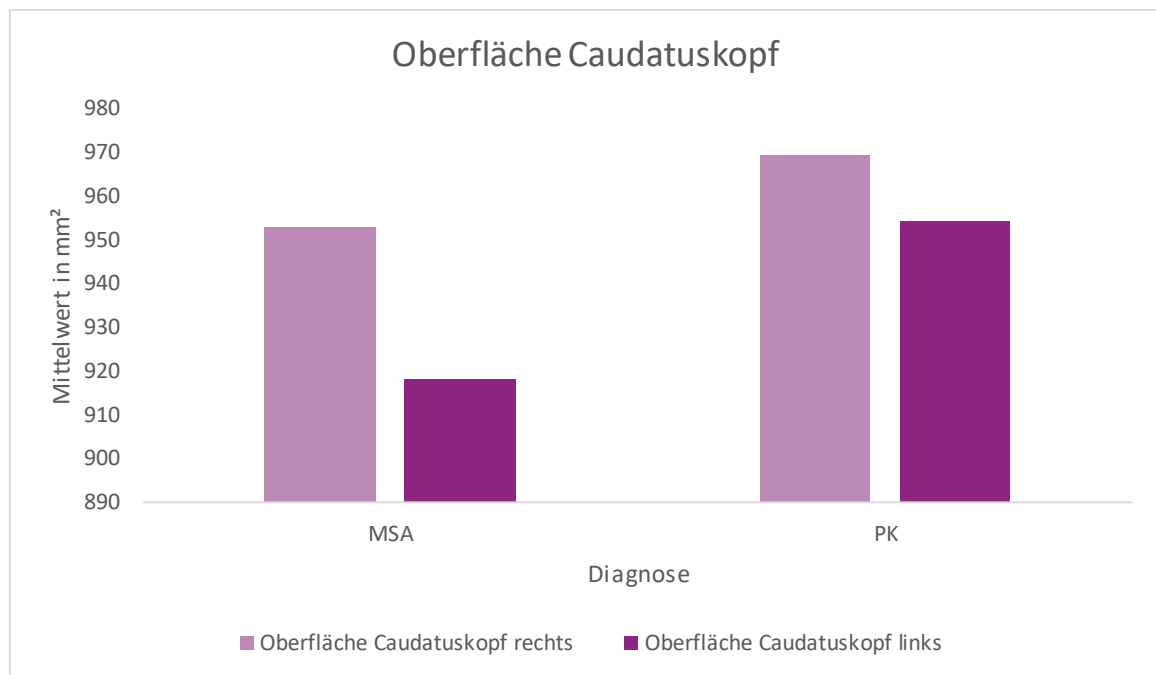


Abb. 17: Oberfläche des Caudatuskopf im Vergleich bei Patienten mit Multisystematrophie (MSA) und Parkinsonkrankheit (PK) in mm² (N= 40, Gültig= 38, Fehlend= 2)

MSA	Mittelwert ± SD
Oberfläche Caudatuskopf rechts	953.0875 ± 131.29527
Oberfläche Caudatuskopf links	918.1515 ± 137.97432
PK	Mittelwert ± SD
Oberfläche Caudatuskopf rechts	969.5256 ± 219.44590
Oberfläche Caudatuskopf links	954.3861 ± 257.26407

Tabelle 6: Mittelwert ± SD der Oberfläche des Caudatuskopf im Vergleich bei Patienten mit Multisystematrophie (MSA) und Parkinsonkrankheit (PK)

Abbildung 17 zeigt keinen signifikanten Unterschied der Oberfläche des Caudatuskopf bei MSA und PK (Caudatuskopf rechts, $p = .668$, Caudatuskopf links, $p = .475$).

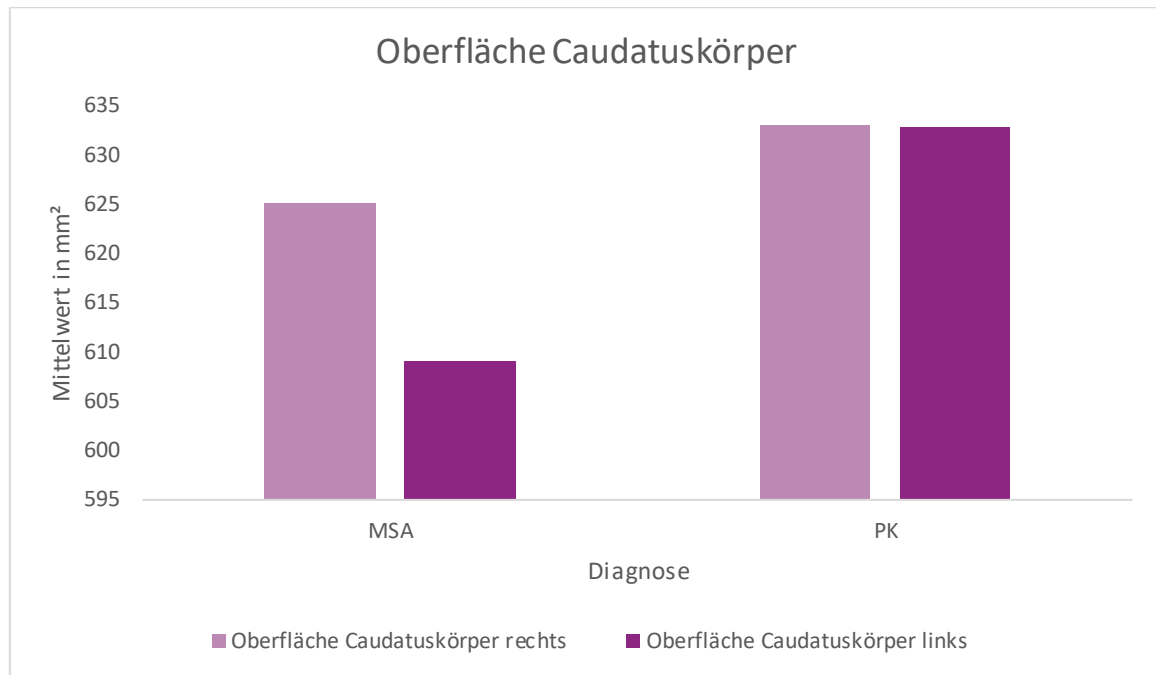


Abb. 18: Oberfläche des Caudatuskörper im Vergleich bei Patienten mit Multisystematrophie (MSA) und Parkinsonkrankheit (PK) in mm² (N= 40, Gültig= 38, Fehlend= 2)

MSA	Mittelwert ± SD
Oberfläche Caudatuskörper rechts	625.0720 ± 179.24696
Oberfläche Caudatuskörper links	609.0415 ± 165.88179
PK	Mittelwert ± SD
Oberfläche Caudatuskörper rechts	633.1383 ± 272.54244
Oberfläche Caudatuskörper links	632.7883 ± 269.38856

Tabelle 7: Mittelwert ± SD der Oberfläche des Caudatuskörper im Vergleich bei Patienten mit Multisystematrophie (MSA) und Parkinsonkrankheit (PK)

Abbildung 18 zeigt keinen signifikanten Unterschied der Oberfläche des Caudatuskörper bei MSA und PK (Caudatuskörper rechts, $p = .663$, Caudatuskörper links, $p = .440$).

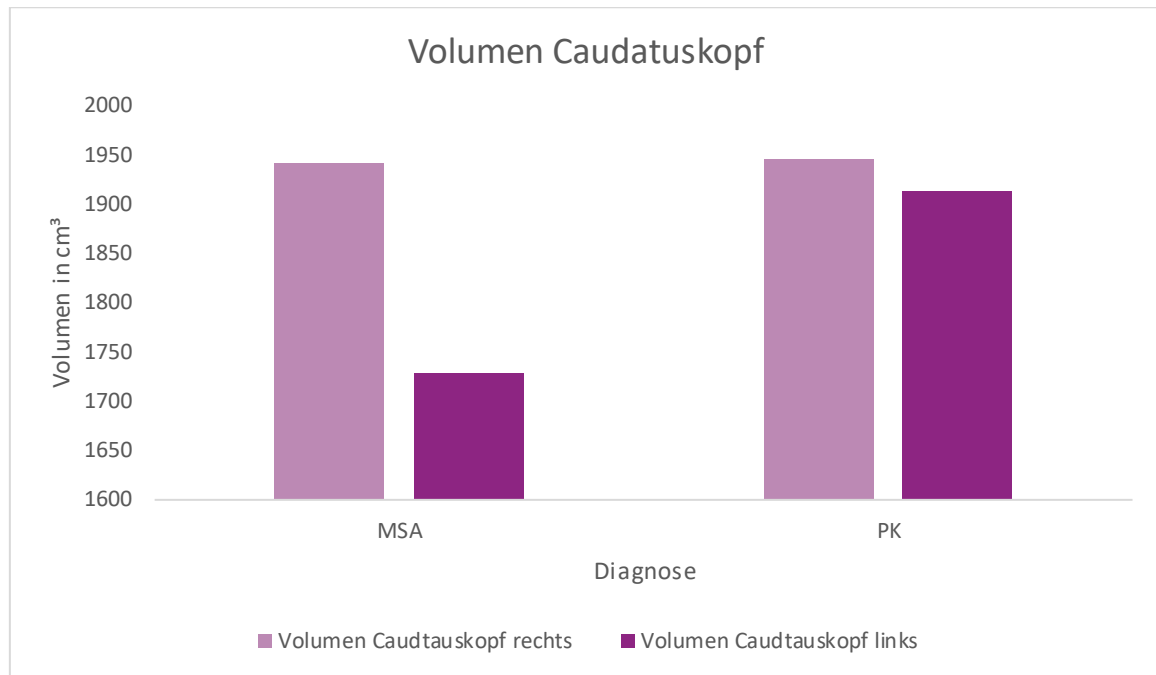


Abb. 19: Volumen des Caudatuskopf im Vergleich bei Patienten mit Multisystematrophie (MSA) und Parkinsonkrankheit (PK) in cm³ (N= 40, Gültig= 38, Fehlend= 2)

MSA	Mittelwert ± SD
Volumen Caudatuskopf rechts	1942.4235 ± 391.34150
Volumen Caudatuskopf links	1728.3895 ± 486.10991
PK	Mittelwert ± SD
Volumen Caudatuskopf rechts	1946.5256 ± 476.34027
Volumen Caudatuskopf links	1914.5861 ± 570.72146

Tabelle 8: Mittelwert ± SD des Volumens des Caudatuskopf im Vergleich bei Patienten mit Multisystematrophie (MSA) und Parkinsonkrankheit (PK)

Abbildung 19 zeigt keinen signifikanten Unterschied des Volumens des Caudatuskopf bei MSA und PK (Caudatuskopf rechts, $p = .933$, Caudatuskopf links, $p = .219$).

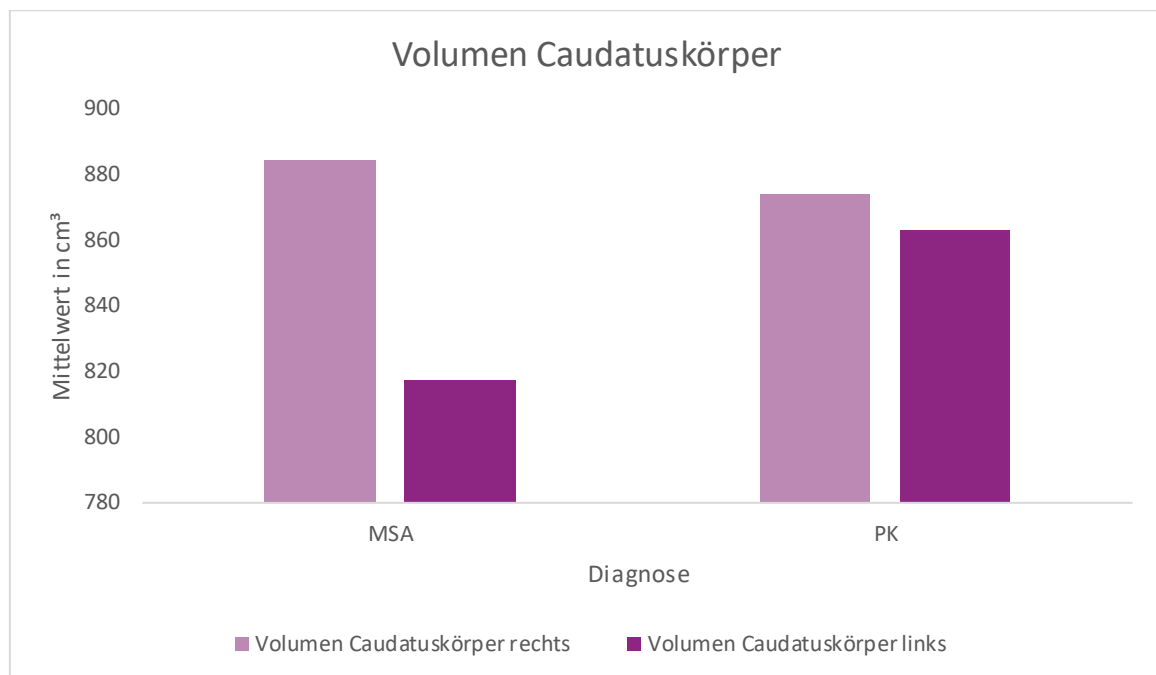


Abb. 20: Volumen des Caudatuskörper im Vergleich bei Patienten mit Multisystematrophie (MSA) und Parkinsonkrankheit (PK) in cm³ (N= 40, Gültig= 38, Fehlend= 2)

MSA	Mittelwert ± SD
Volumen Caudatuskörper rechts	884.3160 ± 356.87345
Volumen Caudatuskörper links	817.7475 ± 305.91674
PK	Mittelwert ± SD
Volumen Caudatuskörper rechts	874.0306 ± 415.76482
Volumen Caudatuskörper links	863.3611 ± 422.30238

Tabelle 9: Mittelwert ± SD des Volumens des Caudatuskörper im Vergleich bei Patienten mit Multisystematrophie (MSA) und Parkinsonkrankheit (PK)

Abbildung 20 zeigt keinen signifikanten Unterschied des Volumens des Caudatuskörper bei MSA und PK (Caudatuskörper rechts, $p = .810$, Caudatuskörper links, $p = .400$).

Erfolgt eine Beurteilung bzw. Unterscheidung der anatomischen Strukturen anhand des Geschlechts und nicht anhand der Diagnose, zeigt sich bei den händischen Messungen ein signifikanter Unterschied bei Mittelhirn und Pons, als auch beim Caudatuskörper. Die Betrachtung des Caudatuskopf erbrachte keine signifikanten Ergebnisse. Eine ausführliche Darstellung der Signifikanz findet sich in Tabelle 9.

Parameter	Signifikanz	m (Mittelwert ± SD)	f (Mittelwert ± SD)
MBA	$p = .009$	153.4758 (17.28760)	179.1234 (33.69473)

PA	p= <.001	605.0534 (88.07101)	514.9113 (84.71116)
MBW	p= .049	10.5435 (.60133)	11.2341 (1.21312)
PW	p= .001	18.5129 (1.85067)	16.5460 (2.37241)
Oberfläche Caudatauskopf rechts	p= .286	985.3463 (189.80953)	936.4016 (162.87265)
Oberfläche Caudatauskopf links	p= .286	961.6489 (226.31942)	908.9816 (172.95415)
Volumen Caudatauskopf rechts	p= .701	1961.5153 (400.29103)	1927.3179 (463.80301)
Volumen Caudatauskopf links	p= .202	1908.2242 (485.65676)	1724.9516 (567.199299)
Oberfläche Caudatauskörper rechts	p= .005	725.7095 (256.09138)	532.0763 (136.85850)
Oberfläche Caudatauskörper links	p= <.001	733.7405 (230.28027)	506.8395 (132.96478)
Volumen Caudatauskörper rechts	p= .004	1054.3353 (412.70298)	704.5526 (250.70023)
Volumen Caudatauskörper links	p= <.001	1032.4026 (343.44882)	646.3053 (267.72614)

Tabelle 10: Beurteilung der anatomischen Strukturen anhand der Unterscheidung nach dem Geschlecht

3.2 Ergebnisse der automatisierten Messungen

Zur statistischen Auswertung der automatisierten Messungen von Cerebellum und Striatum wurden die Ergebnisse der jeweiligen VRS, nach Durchführung einer deskriptiven Statistik, auf eine Normalverteilung überprüft. In dieser Arbeit gilt: Bei normalverteilten Parametern erfolgte eine weitere statistische Untersuchung mittels T-Test. Bei nicht normal verteilten Parametern erfolgte die fortführende statistische Auswertung mittels Mann-Whitney U Test.

3.2.1 VRS-Cerebellum

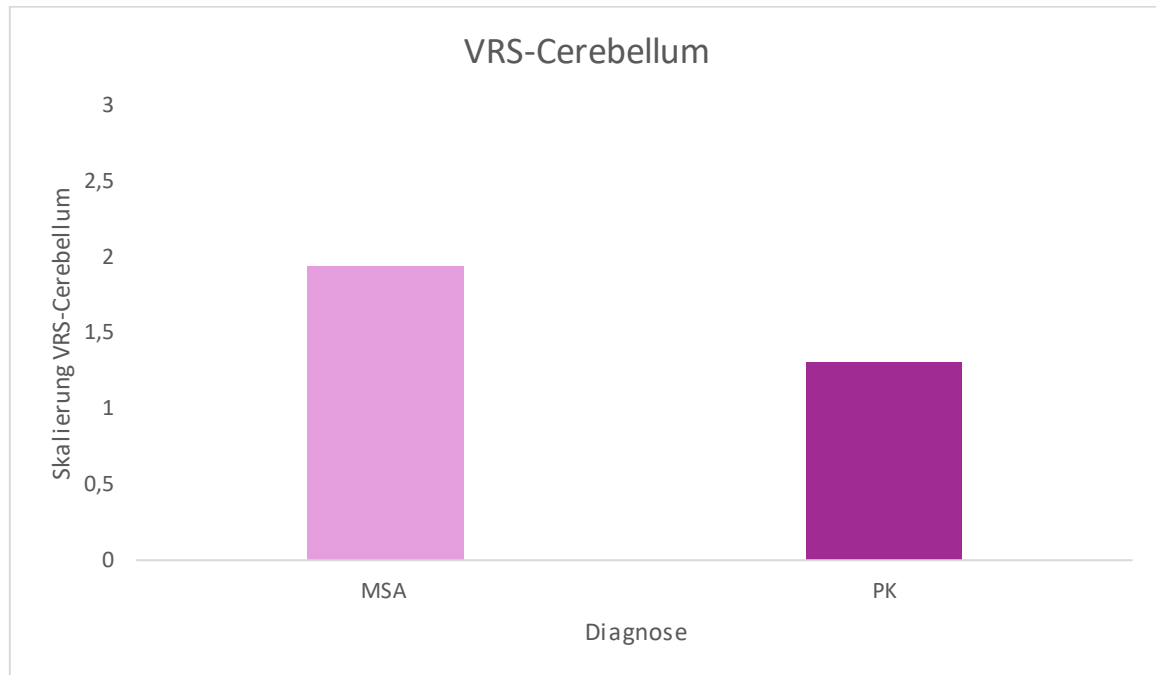


Abb. 21: VRS-Cerebellum

VRS-Cerebellum	Mittelwert $\pm$ SD
MSA	1.94 $\pm$.772
PK	1.31 $\pm$ 1.250

Tabelle 11: Mittelwert und Standardabweichung der VRS-Cerebellum bei MSA- und PK-Patienten

Abbildung 21 und Tabelle 11 zeigen den Mittelwert und die Standardabweichung der VRS-Cerebellum bei MSA- und PK-Patienten.

Kolmogorov-Smirnov-Test	Signifikanz
MSA	p= .038
PK	p= .026
Shapiro-Wilk-Test	Signifikanz
MSA	p= .005
PK	p= .006

Tabelle 12 zeigt die Tests of Normality der VRS-Cerebellum. Diese zeigen die Signifikanz der angewendeten Tests auf Normalverteilung

Tabelle 12 zeigt die Ergebnisse des Tests auf Normalverteilung. Sowohl beim Kolmogorov-Smirnov-Test, als auch beim Shapiro-Wilk-Test, kann die Signifikanz mit p-Werten <0.05 als eine signifikante Abweichung von der Normalverteilung

interpretiert werden, sodass man davon ausgehen kann, dass die Daten nicht normalverteilt sind.

Mann-Whitney-U-Statistik (U-Wert)	167.000
Exakte Signifikanz (2-seitig)	p= .149
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	p= .128

Tabelle 13 zeigt den Mann-Whitney U Test der VRS-Cerebellum

Tabelle 13 zeigt die Auswertung der Mann-Whitney U Tests. In dieser Arbeit wurde das Signifikanzniveau bei (5 % $p = .05$) festgelegt. Bei einem exakten p-Wert von $p = .149$, $U = 167.000$ nahmen wir keinen signifikanten Unterschied zwischen den betrachteten Gruppen an.

3.2.2 VRS-Striatum

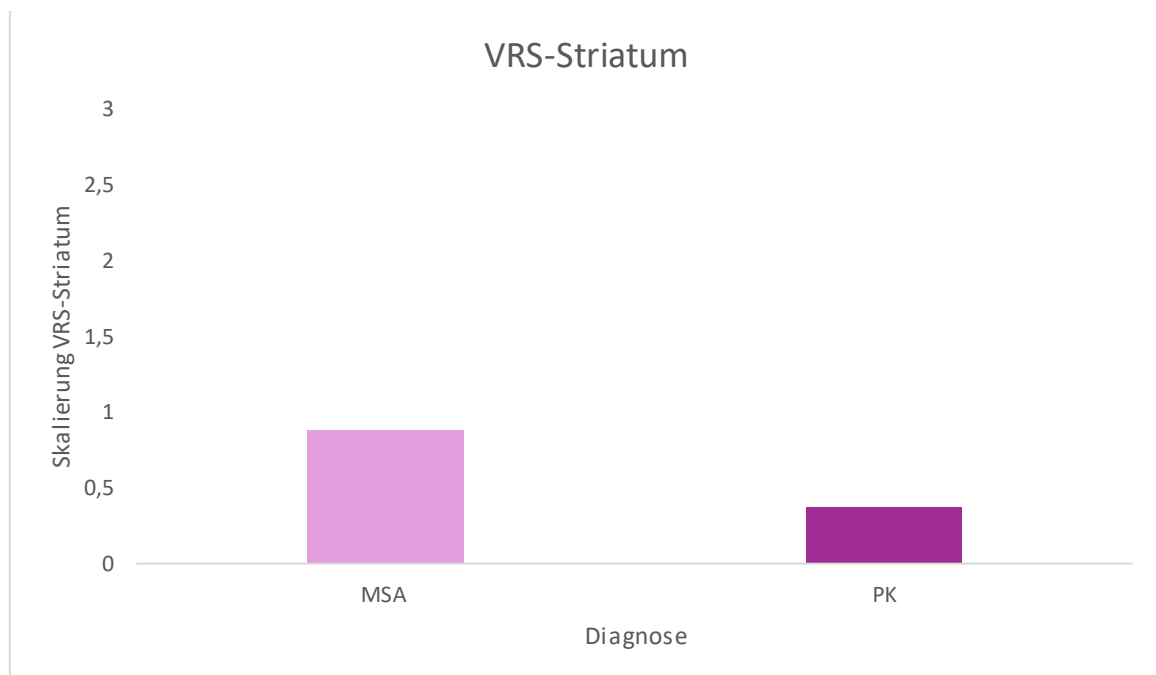


Abb. 22: VRS-Striatum

VRS-Striatum	Mittelwert $\pm$ SD
MSA	$0.88 \pm .885$
PK	$0.38 \pm .500$

Tabelle 14: Mittelwert und Standardabweichung der VRS-Striatum bei MSA- und PK-Patienten

Abbildung 22 und Tabelle 14 zeigen den Mittelwert und die Standardabweichung der VRS-Striatum bei MSA- und PK-Patienten.

Kolmogorov-Smirnov-Test	Signifikanz
MSA	p= .006
PK	p= <.001
Shapiro-Wilk-Test	Signifikanz
MSA	p= .006
PK	p= <.001

Tabelle 15 zeigt die Tests of Normality der VRS-Striatum. Diese zeigen die Signifikanz der angewendeten Tests auf Normalverteilung

Tabelle 15 zeigt die Ergebnisse des Tests auf Normalverteilung der VRS-Striatum. Sowohl beim Kolmogorov-Smirnov-Test, als auch beim Shapiro-Wilk-Test, kann die Signifikanz mit p-Werten <0.05 als eine signifikante Abweichung von der Normalverteilung interpretiert werden, sodass man davon ausgehen kann, dass die Daten nicht normalverteilt sind.

Mann-Whitney-U-Statistik (U-Wert)	169.000
Exakte Signifikanz (2-seitig)	p= .128
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	p= .086

Tabelle 16 zeigt den Mann-Whitney U Test der VRS-Striatum

Tabelle 16 zeigt die Auswertung des Mann-Whitney U Tests. In dieser Arbeit wurde das Signifikanzniveau bei (5 % p= .05) festgelegt. Bei einem exakten p-Wert von p= .128, U= 169.000 nahmen wir keinen signifikanten Unterschied zwischen den betrachteten Gruppen an.

3.3 Beurteilung der kortikalen GM-Atrophie mittels Yeo-Atlas

Beim Vergleich der atrophierten, kortikalen GM-Areale mit dem Yeo-Atlas wurden in dieser Arbeit die Netzwerke genauer betrachtet, welche bei zwei oder mehr

Patienten pro Krankheitsentität atrophische Areale aufwiesen. Als erste Auffälligkeit lässt sich beschreiben, dass die Kohorte der MSA-Patienten in insgesamt 8 Netzwerken eine Reduktion der GM aufwies, während bei den PK-Patienten nur 5 Netzwerke bei zwei oder mehr Patienten Atrophie aufwiesen. Dabei waren bei beiden Krankheitsentitäten die Netzwerke N3, N4 und N12 betroffen.

Die Netzwerke N3 und N4 beschreiben beide Anteile des somatomotorischen Netzwerks, welches für die Steuerung der intentionellen Bewegung durch die Kontrolle der motorischen Funktionen der Skelettmuskulatur verantwortlich ist. Diese Netzwerke sind aktiv bei der Planung, Ausführung und Kontrolle von intentionellen Bewegungen. Ein weiterer Aspekt dieser Netzwerke ist die Bewegungssteuerung auf Grundlage von sensorischer Rückmeldung vor, während und nach Bewegung sowie der Feinmotorik. Das Netzwerk N12 ist im frontoparietalen Bereich des Kortex lokalisiert und spielt eine Rolle im Bereich kognitiver Kontrolle, Entscheidungsfindung, Problemlösung und dem Arbeitsgedächtnis. Explizit deckt dieser Teil des frontoparietalen Bereichs, der auch als *Cognitive Control B* bezeichnet wird, die Steuerung komplexer kognitiver Prozesse ab, welche bei der Aufmerksamkeitssteuerung bei der Ausübung von mehreren Aufgaben gleichzeitig eine entscheidende Rolle spielt ⁴⁷.

Weitere Netzwerke, die nur bei den hier betrachteten MSA-Patienten eine GM-Atrophie aufwiesen, sind die Netzwerke N5, N7, N14, N16 und N17. Im Bereich des Netzwerk N5 ist die sog *Dorsal Attention A* lokalisiert. Dieses Netzwerk dient der bewussten und gezielten Aufmerksamkeit. Dabei werden bei Fokussierung auf z.B. visuelle oder auditive Reize die akut relevanten Informationen aus der Umwelt gefiltert. N7 beschreibt einen Teilbereich des Netzwerkes für Aufmerksamkeit. Die lokalisierte sogenannte *salience* oder ventrale Aufmerksamkeit dient der automatischen, reaktionsbasierten Aufmerksamkeit. Dies spielt eine Rolle bei der Verarbeitung auffälliger oder unerwarteter Reize, welche eine Veränderung des Aufmerksamkeitsschwerpunktes zur Folge haben. Die Funktion, die im Netzwerk N14 lokalisiert ist, wird als *Default Mode A* beschrieben. Die Netzwerke, welche am Default Mode beteiligt sind, spielen im Ruhezustand des Gehirns eine entscheidende Rolle. Aktivität dieses Netzwerks zeigt sich z.B. bei Ruhefunktionen wie Tagträumen oder Selbstreflexion sowie bei Selbstbeobachtung und sozialen Überlegungen. Auch das Netzwerk 16 ist ebenfalls am *Default Mode* beteiligt und wird als *Default Mode C* bezeichnet. Dieses Netzwerk hat Anteil an sozialer

Kognition. Dabei geht es um das Verstehen von Perspektiven, Empathie und Verarbeitung von Sprache sowie ihrer Bedeutung. Das letzte bei MSA-Patienten betroffene Netzwerk ist das Netzwerk N17. Dabei handelt es sich um ein temporoparietal gelegenes Netzwerk, welches eine Rolle bei selbstbezogenen Gedanken, sozialer Kognition, dem Verständnis von Absichten und dem Selbstbewusstsein spielt ⁴⁷.

Bei Betrachtung des PK-Patientenkollektivs zeigen die Netzwerke N9 und N15 eine nachweisbare GM-Atrophie. Das Netzwerk N9 besitzt eine Verbindung zu Emotionen, Motivation und dem Gedächtnis und wird als *Limbic B* bezeichnet. Dieses Netzwerk schließt Strukturen ein, die eine Rolle bei der Verarbeitung von Belohnungen, Angst, und emotionalen Erinnerungen spielen. Zudem zeigten die PK-Patienten eine Beteiligung des Netzwerks N15. Dieses gehört wie das bei den MSA-Patienten betrachtete Netzwerk N14 zum *Default Mode* und ist im Ruhezustand bei inneren Gedanken, dem autobiografischen Gedächtnis und mentaler Stimulation beteiligt ⁴⁷.

4. Diskussion

Ziel dieser Arbeit war es, MRT-Aufnahmen Düsseldorfer Patient*innen mit einer klinisch diagnostizierten MSA auf MSA-spezifische strukturelle Unterschiede zu analysieren. Die Analyse basierte dabei auf händischen Messungen sowie dem Programm *veganbagerl*. *Veganbagerl* kombinierte dabei voxelbasierte Morphometrie (VBM) und populationsbasierte Neuroimaging-Daten ⁴². Dies diente der Beurteilung, ob MSA-spezifische Atrophiemuster sich von PK-spezifischen Mustern unterscheiden, obwohl die unterliegende Pathologie (aSyn) dieselbe ist. Daraus wird ersichtlich, dass nicht ausschließlich aSyn für die Atrophiemuster ursächlich ist, sondern es weitere ungeklärte Pathomechanismen geben muss.

4.1 Diskussion der Ergebnisse der manuellen Messungen

4.1.1 Manuelle Messungen von Mittelhirn und Pons

Im Rahmen der manuellen Messmethoden, welche in dieser Forschungsarbeit Anwendung gefunden haben, wurden sowohl die Mittelhirn- und Pons-Fläche in mm²

als auch der Durchmesser von Mittelhirn und Pons in mm bei MSA- und PK-Patienten bestimmt und miteinander verglichen. Diese Messmethoden gelten als etabliertes Verfahren zur Unterscheidung von MSA und PSP als zwei APD mit unterschiedlicher zugrundeliegender Pathologie⁴⁴. Es wurde überprüft, ob etablierte Methoden zur Unterscheidung von PSP und MSA (Mittelhirn/Ponsmessungen) auf die Unterscheidung von PK und MSA übertragen werden können. Ein hervorzuhebendes Ergebnis dieser Arbeit zeigt sich in den manuellen Messungen der MBA und PA. Hier konnte isoliert eine signifikant kleinere Ponsfläche bei MSA-Patienten im Vergleich zu PK-Patienten ($p = .002$) festgestellt werden. Beim Vergleich der Fläche des Mittelhirns bei MSA- und PK-Patienten konnte jedoch kein signifikanter Unterschied der Fläche ($p = .259$) detektiert werden. Bei weitergehender Betrachtung der Ergebnisse dieser Arbeit konnte ebenfalls eine Atrophie des Pons bei MSA-Patienten durch signifikant kleinere PW im Vergleich zu PK-Patienten ($p = .003$) bestätigt werden. Die Betrachtung des MBW bei MSA- und PK-Patienten erbrachte folgend keinen signifikanten Unterschied ($p = .177$). Bei der Anwendung des MTPR und des MTPAR, welche in der Literatur als Marker für die Unterscheidung von MSA und PSP eingeführt wurden^{44, 49}, konnten sowohl für das MTPR als auch für das MTPAR keine signifikanten Unterschiede im Vergleich von MSA und PK ($p = .301$) bestimmt werden. Die in der Literatur regelmäßig bei MSA erwähnte Ponsatrophie wird in vielen Quellen mit dem klinischen Subtyp der MSA-P in Verbindung gebracht und findet sich anteilig in den klinisch-radiologischen Diagnosekriterien einer MSA-P wieder⁸. In einer recht aktuellen Metaanalyse und systematischen Übersichtsarbeit⁵⁰ wurden 27 Studien zum Thema Mittelhirn-Bereich, Pons-Bereich, Verhältnis von Mittelhirn/Pons-Bereich (M/P-Bereich), Magnetresonanz-Parkinsonismus-Indizes 1 und 2 (MRPI 1 und 2) und Mittelhirnvolumen als planimetrische und volumetrische Hirnstamm-MRT-Marker bei APD (Richardson-Syndrome (RS als Unterform der PSP), MSA-P und CBD) eingeschlossen⁵⁰. Zur Beurteilung der planimetrischen und volumetrischen Hirnstamm-MRT-Marker bei MSA-P konnten insgesamt 4 Studien mit 275 Personen (126 MSA-P-Patienten, 149 gesunde Kontrollen) in die Metaanalyse eingeschlossen werden⁵⁰. Der im Rahmen der Metaanalyse betrachtete Pons-Bereich, bezogen auf die Fläche in mm², zeigte einen signifikant verringerten P-Bereich (Cohens d zwischen $-1,68$ bis $-0,54$, insg. Cohens d für den Pons-Bereich $-1,15$ ($-1,57$ bis $-0,72$; $p < 0,001$))⁵⁰. Diese Ergebnisse der Metaanalyse von Brinia et. al decken

sich mit den Ergebnissen dieser Arbeit in Bezug auf den Pons als bildmorphologisch geeignete Struktur, um die im Rahmen einer MSA-Erkrankung auftretende Ponsatrophie diagnostisch nutzen zu können. Zudem lassen die Ergebnisse dieser Arbeit vermuten, dass eine Atrophie des Pons nicht nur zu differentialdiagnostischen Überlegungen bei der Unterscheidung von APD von Nutzen sein kann, sondern auch eine Unterscheidung im klinisch-diagnostischen Setting innerhalb der alpha-Synukleinopathien zwischen MSA und PK ermöglichen könnte. Da in dieser Arbeit sowohl eine Ponsatrophie anhand eines signifikant kleineren PW, als auch durch eine signifikant kleinere PA im Vergleich von MSA-Patienten zu PK-Patienten nachgewiesen werden konnte, werten wir dies als Indiz für eine globale Atrophie des Pons und als Argument gegen eine lokale Atrophie einzelner Teilbereiche dieser anatomischen Struktur. Eine aktuelle Arbeit aus dem Jahr 2023 beschäftigte sich mit der MRT-Formanalyse des Hirnstamms bei APD (PSP, MSA, CBD). Das Ziel bestand in der Differenzierung der verschiedenen Untergruppen anhand von Bestimmung charakteristischer Formenveränderungen des Hirnstamms innerhalb der einzelnen Erkrankungen und der Analyse der klinischen und biologischen Korrelate der Formveränderungen ⁵¹. Die Auswertung der Formanalyse zeigte Atrophie-Unterschiede und ermöglichte eine Abstufung von stärkerer Beeinträchtigung zu einer eingeschränkten Beeinträchtigung. Dabei zeigte MSA die stärkste Beeinträchtigung, gefolgt von CBD und zuletzt PSP mit geringerer Beeinträchtigung. Die allgemeine Interpretation der Formanalyse erfolgte auf Grundlage der Hirnstammarchitektur. Stellte sich bei den Probanden eine globale Atrophie in den Hirnstammkernen heraus, wurde dies auf einen Kollaps des Hirnstammgerüsts in größeren Teilen der Hirnstammoberfläche zurückgeführt und resultierte somit in einer signifikanten Atrophie ⁵¹. Im Gegensatz dazu konnte signifikante lokalisierte Oberflächenatrophie nachgewiesen werden, wenn eine Atrophie in oberflächlichen Strukturen zum Beispiel in den motorischen Bahnen im Crus cerebri oder dem Mittelhirntektum vorlag ⁵¹. Die Ergebnisse der Arbeit erbrachten eine allgemeine Oberflächenatrophie des Pons, welche laut der Verfasser auf eine Atrophie der mittleren Kleinhirnstiele (laterale Region) und einen anterior-posterioren Kollaps zurückzuführen sind ⁵¹. Die Schlussfolgerungen im Rahmen der Formenanalyse des Hirnstamms unterstützen die Vermutung dieser Arbeit, dass eine globale Ponsatrophie bei MSA vorliegt, da wir ebenfalls eine allgemeine Ponsatrophie feststellen konnten. Entgegen der Ergebnisse dieser Arbeit zeigten alle

eingeschlossenen Studien der Metaanalyse von Brinia et. al eine signifikant verringerten Mittelhirn-Bereich bezogen auf die Fläche in mm² (Cohens *d* zwischen -0,55 und -1,30, insg. Cohens *d* für den Mittelhirn-Bereich -0,97 (-1,34 bis -0,59; $p < 0,001$))⁵⁰. Die fehlende Konstanz der Ergebnisse kann von unterschiedlichen Standpunkten aus diskutiert werden. Wie in den Limitationen dieser Arbeit aufgeführt, gehört MSA zu den seltenen Erkrankungen, weshalb in Betracht gezogen werden muss, dass eine Stichprobengröße von 20 Patienten pro Krankheitsentität nicht genügend statistische Aussagekraft besitzt, um signifikante Unterschiede zwischen MSA und PK zu identifizieren. Des Weiteren gilt zu diskutieren, dass im Rahmen der aufgeführten Metaanalyse ein Vergleich innerhalb der Gruppe der APD gezogen wurde, wobei sowohl das RS als auch die CBD pathologisch zu den Tauopathien gehören, während MSA, PK und LBD als alpha-Synukleinopathien kategorisiert werden^{2, 10}. Diese Ergebnisse lassen die Vermutung zu, dass das Mittehirm als anatomische Struktur nicht bildmorphologisch-diagnostisch zur Abgrenzung von MSA und PK geeignet ist, da nur geringe bis keine Atrophie bei beiden Krankheitsbildern vorliegt. Die fehlende Atrophie des Mittelhin bei PK-Patienten stützt zudem die in der Literatur beschriebene bildmorphologische Abgrenzbarkeit von PK und PSP. PSP als pathologisch klassifizierte Tauopathie² ist diagnostisch bekannt für seine ausgeprägte Mittelhirnatrophie, die sich bildmorphologisch durch das sogenannte *Hummingbird-Sign* oder Kolibri-Zeichen im MRT detektieren lässt und sich somit von der wenig bis gar nicht nachweisbaren Mittelhirnatrophie bei PK abgrenzen lässt. Dabei hat das Kolibri-Zeichen eine gute Spezifität um PSP und PK differentialdiagnostisch voneinander zu unterscheiden⁵². Die zur Diskussion der Ponsatrophie bereits erwähnte Studie zur Formenanalyse des Hirnstamms von Painous et. al stützt hingegen die Ergebnisse dieser Arbeit, da keine allgemeine Mittelhirnatrophie nachgewiesen werden konnte⁵¹. Die durch die Formenanalyse detektierten Veränderungen in der Arbeit bezogen sich auf die vordere und hintere Oberfläche des Mittelhirns, genauer auf die Colliculi und das Tectum. In den lateralen Regionen konnten keine signifikanten Auswirkungen nachgewiesen werden, was die Autoren zu dem Schluss kommen ließ, dass es sich bei der lokalen Mittelhirnatrophie vermutlich um einen anterior-posterioren Kollaps handelt⁵¹. Die in dieser Arbeit erhobenen Ratios, welche Mittelhirn und Pons im Verhältnis zueinander betrachten (MTPR, MTPAR), erbrachten keine signifikanten Unterschiede im Vergleich von MSA und PK. Diese fehlende Signifikanz der

Ergebnisse lässt sich am wahrscheinlichsten darauf zurückführen, dass es sich bei den Ratios um diagnostische Mittel zur Diagnose einer PSP handelt und bei dieser primär eine Mittelhirnatrophie vorliegt⁵², welche wir bei den MSA- und PK-Patienten nicht feststellen konnten. Aus diesem Grund erachten wir MRPR und MTPAR nicht als aussagekräftige diagnostische Mittel zur Abgrenzung von MSA- und PK-Patienten. Erfolgt eine zusätzliche Beurteilung bzw. Unterscheidung von Mittelhirn und Pons anhand des Geschlechts und nicht anhand der Diagnose, zeigt sich bei den händischen Messungen ein signifikanter Unterschied im Vergleich von männlichen und weiblichen Patienten. Obwohl die MBA als auch der MBW keine signifikanten Unterschiede beim Vergleich von MSA- und PK-Patienten zeigen konnte, ist hervorzuheben, dass bei der Unterscheidung nach dem Geschlecht die männlichen Patienten eine signifikant kleinere Mittelhirn-Fläche ($p = .009$) und einen signifikant kleineren Mittelhirn-Durchmesser ($p = .049$) als die im Vergleich eingeschlossenen weiblichen Patientinnen aufweisen. Die im Vergleich von MSA- und PK-Patienten in dieser Arbeit beobachteten Ponsatrophie in Form einer signifikant kleineren Ponsfläche sowie eines signifikant kleineren Pons-Durchmessers bei MSA-Patienten, lässt sich bei getrennter Beurteilung nach Geschlecht nicht geschlechtsübergreifend nachweisen. Die signifikanten, zu betonenden Unterschiede bei Betrachtung von Pons-Fläche und Pons-Durchmesser zeigen bei den in dieser Arbeit eingeschlossenen Frauen eine signifikante Pons-Atrophie mit PA von $p = <.001$ und PW von $p = .001$. Final lässt sich nur eine eingeschränkte Übertragbarkeit von diagnostisch etablierten Methoden zur Unterscheidung von PSP und MSA (Mittelhirn/Ponsmessungen) auf die Unterscheidung von MSA und PK zu, da diese Arbeit keine signifikante Atrophie des Mittelhirns bei alpha-Synukleinopathien wie MSA und PK feststellen konnte. Die fehlende Mittelhirnatrophie macht kombinierte Diagnostiktools wie das MTPR und das MTPAR nicht aussagekräftig.

4.1.2 Manuelle Messungen des Nucleus caudatus

Die zweite manuelle Messmethode, welche in dieser Forschungsarbeit Anwendung gefunden hat, diente der Beurteilung des Nucleus caudatus. Dabei wurden für Caudatuskopf und Caudatuskörper jeweils die Oberfläche in mm² und das Volumen in cm³ bestimmt. Zur Beantwortung der daraus resultierenden Forschungsfrage nach einem möglichen Unterschied in der Atrophie des Nucleus Caudatus bei MSA- und

PK-Patienten können sowohl die manuellen als auch die automatisierten Messungen herangezogen werden. Sowohl die Oberflächenmessungen für Caudatuskopf und -körper, als auch die Bestimmung der Volumina beider Strukturen erbrachte keine signifikanten Ergebnisse im Vergleich von MSA- und PK-Patienten. Da MSA, PK und PSP klinisch teilweise erhebliche Überschneidungen in klinischen Symptomen wie Bradykinese, Rigidität und Tremor aufweisen, welche auf Pathologien in den Basalganglien wie zum Beispiel im Putamen und/oder Nucleus caudatus (Striatum) zurückzuführen sind, finden sich in der Literatur einige Arbeiten, die sich mit krankheitsassoziierten Veränderungen dieser Strukturen beschäftigen^{23, 53}. Eine aktuelle Arbeit zu diesem Thema aus dem Jahr 2023 setzte sich das Ziel, einen Vergleich von Volumen und Form von Striatum und Thalamus bei Patienten mit MSA, PK und PSP sowie gesunden Kontrollen zu untersuchen. Die Unterschiede wurden dabei mittels automatischer Segmentierung und Formanalyse der anatomischen Strukturen anhand der strukturellen MRT-Daten der Teilnehmer ermittelt⁵³. Die Autoren der Arbeit stellten die Hypothese auf, dass Volumen und Form von Striatum und Thalamus bei den betrachteten Patienten-/Kontrollgruppen eine absteigende Ausprägung aufweist. Im Rahmen dieser Hypothese wurde davon ausgegangen, dass bei gesunden Kontrollpersonen Volumen und Form der betrachteten Strukturen am stärksten ausgeprägt sind, absteigend gefolgt von Parkinson-Patienten, dann MSA-Patienten und zuletzt PSP-Patienten mit der stärksten regionalen Atrophie und Formveränderung⁵³. Bei Betrachtung der Auswertung der volumetrischen Ergebnisse der Arbeit von Erlinger et al. konnte keine signifikante Verringerung des Nucleus caudatus-Volumens beim Vergleich von MSA-, PK- und PSP-Patienten im Vergleich zu den Kontrollen nachgewiesen werden. Diese Ergebnisse decken sich mit den Ergebnissen dieser Arbeit, da auch wir keine signifikanten Unterschiede des Volumens im Vergleich von MSA- und PK-Patienten nachweisen konnten. Erlinger et al. diskutieren weiter, dass eine ggf. zu geringe Stichprobengröße die Ergebnisse beeinträchtigt haben könnte, da es in der Literatur Arbeiten gibt, die signifikante Verringerungen des Volumens nachweisen konnten⁵⁴. Dies ist ein Aspekt, der auch bei dieser Arbeit in Betracht gezogen werden sollte. Zudem ist zusätzlich zu beachten, dass diese Arbeit keinen Vergleich mit gesunden Kontrollpersonen in den manuellen Messungen durchführen konnte, da die zugrundeliegende Pathologie bei MSA und PK auf Ablagerung von aSyn-Aggregaten beruht². Daher sollte in Betracht gezogen werden, dass die

zugrundeliegende Pathologie keine Unterscheidung der Krankheitsentitäten zulässt. Im Rahmen der manuellen Caudatus-Messungen erfolgte eine Beurteilung bzw. Unterscheidung der anatomischen Strukturen nicht nur anhand der Diagnose, sondern auch anhand des Geschlechts. Dabei ist hervorzuheben, dass ein signifikanter Unterschied bei Volumen und Oberfläche des Caudatuskörpers zwischen Männern und Frauen gefunden wurde. Es zeigte sich konstant ein signifikant kleinerer Nucleus caudatus bei Frauen mit einem p-Wert zwischen **.005** und **>.001**. Diese Ergebnisse decken sich mit einer Untersuchung des Nucleus caudatus aus dem Jahr 2013. Dabei wurden im Rahmen einer Studie unter Verwendung von MRT-Morphometrie an einer gesunden Kohorte, bestehend aus männlichen und weiblichen Freiwilligen, alters-, geschlechts- und hemisphärische Unterschiede im Volumen des Nucleus caudatus und des Putamen bestimmt ⁵⁵. Die Ergebnisse zeigen, dass ältere Personen, unabhängig vom Geschlecht, im Vergleich zu jüngeren Männern und Frauen ein signifikant geringeres Gesamthirnvolumen der Hemisphären bzw. ein verringertes Volumen des Striatum aufwiesen ⁵⁵. Jüngere Probanden aus der Gruppe der Männer wiesen jedoch signifikant höhere normalisierte Gesamtvolumina für den Nucleus caudatus (0,86 vs. 0,78 cm³ p-Wert < 0,001) und das Putamen (1,07 vs. 0,96 cm³ p-Wert < 0,001) auf als die Gruppe mit älteren Probanden ⁵⁵. Die Autoren kamen zu der Schlussfolgerung, dass eine negative Korrelation des Alters bei beiden Geschlechtern mit dem Striatumvolumen und der bilateralen Atrophien des Putamen und des Nucleus caudatus einhergeht. Zudem wurden signifikante geschlechtsspezifische Veränderungen des Striatumvolumens und das Gesamtvolumen des Striatumkerns, einschließlich des Nucleus caudatus, bei Männern festgestellt ⁵⁵. Diese Arbeit konnte ebenfalls eine signifikant größere Oberfläche und ein signifikant größeres Volumen des Nucleus caudatus bei Männern im Vergleich zu Frauen nachweisen. Ein altersspezifischer Unterschied wurde in dieser Arbeit nicht untersucht. Bei einem durchschnittlichen Alter von 64,32 Jahren ($\pm 8,891$) fällt unser Patientenkollektiv jedoch in die Kategorie alter Patienten, die in der Vergleichsarbeit mit einem Alter von 50,27 Jahren ($\pm 6,35$) definiert wurde ⁵⁵. Bei Außerachtlassung der zugrunde liegenden Pathologie von MSA und PK und Fokussierung auf das weibliche Geschlecht, zeigt die Studienlage auch eine Atrophie des Nucleus caudatus bei neuropsychiatrischen Erkrankungen wie Depressionen ⁵⁶. In der Arbeit von Kim et al. wurden die Strukturen der kortiko-striatal-pallidal-thalamischen (CSPT) Schleife mit Hilfe von voxelbasierter

Morphometrie (VBM) innerhalb eines rein weiblichen Patientenkollektivs, bestehend aus 22 Frauen mit Major Depressive Disorder (MDD) und 25 gesunden Kontrollprobandinnen, miteinander verglichen. Die Arbeit zeigte vornehmlich signifikant geringere Volumina des medialen Nucleus caudatus sowie geringere Volumina eines kleinen angrenzenden Bereichs des vorderen Thalamuskerns bei Patientinnen mit MDD. Allgemein besteht eine hohe Wahrscheinlichkeit neuropsychiatrischer Komorbiditäten mit Erkrankungen aus dem Formenkreis der Parkinsonerkrankungen. So treten bei PK-Patienten gehäuft Depressionen, Angstzustände, Schlafstörungen, Psychosen sowie Verhaltens- und kognitive Veränderungen auf ⁵⁷. Im Rahmen einer systematischen Übersichtsarbeit von Reijnders et. al aus dem Jahr 2008 wurde eine Prävalenz für schwere depressive Störungen bei PK-Patienten durch die eingeschlossenen Studien zwischen 7,3% und 32% ermittelt. Zur Qualitätssicherung der Ergebnisse wurden nur Studien eingeschlossen, welche klinische Interviews unter Anwendung des *Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders* (DSM) durchgeführt hatten ⁵⁸. Bei Betrachtung der statistisch erhöhten Wahrscheinlichkeit für eine depressiven Störung bei Erkrankungen aus dem parkinsonoiden Formenkreis sowie dem Nachweis von striataler Atrophie bei depressiven Frauen ohne Parkinsonkrankheit, sollten die in dieser Arbeit festgestellten signifikant kleineren Nucleus caudatus bei Frauen kritisch betrachtet werden. Diese Arbeit ist nicht in der Lage, die nachgewiesene Atrophie nur einer zugrundeliegenden Grunderkrankung zuzuordnen, sodass der mögliche Einfluss von Geschlecht, Alter und weiteren Begleit-/Grunderkrankungen nicht genau differenziert werden kann. Dieses Erkenntnis lässt Fragen zu möglichen gemeinsamen Entwicklungszeitpunkten bzw. -auslösern der Atrophie im Nucleus caudatus mit unterschiedlicher Weiterentwicklung im Verlauf zu und bietet Spielraum für weitere Forschung. Im Rahmen weiterer Forschung wäre zudem interessant, ob aSyn sich homogen in den atrophierten Arealen anreichert oder spezifische Prädilektionsstellen innerhalb der atrophierten anatomischen Strukturen nachgewiesen werden können. Eine solche weitergehende Forschung würde im Zweifelsfall eine histopathologische Mitbeurteilung nötig machen.

4.2 Diskussion der Ergebnisse der automatisierten Messungen

Die in dieser Arbeit, anschließend an die manuellen Messungen, durchgeführten automatisierten Messungen mittels des Programms *veganbagel* zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen den MSA- und PK-Patienten. Untersucht wurden das Cerebellum und das Striatum auf eine durch *veganbagel* detektierbare GM-Atrophie.

Bei Betrachtung der Auswertung der VRS-Cerebellum wurde ein exakter p-Wert von $p = .149$ und $U = 167.000$ ermittelt, weshalb hier kein signifikanter Unterschied zwischen den betrachteten Gruppen angenommen wird. Die Auswertung der VRS-Striatum erbrachte im Vergleich der MSA-Patienten mit den PK-Patienten ebenfalls nicht signifikante Ergebnisse mit einem exakten p-Wert von $p = .128$ und $U = 169.000$. Da *veganbagel* zur Detektion von GM-Atrophie entwickelt und angewendet wurde⁴², die händischen Messungen des Nucleus caudatus innerhalb der betrachteten alpha-Synucleinopathien MSA und PK keinen Unterschied erbrachten, wir jedoch einen geschlechtsspezifischen Unterschied zeigen konnten, lässt dies die These aufkommen, ob die Atrophie bei MSA und PK nicht primär WM-assoziiert sein könnte. In einer Studie von Vemuri et. al aus dem Jahr 2022 wurden sMRT (strukturelle MRT) und dMRT (Diffusions-MRT) von Patienten mit MSA-P, MSA-C und gesunden Kontrollpersonen verglichen und systematisch bewertet⁵⁹. Ziel war eine bessere Beurteilung des Krankheitsverlaufes bei MSA, um die Stadien einer frühen MSA besser zu erkennen und zukünftig therapeutisch nutzbar zu machen⁵⁹. Die Studie verwendete zur Unterscheidung der Kontrollpersonen von MSA-P- und MSA-C Patienten einen strengen P-Wert. Innerhalb der MSA-C-Kohorte konnten vier Regionen bildmorphologisch signifikant mit einem p-Wert von $< 0,001$ von den gesunden Kontrollen abgegrenzt werden. Dabei handelte es sich um die WM des Kleinhirns, den Hirnstamm sowie eine separate Beurteilung des Pons und den oberen Kleinhirnstiel. Bei den Vergleichen der MSA-P-Patienten mit den Kontrollen zeigten das Putamen und das Striatum streng signifikante Unterschiede mit einem $p < 0,001$,⁵⁹. Die im Rahmen der Querschnitts- und Längsschnittvergleiche erhobenen Schlussfolgerungen der Autoren decken sich in Teilen mit einigen Annahmen dieser Arbeit. Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass die im Querschnitt erhobenen morphometrischen Veränderungen im Vergleich von MSA-P-Patienten mit gesunden Kontrollen im Bezug auf Putamen und Striatum zwar in frühen Stadien der MSA detektiert werden können, jedoch nicht geeignet sind, um den langfristigen Krankheitsverlauf zu monitoren⁵⁹. Die hier beschriebene fehlende

Eignung für ein langfristiges Monitoring des Fortschreitens der Erkrankung könnte als Erklärung dafür dienen, wieso diese Arbeit keine signifikanten Ergebnisse innerhalb der manuellen und automatisierten Nucleus caudatus Messungen erzielen konnte. In unserer Arbeit konnte keine klare Einordnung der klinischen Subtypen MSA-P und MSA-C sowie eine Einteilung in frühe und späte MSA erfolgen, da teils eine unbekannte Erkrankungsdauer vor Diagnosestellung vorlag. Die fehlende Eignung der Parameter zur Beurteilung des Krankheitsverlaufs unterstützt laut Vemuri et. al, dass bei MSA die die detektierbare Atrophie in den Hirnstamm- und Kleinhirnbahnen stärker ausgeprägt ist und eine Unabhängigkeit zwischen dem Krankheitsverlauf und dem klinisch vorherrschenden Merkmal der Erkrankung besteht, da die Beteiligung von Putamen und Striatum im Längsschnitt-Vergleich zu der Beteiligung vom Hirnstamm und explizit des Pons nicht so stark ausgeprägt sind⁵⁹. Der fehlende Nachweis einer Atrophie des Kleinhirns und des Striatum im Rahmen der Arbeit durch die automatisierten *veganbagerl*-Messungen lässt die Vermutung zu, dass die in der Literatur beschriebenen atrophischen Veränderungen dieser anatomischen Strukturen WM-basiert sein könnten, da *veganbagerl* eine reine GM-basierte Atrophie detektiert. Diese Vermutung wird ebenfalls durch die Arbeit von Vemuri et. al gestützt. Die Arbeit zeigte signifikante Veränderungen in der Kleinhirn-WM, welche sowohl im Querschnitt als auch longitudinal gezeigt werden konnte. Das führte zu der Schlussfolgerung, dass quantitative MRT-Analysen dieser Regionen als vielversprechender Biomarker für die Diagnose und das Monitoring des Krankheitsfortschritts bei MSA dienen könnten⁵⁹. Die Studie zeigte, dass im Vergleich der GM- und WM-Veränderungen die Beteiligung der WM umfangreicher war. Vemuri et. al stützten ihre Ergebnisse durch pathologische Beobachtungen einer stärkeren Akkumulation von fehlgefaltetem α Syn in Oligodendrozyten und zählten dies als starken Beweise für die Verwendung der Kleinhirn-WM als Biomarker bei MSA⁵⁹. Auch wenn die Arbeit von Vemuri et. al die These dieser Arbeit stützt, dass die Atrophie von alpha-Synucleinopathien wie MSA und PK WM-assoziiert sind, lassen sich in der Literatur auch Studien mit gegenteiliger Annahme finden. Eine Studie aus 2020 von Cui et. al beschäftigte sich mit ROI- und voxelbasierter Morphometrie Detektion von GM-Atrophie MSA-P- und PK-Patienten sowie gesunden Kontrollpersonen. Die ROIs dieser Arbeit waren das Putamen, der Nucleus caudatus und der Globus pallidus⁶⁰. Im Rahmen der ROI-Analyse zeigte die Studie eine signifikante Reduktion der Volumina des bilateralen Nucleus

caudatus. Diese signifikante Volumenreduktion konnte bei den eingeschlossenen MSA-P- und den PK-Patienten im Vergleich zu den gesunden Kontrollpersonen nachgewiesen werden ⁶⁰. Die im Rahmen der Studie durchgeführte VBM-Analyse zeigte bei MSA-P-Patienten im Vergleich zu den Kontrollen eine Verringerung des GM-Volumens im Bereich des Nucleus caudatus und des Putamens. Der zudem erfolgte Vergleich zwischen PK-Patienten und Kontrollen konnte bei den PK-Patienten nur eine GM-Volumenminderung des Nucleus caudatus nachweisen ⁶⁰. Im Rahmen der manuell erfolgten ROI-Messungen dieser Arbeit konnte keine Differenzierung zwischen GM und WM erfolgen, wohingegen *veganbagerl* eine rein GM-basierte Atrophie detektieren kann ⁴². Der Nachweis einer Volumenreduktion des Nucleus caudatus in MSA-P und PK-Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen durch Cui et. al ⁶⁰, widerspricht den Ergebnissen dieser Arbeit, da wir keine GM-Atrophie der betrachteten ROIs nachweisen konnten. Auch wenn die manuellen Messungen keinen Vergleich mit gesunden Kontrollen bieten konnten, bietet *veganbagerl* mit Rückgriff auf die im Programm verwendeten populationsbasierte Neuroimaging-Daten einen Vergleich mit gesunden Kontrollen der unterschiedlichsten Altersgruppen ⁴². Weitere Ergebnisse der Arbeit von Cui et. al fanden sich im Bereich der GM-Atrophie von kortikalen und subkortikalen Regionen. Der durchgeführte Vergleich mit den Kontrollen stellte bei MSA-P-Patienten schwere Atrophie im Bereich der grauen Substanz des Temporal- und Frontallappen fest, zudem zeigte sich eine Atrophie des unteren Temporallappens, des oberen Temporallappens und des Gyrus rectus. Die nachgewiesene Atrophie zeigte sich im Vergleich beider Hemisphären beidseits konstant. Zusätzlich wurde GM-Atrophie in Anteilen des beidseitigen Thalamus, der Okzipitallappen und des Kleinhirns nachgewiesen. Im Vergleich der Kontrollen mit den PK-Patienten wurde eine GM-Atrophie im mittleren Frontallappen beidseits, im rechten orbitalen Frontallappen und im linken mittleren Temporallappen deutlich detektiert. Zusätzlich zeigte sich eine Beteiligung des linken Thalamus und der Frontotemporallappen ⁶⁰. Bei Betrachtung der durch *veganbagerl* detektierten kortikalen Atrophie der GM im Vergleich mit der 17-Netzwerk Parzellierung des Yeo-Atlas ist hervorzuheben, dass sowohl MSA- als auch PK-Patienten Atrophie im Bereich der Netzwerke N3, N4 und N12 zeigten. Die Beteiligung der Netzwerke N3 und N4 als Teil des somatomotorischen Netzwerks ^{1, 16}, wirkt bei Betrachtung im Rahmen von bei Parkinsonismus auftretenden typischen motorischen Symptomen wie Tremor, Rigor,

Akinese und posturale Instabilität unterstützend für die Netzwerk-Annahme dieser Arbeit. Bei Betrachtung von Erkrankungen dieses Formenkreises geht der Ursprung der Pathologie zwar auf die zugrundeliegende alpha-Synucleinopathie zurück⁴, die hier nachgewiesene Beteiligung der nachgeschalteten, übergeordneten kortikalen Bereiche zur Steuerung der intentionellen Bewegung durch die Kontrolle der motorischen Funktionen der Skelettmuskulatur zeigt jedoch, wie diese Erkrankungen komplette Netzwerke, in diesem Fall das Netzwerk für Bewegung und Bewegungsverarbeitung, betreffen. Ebenfalls als interessant hervorzuheben ist, dass sowohl bei MSA- als auch bei PK-Patienten Atrophie in Netzwerken nachgewiesen werden konnte, die für den Default Mode zuständig sind. MSA-Patienten zeigten Atrophie in den Bereichen des Default Mode A und C (N14 und N16), während PK-Patienten Atrophie im Bereich des Default Mode B (N15) zeigten. Auch wenn hier nur inhaltliche Übereinstimmung gezeigt werden konnte, werten wir dies als Hinweis auf die Relevanz von hirneigenen Ruhefunktionen für die Ausprägung von Erkrankungen aus dem parkinsonoiden Formenkreis. Eine aktuelle Studie aus dem Jahr 2021 erweiterte die Datenlage zur Beteiligung des Default Mode Network (DMN) an kognitiven Symptomen bei PK. Im Rahmen der Studie wurden Zusammenhänge zwischen Stoffwechselaktivität, mittels [18F]-Fluordesoxyglucose-Positronen-Emissions-Tomographie (FDG-PET), funktioneller MRT (rsfMRI) und kognitiver Beeinträchtigung bei PK-Patienten untersucht⁶¹. Die Autoren wiesen eine Verbindung zwischen Verringerung des hirneigenen Metabolismus und Netzwerkreorganisation bei kognitivem Abbau der betrachteten PK-Patienten innerhalb des DMN nach, was mit einer Verschlechterung der kognitiven Leistungsfähigkeit einherging⁶¹. Im Rahmen der umstrittenen Häufigkeit des Auftretens von Demenz bei PK führte die Sydney Multicenter Study of PK eine Studie mit neu diagnostizierten PK-Patienten über einen Beobachtungszeitraum von 20 Jahren durch. Ziel der Arbeit war der Erhalt von Informationen über die tatsächliche Häufigkeit von Demenz bei PK sowie Informationen über die Sterblichkeitsrate⁶². Dabei wiesen unter den 20-Jahres-Überlebenden 83% eine Demenz auf. Dort zeigte sich eine Korrelation mit dem zunehmenden Alter der Patienten, weshalb die Autoren von einem Zusammenhang mehrerer Pathologien ausgingen⁶². Die bei den PK-Patienten nachgewiesene atrophische Beteiligung des Netzwerk N9, welches als Teil des limbischen Systems eine Verbindung zu Emotionen, Motivation und Gedächtnis hat, könnte als Hinweis auf vorhandene oder

sich entwickelnde demenzielle Veränderungen der in dieser Arbeit betrachteten Patienten gewertet werden. Eine genauere Einordnung ist aufgrund der nicht verwertbaren neuropsychologischen Testungen der Patienten nicht möglich. Nach Unterscheidung der Atrophie des Cerebellum bei MSA im Vergleich zu PK, konnte diese Arbeit keinen signifikanten Unterschied der Atrophie nachweisen. Auch wenn die Literatur Arbeiten für und wider GM- Oder WM-basierte Entstehung von MSA liefern, vermitteln die Ergebnisse unsere Arbeit den Eindruck, dass die ursprüngliche Pathologie nicht unbedingt gleich der vorliegenden Symptomatik sein muss. Dieser Netzwerkgedanke stützt die These, dass vegabagel Indizien liefert, dass die nachweisbare Atrophie bei alpha-Synucleinopathien wie MSA und PK eher WM gelagert ist und ein zusätzlicher Vergleich mit gesunden Kontrollen eine genauere Einordnung ermöglichen könnte.

4.3 Limitationen der Dissertation

Eine der grundlegendsten Limitationen dieser Forschungsarbeit besteht in der Seltenheit der Erkrankung MSA. Als eine durch Orpha.net als seltene Krankheit gekennzeichnete Erkrankung mit einer geschätzten Punktprävalenz von 3,4 bis 4,9 Erkrankungsfällen pro 100.000 Einwohner sowie einer mittleren Inzidenz von 0,6 bis 0,7 Fällen pro 100.000 Personenjahren, ist das Patientenkollektiv auf natürliche Weise begrenzt (Orpha-Nummer: ORPHA:102) ¹⁶. An einer Universitätsklinik mit Schwerpunktabteilung für Bewegungsstörungen, wie dem Universitätsklinikum Düsseldorf, wurden durch den Ethikantrag dieser Forschungsarbeit im Zeitraum von 01/2000 bis 06/2020 113 MRTs von Patienten mit der klinischen Diagnose MSA aus der klinischen Routine eingeschlossen. Diese 113 MRT-Aufnahmen stammen von insgesamt 50 verschiedenen Patienten. Es wurden 20 Patienten pro Gruppe in die Untersuchungen eingeschlossen. Es sollte in Erwägung gezogen werden, dass eine Stichprobengröße von 20 Patienten pro Krankheitsentität nicht genügend statistische Aussagekraft besitzt, um signifikante Unterschiede zwischen MSA und PK zu identifizieren. Zudem erfolgte eine Limitation durch das *Matching* der Kontrollpersonen der PK-Vergleichsgruppe. Die Kontrollprobanden mussten nicht nur die Diagnose PK haben und im Geschlecht mit den MSA-Patienten übereinstimmen, sondern MRT-Aufnahmen im gleichen Alter wie der zugehörige MSA-Patient erhalten haben. Es besteht zudem eine klinische Heterogenität der Erkrankungen MSA und PK sowie Unterschiede im Progress der jeweiligen

Erkrankungen und ihren klinischen Merkmalen. Diese Heterogenität bietet potenziell die Möglichkeit, die Ergebnisse zu verzerren. Da keine Kontrollgruppe gesunder Probanden in die Auswertung mit einbezogen wurde, könnte eine Limitation darin bestehen, dass altersspezifische Veränderungen in den MRT-Aufnahmen oder anderweitige neurologische Erkrankungen im Kontext der Auswertung nicht richtig interpretiert wurden. Diese Limitation bezieht sich explizit auf die händisch gemessenen Parameter. Das Programm *veganbagerl* begrenzt diese Limitation durch seine alters- und geschlechtsspezifischen GM-Vorlagen als gesunde Kontrolle. Eine weitere Limitation stellt das Fehlen von Langzeitdaten dar. Da es sich beim Studiendesign um eine retrospektive Arbeit handelt, werden eventuell auftretende wichtige Langzeitveränderungen in der Atrophie der betrachteten anatomischen Strukturen oder der Krankheitsprogression nicht sicher miterfasst. Im Rahmen des retrospektiven Studiendesigns sollten zudem mögliche Bias und Störfaktoren mit einbezogen werden, welche die Ergebnisse beeinflussen könnten. So sollte in Betracht gezogen werden, dass die Auswahl- und Diagnosekriterien sowie die durchgeführte Diagnostik in der klinischen Routine für die Patienten nicht einheitlich dokumentiert oder konsistent angewandt worden sind. Ursprüngliche Überlegungen dieser Arbeit sahen vor, neuropsychologische Testungen (UPDRS, MMSE, MDRS, PSPRS, MOCA) sowie durchgeführte Schellong-Tests und Restharnbestimmung zur Diagnostik vegetativer Begleitsymptomatik in die Arbeit mit aufzunehmen. Da diese Tests nur bei einer Minderheit der eingeschlossenen Probanden durchgeführt bzw. dokumentiert wurden, wurden diese Ansätze im Verlauf der Arbeit nicht miteingeschlossen und verworfen. Aufgrund der Herkunft der MRT-Daten aus der klinischen Routine, aus einem beinahe 20-jährigen Zeitraum, herrscht in dieser Arbeit eine hohe Bildgebungsvariabilität. Wie aus dem Methodikteil zu entnehmen, wurden zwei verschiedene MRT-Geräte für die Aufnahmen der Bilder verwendet. Unterschiedliche Bildgebungstechniken wie z.B. *Scanner-Modelle* und Magnetfeldstärke der einzelnen Geräte könnten eine eingeschränkte Vergleichbarkeit zwischen den Bildern der verschiedenen Geräte bedingen. Zudem sollte zusätzlich eine Limitation anhand des allgemeinen Alters der Aufnahmen in Betracht gezogen werden. Eine ursprüngliche Überlegung dieser Forschungsarbeit bezog sich auf den Miteinbezug des *Hot-Cross-Bun* (HCB) und des mittleren Kleinhirnstil (MCP) als etablierte diagnostische Marker in der Diagnostik von MSA⁸.

Da im Rahmen dieser retrospektiven Arbeit MRT-Aufnahmen mit unterschiedlicher Qualität miteinbezogen wurden, zeigte sich in der Umsetzung eine nicht ausreichende Qualität der Bilder, um das HCB und den MCP beurteilen zu können. Aus diesem Grund wurden das HCB und den MCP im Rahmen dieser Arbeit nicht als diagnostischer Marker in die Überlegungen mit einbezogen. Bei den händischen Messungen des Mittelhirns, des Pons und des Nucleus caudatus stellt die Subjektivität sowie die individuelle klinische Erfahrung des Untersuchers eine Limitation dar. Dies führt zu inter- und intraindividuelle Variabilität der Messungen. Zur Minimierung dieser Limitation erfolgte, wie im Methodikteil beschrieben eine Supervision der beiden unabhängigen Untersucher durch einen klinisch versierten Neuroradiologen, mit einer folgenden hohen Interrater-Reliabilität $> 91\%$ der Messungen von Mittelhirn und Pons. Die automatisierten Analysen dieser Arbeit basieren auf der Verwendung des Programms *veganbagerl*. Dieses wurde in der Vergangenheit bereits in Arbeiten zur Beurteilung der cerebralen Atrophie bei Alzheimer-Demenz verwendet ⁴². Eine Verwendung zur Diagnostik im Bereich von PK und atypischen Parkinsonerkrankungen wie MSA erfolgte erstmals in dieser Arbeit, weshalb eine mögliche fehlende Optimierung der programminternen Algorithmen bei der Anwendung auf die spezifischen anatomischen Gegebenheiten von PK und MSA in Erwägung gezogen werden könnte. Die alters- und geschlechtsspezifischen GM-Vorlagen des Programm *veganbagerl* basieren auf der Rockland-Stichprobe. Diese gilt allgemein als repräsentative Darstellung der wirtschaftlichen sowie sozioökonomischen und ethnischen Bevölkerungsdaten der Vereinigten Staaten ⁴³. Aufgrund ethnischer und kultureller Unterschiede zwischen der europäischen Bevölkerung und der amerikanischen Bevölkerung sollte als mögliche Limitation des Programms und folglich als mögliche Limitation dieser Arbeit berücksichtigt werden, dass kulturelle Einflüsse das Volumen des Gehirns beeinflussen könnten ⁴².

5. Fazit

Nach Diskussion der Ergebnisse dieser Arbeit wird deutlich, dass aufgrund der Ponsatrophy bei MSA die manuellen Messverfahren des Pons nicht nur zur Unterscheidung von MSA und PSP geeignet sind, sondern auch eine Unterscheidung von MSA und PK ermöglichen. MSA-Patienten weisen zwar eine

geringere Ponsatrophy auf als PSP-Patienten, entwickeln jedoch eine deutlich ausgeprägtere Ponsatrophy als PK-Patienten. Weiterführend wird deutlich, dass die verwendeten manuellen Messverfahren, welche das Mittelhirn betreffen, keinen diagnostischen Benefit in der Unterscheidung von MSA und PK erbringen. Sowohl die Einzelmessungen des Mittelhirns als auch die Ratios, welche Mittelhirn und Pons in Verhältnis zueinander setzen, zeigten keine signifikanten Unterschiede. Dies führt zu der allgemeinen Schlussfolgerung, dass aufgrund der fehlenden Mittelhirnatrophie bei MSA und PK die verwendeten Messverfahren nicht zur Unterscheidung von Erkrankungen, welche auf aSyn basieren, geeignet sind. Wobei in Frage zu stellen ist, inwieweit neben aSyn bisher unbekannte Pathomechanismen zum Tragen kommen. Diese Arbeit zeigt, dass die manuelle Messung des Nucleus caudatus kein geeigneter Parameter zur Differenzierung von MSA und PK ist. Dies führt zu der Schlussfolgerung, dass weitere Forschung um eine mögliche unterliegende Ursache notwendig ist. Im Rahmen der automatisierten Messungen konnte mit Hilfe der VRS-Cerebellum kein signifikanter Unterschied zwischen MSA und PK gezeigt werden. Obwohl in dieser Arbeit keine signifikanten Ergebnisse mit der VRS-Cerebellum erzielt werden konnten, bietet diese einen geeigneten Ausblick auf zukünftige weitere Forschungsarbeiten, da diese Arbeit die eingeschlossenen Patienten nicht sicher als MSA-P oder MSA-C Patienten kategorisieren konnte. Die VRS-Striatum unterstützte mit ihren nicht signifikanten Ergebnissen die Ergebnisse der Nucleus caudatus Messungen und lässt die Schlussfolgerung zu, MSA und PK nicht unterscheiden zu können, da wir vermuten, dass striatale Atrophie auf aSyn als Pathologie beruht. Dies bietet einen fundierten Ansatz für weitere Forschungsprojekte zur Unterscheidung von Tauopathien und alpha-Synucleinopathien mittels der VRS-Striatum.

Nichtsdestotrotz generiert diese Arbeit einen wertvollen Beitrag zum besseren Verständnis der MSA unterliegenden Pathomechanismen und Etablierung des Programms *veganbagerl* in die klinische Diagnostik

6. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Gegenüberstellung Parkinsonsyndrome	4
Tabelle 2: Diagnosekriterien der Multisystematrophie	16
Tabelle 3: Beschreibung des Patientenkollektivs der Studie.....	21
Tabelle 4: Mittelwert $\pm$ SD der Fläche von Mittelhirn und Pons im Vergleich bei Patienten mit Multisystematrophie (MSA) und Parkinsonkrankheit (PK))	34
Tabelle 5: Mittelwert $\pm$ SD des Durchmessers von Mittelhirn und Pons im Vergleich bei Patienten mit Multisystematrophie (MSA) und Parkinsonkrankheit (PK)	35
Tabelle 6: Mittelwert $\pm$ SD der Oberfläche des Caudatuskopf im Vergleich bei Patienten mit Multisystematrophie (MSA) und Parkinsonkrankheit (PK).....	36
Tabelle 7: Mittelwert $\pm$ SD der Oberfläche des Caudatuskörper im Vergleich bei Patienten mit Multisystematrophie (MSA) und Parkinsonkrankheit (PK).....	37
Tabelle 8: Mittelwert $\pm$ SD des Volumens des Caudatuskopf im Vergleich bei Patienten mit Multisystematrophie (MSA) und Parkinsonkrankheit (PK).....	38
Tabelle 9: Mittelwert $\pm$ SD des Volumens des Caudatuskörper im Vergleich bei Patienten mit Multisystematrophie (MSA) und Parkinsonkrankheit (PK).....	39
Tabelle 10: Beurteilung der anatomischen Strukturen anhand der Unterscheidung nach dem Geschlecht	40
Tabelle 11: Mittelwert und Standardabweichung der VRS-Cerebellum bei MSA- und PK-Patienten.....	41
Tabelle 12 zeigt die Tests of Normality der VRS-Cerebellum. Diese zeigen die Signifikanz der angewendeten Tests auf Normalverteilung.....	41
Tabelle 13 zeigt den Mann-Whitney U Test der VRS-Cerebellum	42
Tabelle 14: Mittelwert und Standardabweichung der VRS-Striatum bei MSA- und PK-Patienten.....	42
Tabelle 15 zeigt die Tests of Normality der VRS-Striatum. Diese zeigen die Signifikanz der angewendeten Tests auf Normalverteilung.....	43
Tabelle 16 zeigt den Mann-Whitney U Test der VRS-Striatum.....	43

7. Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Schematische Darstellung von alpha-Synuclein-Ablagerungen in neuronalen Zellen, adaptiert nach ²⁵	8
Abb. 2: Darstellung der bei MSA durch Atrophie auffälligen Hirnareale, adaptiert nach ⁸	18
Abb. 3: Ausschnitt eines T2 gewichteten MRTs mit Hot-Cross-Bun-Zeichen als kreuzförmige Signalanhebung im Bereich des Pons ^{36, 39}	19
Abb. 4: Verteilung Herz-Kreislaufferkrankungen und urogenitale Begleiterkrankungen der betrachteten MSA-Patienten (N= 20, gültig= 18, keine Angaben= 2), Herz-Kreislaufferkrankungen = HKE, Urogenitale Begleiterkrankungen = UGB	23
Abb. 5: Manuelle Messungen Mittelhirn und Pons	26
Abb. 6: Manuelle Messungen Nucleus caudatus	27
Abb. 7: VRS Cerebelläre Atrophie - 0: keine Atrophie vorhanden (Keine Cluster/keine Punkte)	29
Abb. 8: VRS Cerebelläre Atrophie - 1: minimale Atrophie vorhanden (Kleine Cluster/einzelne Punkte)	29
Abb. 9: VRS Cerebelläre Atrophie - 2: moderate Atrophie vorhanden (medium Cluster)	30
Abb. 10: VRS Cerebelläre Atrophie - 3: ausgeprägte Atrophie vorhanden (auffällige Cluster)	30
Abb. 11: VRS striatale Atrophie - 0: keine Atrophie vorhanden (Keine Cluster/keine Punkte)	31
Abb. 12: VRS striatale Atrophie - 1: minimale leichte Atrophie (d. h. minimale bis leichte Atrophie des Putamen oder des Kopfes/Körpers des Nucleus caudatus)	31
Abb. 13: VRS striatale Atrophie - 2: mäßige Atrophie (d. h. ausgeprägte Atrophie des Putamen und/oder Kopf/Körper des Nucleus caudatus)	31
Abb. 14: VRS striatale Atrophie - 3: schwere Atrophie (d. h. ausgedehnte Atrophie des Putamen und des Kopfes/Körpers des Nucleus caudatus)	32
Abb. 15: Fläche von Mittelhirn und Pons im Vergleich bei Patienten mit Multisystematrophie (MSA) und Parkinsonkrankheit (PK) in mm (N= 40, Gültig= 40, Fehlend= 0)	34
Abb. 16: Durchmesser von Mittelhirn und Pons im Vergleich bei Patienten mit Multisystematrophie (MSA) und Parkinsonkrankheit (PK) in mm (N= 40, Gültig= 40, Fehlend= 0)	35
Abb. 17: Oberfläche des Caudatuskopf im Vergleich bei Patienten mit Multisystematrophie (MSA) und Parkinsonkrankheit (PK) in mm² (N= 40, Gültig= 38, Fehlend= 2)	36
Abb. 18: Oberfläche des Caudatuskörper im Vergleich bei Patienten mit Multisystematrophie (MSA) und Parkinsonkrankheit (PK) in mm² (N= 40, Gültig= 38, Fehlend= 2)	37
Abb. 19: Volumen des Caudatuskopf im Vergleich bei Patienten mit Multisystematrophie (MSA) und Parkinsonkrankheit (PK) in cm³ (N= 40, Gültig= 38, Fehlend= 2)	38
Abb. 20: Volumen des Caudatuskörper im Vergleich bei Patienten mit Multisystematrophie (MSA) und Parkinsonkrankheit (PK) in cm³ (N= 40, Gültig= 38, Fehlend= 2)	39
Abb. 21: VRS-Cerebellum	41
Abb. 22: VRS-Striatum	42

8. Literaturverzeichnis

1. Ceballos-Baumann A, Schwarz M, Wessel K, et al. Bewegungsstörungen. Klinische Neurologie. 2012;955-1054.
2. Levin J, Kurz A, Arzberger T, et al. The Differential Diagnosis and Treatment of Atypical Parkinsonism. Dtsch Arztebl Int. 2016;113(5):61-69.
3. Graham JG, Oppenheimer DR. Orthostatic hypotension and nicotine sensitivity in a case of multiple system atrophy. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1969;32(1):28-34.
4. Jellinger KA, Wenning GK. Multiple system atrophy: pathogenic mechanisms and biomarkers. J Neural Transm (Vienna). 2016;123(6):555-572.
5. Carré G, Dietemann JL, Gebus O, et al. Brain MRI of multiple system atrophy of cerebellar type: a prospective study with implications for diagnosis criteria. J Neurol. 2020;267(5):1269-1277.
6. Chelban V, Catereniuc D, Aftene D, et al. An update on MSA: premotor and non-motor features open a window of opportunities for early diagnosis and intervention. J Neurol. 2020;267(9):2754-2770.
7. Gilman S, Wenning GK, Low PA, et al. Second consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. Neurology. 2008;71(9):670-676.
8. Wenning GK, Stankovic I, Vignatelli L, et al. The Movement Disorder Society Criteria for the Diagnosis of Multiple System Atrophy. Mov Disord. 2022;37(6):1131-1148.
9. Wenning GK, Stefanova N, Jellinger KA, et al. Multiple system atrophy: a primary oligodendroglioneuropathy. Ann Neurol. 2008;64(3):239-246.
10. Stamelou M, de Silva R, Arias-Carrion O, et al. Rational therapeutic approaches to progressive supranuclear palsy. Brain. 2010;133(Pt 6):1578-1590.
11. Armstrong MJ, Litvan I, Lang AE, et al. Criteria for the diagnosis of corticobasal degeneration. Neurology. 2013;80(5):496-503.
12. Sakakibara R, Tateno F, Yamamoto T, et al. Urological dysfunction in synucleinopathies: epidemiology, pathophysiology and management. Clin Auton Res. 2018;28(1):83-101.
13. Balestrino R, Schapira AHV. Parkinson disease. Eur J Neurol. 2020;27(1):27-42.
14. Hoglinger GU, Respondek G, Stamelou M, et al. Clinical diagnosis of progressive supranuclear palsy: The movement disorder society criteria. Mov Disord. 2017;32(6):853-864.
15. Jones SV, O'Brien J. The prevalence and incidence of dementia with Lewy bodies: a systematic review of population and clinical studies. Psychol Med. 2014;44(4):673-683.
16. Fanciulli A, Wenning GK. Multiple-system atrophy. N Engl J Med. 2015;372(3):249-263.
17. Wenning GK, Litvan I, Jankovic J, et al. Natural history and survival of 14 patients with corticobasal degeneration confirmed at postmortem examination. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1998;64(2):184-189.
18. Song YJ, Lundvig DM, Huang Y, et al. p25alpha relocates in oligodendroglia from myelin to cytoplasmic inclusions in multiple system atrophy. Am J Pathol. 2007;171(4):1291-1303.
19. Eschlöck S, Wenning G. Multisystematrophie: Klinik und Therapie//Multiple system atrophy—clinical presentation and treatment. Journal für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie. 2018;19(2):47-52.
20. Watts JC, Giles K, Oehler A, et al. Transmission of multiple system atrophy prions to transgenic mice. Proc Natl Acad Sci U S A. 2013;110(48):19555-19560.
21. Prusiner SB, Woerman AL, Mordes DA, et al. Evidence for alpha-synuclein prions causing multiple system atrophy in humans with parkinsonism. Proc Natl Acad Sci U S A. 2015;112(38):E5308-5317.
22. Stemmerger S, Scholz SW, Singleton AB, et al. Genetic players in multiple system atrophy: unfolding the nature of the beast. Neurobiol Aging. 2011;32(10):1924 e1925-1914.
23. Trepel M. Neuroanatomie: Struktur und Funktion: Elsevier Health Sciences 2021.
24. Al-Chalabi A, Durr A, Wood NW, et al. Genetic variants of the alpha-synuclein gene SNCA are associated with multiple system atrophy. PLoS One. 2009;4(9):e7114.

25. Ferreira N, Gram H, Sorrentino ZA, et al. Multiple system atrophy-associated oligodendroglial protein p25alpha stimulates formation of novel alpha-synuclein strain with enhanced neurodegenerative potential. *Acta Neuropathol.* 2021;142(1):87-115.
26. Ferguson MC, Garland EM, Hedges L, et al. SHC2 gene copy number in multiple system atrophy (MSA). *Clin Auton Res.* 2014;24(1):25-30.
27. Scholz SW, Houlden H, Schulte C, et al. SNCA variants are associated with increased risk for multiple system atrophy. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society.* 2009;65(5):610-614.
28. Fanciulli A, Stankovic I, Krismer F, et al. Multiple system atrophy. *Int Rev Neurobiol.* 2019;149:137-192.
29. Freeman R, Abuzinadah AR, Gibbons C, et al. Orthostatic Hypotension: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72(11):1294-1309.
30. Fanciulli A, Gobel G, Ndayisaba JP, et al. Supine hypertension in Parkinson's disease and multiple system atrophy. *Clin Auton Res.* 2016;26(2):97-105.
31. Sakakibara R, Hattori T, Uchiyama T, et al. Urinary dysfunction and orthostatic hypotension in multiple system atrophy: which is the more common and earlier manifestation? *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2000;68(1):65-69.
32. Rey MV, Perez-Lloret S, Pavy-Le Traon A, et al. A cross-sectional study on drug use in multiple system atrophy. *CNS Drugs.* 2014;28(5):483-490.
33. Jain S, Dawson J, Quinn NP, et al. Occupational therapy in multiple system atrophy: a pilot randomized controlled trial. *Mov Disord.* 2004;19(11):1360-1364.
34. Gilman S, Low PA, Quinn N, et al. Consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. *J Neurol Sci.* 1999;163(1):94-98.
35. Paul Lauterbur and Sir Peter Mansfield for MRI. *Eur Heart J.* 2019;40(24):1898-1899.
36. Sugiyama A, Yokota H, Yamanaka Y, et al. Vertical pons hyperintensity and hot cross bun sign in cerebellar-type multiple system atrophy and spinocerebellar ataxia type 3. *BMC Neurol.* 2020;20(1):157.
37. Chelban V, Bocchetta M, Hassanein S, et al. An update on advances in magnetic resonance imaging of multiple system atrophy. *J Neurol.* 2019;266(4):1036-1045.
38. Tha KK, Terae S, Tsukahara A, et al. Hyperintense putaminal rim at 1.5 T: prevalence in normal subjects and distinguishing features from multiple system atrophy. *BMC Neurol.* 2012;12:39.
39. Zhu S, Deng B, Huang Z, et al. "Hot cross bun" is a potential imaging marker for the severity of cerebellar ataxia in MSA-C. *NPJ Parkinsons Dis.* 2021;7(1):15.
40. Minnerop M, Specht K, Ruhlmann J, et al. Voxel-based morphometry and voxel-based relaxometry in multiple system atrophy-a comparison between clinical subtypes and correlations with clinical parameters. *Neuroimage.* 2007;36(4):1086-1095.
41. Fedorov A, Beichel R, Kalpathy-Cramer J, et al. 3D Slicer as an image computing platform for the Quantitative Imaging Network. *Magn Reson Imaging.* 2012;30(9):1323-1341.
42. Caspers J, Heeger A, Turowski B, et al. Automated age- and sex-specific volumetric estimation of regional brain atrophy: workflow and feasibility. *Eur Radiol.* 2021;31(2):1043-1048.
43. Nooner KB, Colcombe SJ, Tobe RH, et al. The NKI-Rockland Sample: A Model for Accelerating the Pace of Discovery Science in Psychiatry. *Front Neurosci.* 2012;6:152.
44. Massey LA, Jäger HR, Paviour DC, et al. The midbrain to pons ratio: a simple and specific MRI sign of progressive supranuclear palsy. *Neurology.* 2013;80(20):1856-1861.
45. Looi JC, Lindberg O, Liberg B, et al. Volumetrics of the caudate nucleus: reliability and validity of a new manual tracing protocol. *Psychiatry Res.* 2008;163(3):279-288.
46. Pitcher TL, Melzer TR, Macaskill MR, et al. Reduced striatal volumes in Parkinson's disease: a magnetic resonance imaging study. *Transl Neurodegener.* 2012;1(1):17.
47. Yeo BT, Krienen FM, Sepulcre J, et al. The organization of the human cerebral cortex estimated by intrinsic functional connectivity. *J Neurophysiol.* 2011;106(3):1125-1165.
48. Friston KJ. Functional and effective connectivity in neuroimaging: a synthesis. *Hum Brain Mapp.* 1994;2(1-2):56-78.

49. Cui SS, Ling HW, Du JJ, et al. Midbrain/pons area ratio and clinical features predict the prognosis of progressive Supranuclear palsy. *BMC Neurol.* 2020;20(1):114.
50. Brinia ME, Kapsali I, Giagkou N, et al. Planimetric and Volumetric Brainstem MRI Markers in Progressive Supranuclear Palsy, Multiple System Atrophy, and Corticobasal Syndrome. A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neurol Int.* 2023;16(1):1-19.
51. Painous C, Pascual-Diaz S, Muñoz-Moreno E, et al. Midbrain and pons MRI shape analysis and its clinical and CSF correlates in degenerative parkinsonisms: a pilot study. *Eur Radiol.* 2023;33(7):4540-4551.
52. Sako W, Suda A, Taniguchi D, et al. Midbrain atrophy in pathologically diagnosed Lewy body disease and clinically diagnosed Parkinson's disease. *J Neurol Sci.* 2023;454:120821.
53. Erlinger M, Molina-Ruiz R, Brumby A, et al. Striatal and thalamic automatic segmentation, morphology, and clinical correlates in Parkinsonism: Parkinson's disease, multiple system atrophy and progressive supranuclear palsy. *Psychiatry Res Neuroimaging.* 2023;335:111719.
54. Owens-Walton C, Jakabek D, Li X, et al. Striatal changes in Parkinson disease: An investigation of morphology, functional connectivity and their relationship to clinical symptoms. *Psychiatry Research: Neuroimaging.* 2018;275:5-13.
55. Abedelahi A, Hasanzadeh H, Hadizadeh H, et al. Morphometric and volumetric study of caudate and putamen nuclei in normal individuals by MRI: Effect of normal aging, gender and hemispheric differences. *Pol J Radiol.* 2013;78(3):7-14.
56. Kim MJ, Hamilton JP, Gotlib IH. Reduced caudate gray matter volume in women with major depressive disorder. *Psychiatry Res.* 2008;164(2):114-122.
57. Marsh L. Depression and Parkinson's disease: current knowledge. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2013;13(12):409.
58. Reijnders JS, Ehrt U, Weber WE, et al. A systematic review of prevalence studies of depression in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2008;23(2):183-189; quiz 313.
59. Vemuri P, Castillo AM, Thostenson KB, et al. Imaging biomarkers for early multiple system atrophy. *Parkinsonism Relat Disord.* 2022;103:60-68.
60. Cui X, Li L, Yu L, et al. Gray Matter Atrophy in Parkinson's Disease and the Parkinsonian Variant of Multiple System Atrophy: A Combined ROI- and Voxel-Based Morphometric Study. *Clinics (Sao Paulo).* 2020;75:e1505.
61. Ruppert MC, Greuel A, Freigang J, et al. The default mode network and cognition in Parkinson's disease: A multimodal resting-state network approach. *Hum Brain Mapp.* 2021;42(8):2623-2641.
62. Hely MA, Reid WG, Adena MA, et al. The Sydney multicenter study of Parkinson's disease: the inevitability of dementia at 20 years. *Mov Disord.* 2008;23(6):837-844.

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich die Gelegenheit nutzen, all den Menschen zu danken, die mich auf dem Weg zu dieser Dissertation begleitet und unterstützt haben.

Zuerst möchte ich mich bei meinem Doktorvater Prof. Dr. Alfons Schnitzler bedanken, welcher mir die Durchführung dieses Projekts ermöglicht und mir stets mit fachlichem Rat, Vertrauen und Motivation zur Seite gestanden hat. Seine Expertise und Förderung haben maßgeblich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen.

Ebenso danke ich meinem Co-Betreuer, PD Dr. Christian Rubbert, für seine engagierte Unterstützung und die Mitentwicklung des verwendeten Programms *veganbager*. Die stets konstruktiven Anregungen und die praxisnahe Begleitung haben entscheidend zum Erfolg dieses Projekts beigetragen.

Ich möchte mich zudem bei PD Dr. Christian Hartmann, Oberarzt der Klinik für Neurologie, bedanken. Durch die Bereitstellung des Ethikvotums wurde erst die Grundlage für die Durchführung dieser Studie geschaffen.

Mein besonderer Dank gilt Dr. Silja Querbach, der Studienleitung des Instituts für klinische Neurowissenschaften und medizinische Psychologie, für die wertvolle Betreuung im Arbeitsalltag. Ohne Ihre ausgezeichnete Expertise, Motivation und fachliche Führung wäre die Durchführung dieser Arbeit nicht möglich gewesen.

Zuletzt möchte ich meiner Familie und Freunden danken. Eure unerschöpfliche Geduld, euer Verständnis (auch wenn ihr nichts von dem hier verstanden habt) und eure endlose Unterstützung, insbesondere in herausfordernden Phasen, haben es mir ermöglicht immer den Fokus zu behalten und nie die Motivation zu verlieren.