

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

Untersuchung morphometrischer Marker
zur Unterscheidung von Parkinson-Krankheit und
progressiver supranukleärer Blickparese mittels
manueller Messverfahren in der Magnetresonanztomografie

Dissertation

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

vorgelegt von
Laurin Frederik Haupt

2026

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

Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: Prof. Dr. med. Alfons Schnitzler

Zweitgutachter: Prof. Dr. med. Dipl.-Inform. Julian Caspers

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

Haupt, L., et al., *The Magnetic Resonance Parkinsonism Index as a diagnostic marker for differentiating PSP from IPD* [abstract]. Mov Disord. 2022; 37 (suppl 2). [1]

Zusammenfassung

Die Parkinson-Krankheit (PK) und die Progressive Supranukleäre Blickparese (PSP) sind zwei mögliche Diagnosen bei Vorliegen eines Parkinson-Syndroms. Die Erkrankungen gehen mit unterschiedlichen prognostischen und therapeutischen Eigenschaften einher, weshalb eine frühzeitige Diagnosestellung wichtig ist. Für die Differenzialdiagnostik hat sich – ergänzend zur klinischen Beurteilung – die Analyse spezifischer Atrophiemuster in der Magnetresonanztomografie (MRT) etabliert. Quantitative Ansätze sind dabei der qualitativen Beurteilung insgesamt überlegen, jedoch gibt es auch im quantitativen Bereich eine Vielzahl von Biomarkern. Ziel dieser Arbeit war deren vergleichende Untersuchung in Hinblick auf die Fähigkeit zur Unterscheidung von PK und PSP.

Dafür wurden für je 24 Patienten mit PK beziehungsweise PSP nach Pseudonymisierung und Anonymisierung manuell die Flächen von Mesencephalon (MBA) und Pons (PA), die Durchmesser der oberen (SCP) und mittleren (MCP) Kleinhirnstiele sowie die Weiten des dritten Ventrikels (3V) und der Vorderhörner der Seitenventrikel (FH) ermittelt. *Pons to midbrain area ratio* (P/M), *magnetic resonance parkinsonism index* (MRPI), P/M 2.0 und MRPI 2.0 und die Verhältniszahlen 3V/FH und MCP/SCP wurden errechnet. Nach Ermittlung der Interrater-Reliabilität und explorativer Datenanalyse wurden eine multivariate Varianzanalyse und eine um Alter und Krankheitsdauer als Kovariablen erweiterte multivariate Kovarianzanalyse durchgeführt sowie *receiver operating characteristic*-Analysen für die differenzialdiagnostische Stärke der einzelnen Biomarker bei der Unterscheidung von PK und PSP erstellt und diese auf Unterschiede untersucht.

PSP-Patienten waren zum Untersuchungszeitpunkt signifikant älter und hatten eine signifikant kürzere Krankheitsdauer. Sie unterschieden sich in allen direkt gemessenen Strukturen sowie in den meisten errechneten Biomarkern signifikant von Patienten mit PK. Eine Ausnahme bildete das MCP/SCP. Ein signifikanter Einfluss von Alter oder Krankheitsdauer konnte ausgeschlossen werden. Es zeigte sich eine hohe diagnostische Genauigkeit aller Biomarker mit Ausnahme des MCP/SCP, wobei zwischen den restlichen Biomarkern kein signifikanter Unterschied festgestellt werden konnte.

In dieser Arbeit konnte damit keine signifikante Überlegenheit eines der Biomarker über die anderen nachgewiesen werden. Insbesondere ließ sich keine Verbesserung durch kombinierte Biomarker nachweisen. Mögliche Ursachen könnten in der zeitlichen Entwicklung der Atrophie bei PSP, aber auch in grundsätzlichen Schwächen der zur Normierung herangezogenen Strukturen liegen, die sich in dieser Arbeit in den signifikanten Unterschieden von PA, MCP und FH zwischen den Erkrankungen andeuten. Sollten sich diese Beobachtungen auch in Untersuchungen an größeren Kohorten bestätigen, könnte dies einerseits eine sehr genaue PSP-Diagnostik mit geringerem Arbeitsaufwand durch Konzentration auf Einzelstrukturen ermöglichen und andererseits die Notwendigkeit einer Suche nach geeigneteren Verhältniszahlen aufzeigen.

Summary

Parkinson's disease (PD) and progressive supranuclear palsy (PSP) both present with parkinsonism yet show different prognosis and therapeutic possibilities. Therefore, an early differentiation of both diseases is crucial for patient and treating physician. Magnetic resonance imaging (MRI) has proven to be one of the most helpful tools supporting the clinical diagnosis. It can reveal specific atrophy patterns that can be analysed quantitatively, or better, morphometrically, helping to differentiate PSP from PD. There are several, single and combined, morphometric biomarkers for identifying patients with PSP. This study aims to examine and compare their ability to do so.

Pseudonymised and anonymised MRI studies of 24 patients with PD and 24 with PSP were used to measure patients' midbrain area (MBA), pons area (PA), superior cerebellar peduncle diameter (SCP), middle cerebellar peduncle diameter (MCP), width of the third ventricle (3V) and width of the frontal horns of the lateral ventricles (FH). The results were used to calculate pons to midbrain area ratio (P/M), magnetic resonance parkinsonism index (MRPI), P/M 2.0 and MRPI 2.0 as well as third ventricle width to frontal horns width ratio (3V/FH) and middle to superior cerebellar peduncle diameter ratio (MCP/SCP) as combined biomarkers. Interrater reliability was determined, and an exploratory data analysis was conducted, as well as a multivariate analysis of variance and a multivariate analysis of covariance examining the influence of differences in age and disease duration. The performance of each biomarker in differentiating PSP from PD was analysed using receiver operating characteristics curves, and performances were tested for significant differences.

At time of examination, PSP patients showed significantly higher age and significantly shorter disease duration. All measured and calculated biomarkers, except for MCP/SCP, showed significantly different values in PSP compared to PD. There was no significant influence of age or disease duration on these results. Excellent performance in differentiating PSP from PD could be found for all biomarkers, except for MCP/SCP, which performed significantly worse. No significant difference between the performance of all other biomarkers could be found in pairwise tests.

This study could find no significant superiority of any of the analysed biomarkers and therefore no significant superiority of combined biomarkers over single measures. The progression of atrophy patterns in PSP is a possible explanation for these findings. Another explanation could be general weaknesses of the brain structures used for normalisation in ratios – PA, MCP and FH –, as they also showed significantly higher atrophy in PSP compared to PD. Should this observation be confirmed in studies with bigger cohorts, it could facilitate concentration on single measure biomarkers for the diagnosis of PSP. On the other hand, it could support the need for more suitable ratios.

Abkürzungsverzeichnis

3R	<i>three repeat</i>
3V	Weite des dritten Ventrikels
3V/FH	Verhältnis der Weite des dritten Ventrikels zur transversalen Ausdehnung der Vorderhörner der Seitenventrikel
4R	<i>four repeat</i>
APS	Atypisches Parkinson-Syndrom
AUC	<i>area under the receiver operating characteristic curve</i>
CBD	<i>corticobasal degeneration</i> ; Kortikobasale Degeneration
COMT	Catechol-O-Methyltransferase
DBS	<i>deep brain stimulation</i> ; tiefe Hirnstimulation
DICOM	<i>digital imaging and communications in medicine</i>
DLB	<i>dementia with Lewy bodies</i> ; Lewy-Körperchen-Demenz
DTI	<i>diffusion tensor imaging</i>
FH	<i>frontal horns</i> ; transversalen Ausdehnung der Vorderhörner der Seitenventrikel
FLAIR	<i>fluid-attenuated inversion recovery</i>
FUS	<i>focused ultrasound</i> ; fokussierter Ultraschall
ICC	<i>intraclass correlation coefficient</i> ; Intraklassen-Korrelations-Koeffizient
KI	Konfidenzintervall
M/P	<i>midbrain to pons area ratio</i> ; Verhältnis der Flächen von Mesencephalon und Pons im Sagittalschnitt; Kehrwert des P/M
MANCOVA	<i>multivariate analysis of covariance</i> ; multivariate Kovarianzanalyse
MANOVA	<i>multivariate analysis of variance</i> ; multivariate Varianzanalyse
MAO-B	Monoaminoxidase B
MAPT	<i>microtubule-associated protein tau</i>
MBA	<i>midbrain area</i> ; Fläche des Mittelhirns im Mittsagittalschnitt
MCP	<i>middle cerebellar peduncle</i> ; mittlerer Kleinhirnstiel
MCP/SCP	Verhältnis des Durchmessers des mittleren zum Durchmesser des oberen Kleinhirnstiels
MDS	<i>International Parkinson and Movement Disorder Society</i>
ML	<i>machine learning</i>
MPRAGE	<i>magnetization prepared rapid acquisition gradient echo</i>
MRI	<i>magnetic resonance imaging</i>
MRPI	<i>magnetic resonance parkinsonism index</i>
MRPI 2.0	<i>magnetic resonance parkinsonism index 2.0</i>
MRT	Magnetresonanztomografie
MSA	Multisystematrophie
NFT	<i>neurofibrillary tangles</i>

NINDS	<i>national institute of neurological disorders and stroke</i> der Vereinigten Staaten von Amerika
P/M	<i>pons to midbrain area ratio</i> ; Verhältnis der Flächen von Pons und Mesencephalon im Sagittalschnitt; Kehrwert des M/P
P/M 2.0	<i>pons to midbrain area ratio 2.0</i>
PA	<i>pons area</i> ; Fläche des Pons im Mittsagittalschnitt
PD	<i>Parkinson's disease</i>
PK	Parkinson-Krankheit
PSP	<i>progressive supranuclear palsy</i> ; Progressive supranukleäre Blickparese
PSP-P	<i>progressive supranuclear palsy-parkinsonism</i>
PSP-RS	Richardson-Syndrom
REM	<i>rapid eye movement</i>
ROC	<i>receiver operating characteristic</i> ; Grenzwertoptimierungskurve
SCP	<i>superior cerebellar peduncle</i> ; oberer Kleinhirnstiel
SNARE	<i>soluble N-ethylmaleimide-sensitive-factor attachment receptor</i>
SPSP	<i>society for progressive supranuclear palsy</i>
η_p^2	Partielles Eta Quadrat

Inhalt

1	EINLEITUNG.....	1
1.1	DAS PARKINSON-SYNDROM	1
1.2	DIE PARKINSON-KRANKHEIT	2
1.2.1	EPIDEMIOLOGIE UND ÄTIOLOGIE	2
1.2.2	PATHOPHYSIOLOGIE UND PATHOLOGIE	2
1.2.3	SYMPTOME UND DIAGNOSESTELLUNG	3
1.2.4	PROGNOSE UND THERAPIEOPTIONEN	5
1.3	PROGRESSIVE SUPRANUKLEÄRE BLICKPARESE	7
1.3.1	EPIDEMIOLOGIE UND ÄTIOLOGIE	7
1.3.2	PATHOPHYSIOLOGIE UND PATHOLOGIE	7
1.3.3	SYMPTOME UND DIAGNOSESTELLUNG	8
1.3.4	PROGNOSE UND THERAPIEOPTIONEN	11
1.4	AKTUELLE FORSCHUNGS-LAGE ZUR DIFFERENZIERUNG VON PK UND PSP	13
1.4.1	HERAUSFORDERUNGEN UND PROBLEME	13
1.4.2	KLINISCHE DIFFERENZIERUNG	13
1.4.3	BILDGEBENDE VERFAHREN	15
1.5	ZIELE DER ARBEIT	19
1.6	ETHIKVOTUM.....	19
2	MATERIAL UND METHODEN	20
2.1	AKQUISE VON PATIENTENDATEN.....	20
2.1.1	IDENTIFIKATION GEEIGNETER PATIENTEN.....	20
2.1.2	ERHEBUNG DER MRT-BILDER.....	21
2.1.3	PSEUDONYMISIERUNG UND ANONYMISIERUNG	21
2.2	MORPHOMETRISCHE DATENERHEBUNG	22
2.2.1	FLÄCHEN VON MESENCEPHALON UND PONS.....	22
2.2.2	DURCHMESSER DER OBEREN UND MITTLEREN KLEINHIRNSTIELE	23
2.2.3	WEITE DES DRITTEN VENTRIKELS UND DER VORDERHÖRNER DER SEITENVENTRIKEL.....	25
2.3	BERECHNUNG KOMBINierter BIOMARKER	26
2.4	STATISTISCHE ANALYSE	27
3	ERGEBNISSE.....	29
3.1	INTERRATER-RELIABILITÄT	29
3.2	DESKRIPTIVE STATISTIK	30
3.3	DIFFERENZIALDIAGNOSTISCHE EIGENSCHAFTEN DER BIOMARKER.....	31

4	DISKUSSION	36
4.1	DIAGNOSTISCHE EIGNUNG MORPHOMETRISCHER BIOMARKER	36
4.1.1	EINFACHE BIOMARKER	37
4.1.2	KOMBINIERTE BIOMARKER	38
4.1.3	ANALYSE BEOBACHTETER UNTERSCHIEDE UND NICHTSIGNIFIKANZEN	40
4.2	LIMITATIONEN DER ARBEIT	42
4.3	SCHLUSSFOLGERUNGEN	43
5	LITERATUR- UND QUELLENVERZEICHNIS	44
6	ANHANG	52

1 Einleitung

1.1 Das Parkinson-Syndrom

Unter einem Syndrom versteht man eine Kombination verschiedener Symptome. Das Parkinson-Syndrom bezeichnet eine Konstellation aus Bradykinese und mindestens einem weiteren der Symptome 2 bis 4 in der folgenden Erläuterung [2]:

1. Bradykinese: wird definiert als verlangsamte Bewegung mit Abnahme der Amplitude oder Geschwindigkeit bei fortgesetzter Bewegung an mindestens einer Extremität und kann beispielsweise durch einen schnellen Wechsel von Pronation und Supination getestet werden [2]. Damit entspricht diese Definition im engeren Sinne einer Synthese aus Bradykinese und Hypokinese [2].
2. Ruhetremor: ein Ruhetremor ist beim Parkinson-Syndrom per Definition ein Tremor mit 4 bis 6 Hertz, der bei völlig entspannter Extremität auftritt und durch Initiation einer Bewegung unterdrückt wird [2]. Er ist damit abzugrenzen von einem Aktionstremor oder Haltetremor, der bei Bewegung oder Anspannung auftreten würde.
3. Rigor: wird als geschwindigkeitsunabhängiger, „wächserner“ Widerstand bei passiver Bewegung der großen Gelenke beschrieben. Bei Überlagerung mit einem Tremor kann sich ein Rigor auch als „Zahnradphänomen“ präsentieren [2].
4. Posturale Instabilität: bezeichnet eine Veränderung von Körperhaltung oder Stellreflexen, die zu einer Beeinträchtigung des Gleichgewichts und damit zu Stürzen führen kann [3].

Das Parkinson-Syndrom stellt als Symptomkonstellation nicht eine eigene Krankheitsentität dar, sondern kann verschiedene zugrundeliegende Ursachen haben. In etwa drei Viertel der Fälle liegt die Parkinson-Krankheit (PK) vor [4], die auch als Morbus Parkinson bezeichnet wird. Morbus Parkinson ist also der häufigste, nicht aber der einzige Grund, warum sich ein Parkinson-Syndrom entwickeln kann. Umso wichtiger ist es, die Patienten¹ zu identifizieren, die an einer anderen Erkrankung leiden. Dies können sekundäre Parkinson-Syndrome etwa im Rahmen von Medikamentennebenwirkungen, vaskulären Veränderungen oder seltenen metabolischen oder infektiösen Erkrankungen sein [4]. Darüber hinaus sind die atypischen Parkinson-Syndrome (APS) wichtige Differenzialdiagnosen [5], die zusammengekommen etwa 10 % der Fälle von Parkinsonismus verursachen [4]. Diese degenerativen Syndrome haben anderen pathophysiologische Ursachen als die PK und umfassten ursprünglich die Lewy-Körperchen-Demenz (DLB, *dementia with Lewy bodies*), die Multisystematrophie (MSA), die kortikobasale Degenera-

¹ Aus Gründen des ungestörten Leseflusses wird in diesem Schriftstück die Sprachform des generischen Maskulinums angewandt. Es wird an dieser Stelle ausdrücklich darauf hingewiesen, dass die verwendete männliche Bezeichnung in allen Fällen geschlechtsunabhängig zu verstehen ist.

tion (CBD, *corticobasal degeneration*) und die progressive supranukleäre Blickparese (PSP, *progressive supranuclear palsy*) [6].

Die Notwendigkeit einer korrekten und frühen Diagnosestellung und die dabei auftretenden Herausforderungen werden im Kapitel 1.4.1 erläutert. Da die PK die häufigste Ursache eines Parkinson-Syndroms ist, wird im Folgenden zunächst genauer auf diese Erkrankung eingegangen, bevor auch die PSP als zentrales Thema der Arbeit beleuchtet werden soll.

1.2 Die Parkinson-Krankheit

1.2.1 Epidemiologie und Ätiologie

Im Jahr 1817 beschrieb James Parkinson erstmals systematisch eine „Schüttellähmung“ (*shaking palsy*) [7], die heute unter seinem Namen als Morbus Parkinson oder Parkinson-Krankheit bekannt ist. Sie ist eine häufige degenerative Erkrankung und nach Morbus Alzheimer sogar die zweithäufigste neurodegenerative Erkrankung überhaupt [8]. 2016 waren weltweit 6,1 Millionen Menschen an der PK erkrankt, davon etwa 162.000 in Deutschland [9]. Die Prävalenz der Erkrankung steigt seit Jahrzehnten überproportional zum Wachstum der Weltbevölkerung und zum demografischen Wandel [9]. Die Erkrankung betrifft Männer im Schnitt 1,4-mal häufiger als Frauen und ist mit einem Altersgipfel bei 85-89 Jahren eine Erkrankung des alten Menschen – eine PK bei Patienten unter 50 Jahren ist ungewöhnlich [9].

Die Ätiologie der Erkrankung ist – abgesehen von seltenen erblichen Formen – vermutlich multifaktoriell, von Interaktionen geprägt und daher schwer zu erforschen [6]. Genetische Faktoren sowie Umwelteinflüsse spielen wohl eine Rolle bei ihrer Entstehung [6, 10]. Die Verwandtschaft ersten Grades mit einer an der PK erkrankten Person stellt mit einem *Odds Ratio* von 3,23 einen starken Risikofaktor dar [11], wobei die genetische Veranlagung komplex ist. 2019 konnten insgesamt 90 Genvarianten identifiziert werden, die – je nach Population – zusammen 16-36 % des erblichen Risikos für eine Parkinson-Erkrankung erklären [12]. Viele umweltbedingte Risikofaktoren werden diskutiert, wobei nur zu wenigen schlüssige Evidenz existiert. Dazu gehören vor allem Pestizide [10, 11] sowie Schädel-Hirn-Traumata [11, 13]. Auf der anderen Seite zeigt sich in epidemiologischen Untersuchungen unter anderem eine protektive Wirkung von Nikotinkonsum, der mit einem *Odds Ratio* von 0,44 das Risiko für die PK mehr als halbiert [11]. Insgesamt ist aber nur wenig konkrete Evidenz zu einzelnen Einflüssen auf die Entstehung eines Morbus Parkinson verfügbar [6, 10].

1.2.2 Pathophysiologie und Pathologie

Pathophysiologisch ist die PK gekennzeichnet durch einen selektiven Verlust dopaminerger Neuronen in der *Substantia nigra*, die in die Basalganglien projizieren [8, 14]. Dadurch gehen auch deren Dopamin-freisetzende Axone im Striatum verloren [8].

Der Dopaminmangel führt zu einer verminderten Aktivierung des Motorik-fördernden Anteils der Basalganglien über D1-Rezeptoren und gleichzeitig zu einer verminderten Hemmung des Motorik-hemmenden Anteils über D2-Rezeptoren [8]. Insgesamt resultieren aus der Beeinträchtigung dieser beiden Wege eine vermehrte Hemmung des Thalamus und somit eine erschwerte Initiierung von Bewegung.

Schon makroskopisch lässt sich der Verlust der Neuronen als Depigmentierung der *Substantia nigra* erkennen [15]. Dieses Merkmal tritt allerdings nicht nur bei der PK auf, sondern gilt als sichtbares Korrelat des Parkinson-Syndroms an sich [14]. Histologisch zeigen sich bei der PK intraneuronale Einschlüsse aus α -Synuklein-Aggregaten, sogenannte Lewy-Körperchen [14]. Das α -Synuklein wirkt physiologischerweise beim Aufbau des präsynaptischen *soluble N-ethylmaleimide-sensitive-factor attachment receptor*-(SNARE-)Komplexes mit [16], der für die Neurotransmitter-Freisetzung aus Vesikeln benötigt wird. Bei der PK hat das α -Synuklein eine abnormale Konformation mit pathologischen posttranslationalen Modifikationen, die die Bildung der schädlichen Aggregate begünstigen [14]. Die klassischen Lewy-Körperchen finden sich nicht nur in der *Substantia nigra*, sondern auch in anfälligen Neuronen von Raphe-Kernen, mesopontinem Tegmentum, *Locus caeruleus*, *Nucleus basalis* und *Nucleus dorsalis nervi vagi* [14].

Nach der Braak-Hypothese breitet sich die Pathologie von Zelle zu Zelle entlang eines neuronalen Netzwerkes aus, beginnend im *Nucleus dorsalis nervi vagi* und dem *Bulbus olfactorius* [17]. Dies stellt eine Erklärung für die weiter unten erläuterte Dominanz nichtmotorischer Symptome in frühen Stadien der Erkrankung dar [2]. Die Netzwerk-Degenerations-Hypothese greift diese Ausbreitung einer Pathologie in neuronalen Netzen auf [18]. Für die PK wurde beschrieben, dass die Degeneration wichtiger Faserbahnen zwischen *Substantia nigra*, Striatum und Kortex einen Einfluss auf die gestörte Motorik der Patienten haben könnte [19].

1.2.3 Symptome und Diagnosestellung

Die Kriterien für die Diagnosestellung einer PK werden mit dem Forschungsstand laufend aktualisiert. Der aktuelle offizielle Kriterienkatalog sind die „*International Parkinson and Movement Disorder Society (MDS) Clinical Diagnostic Criteria for Parkinson's Disease*“ von 2015 [2], die in den folgenden Absätzen umrissen werden. Nichtmotorischen Symptomen wird dabei zunehmend Bedeutung beigemessen, weil sie unter anderem in der neu definierten „Prodromalen Parkinsonkrankheit“, der Frühphase der PK, dominieren. Dies lässt sich durch den oben beschriebenen Beginn der pathologischen Prozesse in nicht-dopaminergen Strukturen [17] erklären. Typische nichtmotorische Symptome sind *rapid eye movement* (REM)-Schlaf-Störungen, Hyposmie, Obstipation, schwere Tagesmüdigkeit, symptomatische Hypotension, schwere erektile Dysfunktion, Harninkontinenz und Depression [20].

Der zentrale Fokus bei der Diagnosestellung liegt aber weiterhin auf den motorischen Symptomen, in deren Zentrum das oben beschriebene Parkinson-Syndrom steht. Ist die Diagnose eines Parkinson-Syndroms gestellt, werden zur Differentialdiagnostik drei weitere Kategorien überprüft: unterstützende Kriterien, *Red Flags* und Ausschlusskriterien. Unterstützende Kriterien beschreiben Erscheinungen, die typisch für die PK sind. Dazu zählen neben einem klaren und starken Ansprechen auf dopaminerge Therapie und Levodopa-induzierten choreatischen Dyskinesien auch ein Ruhetremor und ein positives Ergebnis aus der Zusatzdiagnostik. Gültige Zusatzdiagnostik muss eine Spezifität von 80 % für die Diagnose der PK nachweisen und umfasst deshalb aktuell nur den Nachweis einer Anosmie oder klaren Hyposmie sowie den Metaiodobenzylguanidinszintigrafischen Nachweis einer kardialen sympathischen Denervierung. *Red Flags* und Ausschlusskriterien sind jeweils Hinweise auf andere Krankheitsentitäten, wobei die Ausschlusskriterien sogar hochspezifisch für eine andere Pathologie sind und nur bei < 3 % der PK-Patienten vorkommen. Eine vollständige Auflistung der *Red Flags* und der Ausschlusskriterien findet sich in Tabelle 1. Auf PSP-spezifische Hinweise wird in Abschnitt 1.4.2 genauer eingegangen.

Ausschlusskriterien	Red Flags
Klare zerebelläre Zeichen	Anderweitig nicht erklärbare Pyramidenbahnzeichen
Supranukleäre abwärts gerichtete vertikale Blickparese oder selektive Verlangsamung abwärts gerichteter vertikaler Sakkaden	Ausgeprägter dystonischer Antecollis oder Kontrakturen von Händen oder Füßen innerhalb der ersten 10 Krankheitsjahre
Diagnose der Verhaltens-Variante von frontotemporaler Demenz oder Diagnose der primär progressiven Aphasie innerhalb der ersten 5 Krankheitsjahre	Fehlen aller typischen nichtmotorischen Symptome nach 5 Krankheitsjahren: Schlafstörungen, autonome Dysregulation, Hyposmie, Depression, Angststörung, Halluzinationen
Parkinsonismus für > 3 Jahre auf die unteren Extremitäten beschränkt	Inspiratorische respiratorische Dysfunktion
Zu medikamenteninduziertem Parkinsonismus passende Medikation (Dopaminrezeptor-Antagonisten)	Mehrere Stürze pro Jahr durch Gleichgewichtsstörung innerhalb der ersten 3 Krankheitsjahre
Ausbleibendes Ansprechen auf Hochdosistherapie mit Levodopa bei mindestens moderater Krankheitsschwere	Schwere autonome Dysregulation innerhalb der ersten 5 Krankheitsjahre (Orthostatische Hypotension oder Harninkontinenz oder Harnverhalt)
Klarer kortikaler sensorischer Verlust, klare ideomotorische Apraxie einer Extremität oder progressive Aphasie	Rapid progressive Gangstörung mit Rollstuhlpflichtigkeit innerhalb der ersten 5 Krankheitsjahre
Normalbefund in der präsynaptischen Dopamintransporter-Szintigraphie	Schwere Dysphonie, Dysarthrie oder Dysphagie innerhalb der ersten 5 Krankheitsjahre
Andere Ursache erscheint plausibler als die Parkinson-Krankheit	Durch Medikation nicht erklärbar komplett ausbleibende Progredienz der motorischen Symptome über ≥ 5 Jahre
	Bilateraler Parkinsonismus ohne Seitendominanz im Krankheitsverlauf

Tabelle 1: **Ausschlusskriterien und Red Flags bei der Diagnosestellung der Parkinson-Krankheit.** Modifiziert nach den *International Parkinson and Movement Disorder Society (MDS) Clinical Diagnostic Criteria for Parkinson's Disease*“ von 2015 [2]

1.2.4 Prognose und Therapieoptionen

Die Diagnose der PK geht mit einer im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung verringerten Lebenserwartung einher [6], die Prognose ist aber gekennzeichnet durch

interindividuell sehr unterschiedliche Verläufe [21]. Das zeigt sich nicht zuletzt in der Krankheitsdauer bis zum Tod, deren Durchschnitt je nach Untersuchung 7 bis 14 Jahre beträgt [21]. In der „*Sydney Multicenter Study*“ von 2008 haben 26 % der 136 beobachteten Patienten sogar 20 Jahre und länger überlebt [22]. Der Verlauf der Krankheit kann also Jahrzehnte dauern, was ungewöhnlich lang für eine degenerative Erkrankung ist [6]. Zudem erreichen Patienten mit PK ein hohes Durchschnittsalter, im Fall der „*Sydney Multicenter Study*“ 76 Jahre $\pm$ 7,5 Jahre [22]. Das liegt auch daran, dass die PK meist erst im hohen Alter auftritt [9]. Zu erwähnen ist dagegen auch ein kleiner Anteil der PK-Patienten, der schon vor dem vierzigsten Lebensjahr erkrankt [23]: Patienten mit *young onset Parkinson's disease* zeigen eine stärkere genetische Komponente [24], Besonderheiten in der Symptomatik und einen noch längeren Krankheitsverlauf im Vergleich zu später Erkrankten [23]. In der „*Sydney Multicenter Study*“ wurde festgestellt, dass die PK insgesamt nur in 54 % der Fälle als signifikanter Faktor für den Tod angesehen werden konnte [22]. Fast die Hälfte der Patienten stirbt also „mit PK“ und nicht „an PK“.

Auf der anderen Seite muss festgehalten werden, dass es keine klinisch sinnvollen Interventionen zur Verzögerung des Fortschreitens oder gar zur Vorbeugung der PK gibt [25]. Eine Behandlung im Sinne einer Normalisierung des Neurotransmitter-Gleichgewichts ist allerdings oft gut möglich [6]. Im Vordergrund steht dabei ein Ausgleich des Dopaminmangels mittels Levodopa, nicht-ergolinen Dopaminagonisten oder Inhibitoren der Monoaminoxidase B (MAO-B-Hemmern) [6, 25]. Dies sind die von der MDS empfohlenen Monotherapien zur Behandlung von motorischen Symptomen im Frühstadium der PK [25]. Weitere pharmakologische Behandlungsstrategien der motorischen Symptome umfassen Inhibitoren der Catechol-O-Methyltransferase (COMT-Hemmer) in Kombination mit Levodopa sowie den Einsatz von Amantadin bei Dyskinesien [6, 25]. Daneben sind aber auch nicht-pharmakologische Ansätze wichtig für die Behandlung. Physiotherapeutische Techniken können einen positiven Effekt bei PK-Patienten haben [25] und Interventionen wie die tiefe Hirnstimulation (DBS, *deep brain stimulation*) und fokussierter Ultraschall (FUS, *focused ultrasound*) können vor allem in fortgeschrittenen Stadien bei Fluktuationen, Tremor oder Dyskinesien eingesetzt werden [25]. Bei der gut etablierten DBS werden transkraniell Elektroden in den *Nucleus subthalamicus* oder die *Pars interna* des *Globus pallidus* eingebracht [5]. Mittels elektrischer Impulse wird an diesen Stellen motorikfördernd in die Steuerung eingegriffen. In Studien zur Thalamotomie mittels FUS wiederum wurde ein positiver Effekt auf die motorische Symptomatik bei Patienten mit tremordominanter PK nachgewiesen [26].

Zur Behandlung nichtmotorischer Symptome werden meist Therapien empfohlen, die sich an der alltäglichen Beeinträchtigung orientieren und nicht spezifisch für PK-Patienten sind [5, 27].

1.3 Progressive supranukleäre Blickparese

1.3.1 Epidemiologie und Ätiologie

Die PSP wurde 1964 von John Steele, Clifford Richardson und Jerzy Olszewski als eigenständiges Krankheitsbild beschrieben [28]. Mit einem durchschnittlichen Krankheitsbeginn in einem Alter zwischen 63 und 74 Jahren [29-33] ist die PSP genau wie die PK eine Erkrankung des höheren Alters. Dies zeigt sich auch daran, dass die Diagnose aktuell überhaupt erst ab einem Alter von 40 Jahren gestellt werden kann [34]. Die Prävalenz der PSP ist schwer zu beziffern und liegt wohl höher als die offiziellen Zahlen aus Registern nahelegen [29, 35-37]. So wurde in einer Studie im Vereinigten Königreich die Prävalenz auf Basis vorhandener Registereinträge auf 1,0 / 100.000 geschätzt, durch systematische Untersuchung von 171 Patienten allerdings auf 6,5 / 100.000 [35], also mehr als sechsmal so hoch. Durch die Erweiterung des Verständnisses der PSP um mehrere Phänotypen ist die geschätzte Prävalenz angestiegen [38] und kann mit bis zu 10 / 100.000 beziffert werden [33]. Die Geschlechterverteilung ist weitgehend ausgeglichen [35], wobei mitunter ein leichtes Überwiegen männlicher PSP-Patienten berichtet wurde [31, 39].

Die Ursache der PSP ist bis heute weitgehend unbekannt [40], genetische und Umweltfaktoren werden für ihre Entstehung noch diskutiert [38]. Ihr kann nach aktuellem Stand keine monogenetische Vererbung nachgewiesen werden, weshalb sie als sporadisch auftretende Erkrankung angesehen wird [34, 41]. Es konnten epidemiologisch Korrelationen mit einem niedrigen Bildungsniveau, mit der Aufnahme von bestimmten Metallen und mit dem Konsum von Brunnenwasser festgestellt werden, was auf eine mögliche Exposition gegenüber Toxinen zurückzuführen sein könnte [40, 42, 43]. Für eine klare Einordnung möglicher Risikofaktoren ist noch weitere Forschung notwendig [44].

1.3.2 Pathophysiologie und Pathologie

Die PSP wird zu den sogenannten Tauopathien gezählt, weil sie durch eine pathologische Akkumulation des Proteins Tau gekennzeichnet ist. Dieses Protein wird durch das Gen *microtubule-associated protein tau* (MAPT) kodiert und dient physiologisch unter anderem der Stabilisierung von Mikrotubuli im Zellapparat [45-47]. Zu den Tauopathien zählen unter anderem auch Morbus Alzheimer, Morbus Pick, frontotemporale Degeneration, CBD und die chronisch-traumatische Enzephalopathie [37, 48]. Durch alternatives *Splicing* während der posttranslationalen Modifikation können Tau-Proteine mit drei oder vier Mikrotubuli-Bindungsstellen entstehen, wonach die Tauopathien unterteilt werden können [48-50]. *Four-repeat-* (4R-)Tauopathien zeichnen sich durch ein Überwiegen der Tau-Isoform mit vier Mikrotubuli-Bindungsstellen aus, *three-repeat-* (3R-)Tauopathien durch ein Überwiegen der Isoform mit drei dieser Bindungsstellen. PSP ist eine 4R-Tauopathie [48, 51], genau wie unter anderem die CBD [34, 48]. Morbus

Pick kann als 3R-Tauopathie angesehen werden, während Morbus Alzheimer eine gemischte Tauopathie ist, bei der beide Isoformen gleichermaßen vorkommen [48, 51]. Neben anderen Faktoren, die aktuell noch erforscht werden, spielen die abnormale Phosphorylierung und Acetylierung von Tau eine wichtige Rolle bei unterschiedlichen Störungen der Zellfunktion [37, 52-54].

Eine Hypothese zur Entstehung der Krankheit, die in Einklang mit einigen der oben genannten Risikofaktoren steht, beschreibt die Induktion der Tau-Aggregation durch oxidativen Stress, der durch Metall- und Toxin-Exposition ausgelöst werden könnte [37, 55]. Bei der PSP aggregiert Tau typischerweise zu *neurofibrillary tangles* (NFT) und *neuropil threads* [50, 51, 56-58] in Pons, *Nucleus subthalamicus*, *Globus pallidus* und *Substantia nigra* [56, 57, 59], später aber teils auch in kortikalen Arealen [59, 60]. Auch bei der PSP wird eine Transmission der Pathologie von Zelle zu Zelle beschrieben [61]. Genau wie bei der PK lässt sich die Netzwerk-Degenerations-Hypothese anwenden, da sich bei der PSP die Pathologie entlang bekannter neuronaler Netze auszubreiten scheint [62], wobei die Ausbreitungsmuster inzwischen recht genau beschrieben werden konnten [63]. Auch Glia-Zellen sind in Form von *astrocytic tufts* und *oligodendroglial coiled bodies* betroffen und spielen in der Pathogenese wohl eine wichtige Rolle [50, 58]. Zelluntergang, Gliose und die Dichte der Tau-Ablagerungen unterscheiden sich zwischen den unterschiedlichen Phänotypen der PSP [60], die im folgenden Kapitel beschrieben werden.

Makroskopisch kann sich bei einigen Phänotypen eine kortikale Atrophie etwa im Bereich des *Gyrus frontalis superior* zeigen [38]. Das Kleinhirn ist häufig durch eine Atrophie des *Nucleus dentatus* betroffen [28]. Die auffälligsten makroskopischen Veränderungen betreffen aber den Hirnstamm, allen voran die Atrophie des Mesencephalons mit Neuromelanin-Depigmentierung [38]. Weiterhin fallen eine Atrophie der oberen Kleinhirnstiele (SCP, *superior cerebellar peduncle*) [28] und des *Nucleus subthalamicus* auf [38]. Gleichzeitig kommt es zu einer Erweiterung des dritten Ventrikels durch die Atrophie an ihn grenzender Strukturen [64].

1.3.3 Symptome und Diagnosestellung

Seit der Erstbeschreibung 1964 hat sich das Verständnis der PSP verändert. So wird der ursprünglich von Steele, Richardson und Olszewski beschriebene Phänotyp heute als „Richardson-Syndrom“ (PSP-RS) bezeichnet [39] und in eine heterogene Gruppe von Phänotypen eingeordnet. Diese Phänotypen werden zwar aufgrund der gemeinsamen zugrundeliegenden Pathologie unter dem Begriff der PSP zusammengefasst, unterscheiden sich in Hinblick auf die Symptomatik aber insbesondere in frühen Stadien stark [34, 65]. Die unterschiedlichen Phänotypen sind dabei von der Lokalisation der Tau-Ablagerungen abhängig [60, 65]. Eine Übersicht findet sich in Tabelle 2. PSP-RS

macht etwa ein Viertel aller PSP-Erkrankungen aus; mit einem Anteil von 19 % ist PSP-*parkinsonism* (PSP-P) eine weitere große Gruppe [32, 66].

Phänotyp	Abkürzung	Erläuterung
PSP-Richardson-Syndrom	PSP-RS	Zuerst beschriebener Phänotyp mit Dysfunktion der vertikalen Augenmotorik und früh einsetzender posturaler Instabilität mit Stürzen
PSP- <i>parkinsonism</i>	PSP-P	Zu Beginn typisches Bild der PK mit späterer Entwicklung von PSP-spezifischen Symptomen
PSP- <i>corticobasal syndrome</i>	PSP-CBS	Vorherrschend kortikobasales Syndrom mit Bewegungsstörung plus kortikaler Symptomatik
PSP- <i>ocular motor</i>	PSP-OM	Vorherrschend Dysfunktion der Augenmotorik
PSP- <i>postural instability</i>	PSP-PI	Vorherrschend posturale Instabilität
PSP- <i>progressive gait freezing</i>	PSP-PGF	Frühe, isolierte Gangstörung mit motorischen Blockaden oder Starthemmung
PSP- <i>frontal</i>	PSP-F	Vorherrschend Verhaltensauffälligkeiten wie Apathie und Impulsivität
PSP- <i>speech/language</i>	PSP-SL	Vorherrschend Sprach- oder Sprechstörung
PSP- <i>primary lateral sclerosis</i> ^a	PSP-PLS	Klinisches Bild einer primären Lateralsklerose
PSP- <i>cerebellar ataxia</i> ^a	PSP-C	Vorherrschend zerebelläre Ataxie

Tabelle 2: **Phänotypen der PSP** aus den *MDS Clinical Diagnostic Criteria for PSP* [34] mit Ergänzungen nach Armstrong und nach Rowe et al. [41, 65]; MDS = *International Parkinson and Movement Disorder Society*, PK = Parkinson-Krankheit, PSP = Progressive supranukleäre Blickparese

^a PSP-PLS und PSP-C werden nicht von den *MDS Clinical Diagnostic Criteria for PSP* erfasst

Typische Symptome der PSP, von denen einige weiter unten genauer erläutert werden, umfassen neben einem Parkinson-Syndrom auch Gleichgewichtsstörungen mit Stürzen, Dysarthrie sowie die namensgebende Blickparese, die den Patienten als Doppelie oder verschwommenes Sehen auffallen kann [36]. Darüber hinaus wird eine charakteristische Demenz mit Vergesslichkeit, verlangsamtem Denken, Persönlichkeitsveränderungen und beeinträchtigter Verarbeitung von erworbenem Wissen beschrieben, mit der die PSP als Prototyp der subkortikalen Demenz im Gegensatz zu kortikalen Demenzen wie der Alzheimer-Demenz gilt [67]. Während die definitive Diagnose nur *post*

mortem durch neuropathologische Untersuchung gestellt werden kann [29, 34, 36, 57], erfolgt wie bei der PK auch bei der PSP die Diagnosestellung *in vivo* bis heute hauptsächlich anhand von Anamnese und klinischer Untersuchung [41, 65]. Bis 2017 wurden dafür meist die vom *National Institute of Neurological Disorders and Stroke* der Vereinigten Staaten von Amerika (NINDS) und der *Society for PSP* (SPSP) erarbeiteten und nach ihnen benannten NINDS-SPSP-Kriterien [36] herangezogen. Diese Kriterien eignen sich zwar gut für die Erkennung des PSP-RS [32] und sind hochspezifisch für eine vorliegende PSP [36], zeigten aber insgesamt eine geringe Sensitivität, weil andere Phänotypen nicht gut erfasst wurden [31, 32, 39]. So lag beispielsweise die Wahrscheinlichkeit für eine korrekte klinische Diagnose von Patienten mit neuropathologischer Diagnose einer PSP-P bei nur 38 % [68]. Daher wurden 2017 von der MDS neue Kriterien für die Diagnose der PSP entwickelt, die das gesamte Spektrum der Erkrankung in den Blick nehmen. Diese *MDS Clinical Diagnostic Criteria for PSP* [34] sind der aktuelle Leitfaden zur klinischen und wissenschaftlichen Diagnosestellung einer PSP. Mit diesem Leitfaden, der in den folgenden Absätzen zitiert wird, kann zum einen die Diagnose einer „wahrscheinlichen PSP“ gestellt werden, die sehr spezifisch für die Erkrankung ist. Bei einer „möglichen PSP“ wird die Sensitivität auf Kosten der Spezifität erhöht, womit sie beispielsweise für den Klinikalltag hilfreich ist, wo kein Patient mit PSP übersehen werden sollte. „Hinweise auf PSP“ bilden eine dritte Diagnosekategorie, mit der frühe und eher unspezifische Symptome einer PSP erkannt werden können. Damit kann diese Kategorie unter anderem in der Forschung zu frühen Stadien der PSP eingesetzt werden.

Der Algorithmus zur Diagnosestellung verläuft anders als bei der PK, nicht zuletzt aufgrund der unterschiedlichen Phänotypen, die alle gleichermaßen identifiziert werden sollen. Nach der Feststellung der verpflichtenden Einschlusskriterien – sporadisches Auftreten, Alter ≥ 40 Jahre bei Symptombeginn und graduelle Progression PSP-bezogener Symptome – werden auch hier Ausschlusskriterien betrachtet, die für eine andere Ätiologie der Symptome sprechen. Dazu gehören klinische, Bildgebungs-, Labor- und genetische Befunde, die typisch sind für eine der vielen Differentialdiagnosen wie Morbus Alzheimer, MSA, DLB, Motoneuron-Erkrankungen, Enzephalitiden, Prionen-Erkrankung, Wilson-Krankheit, Morbus Niemann-Pick Typ C oder vaskuläre Erkrankungen [4, 34]. Kern der Diagnosekriterien ist dann eine Tabelle mit Symptomen, die mit unterschiedlicher Sicherheit für eine PSP sprechen. Diese sind in vier funktionelle Domänen eingeteilt. Die Domänen beschreiben die PSP-typischen Gebiete „Störung der Augenmotorik“, „Posturale Instabilität“, „Akinese“ und „Kognitive Dysfunktion“, mit denen die meisten Phänotypen der PSP erfasst werden können. Das Symptom einer jeden Domäne mit der jeweils höchsten Spezifität für PSP soll im Folgenden kurz erläutert werden.

„Vertikale supranukleäre Blickparese“ beschreibt eine klare Beeinträchtigung des willentlichen Auf- und Abblicks: die Augenbewegung endet früher als bei gesunden Personen desselben Alters. In frühen Stadien kann eine normale Amplitude allerdings noch

durch den vestibulo-okulären Reflex erreicht werden und die Blickparese so verschleiern [34, 41]. „Wiederholte unprovokierte Stürze“ innerhalb der ersten drei Krankheitsjahre können durch den Patienten berichtet oder als spontaner Gleichgewichtsverlust im Stand beobachtet werden. „Fortschreitendes *freezing* des Gangs“ beschreibt plötzliche, vorübergehende, motorische Blockaden oder eine Starthemmung beim Gehen, die innerhalb der ersten drei Krankheitsjahre auftreten und mit dem Krankheitsverlauf zunehmen. Eine „Sprach- oder Sprechstörung“ schließlich liegt vor, wenn eine persistierende Aphasie mit telegrammartiger, agrammatikalischer Sprache oder eine persistierende Sprechapraxie mit gestörter Lautverwendung und Verzerrungen beobachtet werden können. In jeder der Domänen gibt es noch zwei weitere Abstufungen mit Symptomen geringerer Spezifität, sodass sich aus der Zusammenschau aller beobachteten Auffälligkeiten ein prädominanter Phänotyp ermitteln lässt. Einige Patienten könnten so aber mehreren Phänotypen zugeordnet werden, weshalb 2019 eine Richtlinie ergänzt wurde, mithilfe derer eine exakte Zuordnung möglich sein soll [69]. Tatsächlich zeigte sich trotzdem in einer Studie zur Anwendung der Kriterien, dass diese in der aktuellen Form noch nicht uneingeschränkt für die Differenzierung der Phänotypen geeignet sind [66].

Aufmerksamkeit verdienen auch die unterstützenden Kriterien der *MDS Clinical Diagnostic Criteria for PSP*, deren positiv prädiktiver Wert nicht ausreichend hoch für die Diagnosestellung ist, die aber hilfreiche Hinweise auf das Vorliegen einer PSP geben können. Neben klinischen Hinweisen wie Levodopa-Resistenz, Dysphagie und Photophobie werden hier auch Befunde aus der Bildgebung genannt. Dazu zählen zum einen eine hervorstechende Atrophie oder ein Hypometabolismus des Mittelhirns. Zum anderen kann eine postsynaptische dopaminerge Degeneration im Striatum einen Hinweis auf das Vorliegen einer PSP liefern.

Insgesamt ist die wichtigste Neuerung dieser Kriterien die Erkenntnis, dass die PSP gerade in frühen Phasen durch ein breites Spektrum an kognitiven, Sprach- und Verhaltensauffälligkeiten imponieren kann [41]. Verglichen mit den NINDS-SPSP-Kriterien sind die MDS-Kriterien zwar sensitiver, aber etwas weniger spezifisch [70], womit eine klare Diagnosestellung weiterhin teilweise nicht möglich ist. Darüber hinaus kann eine supranukleäre Blickparese auch bei anderen Erkrankungen auftreten, unter anderem auch bei der PK [71]. Zusätzliche Diagnostik kann für die Differenzierung der beiden Erkrankungen also sinnvoll sein, weshalb diese im Kapitel 1.4 ausführlich besprochen wird.

1.3.4 Prognose und Therapieoptionen

Die Krankheitsdauer vom Auftreten erster Symptome einer PSP bis zum Tod beträgt im Durchschnitt etwa 6,5 bis 8,5 Jahre [29-33] und ist damit signifikant kürzer als bei der PK [30]. Aber auch innerhalb der PSP-Patienten zeigt sich ein signifikant unterschiedlicher Verlauf der einzelnen Phänotypen. So leben Patienten mit PSP-RS mit durchschnittlich etwa sechs bis sieben Jahren ab Symptombeginn besonders kurz [32,

39] und PSP-P-Patienten mit durchschnittlich etwa 12,5 Jahren ab Symptombeginn besonders lang [32, 68]. Die korrekte Diagnosestellung einer PSP erfolgte mit den NINDS-SPSP-Kriterien im Schnitt erst drei bis vier Jahre nach dem Auftreten erster Symptome [30-33], wobei das schnell fortschreitende PSP-RS mit einer Latenz von 1,6 Jahren auch besonders früh und PSP-P mit einer Latenz von 11,0 Jahren besonders spät diagnostiziert wurde [32]. Der Patient erhielt die korrekte Diagnose also häufig erst, wenn ein großer Teil der Zeit vom Symptombeginn bis zum Tod bereits verstrichen war. Durch die neuen diagnostischen Kriterien, ein besseres Verständnis der Erkrankung und mehr Aufmerksamkeit für die PSP erfolgt die Diagnosestellung inzwischen mit weniger Verzögerung [37].

PSP ist bisher nicht heilbar, die Erkrankung kann lediglich an einigen Ansatzpunkten symptomatisch behandelt werden [38, 41, 65, 72-74]. In Hinblick auf die motorischen Symptome profitieren etwa 30 % der PSP-Patienten von Levodopa, wenn auch deutlich schwächer als PK-Patienten [29, 39, 41, 72]. Dopaminagonisten scheinen bei PSP eine geringere Wirkung zu haben und häufiger Nebenwirkungen hervorzurufen als Levodopa [38]. Weitere medikamentöse Ansätze zur Behandlung motorischer Symptome können Amantadin und Botulinumtoxin-Injektionen sein [41, 75]. Schlechte Evidenzlage besteht zum Einsatz von DBS [76] und elektrischer Stimulation des Rückenmarks [77] bei PSP, weshalb diese Techniken im Klinikalltag keine Bedeutung haben [72]. Patienten mit PSP sind besonders anfällig für viele Medikamentennebenwirkungen [41, 78], weshalb – abgesehen von der Therapie mit Levodopa, die schnell in hohen Dosen gegeben werden kann – Medikamente besonders vorsichtig angesetzt und nur langsam aufdosiert werden sollten [41]. Für die meisten psychischen Symptome eignen sich nichtmedikamentöse Strategien besser als Medikamente [41], und physiotherapeutische Techniken können der Funktionseinschränkung durch PSP entgegenwirken [79]. Die gelungene Koordination eines interprofessionellen Teams stellt einen zentralen Punkt bei der Therapie der PSP dar [41].

Insgesamt sind alle momentan verfügbaren Therapieoptionen symptomatisch oder palliativ und der Krankheitsfortschritt kann nicht verlangsamt oder aufgehalten werden [38, 41, 65, 72-74]. Die Suche nach krankheitsmodifizierenden Therapien ist bisher noch nicht erfolgreich gewesen, weitere Ansätze werden aber aktuell verfolgt, wobei viele auf das Protein Tau und seine Funktion fokussieren [38, 65, 74]. Während präklinische Studien Hinweise auf mögliche Therapieoptionen gaben, zeigten viele Therapieansätze *in vivo* keine ausreichende Wirkung [74, 80]. Gegenstand aktueller Forschung sind etwa Inhibitoren der Cyclin-abhängigen Kinase 5 (NCT04253132), des Antikörpers UCB0107 (NCT04185415, NCT04658199) sowie Gentherapien, die in Zukunft gegen das Fortschreiten der PSP eingesetzt werden könnten [81-83].

PSP verspricht als schnell verlaufender Prototyp einer primären Tauopathie, auch für die Forschung zu anderen Erkrankungen dieses Spektrums wie Morbus Alzheimer

hilfreich zu sein [37, 73, 74]. Die Durchführung klinischer Studien an PSP-Patienten ist aber aufgrund der Seltenheit der Erkrankung, der Unsicherheit bei der Diagnostik, der kurzen Krankheitsdauer und der rapiden Verschlechterung des Gesundheitszustands mit vielen Hürden verbunden [78, 84-87]. Sowohl für den frühzeitigen Beginn einer symptomatischen – und perspektivisch einer kausalen – Therapie als auch für die Forschung zu Tauopathien stellt die sichere und frühe Diagnosestellung also eine wichtige Voraussetzung dar, in deren Qualität weiterhin investiert werden sollte [34, 36, 37, 73, 74, 80].

1.4 Aktuelle Forschungslage zur Differenzierung von PK und PSP

1.4.1 Herausforderungen und Probleme

Letztendlich kann die sichere Diagnose einer PSP und damit die Unterscheidung von einer PK erst *post mortem* durch pathologische Untersuchung des Hirngewebes erfolgen [15, 29]. Nichtsdestotrotz ist die frühe und korrekte Diagnosestellung relevant für PSP-Patienten zur Einschätzung ihrer Prognose und für Angehörige und Behandelnde für notwendige Therapieanpassungen. Der Krankheitsverlauf der PSP mit im Vergleich zur PK deutlich kürzeren Überlebenszeiten [6, 29] ist eine für die Betroffenen wichtige Information. Zwar lassen sich beide Erkrankungen bisher nur symptomatisch therapieren, benötigen aber teils unterschiedliche Ansätze in der medikamentösen wie auch in der physiotherapeutischen Strategie [72, 88, 89]. Da die Suche nach effektiveren und kausalen Therapien weiterhin aktiv betrieben wird [38, 65, 74], sollte auch für eine Zukunft mit besseren Therapieoptionen die Differenzialdiagnostik optimiert werden. Nicht zuletzt ist für die Durchführung von Studien zur PSP und damit für die Entwicklung neuer Medikamente und therapeutischer Konzepte eine möglichst akkurate und frühe Diagnosestellung wünschenswert, da nur so die Wirksamkeit neuer Strategien erforscht werden kann [34, 36, 37, 73, 74, 80].

Heutzutage hingegen wird die PSP häufig als PK fehldiagnostiziert [29, 32, 36, 41], was sich durch die überlappenden Symptome – allen voran das Parkinson-Syndrom – erklären lässt, aber auch daran liegt, dass bei einigen Phänotypen PSP-typische Symptome erst spät im Krankheitsverlauf auftreten [32, 37, 65]. So können etwa bei der PSP-P über 5 Jahre vergehen, bevor sich eine supranukleäre Blickparese manifestiert [32]. Somit besteht Bedarf an sensitiven Methoden zur frühzeitigen Erkennung der PSP, um den angepassten Umgang mit Patienten rechtzeitig in die Wege leiten zu können. Hierbei ist insbesondere die Abgrenzung von der PK als wichtige und häufige Differenzialdiagnose wichtig.

1.4.2 Klinische Differenzierung

Wie oben erwähnt weisen MSA, CBD und PSP neben Symptomen des Parkinson-Syndroms im Verlauf auch spezifische Symptome auf, anhand derer eine klinische Diagnose gestellt werden kann. Alle drei APS unterscheiden sich durch eine schnellere

Progression und das Ausbleiben einer starken, anhaltenden Antwort auf Levodopa von der PK. Auf der anderen Seite ist das Fehlen einer solchen Antwort für die PK sogar ein Ausschlusskriterium [2, 36].

Für den speziellen Fall der Differenzierung von PSP und PK lassen sich ebenso eine Reihe von Unterschieden in der Klinik feststellen. So spricht ein asymmetrischer Befall der Extremitäten für die PK, ein symmetrischer für die PSP, und ein Tremor tritt klassischerweise bei der PK, nicht aber bei der PSP auf [36, 41]. Obwohl auch ein nicht zu verachtender Anteil der PSP-Patienten einen Tremor aufweisen kann, ist dieser doch durch seine milde Ausprägung und durch die Tatsache, dass es sich meist nicht um einen Ruhetremor handelt, gut vom typischen Tremor bei PK abzugrenzen [90]. Bei der PSP zeigt sich eine stammbetonte Rigidität, also ein erhöhter Widerstand bei der passiven Bewegung von Rumpf und Nacken, während eine Rigidität bei der PK besonders an den Extremitäten auftritt [36, 41]. Auch eine ausgeprägte Akinese, frühe Stürze ohne *freezing*, eine nach hinten geneigte Körperhaltung mit aufgerichtetem Kopf sowie eine Dysarthrophonie mit gestörter Kontrolle der Sprechlautstärke sprechen für eine PSP. Bei der PK stehen Patienten dagegen klassischerweise mit gesenktem Kopf nach vorne geneigt und präsentieren eine Hypophonie [41]. Zeichen einer Störung des Frontalhirns können bei PSP auftreten, nicht aber bei der PK [91]. Für PSP-P wurden außerdem visuelle Halluzinationen, medikamenteninduzierte Dyskinesien und autonome Dysregulation als Ausschlusskriterien vorgeschlagen – Symptome, die bei der PK oder anderen APS auftreten können [68].

Andererseits lohnt sich auch die Diskussion der vertikalen Blickparese als namensgebendes Merkmal der PSP [28]. Diese lässt sich nur bei weniger als einem Drittel der PSP-Patienten innerhalb der ersten zwei Krankheitsjahre nachweisen und tritt teilweise erst spät im Krankheitsverlauf auf [32], womit sie sich zur frühzeitigen Differenzierung schlecht eignet. Auch kann die supranukleäre Blickparese, wie oben erwähnt, ebenso bei anderen Erkrankungen auftreten, unter anderem bei der PK [71]. Viele der genannten Zeichen gelten ohnehin vor allem für das klassische PSP-RS. So lassen sich beispielsweise bei PSP-P häufig ein asymmetrischer Beginn, Tremor und ein Ansprechen auf Levodopa beobachten [39]. Das bedeutet aber, dass mithilfe typischer PSP-spezifischer klinischer Zeichen nur ein gewisser Anteil der Patienten erkannt wird. Hinzu kommt bei allen Phänotypen, dass gerade bei Erstvorstellung in der Frühphase der Erkrankung eine klinische Unterscheidung oftmals nur schwer möglich ist, da auch andere charakteristische Symptome erst im Verlauf auftreten.

Speziellere Testungen wie die Polysomnografie [92], die Video-Okulografie [93-95] und laborchemische Analysen von *Liquor cerebrospinalis* oder Blut [96-98] wurden für die Differenzierung von PSP und PK erprobt. Diese werden bis heute allerdings hauptsächlich in Studien untersucht und sind nicht als differenzialdiagnostische Verfahren

etabliert. Insgesamt finden Biomarker, die auf anderen Methoden als der Bildgebung basieren, bisher keinen Einsatz in der klinischen Routine [65].

1.4.3 Bildgebende Verfahren

Da bei PSP und PK andere Bereiche des Gehirns primär betroffen sind und somit auch unterschiedliche Atrophiemuster zustande kommen, ist die Untersuchung mit bildgebenden Verfahren ein naheliegendes Differenzialdiagnostikum. Am besten dokumentiert ist die Assoziation der PSP mit Auffälligkeiten in der konventionellen Magnetresonanztomografie (MRT), welche auch allgemein die Standard-Diagnostik zur differenzierten Beurteilung des Hirnparenchyms darstellt [38]. Da sich diese Arbeit der MRT als Differenzialdiagnostikum widmet, soll auf andere Felder wie dopaminerge Bildgebung sowie klassische und Tau-Positronen-Emissions-Tomographie nicht weiter eingegangen werden.

Die mittels MRT angefertigten Bilder zeigen bei PSP – kongruent mit der Akkumulation von Tau und pathologischen Befunden – eine überproportionale Atrophie von Mesencephalon und SCP [37, 99, 100]. Auch für andere Strukturen – nämlich Thalamus, Subthalamus, *Nucleus caudatus*, Putamen, *Globus pallidus* und Frontallappen – konnte mittels MRT bei Patienten mit PSP eine übermäßige Atrophie festgestellt werden [101]. Durch die Atrophie des dorsalen Mesencephalon entsteht im Sagittalschnitt das „*hummingbird sign*“ („Kolibri-Zeichen“) als qualitative Blickdiagnose [102], das in Abb. 1 exemplarisch dargestellt ist. Die typische Form im Transversalschnitt wird aufgrund der abgerundeten Mittelhirnstiele als „*Mickey Mouse sign*“ bezeichnet [101]. In einer Studie zeigten diese qualitativen Zeichen in der Differenzierung der PSP von MSA und PK zwar 100 % Spezifität für PSP, allerdings nur 68 % Sensitivität [101]. Andere Autoren kommen zu dem Ergebnis, dass gerade unerfahrenere Untersucher mit diesen Zeichen oft zu falsch-positiven Ergebnissen kommen [65]. Das Vorhandensein qualitativer Blickdiagnosen kann außerdem durch die Technik der Bildgebung verfälscht werden [103].

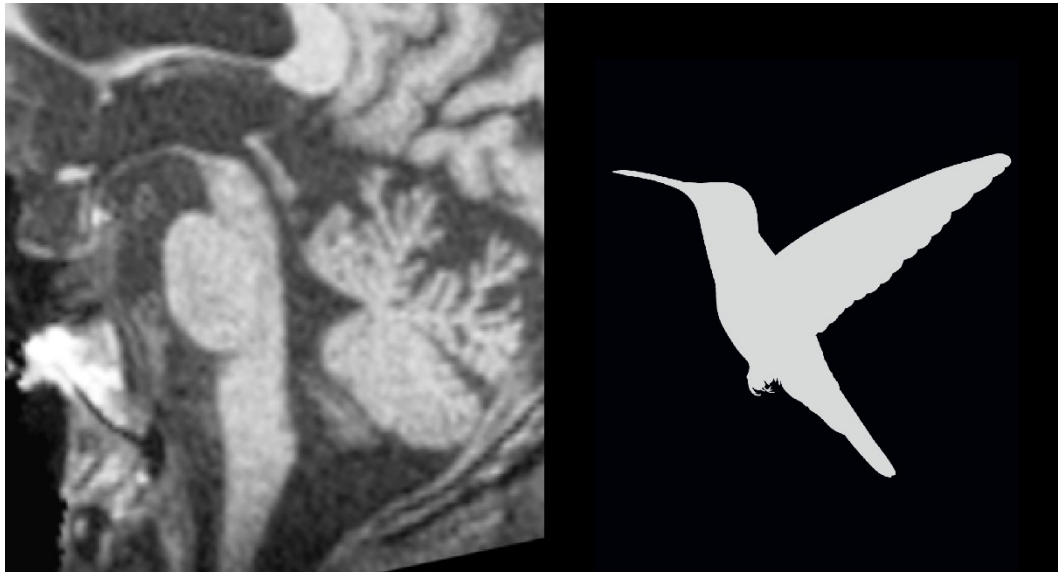


Abb. 1: „*hummingbird sign*“. Im Mittsagittalschnitt stellt sich das Mittelhirn durch die Atrophie bei PSP als „Kolibri“ dar. Eigene Grafik unter Verwendung von [104]. PSP = Progressive supranukleäre Blickparese.

Quantitative Messungen sind qualitativen Beurteilungen von MRT-Bildern bei der PSP-Diagnostik im Allgemeinen überlegen [105, 106]. In der Forschung können prinzipiell Strecken, Flächen oder Volumina gemessen und zwischen den Kohorten verglichen werden, um ihre diagnostische Güte zu untersuchen. Beim Vergleich mit PK oder MSA zeigen anterior-posteriorer Durchmesser und Volumen des Mesencephalons eine geringere Sensitivität und Spezifität für PSP als dessen Fläche in der Mittsagittalebene [106]. Durch die Bestimmung dieser Fläche ließen sich in fast allen Studien eine Sensitivität und Spezifität von über 90 % erreichen [106].

Ausgehend vom Mittelhirn wurden kombinierte Biomarker erprobt, die die diagnostische Genauigkeit durch Normierung einerseits und das Einbeziehen weiterer typischer Atrophiemuster andererseits verbessern sollten. Das *midbrain to pons area ratio* (M/P) als Verhältnis der Flächen von Mittelhirn (MBA, *midbrain area*) und Pons (PA, *pons area*) im Mittsagittalschnitt dient der Anpassung an interindividuelle Größenunterschiede des Mittelhirns [99]. Es wurde ursprünglich zur Differenzierung von PSP-RS und MSA-P entwickelt, weil sich bei MSA-P eine Atrophie des Pons zeigt und somit eine entgegengesetzte Veränderung des M/P zu erwarten ist [99, 107]. Auch für die Differenzierung der PSP von der PK konnte ihm aber in einigen Studien eine hohe Sensitivität und Spezifität nachgewiesen werden [99, 108, 109]. Gleiche Aussagekraft wie das M/P hat dessen Kehrwert, das *pons to midbrain area ratio* (P/M).

Eine Weiterentwicklung des M/P ist der *magnetic resonance parkinsonism index* (MRPI), der 2008 von Quattrone und Kollegen vorgestellt wurde [110]. Er bezieht neben MBA und PA auch das Verhältnis von SCP und mittleren Kleinhirnstielen (MCP, *middle cerebellar peduncle*) und damit die Atrophie des SCP bei PSP mit ein. 2018 wurde der

magnetic resonance parkinsonism index 2.0 (MRPI 2.0) als Erweiterung des MRPI vorgeschlagen. Er umfasst zusätzlich die Weite des dritten Ventrikels (3V) in Relation zur transversalen Ausdehnung der Vorderhörner der Seitenventrikel (FH, *frontal horns*) [111]. In derselben Publikation stellten die Autoren auch eine analoge Erweiterung des P/M zum P/M 2.0 vor, das sich aus MBA, PA, 3V und FH zusammensetzt.

Eine große Herausforderung stellt, wie oben erläutert, die frühzeitige Diagnosestellung bei Patienten mit PSP dar. Inzwischen konnten Studien für einige der beschriebenen kombinierten Biomarker Stärken bei der frühen Unterscheidung nachweisen. Eine retrospektive Studie zeigte das Vorliegen eines reduzierten M/P bereits durchschnittlich 15 Monate vor klinischer Diagnosestellung [112]. Genauso konnten mittels MRPI in einer anderen Studie schon vor der klinischen Diagnosestellung Patienten mit PSP-RS identifiziert werden, womit auch er sich als früher diagnostischer Marker bei unklarem Parkinson-Syndrom zu eignen scheint [113]. Gleiches gilt für den MRPI 2.0 [111, 114].

Als weiterer diagnostischer Ansatzpunkt kann die longitudinale Analyse von Hirnstrukturen in der MRT genannt werden. Aufgrund des schnelleren Krankheitsprogresses bei Patienten mit PSP lässt sich postulieren, dass die Atrophie hier zügiger voranschreitet als bei der PK. Tatsächlich konnte eine Studie neben einem generell niedrigeren M/P auch eine signifikant stärkere Abnahme dieses Index innerhalb eines Jahres nachweisen [115]. Auch andere Autoren konnten ähnliche Beobachtung anstellen [116] und zudem einen Unterschied zwischen einzelnen Phänotypen der PSP beobachten, wobei das Mesencephalon bei PSP-RS schneller atrophierte als bei PSP-P [117]. Die longitudinale Analyse wird über Studien hinaus heutzutage aber nicht klinisch genutzt [65]. Praktikabler sind Biomarker, die mit einer einmaligen Erhebung eine Differenzierung zulassen, auch weil somit die korrekte Diagnose potenziell früher gestellt werden kann.

Der Nutzen von Messungen außerhalb der Mittelhirnregion im Speziellen und außerhalb des Hirnstamms im Allgemeinen ist bisher fraglich [65]. Nichtsdestotrotz wird auch Forschung zur Bedeutung kortikaler Atrophie in der Diagnostik der PSP betrieben. Es lässt sich feststellen, dass die kortikale Atrophie besonders im Bereich des Frontallappens bei PSP ausgeprägter ist als bei PK und MSA [118, 119]. Während die alleinige Beurteilung der frontalen Atrophie keine guten Ergebnisse in der Unterscheidung von PSP und PK liefert [101], zeigt sich ihre Bedeutung bei der Kombination mit subkortikalen Messungen: wurden kortikale Atrophiemuster zusätzlich zur Analyse von Mittelhirn, SCP und drittem Ventrikel betrachtet, ließ sich die diagnostische Genauigkeit in mehreren Untersuchungen verbessern [119-121]. In diesen Studien wurden aber nicht PSP-Patienten von PK-Patienten unterschieden, sondern Probanden mit PSP von allen anderen Probanden, was die Aussagekraft für einen direkten Vergleich einschränkt. Eine frontale Atrophie tritt zudem bei mehr als einem Drittel der Patienten mit PSP-RS gar nicht auf [101]. Insgesamt sind Messungen der kortikalen Beteiligung in der

Differenzialdiagnostik von PSP und PK also wohl keine Alternative zur klassischen Morphometrie des Hirnstamms, sondern allenfalls eine Ergänzung.

Viele der beschriebenen Biomarker lassen sich heute auch automatisiert durch den Vergleich mit einem statistisch errechneten „Standard-Gehirn“ [122] oder durch *machine learning* (ML) erheben. Diese Werkzeuge können darüber hinaus teils Unterschiede in Atrophiemustern erkennen, die sich manuell nicht sinnvoll messen lassen. Bereits 2011 konnte eine Studie mittels automatisierter Volumetrie signifikante Unterschiede im Volumen verschiedener Hirnstrukturen nachweisen [64]. Dass sich PSP und PK durch Mustererkennung in der MRT automatisiert voneinander unterscheiden lassen, bestätigten weitere Untersuchungen, die darauf hinwiesen, dass die Strukturen des Hirnstamms für diese Unterscheidung am relevantesten sind [123, 124]. Dies deckt sich mit den Erfahrungen aus der manuellen Morphometrie, bei der Mittelhirn und SCP die höchste Bedeutung beigemessen wird [65, 125]. Während in den berichteten Studien die komplette Analyse der Atrophie durch den Algorithmus durchgeführt wurde, konnte auch die Ermittlung vorgegebener Biomarker wie MRPI und MRPI 2.0 mit hoher diagnostischer Güte automatisiert werden [126, 127], was eine internationale Multicenter-Studie mit 173 PSP-Patienten bestätigte [128].

Insgesamt lässt sich festhalten, dass zahlreiche Biomarker aus der MRT auf ihre Eignung in der Differenzialdiagnostik zwischen PSP und PK untersucht wurden und werden. Die Spannweite reicht dabei von der manuellen Begutachtung konventioneller MRT-Aufnahmen bis zur automatisierten Analyse und ließe sich noch durch aufwändige funktionelle Verfahren ergänzen, die in dieser Arbeit nicht im Einzelnen erläutert werden sollen. Dabei lassen sich diejenigen Biomarker hervorheben, die anhand einer konventionellen MRT erhoben werden können, weil diese inzwischen breit verfügbar sowie nebenwirkungsarm ist und daher ohnehin standardmäßig in der weiterführenden neurologischen Diagnostik Anwendung findet.

1.5 Ziele der Arbeit

Ziel der Arbeit ist die Beantwortung der Frage, ob die Weiterentwicklung einfacher Biomarker in der MRT zu kombinierten Biomarkern eine Verbesserung bei der Unterscheidung von Patienten mit PSP von Patienten mit PK ermöglicht und welcher der Marker sich insgesamt am besten für diese Differenzierung eignet. Der Fokus liegt dabei auf dem PSP-RS als dem häufigsten Phänotyp mit guter Erfassung im Rahmen der NINDS-SPSP-Kriterien. So soll der optimale differenzialdiagnostische Ansatz aus der konventionellen MRT-Morphometrie identifiziert werden, um eine präzise Diagnosestellung und damit die bestmögliche Therapie zu gewährleisten.

1.6 Ethikvotum

Für die Durchführung der Studie lagen positive Ethikvoten der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf zur retrospektiven Analyse hirnstruktureller Veränderungen mittels MRT bei PK und APS vor (Nr. 2020-1049; Nr. 2849). Vor der Teilnahme an der Studie erteilten alle Studienteilnehmer nach umfassender Aufklärung ihre schriftliche Einwilligung. Die Durchführung der Studie erfolgte im Einklang mit der Deklaration von Helsinki.

2 Material und Methoden

2.1 Akquise von Patientendaten

2.1.1 Identifikation geeigneter Patienten

Für die Untersuchung wurde auf Daten der routinemäßigen klinischen Versorgung von Patienten der neurologischen Klinik des Universitätsklinikums Düsseldorf zurückgegriffen. Es wurden unter allen Patienten, die zwischen dem 01.01.2000 und dem 30.06.2020 in der Ambulanz für Bewegungsstörungen vorstellig wurden, diejenigen identifiziert, die mit einer der Diagnosen PK oder PSP geführt wurden und mindestens eine MRT-Bildgebung des Kopfes erhalten hatten. Aufgrund des Erhebungszeitraumes wurde ein großer Anteil der PSP-Patienten anhand der NINDS-SPSP-Kriterien [36] diagnostiziert und weniger Patienten anhand der neueren *MDS Clinical Diagnostic Criteria for PSP* [34]. Es wurde darauf geachtet, nur Patienten einzuschließen, bei denen laut Krankenhausinformationssystem eine T1-gewichtete Sequenz mit *magnetization prepared rapid acquisition gradient echo* (MPRAGE) angefertigt wurde, um für bessere Vergleichbarkeit eine einheitliche Bildgebung zu untersuchen. Über diese Patienten wurden weitere Daten erhoben, um die Eignung für die Studie überprüfen zu können, wodurch einige von ihnen ausschieden. Gründe dafür waren die Nicht-Einwilligung von Patienten in die Studienteilnahme und das Fehlen der passenden MRT-Sequenzen im Bildverwaltungssystem.

So wurden 75 potenziell geeignete Patienten identifiziert und die Zugriffsnummern ihrer MRT-Untersuchungen ermittelt, mithilfe derer die neuroradiologische Abteilung die vollständigen Datensätze exportieren und im *Digital Imaging and Communications in Medicine* (DICOM)-Format zur Verfügung stellen konnte. Anhand dieser Daten konnte eine weitere Eingrenzung auf geeignete Patienten erfolgen, wobei MRT-Datensätze aussortiert wurden, die eine zu geringe Qualität aufwiesen oder Kompatibilitätsprobleme bei der Datenverarbeitung zeigten. Zudem wurden Bilddaten ausgeschlossen, wenn zum Zeitpunkt ihrer Erstellung ein explizites Verbot durch den Patienten ausgesprochen worden war. Aus Gründen der statistischen Vergleichbarkeit sollten zwei gleich große Kohorten gebildet werden, womit die Seltenheit von PSP auch für die Größe der PK-Kohorte der limitierende Faktor war. Auf diese Weise wurden schließlich 24 PK-Patienten und 24 PSP-Patienten selektiert, die die Kohorten für die morphometrischen Analysen bildeten.

2.1.2 Erhebung der MRT-Bilder

Alle Untersuchungen wurden mit dem MRT-Gerät „Siemens MAGNETOM 3T Tim Trio“ (Siemens Healthcare GmbH, Erlangen, Deutschland) mit einer magnetischen Flussdichte von 3 Tesla durchgeführt. In 3D-Technik wurden T1-gewichtete Bilder mit einer isotropen Auflösung von 1,0 Millimetern aufgenommen (MPRAGE, *echo time* = 2,98 Millisekunden, *repetition time* = 2300 Millisekunden, *flip angle* = 9°, *acquisition matrix* = 256 × 256, *number of excitations* = 1, *field of view* = 256 Millimeter). Wie oben beschrieben, wurden die Bilder zwischen dem 01.01.2000 und dem 30.06.2020 im Rahmen der klinischen Diagnostik angefertigt und für diese Arbeit aus der Datenbank der neurologischen Klinik des Universitätsklinikums Düsseldorf abgerufen.

2.1.3 Pseudonymisierung und Anonymisierung

Zur Vermeidung einer bewussten oder unbewussten Beeinflussung der Untersucher beim Vermessen der MRT-Bilder wurde jedem Patienten eine zufällige Kennung zugeordnet, die für die Benennung der MRT-Datensätze und die Dokumentation der gemessenen Werte anstatt des Patientennamens verwendet wurde. Diese Pseudonymisierung wurde von einer Person durchgeführt, die nicht selbst an der Auswertung der MRT-Bilder beteiligt war. Dadurch waren die Untersucher für die Diagnose verblindet und es war kein Rückschluss mehr auf die Identität des Patienten oder auf seine Diagnose möglich. Einem Bias durch das Wissen um die Erkrankung wurde somit vorgebeugt.

Gerade bei prägnanter Kopfform und vor allem im Sagittalschnitt ist anhand von MRT-Bildern trotzdem häufig eine Identifikation der untersuchten Person möglich. Da alle Patienten in der neurologischen Klinik des Universitätsklinikums Düsseldorf in Behandlung sind oder waren, war die Zuordnung eines MRT-Bildes zu einer Person und damit zu einer Diagnose nicht ausgeschlossen. Aus diesem Grund wurden die Datensätze auch auf Bildebene anonymisiert. Weil bei den Messungen nur Daten innerhalb des Neurokraniums erhoben werden sollten, konnte auf eine Darstellung des Gesichts verzichtet werden. Für das Überschreiben der mit dem Gesicht korrespondierenden Voxel wurde das Programm *Freesurfer* [129] mit dem Algorithmus *MRI_Deface* [130] genutzt. Der Algorithmus erkennt das Gewebe von Teilen des Gesichts im MRT-Datensatz und ersetzt dessen Voxel durch leere Voxel. So konnten die Bilder der Probanden ohne Verlust relevanter Informationen im Neurokranium unkenntlich gemacht werden.

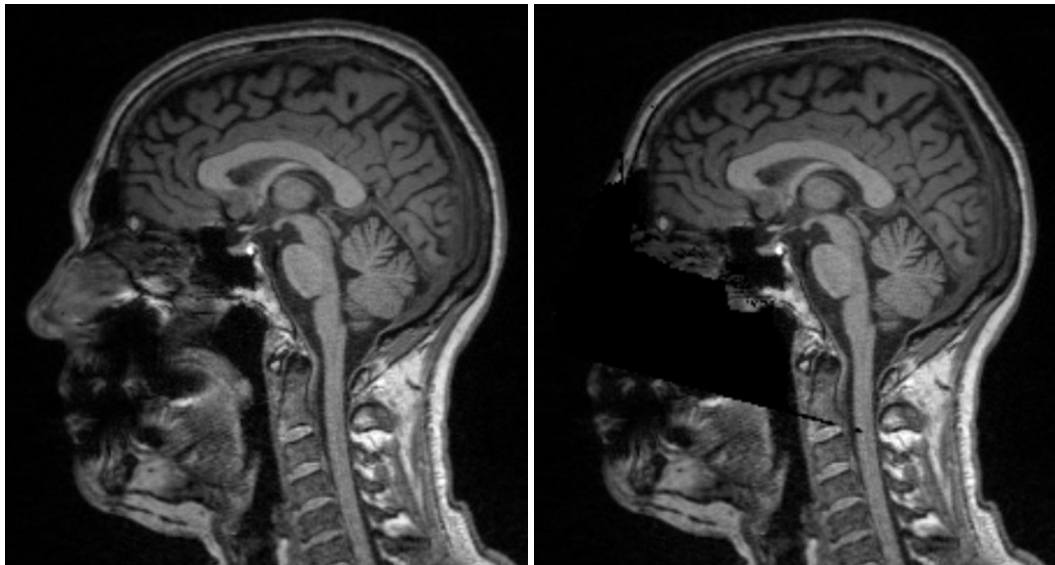


Abb. 2: **Anonymisierung mittels defacing.** Links: Mittsagittaler Schnitt durch ein MRT-Bild. Rechts: Derselbe Schnitt nach Anwendung des *MRI_Deface*-Algorithmus. MRI = *magnetic resonance imaging*, MRT = Magnetresonanztomografie

Eine Anonymisierung der Metadaten der DICOM-Dateien war nicht nötig, da diese bei der Vermessung nicht eingesehen wurden und die Datensätze nicht an externe Personen weitergegeben wurden.

2.2 Morphometrische Datenerhebung

Für die Vermessung der untersuchten Hirnstrukturen wurde das Programm *3D Slicer*, Version 4.11.20210226 verwendet [131]. Mit diesem Programm konnten die MRT-Datensätze vorbereitend durch Kippung der Ebenen für die Messung optimiert werden, sodass eine korrekte Mittsagittalebene als Ausgangsebene zur Verfügung stand. Für die Verarbeitung in *3D Slicer* wurden die DICOM-Dateien mithilfe des Programms *Mango*, Version 4.1 (*Research Imaging Institute, University of Texas Health Science Center at San Antonio*) ins *Neuroimaging Informatics Technology Initiative* (NIfTI)-Format konvertiert.

Sämtliche Messungen wurden unabhängig voneinander von zwei Untersuchern durchgeführt, um die Objektivierbarkeit der Daten im Rahmen der Studie und für die klinische Praxis evaluieren zu können.

2.2.1 Flächen von Mesencephalon und Pons

Die Messung von Mesencephalon und Pons orientierte sich an der von Oba und Kollegen beschriebenen Vorgehensweise [99]. Dabei wurde zuerst die mittsagittale Ebene identifiziert, indem der sagittale Anschnitt aufgesucht wurde, der in der Koronaransicht mittig in der *Fissura longitudinalis cerebri* verlief. Zur Verfeinerung wurde dann in der Sagittalansicht diejenige Ebene ausgewählt, die den *Aqueductus mesencephali* in seiner maximalen Ausdehnung zeigte. In dieser Mittsagittalebene wurden zwei Hilfslinien gezogen, von denen die erste durch das untere Ende der

Vierhügelplatte und die rostrale Einkerbung zwischen Mesencephalon und Pons verlief. Die zweite Hilfslinie wurde parallel zur ersten gesetzt und verlief durch die rostrale Einkerbung zwischen Pons und *Medulla oblongata*. Auf diese Weise wurden die obere und untere Begrenzung des Pons definiert.

Daraufhin wurden Mesencephalon und Pons von Hand bis zu den jeweiligen Hilfslinien umzeichnet und die Maße dieser Flächen in Quadratmillimetern durch das Programm ermittelt.

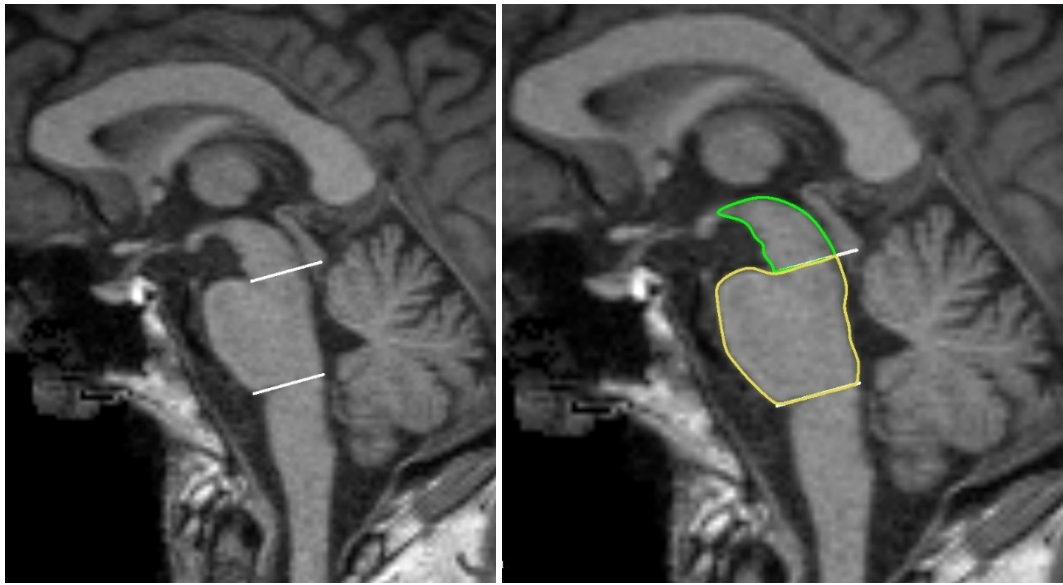


Abb. 3: **Vermessung von Mesencephalon und Pons.** *Links:* Zwei parallele Hilfslinien werden durch die rostralen Einkerbungen oberhalb und unterhalb des Pons gezogen. *Rechts:* Die Flächen von Mesencephalon (grün) und Pons (gelb) werden umzeichnet, wobei als Begrenzungen die Hilfslinien und der Liquorraum dienen.

2.2.2 Durchmesser der oberen und mittleren Kleinhirnstiele

Ausgehend von der Mittsagittalebene wurde entsprechend der Beschreibung von Quattrone und Kollegen [110] die Koronarebene so gekippt, dass sie parallel zur Hinterkante des Hirnstamms ausgerichtet war. Daraufhin wurde beim Durchmustern von rostral nach okzipital diejenige Ebene identifiziert, in der kein Kontakt mehr zwischen Vierhügelplatte und SCP bestand. In dieser Ebene sowie in den beiden okzipital darauffolgenden Ebenen wurden jeweils die Durchmesser des linken und rechten SCP ausgemessen. Aus den drei Messungen eines SCP wurde je ein Mittelwert berechnet. Die so bestimmten Durchmesser von linkem und rechtem SCP wurden wiederum gemittelt, um den durchschnittlichen Durchmesser eines SCP bei diesem Patienten anzugeben.

Für die Bestimmung einer einheitlichen Position für die Messung der MCP wurde der von Cooperrider und Kollegen beschriebene Algorithmus [132] vorgezogen, weil er konkrete Angaben enthält, mithilfe derer auch unerfahrenere Untersucher vergleichbare Anschnitte des MCP korrekt identifizieren können. Letztendlich dient diese

Beschreibung dem Auffinden des MCP zwischen Pons und Kleinhirn und damit derselben Position, die auch bei Quattrone und Kollegen [110] beschrieben wird. Konkret wurde diejenige Sagittalebene ausgewählt, die in der Koronaransicht die Einkerbung zwischen rechtem SCP und *Folia cerebelli* schneidet. In dieser Sagittalebene wurde dann der Durchmesser des rechten MCP ermittelt. Für die linke Seite wurde analog verfahren und die beiden gemessenen Werte wurden zur Angabe des durchschnittlichen Durchmessers eines MCP bei diesem Patienten gemittelt.

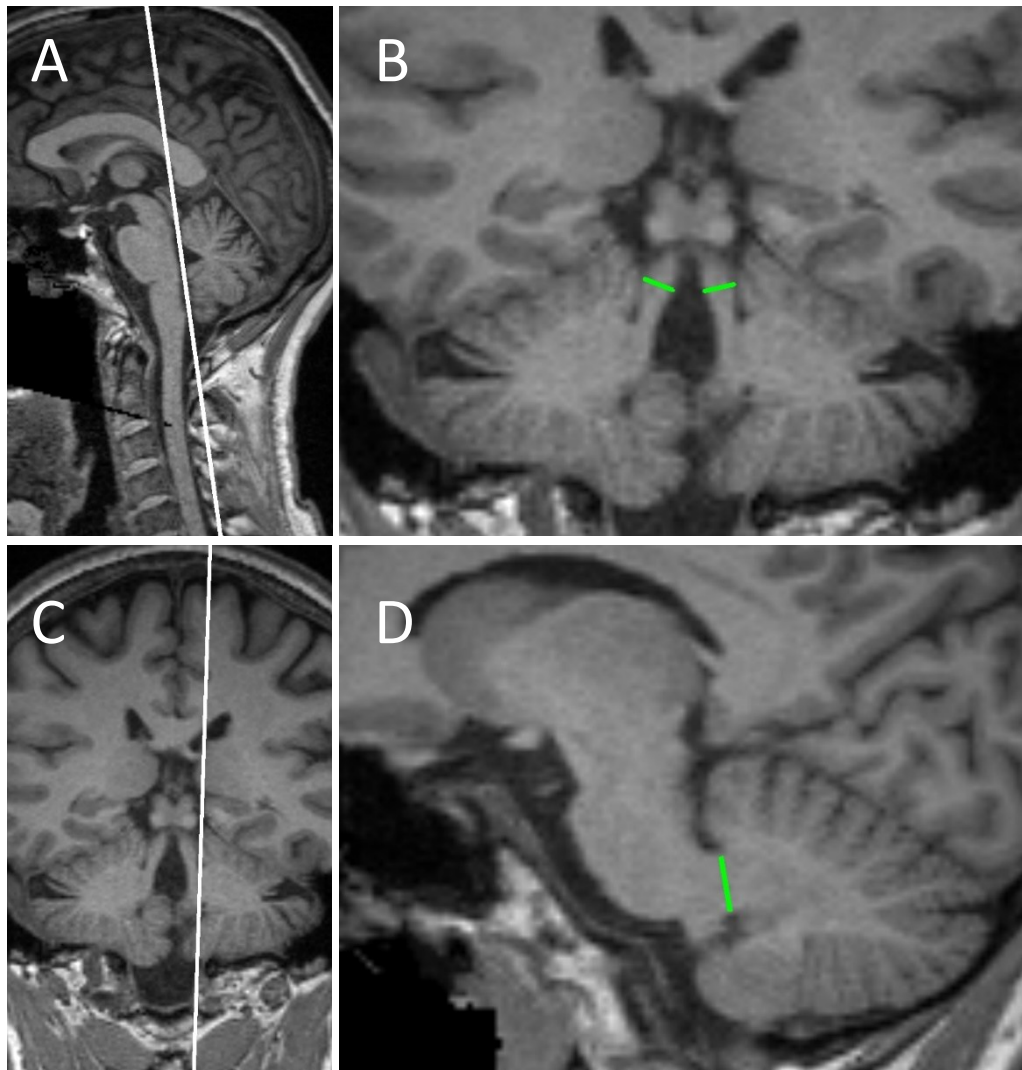


Abb. 4: **Vermessung der Kleinhirnstiele.** A: Die Koronarebene wird wie die hier zur Verdeutlichung eingezeichnete weiße Linie parallel zur Hinterkante des Hirnstamms ausgerichtet. B: In derjenigen Koronarebene, in der Kleinhirnstiele und Vierhügelplatte erstmals durch Liquor getrennt sind, werden die Durchmesser von linkem und rechtem oberem Kleinhirnstiel wie mit den grünen Strecken markiert vermessen; genauso auf den zwei okzipital folgenden Koronarschnitten. C: Im am weitesten rostral gelegenen der drei vermessenen Koronarschnitte wird die Sagittalebene für jede Seite jeweils parallel zur Mitsagittalebene so verschoben, dass sie in der Kerbe zwischen oberem Kleinhirnstiel und *Folia cerebelli* verläuft, wie durch die weiße Linie exemplarisch für die linke Seite markiert. D: Die Durchmesser von linkem und rechtem mittleren Kleinhirnstiel werden jeweils, wie mit der grünen Strecke markiert, vermessen.

2.2.3 Weite des dritten Ventrikels und der Vorderhörner der Seitenventrikel

Die Vermessung von drittem Ventrikel und Vorderhörnern zur Berechnung des MRPI 2.0 sowie des P/M 2.0 wurde nach Angaben der Entwickler der Indizes durchgeführt [111]. Dazu wurde die Mittsagittalebene aufgesucht, weil in dieser die *Commissura anterior* ventral des Fornix und die *Commissura posterior* zwischen *Glandula pinealis* und Vierhügelplatte zu erkennen sind. Die Axialebene wurde so gekippt, dass eine Ebene entstand, die durch beide Kommissuren verlief. In dieser modifizierten Axialebene erfolgte die Messung der Weite des dritten Ventrikels in drei Abschnitten, die zu einer durchschnittlichen Weite gemittelt wurden. Dabei wurden ein rostraler, ein mittlerer und ein okzipitaler Abschnitt unterschieden.

Mittels Durchmusterung der Axialschnitte nach dorsal wurde diejenige Ebene identifiziert, in der die lateralen Begrenzungen der beiden Frontalhörner der Seitenventrikel den maximalen Abstand hatten. Dieser Abstand wurde in seiner Links-Rechts-Ausdehnung gemessen und als FH dokumentiert.

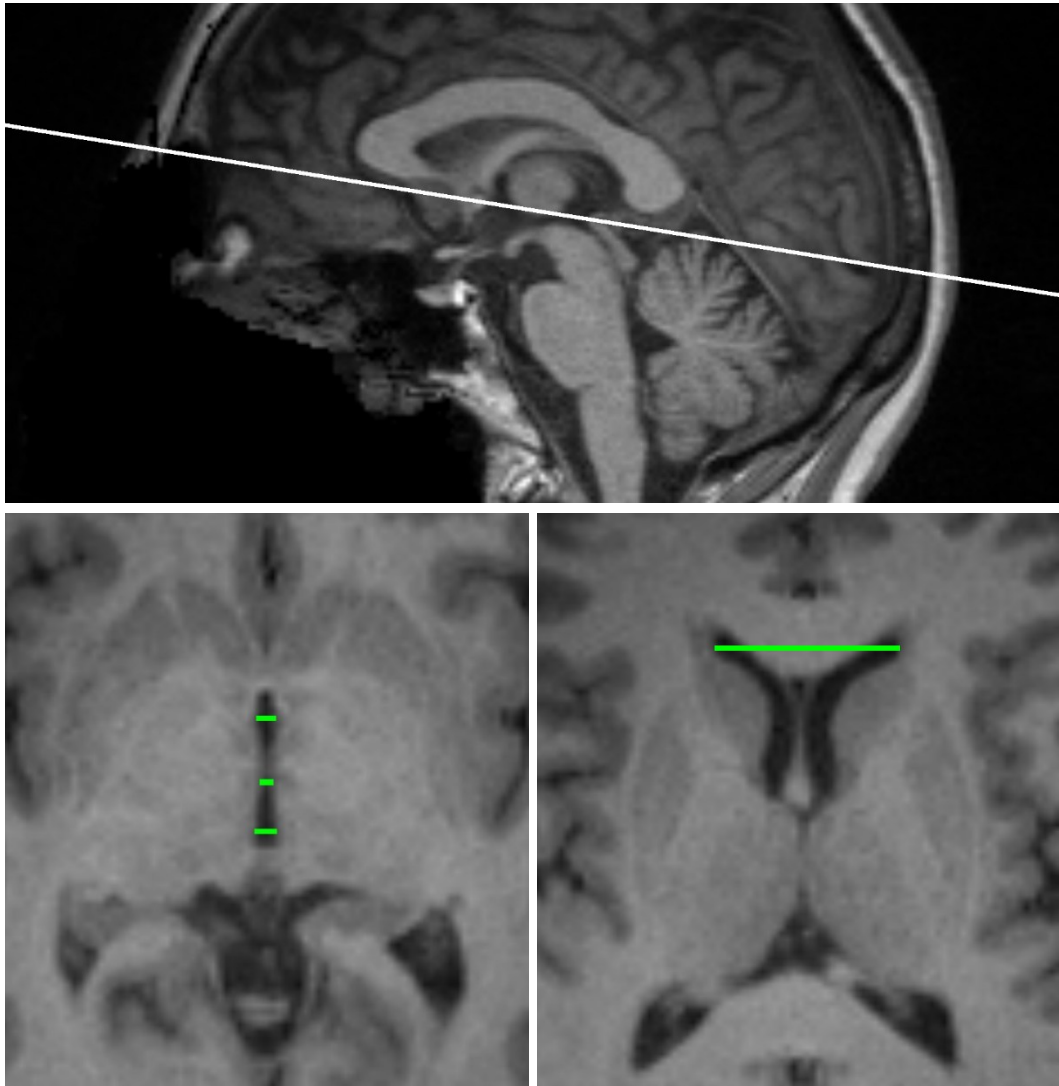


Abb. 5: **Vermessung des dritten Ventrikels und der Frontalhörner.** *Oben:* Die Axialebene wird so transformiert, dass sie wie die hier zur Verdeutlichung eingezeichnete weiße Linie durch die *Commissurae anterior et posterior* verläuft. *Unten links:* In dieser modifizierten Axialebene wird die Weite des dritten Ventrikels im rostralen, mittleren und okzipitalen Drittel ausgemessen, wie hier durch drei grüne Strecken illustriert. *Unten rechts:* In einer parallelen, weiter dorsal gelegenen Ebene haben die Frontalhörner der Seitenventrikel insgesamt die maximale Rechts-Links-Ausdehnung; an dieser Stelle wird der Abstand zwischen deren linker und rechter lateraler Begrenzung wie mit der grünen Strecke markiert ausgemessen.

2.3 Berechnung kombinierter Biomarker

Aufgrund interindividueller Schwankungen in der Größe des Gehirns gilt es als schwer, basierend auf solitär gemessenen Strukturen wie MBA, SCP oder 3V *cut-off*-Werte für die Differentialdiagnostik zu definieren [110, 133]. Daher können diese typischerweise bei PSP atrophierten Strukturen durch Bildung von Verhältniszahlen mit

weniger stark betroffenen Strukturen normiert werden. Prominentes Beispiel hierfür ist das 2005 von Oba und Kollegen eingeführte *midbrain to pons area ratio* (M/P):

$$M/P = \frac{MBA}{PA}$$

Werden mehrere Verhältniszahlen durch Multiplikation kombiniert, entstehen Indizes wie der MRPI und der MRPI 2.0. Durch diese Kombination können sich die Effekte gegenseitig verstärken und sollen damit eine klarere Identifikation von PSP-Patienten ermöglichen. In den 2008 von Quattrone und Kollegen als Erweiterung des M/P vorgeschlagen MRPI [110] fließt das *pons to midbrain area ratio* (P/M) als Kehrwert des M/P ein. Um eine stringente Analyse der einzelnen Quotienten des MRPI im Vergleich zu ermöglichen, wird in dieser Arbeit das P/M anstelle des M/P untersucht.

$$MRPI = \frac{PA}{MBA} \times \frac{MCP}{SCP} \quad \text{beinhaltet} \quad P/M = \frac{PA}{MBA}$$

Der MRPI 2.0 als neuerliche Erweiterung stammt aus derselben Arbeitsgruppe [111] und beinhaltet zusätzlich die Verhältniszahl aus 3V und FH. Er berechnet sich als:

$$MRPI\ 2.0 = MRPI \times \frac{3V}{FH} \quad \text{oder ausgeschrieben:} \quad MRPI\ 2.0 = \frac{PA}{MBA} \times \frac{MCP}{SCP} \times \frac{3V}{FH}$$

Dabei fungiert die 3V im Gegensatz zu MBA und SCP als Dividend, weil für sie bei PSP durch die Atrophie größere Werte im Rahmen einer Erweiterung des dritten Ventrikels zu erwarten sind. In derselben Publikation [111] führten die Autoren auch eine analoge Erweiterung des P/M vor, die als *pons to midbrain area ratio 2.0* (P/M 2.0) bezeichnet wird und sich entsprechend berechnet als:

$$P/M\ 2.0 = P/M \times \frac{3V}{FH} \quad \text{oder ausgeschrieben:} \quad P/M\ 2.0 = \frac{PA}{MBA} \times \frac{3V}{FH}$$

Für eine detaillierte Untersuchung möglicher Einflüsse auf die Indizes wurden auch deren andere Komponenten für sich genommen untersucht: das Verhältnis des Durchmessers des mittleren zum Durchmesser des oberen Kleinhirnstiels (MCP/SCP) sowie das Verhältnis der Weite des dritten Ventrikels zur transversalen Ausdehnung der Vorderhörner der Seitenventrikel (3V/FH).

2.4 Statistische Analyse

Für die statistische Analyse der erhobenen Daten wurde die Software *SPSS Statistics 29* (IBM *SPSS Statistics for Windows*, Version 29.0. Armonk, NY: *International Business Machines Corp*) verwendet.

Zunächst wurde die Interrater-Reliabilität für die einzelnen gemessenen Biomarker berechnet. Dabei wurden, der Konvention von McGraw und Wong [134] folgend, Intraklassen-Korrelations-Koeffizienten (*intraclass correlation coefficients*, ICC) nach

dem Typ ICC(C,1) berechnet, der einem zweifach gemischten Modell mit Blick auf die Konsistenz von Einzelmessungen entspricht. Die qualitative Bewertung der Interrater-Reliabilität erfolgte nach Koo und Li [135]. Für die weitere Analyse wurden gemittelte Werte aus den Einzelmessungen der beiden Untersucher errechnet. Dafür wurde für jede vermessene Struktur das arithmetische Mittel aus den Messwerten beider Untersucher gebildet. Die oben beschriebene Berechnung kombinierter Biomarker und die weitere Analyse wurden anhand dieser gemittelten Werte durchgeführt.

Im Rahmen der explorativen Datenanalyse wurde neben der Ermittlung von Häufigkeiten, Mittelwerten und Standardabweichungen für jede Variable die Normalverteilungsannahme überprüft. Dafür wurde der im Vergleich zum Kolmogorov-Smirnov-Test sensitivere Shapiro-Wilk-Test durchgeführt. Je nach Verteilung der Variablen wurden parametrische oder nichtparametrische Tests für den Gruppenvergleich verwendet. Für den Vergleich der – nicht normalverteilten – Krankheitsdauer wurde somit ein Mann-Whitney-U-Test durchgeführt und für den Vergleich des Alters, für das Normalverteilung und Varianzhomogenität angenommen werden konnten, ein unabhängiger Zweistichproben- t -Test. Auf einen χ^2 -Test zu geschlechtsspezifischen Unterschieden konnte angesichts der in beiden Kohorten identischen Geschlechterverteilung (je 16 männliche und 8 weibliche Patienten) verzichtet werden. Darüber hinaus wurden Analysen der Korrelation der einzelnen Biomarker mit Alter und Krankheitsdauer innerhalb der beiden Kohorten durchgeführt.

Zur Ermittlung von Unterschieden in den magnetresonanzmorphometrischen Daten wurde eine multivariate Varianzanalyse (*multivariate analysis of variance*, MANOVA) mit Effektschätzern durchgeführt. Da ein signifikanter Unterschied der Gruppen bezüglich Alter und Krankheitsdauer bestand, wurde zusätzlich eine um ebendiese Kovariablen erweiterte multivariate Kovarianzanalyse (*multivariate analysis of covariance*, MANCOVA) durchgeführt, um einen möglichen Einfluss auf die Ergebnisse der MANOVA zu untersuchen. Für die genauere Untersuchung der differenzialdiagnostischen Stärke der einzelnen Biomarker bei der Unterscheidung von PK und PSP wurden *receiver operating characteristic* (ROC)-Analysen durchgeführt, mithilfe derer die *area under the receiver operating characteristic curve* (AUC) bestimmt werden konnte. Die qualitative Bewertung der AUC erfolgte nach Simundic [136]. Außerdem wurden Sensitivität, Spezifität und diagnostische Genauigkeit am optimalen *cut-off*-Wert mit dem höchsten Youden-Index ermittelt. Ein Cochran-Test sowie multiple McNemar-Tests dienten der Überprüfung auf Signifikanz der Unterschiede der in den ROC-Kurven ermittelten diagnostischen Eigenschaften.

Zur Kontrolle bei multiplen Vergleichen wurden für alle statistischen Auswertungen Post-hoc-Analysen nach Bonferroni durchgeführt. Alle Tests wurden mit einem Signifikanzniveau von $\alpha = 0.05$ durchgeführt, sodass ein p -Wert $< 0,05$ als signifikant angesehen wird.

3 Ergebnisse

3.1 Interrater-Reliabilität

Für die direkt erhobenen Biomarker wurde jeweils die Interrater-Reliabilität der Messungen berechnet. Die Ergebnisse sind in Tabelle 3 dargestellt und zeigten eine exzellente Übereinstimmung zwischen den Messungen beider Untersucher für MBA (ICC = 0,98; $p < 0,001$) und PA (ICC = 0,94; $p < 0,001$) sowie für 3V (ICC = 0,99; $p < 0,001$) und FH (ICC = 0,96; $p < 0,001$). Für den MCP ergab sich demnach eine gute Interrater-Reliabilität (ICC = 0,89; $p < 0,001$). Eine Ausnahme bildete der obere Kleinhirnstiel, bei dem nur eine moderate Übereinstimmung (ICC = 0,73; $p < 0,001$) erzielt wurde.

Da die Interrater-Reliabilität überwiegend exzellent war, wurde für jede vermessene Struktur ein Mittelwert aus den Einzelmessungen der beiden Untersucher gebildet und dieser für die weiteren Berechnungen verwendet.

Biomarker	Interrater-Reliabilität [95%-KI]	Einordnung ¹
<i>Midbrain Area</i>	98,4 % [97,2 % – 99,1 %]	Exzellent
<i>Pons Area</i>	94,4 % [90,1 % – 96,8 %]	Exzellent
Oberer Kleinhirnstiel	72,8 % [56,2 % – 83,8 %]	Moderat bis gut
Mittlerer Kleinhirnstiel	89,1 % [81,4 % – 93,8 %]	Gut bis exzellent
Dritter Ventrikel	99,2 % [98,6 % – 99,6 %]	Exzellent
Frontalhörner	96,4 % [93,7 % – 98,0 %]	Exzellent

Tabelle 3: **Interrater-Reliabilität als Intraklassen-Korrelations-Koeffizient mit zweifach gemischtem Modell mit Blick auf die Konsistenz von Einzelmessungen.** KI = Konfidenzintervall

¹ gemäß [135]

3.2 Deskriptive Statistik

Insgesamt wurden für die Arbeit klinische und MRT-Daten von 48 Patienten ausgewertet, davon 24 Patienten mit PK und 24 Patienten mit PSP. Für einen Großteil der Daten konnte eine Normalverteilung angenommen werden. Ausnahmen hiervon waren die MBA bei Patienten mit PSP, die Biomarker 3V, FH, P/M, P/M 2.0 und MRPI 2.0 bei PK-Patienten sowie die Krankheitsdauer und das 3V/FH in beiden Gruppen. Die ausführlichen Normalverteilungsanalysen mit Signifikanzen sind in Anhang 1 dargestellt. In den erhobenen Daten konnte innerhalb der Kohorten jeweils keine signifikante Korrelation einzelner Biomarker mit dem Alter oder der Krankheitsdauer nachgewiesen werden. Die Ergebnisse der Korrelationsanalysen finden sich in Anhang 2 und 3.

Demografische Daten und deskriptive Ergebnisse der MRT-Auswertung sind in Tabelle 4 zusammengefasst. Die beiden Gruppen zeigten eine identische Geschlechterverteilung. Zum Untersuchungszeitpunkt waren PSP-Patienten signifikant älter ($p = 0,002$) und hatten eine signifikant kürzere Krankheitsdauer ($p = 0,018$).

	PK (n = 24)	PSP (n = 24)	Vergleich von PSP und PK ^a
Geschlecht (m/w)	16/8	16/8	
Alter (Jahre) ^b	64,79 ± 5,60	70,04 ± 5,77	$p = 0,002$ (0,88)
Krankheitsdauer (Monate) ^b	35,67 ± 25,54	19,96 ± 18,09	$p = 0,018$ (0,67)
Midbrain Area (mm ²) ^b	148,42 ± 18,61	75,34 ± 15,28	$p < 0,001$ (0,83)
Pons Area (mm ²) ^b	541,75 ± 54,45	489,97 ± 48,14	$p = 0,001$ (0,21)
Oberer Kleinhirnstiel (mm) ^b	4,21 ± 0,45	3,37 ± 0,48	$p < 0,001$ (0,46)
Mittlerer Kleinhirnstiel (mm) ^b	9,23 ± 1,24	7,28 ± 1,27	$p < 0,001$ (0,39)
Dritter Ventrikel (mm) ^b	4,58 ± 1,55	10,12 ± 2,27	$p < 0,001$ (0,68)
Frontalhörner (mm) ^b	33,70 ± 4,70	40,40 ± 5,28	$p < 0,001$ (0,32)
Pons to Midbrain Area Ratio ^b	3,70 ± 0,51	6,69 ± 1,09	$p < 0,001$ (0,76)
Pons to Midbrain Area Ratio 2.0 ^b	0,520 ± 0,237	1,688 ± 0,462	$p < 0,001$ (0,73)
MCP/SCP ^b	2,20 ± 0,29	2,19 ± 0,42	$p = 0,921$ (0,00)
3V/FH ^b	0,137 ± 0,044	0,250 ± 0,039	$p < 0,001$ (0,65)
MRPI ^b	8,12 ± 1,25	14,83 ± 4,20	$p < 0,001$ (0,55)
MRPI 2.0 ^b	1,130 ± 0,475	3,737 ± 1,310	$p < 0,001$ (0,65)

Tabelle 4: **Demografische und magnetresonanzmorphologische Daten von Patienten mit PK und PSP.**

3V/FH = Verhältnis der Weite des dritten Ventrikels zur transversalen Ausdehnung der Vorderhörner der Seitenventrikel, MCP/SCP = Verhältnis des Durchmessers des mittleren zum Durchmesser des oberen Kleinhirnstiels, MRPI = *magnetic resonance parkinsonism index*, PK = Parkinson-Krankheit, PSP = Progressive supranukleäre Blickparese

^a Angabe als „Signifikanz (partielltes Eta Quadrat als Effektschätzer)“

^b Angaben für die einzelnen Kohorten als „Mittelwert ± Standardabweichung“

3.3 Differenzialdiagnostische Eigenschaften der Biomarker

Wie in Tabelle 4 dargestellt, unterschieden sich Patienten mit PSP in allen gemessenen Strukturen sowie in den meisten errechneten Biomarkern signifikant von Patienten mit PK. Eine Ausnahme bildete das Verhältnis von mittlerem zu oberem Kleinhirnstiel ($p = 0,92$).

Die MANOVA ergab einen signifikanten Gruppeneffekt ($F(12, 35) = 17,49$; $p < 0,001$; partielles Eta Quadrat (η_p^2) = 0,86). Die Tests der Zwischensubjekteffekte zeigten dabei einen signifikanten Einfluss fast aller gemessener und errechneter Biomarker auf die Unterscheidung zwischen den Gruppen, der in Tabelle 5 ausgeführt ist. Eine Ausnahme bildete auch hierbei das MCP/SCP, für das sich kein Effekt nachweisen ließ ($F(1, 46) = 0,01$; $p = 0,921$; $\eta_p^2 = 0,00$).

<i>Midbrain Area</i>	$F(1, 46) = 221,14$; $p < 0,001$; $\eta_p^2 = 0,83$
<i>Pons Area</i>	$F(1, 46) = 12,18$; $p = 0,001$; $\eta_p^2 = 0,21$
Oberer Kleinhirnstiel	$F(1, 46) = 39,48$; $p < 0,001$; $\eta_p^2 = 0,46$
Mittlerer Kleinhirnstiel	$F(1, 46) = 28,84$; $p < 0,001$; $\eta_p^2 = 0,39$
Dritter Ventrikel	$F(1, 46) = 97,60$; $p < 0,001$; $\eta_p^2 = 0,68$
Frontalhörner	$F(1, 46) = 21,55$; $p < 0,001$; $\eta_p^2 = 0,32$
<i>Pons to Midbrain Area Ratio</i>	$F(1, 46) = 146,69$; $p < 0,001$; $\eta_p^2 = 0,76$
<i>Pons to Midbrain Area Ratio 2.0</i>	$F(1, 46) = 121,54$; $p < 0,001$; $\eta_p^2 = 0,73$
MCP/SCP	$F(1, 46) = 0,01$; $p = 0,921$; $\eta_p^2 = 0,00$
3V/FH	$F(1, 46) = 86,61$; $p < 0,001$; $\eta_p^2 = 0,65$
MRPI	$F(1, 46) = 56,26$; $p < 0,001$; $\eta_p^2 = 0,55$
MRPI 2.0	$F(1, 46) = 83,99$; $p < 0,001$; $\eta_p^2 = 0,65$

Tabelle 5: **Zwischensubjekteffekte auf die Differenzierung von Patienten mit PK und PSP.** 3V/FH = Verhältnis der Weite des dritten Ventrikels zur transversalen Ausdehnung der Vorderhörner der Seitenventrikel, MCP/SCP = Verhältnis des Durchmessers des mittleren zum Durchmesser des oberen Kleinhirnstiels, MRPI = *magnetic resonance parkinsonism index*, PK = Parkinson-Krankheit, PSP = Progressive supranukleäre Blickparese, η_p^2 = partielles Eta Quadrat als Effektschätzer

In der MANCOVA konnte ein signifikanter Einfluss von Alter ($F(12, 33) = 0,89$; $p = 0,567$; $\eta_p^2 = 0,24$) und Krankheitsdauer ($F(12, 33) = 1,04$; $p = 0,435$; $\eta_p^2 = 0,28$) auf die Ergebnisse der MANOVA ausgeschlossen werden. Die einzelnen Biomarker verhielten sich damit in Hinblick auf die Signifikanz in den Tests der Zwischensubjekteffekte wie in der zuvor durchgeführten MANOVA. Die entsprechenden Ergebnisse sind in Tabelle 6 ausgeführt.

<i>Midbrain Area</i>	$F(1, 44) = 154,56$; $p < 0,001$; $\eta_p^2 = 0,78$
<i>Pons Area</i>	$F(1, 44) = 7,76$; $p = 0,008$; $\eta_p^2 = 0,15$
Oberer Kleinhirnstiel	$F(1, 44) = 29,96$; $p < 0,001$; $\eta_p^2 = 0,41$
Mittlerer Kleinhirnstiel	$F(1, 44) = 23,90$; $p < 0,001$; $\eta_p^2 = 0,35$
Dritter Ventrikel	$F(1, 44) = 61,12$; $p < 0,001$; $\eta_p^2 = 0,58$
Frontalhörner	$F(1, 44) = 18,22$; $p < 0,001$; $\eta_p^2 = 0,29$
<i>Pons to Midbrain Area Ratio</i>	$F(1, 44) = 99,41$; $p < 0,001$; $\eta_p^2 = 0,69$
<i>Pons to Midbrain Area Ratio 2.0</i>	$F(1, 44) = 76,73$; $p < 0,001$; $\eta_p^2 = 0,64$
MCP/SCP	$F(1, 44) = 0,03$; $p = 0,855$; $\eta_p^2 = 0,00$
3V/FH	$F(1, 44) = 51,70$; $p < 0,001$; $\eta_p^2 = 0,54$
MRPI	$F(1, 44) = 38,32$; $p < 0,001$; $\eta_p^2 = 0,47$
MRPI 2.0	$F(1, 44) = 54,63$; $p < 0,001$; $\eta_p^2 = 0,55$

Tabelle 6: **Zwischensubjekteffekte auf die Differenzierung von Patienten mit PK und PSP unter Berücksichtigung des Einflusses von Alter und Krankheitsdauer.** 3V/FH = Verhältnis der Weite des dritten Ventrikels zur transversalen Ausdehnung der Vorderhörner der Seitenventrikel, MCP/SCP = Verhältnis des Durchmessers des mittleren zum Durchmesser des oberen Kleinhirnstiels, MRPI = *magnetic resonance parkinsonism index*, PK = Parkinson-Krankheit, PSP = Progressive supranukleäre Blickparese, η_p^2 = partielles Eta Quadrat

Die ROC-Analysen zeigten eine exzellente diagnostische Genauigkeit aller direkt gemessener Strukturen mit PSP-spezifischer Atrophie sowie aller kombinierter Biomarker mit Ausnahme des MCP/SCP (AUC = 0,51; 95%-Konfidenzintervall (KI) 0,34 – 0,68; Sensitivität = 25,0 %; Spezifität = 91,7 %; Genauigkeit = 58,3 %), das bereits in den vorausgehenden Analysen durch fehlende Signifikanz aufgefallen war. Die Ergebnisse für alle Biomarker werden in Tabelle 7 berichtet. In Abb. 6 sind die ROC-Kurven für alle untersuchten Biomarker dargestellt.

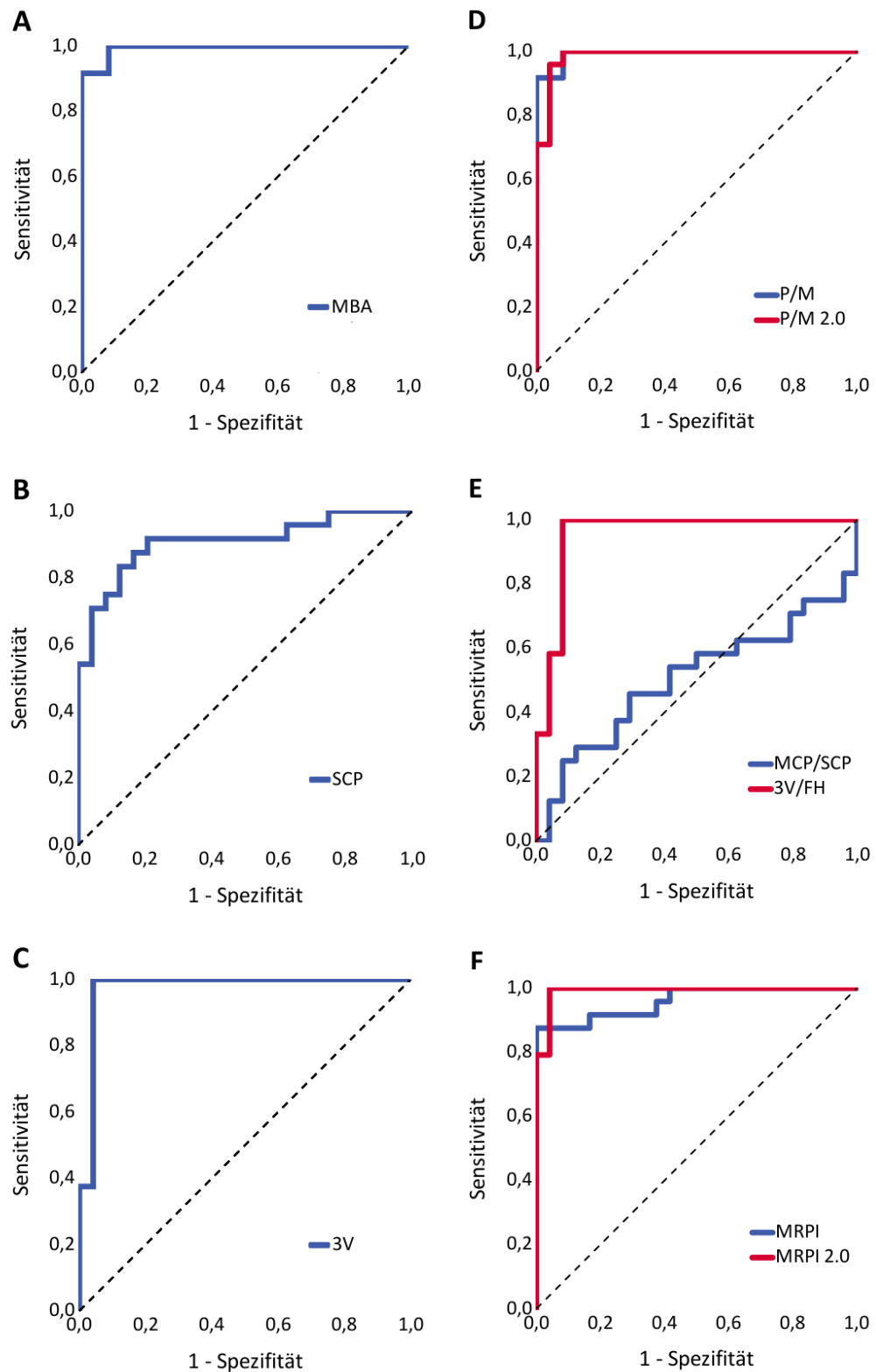


Abb. 6: **Grenzwertoptimierungskurven für die Differenzierung von PSP und PK.** A: anhand der Mittelhirnfläche. B: anhand des Durchmessers des oberen Kleinhirnstiels. C: anhand der Weite des dritten Ventrikels. D: anhand des *Pons to Midbrain Area Ratio* und des *Pons to Midbrain Area Ratio 2.0*. E: anhand der Verhältnisse der Durchmesser von mittlerem und oberem Kleinhirnstiel sowie der Weiten von drittem Ventrikel und Frontalhörnern. F: anhand des *magnetic resonance parkinsonism index* und des *magnetic resonance parkinsonism index 2.0*. PK = Parkinson-Krankheit, PSP = Progressive supranukleäre Blickparese

Biomarker	AUC [95%-KI]	Optimaler cut-off-Wert	Sensitivität	Spezifität	Genauigkeit
<i>Midbrain Area</i>	0,993 [0,979 – 1,000]	≤ 101,25 mm ²	91,7 %	100 %	95,8 %
Oberer Kleinhirnstiel	0,906 [0,818 – 0,994]	≤ 3,742 mm	83,3 %	87,5 %	85,4 %
Dritter Ventrikel	0,974 [0,923 – 1,000]	≥ 6,666 mm	100 %	95,8 %	97,9 %
<i>Pons to Midbrain Area Ratio</i>	0,993 [0,979 – 1,000]	≥ 5,235	91,7 %	100 %	95,8 %
<i>Pons to Midbrain Area Ratio 2.0</i>	0,986 [0,960 – 1,000]	≥ 0,975	95,8 %	95,8 %	95,8 %
MCP/SCP	0,505 [0,335 – 0,675]	≥ 2,496	25,0 %	91,7 %	58,3 %
3V/FH	0,955 [0,891 – 1,000]	≥ 0,197	100 %	91,7 %	95,8 %
MRPI	0,960 [0,909 – 1,000]	≥ 10,733	87,5 %	100 %	93,8 %
MRPI 2.0	0,991 [0,972 – 1,000]	≥ 1,800	100 %	95,8 %	97,9 %

Tabelle 7: **Ergebnisse der ROC-Analysen für die Differenzierung von PSP und PK.** 3V/FH = Verhältnis der Weite des dritten Ventrikels zur transversalen Ausdehnung der Vorderhörner der Seitenventrikel, AUC = area under the receiver operating characteristic curve, KI = Konfidenzintervall, MCP/SCP = Verhältnis des Durchmessers des mittleren zum Durchmesser des oberen Kleinhirnstiels, MRPI = magnetic resonance parkinsonism index, PK = Parkinson-Krankheit, PSP = Progressive supranukleäre Blickparese, ROC = receiver operating characteristic

Es zeigte sich im Cochran-Test ein signifikanter Unterschied der diagnostischen Leistung einzelner Biomarker in den ROC-Kurven ($Q(8) = 79,526$; $p < 0,001$). *Post-hoc*-Analysen mittels paarweiser McNemar-Tests mit Bonferroni-Korrektur zeigten einen signifikanten Unterschied zwischen MCP/SCP und jedem anderen der Biomarker ($p = 0,002$ bis $p < 0,001$), während jeweils keine signifikanten Unterschiede zwischen der diagnostischen Leistung der anderen Biomarker untereinander nachzuweisen war ($p = 0,07$ bis $p = 1,0$). Alle exakten Signifikanzen der paarweisen Vergleiche werden in Tabelle 8 berichtet.

	MBA	SCP	3V	P/M	P/M 2.0	MCP/SCP	3V/FH	MRPI	MRPI 2.0
MBA		0,125	1,0	1,0	1,0	< ,001	1,0	1,0	1,0
SCP	0,125		0,070	0,180	0,125	0,002	0,180	0,289	0,070
3V	1,0	0,070		1,0	1,0	< ,001	1,0	0,625	1,0
P/M	1,0	0,180	1,0		1,0	< ,001	1,0	1,0	1,0
P/M 2.0	1,0	0,125	1,0	1,0		< ,001	1,0	1,0	1,0
MCP/SCP	< ,001	0,002	< ,001	< ,001	< ,001		< ,001	< ,001	< ,001
3V/FH	1,0	0,180	1,0	1,0	1,0	< ,001		1,0	1,0
MRPI	1,0	0,289	0,625	1,0	1,0	< ,001	1,0		0,625
MRPI 2.0	1,0	0,070	1,0	1,0	1,0	< ,001	1,0	0,625	

Tabelle 8: Exakte Signifikanz des McNemar-Tests des Vergleichs der Leistung je zweier Biomarker bei der Differenzierung von PK und PSP anhand des optimalen *cut-off*-Wertes aus der jeweiligen *receiver operating characteristic*-Analyse mit fetter Markierung von Signifikanzen $< 0,05$. 3V = Weite des dritten Ventrikels, 3V/FH = Verhältnis der Weite des dritten Ventrikels zur transversalen Ausdehnung der Vorderhörner der Seitenventrikel, MBA = Fläche des Mittelhirns im Sagittalschnitt, MCP/SCP = Verhältnis des Durchmessers des mittleren zum Durchmesser des oberen Kleinhirnstiels, MRPI = *magnetic resonance parkinsonism index*, P/M = Verhältnis der Flächen von Pons und Mesencephalon im Sagittalschnitt, PK = Parkinson-Krankheit, PSP = Progressive supranukleäre Blickparese, SCP = Durchmesser des oberen Kleinhirnstiels

4 Diskussion

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden MRT-Bilder von 24 Patienten mit PSP verblindet mit denen von 24 Patienten mit PK verglichen. Dabei wurde ein standardisiertes MRT-Protokoll verwendet, um eine bestmögliche Vergleichbarkeit zu gewährleisten. Gleichzeitig stammt das Bildmaterial aus der klinischen Routineversorgung der neurologischen Klinik des Universitätsklinikums Düsseldorf, was eine Übertragung der Ergebnisse auf den Einsatz im klinischen Alltag erlaubt. Es erfolgte eine Erfassung bekannter morphometrischer Biomarker durch zwei verblindete Untersucher. Angesichts der überwiegend exzellenten Interrater-Reliabilität scheint eine Verallgemeinerung der meisten Methoden und der Ergebnisse möglich zu sein.

Für fast alle erhobenen Biomarker ergab sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Erkrankungen, wovon das MCP/SCP die einzige Ausnahme darstellte. Analog zeigte sich in der durchgeführten MANCOVA ein signifikanter Effekt von MBA, PA, SCP, MCP, 3V, FH, P/M, P/M 2.0, 3V/FH, MRPI und MRPI 2.0 auf die Unterscheidung von PSP und PK, wobei ein Einfluss von Alter oder Krankheitsdauer auf die Ergebnisse ausgeschlossen werden konnte. Alle direkt gemessenen sowie alle kombinierten Biomarker mit Ausnahme des MCP/SCP zeigten in den ROC eine exzellente diagnostische Genauigkeit. Dabei konnte jeweils kein signifikanter Unterschied zwischen der diagnostischen Güte von MBA, SCP, 3V, P/M, P/M 2.0, 3V/FH, MRPI und MRPI 2.0 festgestellt werden ($p = 0,070$ bis $p = 1,0$) – es war also keiner einem anderen klar überlegen –, während das MCP/SCP allen anderen Biomarkern signifikant unterlegen war ($p = 0,002$ bis $p < 0,001$).

4.1 Diagnostische Eignung morphometrischer Biomarker

Während die definitive Unterscheidung von Patienten mit PSP und PK bisher nur *post mortem* erfolgen kann [15, 29], haben sich in den vergangenen Jahrzehnten morphologische Biomarker in der klassischen MRT als hilfreiches Zusatzdiagnostikum zur Unterstützung der klinischen Diagnosestellung erwiesen [38]. Verhältniszahlen wie das P/M und komplexere Indizes wie der MRPI gelten als hinweisgebende Faktoren für die klinische Diagnose der PSP auch in frühen Krankheitsstadien [106]. Der einzige magnetresonanztomografische Biomarker, der als unterstützendes Kriterium Einzug in die *MDS Clinical Diagnostic Criteria for PSP* hielt, ist hingegen die hervorstechende Atrophie des Mittelhirns [34]. Die Frage, welche einfachen oder kombinierten Biomarker hierbei den anderen überlegen sind, wird intensiv beforscht, konnte bisher aber nicht abschließend beantwortet werden [133].

Da sich bei der PK keine spezifischen Atrophiemuster zeigen, die in der Diagnostik Einsatz finden [6] und angesichts der überwiegenden Diagnosestellung anhand der NINDS-SPSP-Kriterien [36] in dieser Arbeit konzentriert sich die folgende Diskussion im

Kern auf die typische Atrophie bei PSP-RS sowie den differenzialdiagnostischen Nutzen beim Vergleich von PSP-RS und PK.

4.1.1 Einfache Biomarker

Das Mittelhirn stellt eine zentrale Struktur im Atrophiemuster der klassischen PSP dar [38] und wurde deshalb schon früh für die qualitative Diagnostik in der MRT analysiert [101, 102]. Der krankheitsspezifischen Mittelhirn-Atrophie bei PSP liegt ein Verlust sowohl grauer als auch weißer Substanz zugrunde [125]. Typischerweise betroffen sind dabei neben den im *Tectum* befindlichen *Colliculi* vor allem Strukturen des *Tegmentum* [56]: dazu gehören *Substantia nigra* und *Nucleus ruber*, deren Beeinträchtigung bei der Entstehung von Parkinson-Syndrom und posturaler Instabilität eine Rolle spielt [8, 137], aber auch der *Nucleus raphes medianus* der *Formatio reticularis* als mögliche Erklärung für kognitive Defizite [138] und der okulomotorische Kernkomplex als zentrale Grundlage der namensgebenden Blickparese [56]. Als bester solitärer Biomarker im Bereich des Mittelhirns hat sich die Mittelhirnfläche im Sagittalschnitt bewiesen, die dem anterior-posterioren Durchmesser und dem Volumen überlegen ist und in den meisten Studien mit einer Sensitivität und Spezifität von über 90 % die PSP von der PK unterscheiden konnte [106]. In der vorliegenden Arbeit konnten Patienten mit PSP anhand der Mittelhirnfläche mit einer AUC von 0,993, einer Sensitivität von 91,7 % und einer Spezifität von 100 % von solchen mit PK unterschieden werden. Es wird allerdings diskutiert, ob die Atrophie des Mesencephalons im MRT nur als Zeichen von PSP-RS angesehen werden sollte, weil beobachtet wurde, dass sie bei anderen Phänotypen nicht zwingend vorhanden ist [105, 139].

Während der diagnostische Nutzen von Atrophiemustern außerhalb der Mittelhirnregion bisher fraglich gewesen ist [65], fiel schon in der ursprünglichen Beschreibung durch Steele und Kollegen [28] auch eine Atrophie des SCP auf. Der Verlust weißer Substanz im oberen Kleinhirnstiel scheint wie die Mittelhirnatrophie krankheitsspezifisch zu sein [125]. Auch sein Einfluss auf die motorische Symptomatik bei PSP lässt sich mit Blick auf wichtige im SCP verlaufende Bahnen etwa zwischen *Nucleus dentatus* und *Nucleus ruber* [140] gut herleiten. Qualitative und morphometrische Beurteilungen des SCP können PSP teils mit hoher Spezifität von anderen Parkinson-Syndromen unterscheiden [141]. Dies ist aber nicht in allen Untersuchungen der Fall [142], weshalb sich eine genauere Betrachtung lohnt. Eine Metaanalyse zeigte, dass sich die Größe des SCP zwar gut für die Differenzierung von PSP und MSA eignet, Unterschiede zur PK aber abhängig von Alter und Krankheitsstadium sind [142]. In der hier vorliegenden Arbeit zeigten sich zwar ein signifikanter Unterschied im SCP-Durchmesser zwischen PSP und PK ($p < 0,001$) und eine exzellente Unterscheidung mit einer AUC von 0,906 anhand dieses Biomarkers. Die Interrater-Reliabilität von 72,8 % war aber deutlich schlechter als die anderer vermessener Strukturen, was am großen Potenzial für Ungenauigkeiten durch die

Transformation der Koronarebene und die Identifikation der ersten zu vermessenden Ebene liegen könnte. Auch andere Autoren berichten von einer aufwändigen und anspruchsvollen Messung des SCP [109, 133]. Durch dreifache Messung und Mittelung erzielt der hier genutzte Algorithmus eine Minimierung dieser Effekte. Für die Darstellung der Atrophie des SCP eignen sich nichtsdestotrotz *diffusion tensor imaging* (DTI)-MRT [143, 144] oder *fluid-attenuated inversion recovery* (FLAIR)-MRT [145] möglicherweise besser als die herkömmliche MRT. Darüber hinaus gibt es – wie beim Mittelhirn – Hinweise darauf, dass die Atrophie des SCP vielmehr Korrelat des PSP-RS sein könnte als Hinweis auf die PSP-Pathologie im Allgemeinen [38].

Die Weite des dritten Ventrikels wurde bisher meist in kombinierten Biomarkern beurteilt, etwa im Rahmen des MRPI 2.0 und P/M 2.0 oder normiert durch den inneren Schädeldurchmesser. Letzteres erlaubte eine exzellente Differenzierung von PSP und PK mit einer AUC von 0,94 [146]. Quattrone und Kollegen berichten in ihrer Studie zum MRPI 2.0 aber auch die differenzialdiagnostischen Charakteristika der 3V allein: für die Differenzierung von PSP-RS und PK ergab sich eine Genauigkeit von 86,9 % für den optimalen *cut-off*-Wert [111]. Die vorliegende Arbeit bestätigt die Eignung des dritten Ventrikels, der hier PSP und PK sogar mit einer AUC von 0,974 unterscheiden konnte. Mit einer Genauigkeit von 97,9 % am optimalen *cut-off*-Wert stellt er in dieser Arbeit einen der besten Biomarker dar und erzielt einen deutlich höheren Wert als in der oben zitierten Studie [111].

4.1.2 Kombinierte Biomarker

Das 2005 von Oba und Kollegen vorgeschlagene M/P [99] und sein Kehrwert P/M wurden in vielen Studien untersucht und zeigten meist eine sehr gute bis exzellente Sensitivität und Spezifität für die Unterscheidung von PSP und PK [133], wobei die berichteten AUC zwischen 0,71 [147] und 0,97 [100] lagen. Auch in der vorliegenden Arbeit konnten PSP und PK anhand des P/M mit einer AUC von 0,993 unterschieden werden, wobei bei einer Sensitivität von 91,7 % sogar eine Spezifität von 100 % erreicht wurde. Diese Charakteristika entsprachen allerdings genau denen der Mittelhirnfläche als Diskriminator und zeigten damit keine Verbesserung durch die Normierung mithilfe der Fläche des Pons.

In dieser Arbeit erlaubte auch der MRPI mit einer AUC von 0,960 eine exzellente Unterscheidung von PSP und PK. Bei einem *cut-off*-Wert von $\geq 10,733$ konnte eine Spezifität von 100 % bei einer Sensitivität von 87,5 % nachgewiesen werden. Dies passt zu bisherigen Untersuchungen des MRPI, in denen er meist eine exzellente Sensitivität und Spezifität für die Unterscheidung des PSP-RS von MSA-P, PK und vaskulären Parkinson-Syndromen zeigte [100, 110, 126, 148-150]. Im Gegensatz zum M/P wird der MRPI weniger stark durch die generelle Atrophie im Rahmen der PK oder des natürlichen Alterungsprozesses beeinflusst, wodurch er sich besser für die Diagnostik bei älteren

Menschen eignen dürfte [151]. In zwei Meta-Analysen wurden für den MRPI die exzellente Sensitivität und Spezifität in der Unterscheidung von PSP und PK mit einer AUC von 0,99 in einer [149] beziehungsweise 1,0 in der anderen Studie [152] bestätigt. In bestimmten Konstellationen wurde er anderenorts als dem M/P überlegen beschrieben [148, 153-155]. Auch hier ist die Studienlage allerdings nicht eindeutig: einige andere Studien zeigten für das M/P oder P/M eine bessere Diskriminierung als für den MRPI [109, 147, 148, 154], wobei die Autoren in einer der Untersuchungen mit dem MRPI eine AUC von nur 0,66 erzielten [147]. In der vorliegenden Arbeit konnte kein signifikanter Unterschied zwischen der diagnostischen Leistung der beiden Biomarker festgestellt werden ($p = 1,0$).

Die Studie, in deren Rahmen der MRPI 2.0 entwickelt wurde, zeigte für diesen neuen Biomarker eine Überlegenheit gegenüber dem MRPI [111]. Hierbei handelte es sich um eine teilautomatisierte Variante, mithilfe derer alle PSP-Fälle mit einer Genauigkeit von 100 % von den PK-Fällen unterschieden werden konnten [111]. Zum manuell erhobenen MRPI 2.0 gibt es bisher wenig Evidenz. In einer Studie erzielte er bei der Unterscheidung von PSP und PK eine AUC von nur 0,81 [156]. Eine andere Untersuchung bestätigte hingegen eine signifikante Überlegenheit des MRPI 2.0 gegenüber dem MRPI bei der Unterscheidung von PSP-Patienten von allen anderen untersuchten Personen und ergab eine AUC von 0,98 für den MRPI 2.0 [157]. Dies passt zur in der vorliegenden Untersuchung erhobenen AUC von 0,991 für die Abgrenzung von PSP und PK anhand des MRPI 2.0. Auch hier zeigte sich eine Tendenz zur Überlegenheit gegenüber dem MRPI, für die aber keine Signifikanz nachgewiesen werden konnte ($p = 0,625$). Anmerken lässt sich, dass mithilfe des MRPI 2.0 am optimalen *cut-off*-Wert – bei deutlich höherer Sensitivität – im Gegensatz zum MRPI keine Spezifität von 100 % erreicht wurde und somit auch falsch-positive PSP-Diagnosen gestellt würden. Der MRPI 2.0 wies insgesamt die gleichen differenzialdiagnostischen Charakteristika auf wie die Weite des dritten Ventrikels allein.

Wenig Evidenz findet sich bisher auch zur Eignung des P/M 2.0 als Differenzialdiagnostikum. In der Originalpublikation von 2018 [111] lag seine Genauigkeit für die Unterscheidung von PSP und allen anderen untersuchten Personen mit 97,0 % über der des P/M (96,0 %) und unter der des MRPI 2.0 (100 %). Diese Tendenz bestätigte sich in einer Untersuchung von 2021, in der die AUC für das P/M 2.0 mit 0,98 der AUC für das P/M tendenziell überlegen war [157]. In der vorliegenden Arbeit konnte diese Überlegenheit nicht reproduziert werden. Das P/M 2.0 erzielte eine eher geringere AUC als das P/M bei niedrigerer Spezifität am optimalen *cut-off*-Wert, wobei allerdings keine Signifikanz nachgewiesen wurde ($p = 1,0$).

Die oben besprochene Publikation von Quattrone und Kollegen [111] untersuchte auch das 3V/FH als Komponente der erweiterten Biomarker und gab dafür eine maximale Genauigkeit von 87,9 % bei der Differenzierung von PSP-RS und PK an, die niedriger

liegt als die in der vorliegenden Arbeit beobachtete Genauigkeit von 95,8 % am optimalen *cut-off*-Wert. Während sich in dieser Arbeit eine Verschlechterung der Genauigkeit im Vergleich zum 3V als einfacher Biomarker andeutet ($p = 1,0$), stellte die Kombination mit der Weite der Vorderhörner bei Quattrone und Kollegen interessanterweise in der Tendenz eine Verbesserung dar [111].

In einigen Studien [119-121] konnte eine Kombination mit noch mehr Biomarkern wie kortikalen Atrophiemustern die diagnostische Genauigkeit erhöhen. Diese erweiterten Ansätze erfordern allesamt eine aufwändige Verarbeitung der MRT-Bilder durch Sequenzierung oder die Verwendung von ML und sind damit nicht in jeder Hinsicht vergleichbar mit den hier untersuchten manuellen Messungen. Generell lässt sich festhalten, dass die Erhebung kombinierter Biomarker durch zusätzliche Messungen oder Analysen aufwändiger und damit auch schwerer zu standardisieren ist [106]. Dazu kommt bei MRPI und MRPI 2.0 auch der Einfluss der oben beschriebenen Schwierigkeiten bei der Vermessung des SCP [109, 133]. Eine breite Verfügbarkeit automatisierter Verfahren könnte in Zukunft den Arbeitsaufwand reduzieren und gleichzeitig das Problem der Standardisierbarkeit angehen [133]. Nichtsdestotrotz lohnt sich ein Blick auf die heute einfach manuell zu erhebenden Biomarker und ihre Stärken und Schwächen bei der Diskriminierung von PSP und PK.

4.1.3 Analyse beobachteter Unterschiede und Nichtsignifikanzen

Insgesamt ließ sich in dieser Arbeit keine signifikante Verbesserung der diagnostischen Eigenschaften durch kombinierte Biomarker nachweisen. Dies zeigt sich etwa darin, dass eine Erweiterung der MBA zum P/M nicht zu einer gesteigerten diagnostischen Leistung führt. Zugrunde liegt dem eine signifikant geringere PA bei PSP ($p = 0,001$). Gleiches gilt für die Frontalhörner, die in dieser Arbeit eine signifikant stärkere Erweiterung bei PSP zeigen ($p < 0,001$), wodurch die Erweiterung des 3V zum 3V/FH tendenziell sogar eine Verschlechterung der diagnostischen Genauigkeit von 97,9 % auf 95,8 % darstellt ($p = 1,0$). Noch stärker zeigt sich dieses Phänomen beim MCP/SCP: es unterschied sich in der vorliegenden Untersuchung nicht signifikant zwischen den untersuchten Erkrankungen ($p = 0,921$), da beide Strukturen bei PSP signifikant stärker atrophiert sind als bei PK. Der SCP für sich genommen erlaubte eine signifikant bessere Diskriminierung als das MCP/SCP ($p = 0,002$). In der vorliegenden Arbeit konnte also eine signifikant größere Atrophie bei PSP nicht nur für die klassischerweise verwendeten Biomarker, sondern auch für die sonst zur Normierung gemessenen Strukturen beobachtet werden: PA, MCP und FH.

In manchen anderen Untersuchungen waren die Werte für PA [154, 155, 158] und MCP [155] bei PSP nicht signifikant kleiner als bei PK. Auch die FH zeigte in zwei Studien keine signifikant größere Ausdehnung [111, 157]. Andere Untersuchungen wiesen aber bei PSP eine stärkere Atrophie des Pons als bei PK oder gesunden Kontrollpersonen nach

[99, 107, 128, 159] und auch der MCP war in einigen Studien in der Gruppe mit PSP oder PSP-RS stärker atrophiert als bei PK oder gesunden Kontrollpersonen [128, 154, 158]. Einige Publikationen berichten die zugrunde liegenden Messungen nicht detailliert genug für diese Analyse, sondern zeigten nur die Ergebnisse kombinierter Parameter [114] oder gaben bei Hinweisen auf eine verstärkte Atrophie bei PSP keine Signifikanz für den Vergleich mit der PK an [108, 126].

Eine mögliche Erklärung für die signifikanten Unterschiede in PA, MCP und FH ist der Zeitpunkt der Diagnostik. Die in *Globus pallidus*, *Nucleus subthalamicus* und *Substantia nigra* beginnende Ausbreitung der neuronalen PSP-Pathologie erreicht erst später den Pons und breitet sich danach ins Kleinhirn aus [63]. Auch die pathologische Beteiligung der Astroglia erreicht das Tegmentum des Mittelhirns vor Pons und *Nucleus dentatus*, während Oligodendrozyten zuerst in *Globus pallidus* und Thalamus betroffen sind [63]. Untermuert werden diese pathologischen Beobachtungen durch eine Studie aus dem Jahr 2022, die eine Atrophie des Mittelhirns deutlich vor dem Pons nahelegt [160].

Während die Atrophie des SCP mit der Zeit zunimmt und als frühes Zeichen der PSP angesehen wird [161], liegen für den MCP keine entsprechenden Daten vor. Eine sequenzielle Atrophie des SCP vor dem MCP lässt sich auch aufgrund der oben beschriebenen Beobachtungen von Kovacs und Kollegen [63] vermuten. So enthält der SCP Fasern in früher betroffene Regionen wie Thalamus und Mittelhirn, während sich im MCP Bahnen aus dem Kortex befinden [140], der erst in sehr späten Phasen von der neuronalen Pathologie betroffen ist [63]. Fällt der Messzeitpunkt nun in ein fortgeschrittenes Stadium, in dem auch die Atrophie von Pons und MCP begonnen hat, kann der kombinierte Biomarker also weniger aufschlussreich sein als in einem frühen Stadium. Für die Betrachtung der Ventrikel ist die Lage komplexer, da ihre Erweiterung durch verschiedene begrenzende Strukturen beeinflusst werden kann, aber auch hier gibt die frühe Atrophie von Mittelhirn und Thalamus [160] Hinweise auf eine frühe Erweiterung des dritten Ventrikels. In den hier erhobenen Daten zeigen sich allerdings innerhalb der Kohorten keinerlei signifikante Korrelationen der Atrophie einzelner Strukturen mit Alter oder Krankheitsdauer.

Möglicherweise wirken die etablierten kombinierten Parameter also nicht nur in fortgeschrittenen Stadien verzerrend, sondern weisen auch grundlegende Schwächen auf. Ein Verlust weißer Substanz im MCP wird als krankheitsspezifisch für PSP angesehen [125], was ihn als Dividenden fraglich erscheinen lässt. Ob dies abhängig von der Krankheitsdauer ist, wurde dabei allerdings nicht untersucht. Gleichzeitig findet sich zwar Evidenz für eine Atrophie des Mittelhirns vor dem Pons, die Entwicklung des MCP – auch im Vergleich zum SCP – wurde dabei allerdings nicht untersucht [160].

Obwohl die frühe Diagnosestellung zu Recht im Fokus der Differenzierung von PSP und PK steht, wäre ein Biomarker wünschenswert, dessen Genauigkeit unabhängig vom

Krankheitsstadium ist. Dies scheint nicht auf Biomarker mit Beteiligung des MCP zuzutreffen, der in mehreren Untersuchungen [128, 154, 158] wie auch in der vorliegenden signifikant kleiner ist als bei Patienten mit PK. Auch der Pons erfüllt diesen Anspruch wohl eher nicht, was sich nicht nur in Teilen der differenzialdiagnostischen Literatur zeigt [99, 107, 128, 159], sondern auch anhand des Nachweises seiner deutlich stärkeren Atrophie bei PSP [160, 162] ersichtlich wird.

Einen interessanten Ansatz zur Überwindung solcher Hürden verfolgten etwa Quattrone und Kollegen [146] mit der Normierung der 3V anhand des inneren Schädeldurchmessers – ein Biomarker, der nicht von zerebral-parenchymaler Atrophie betroffen sein kann.

4.2 Limitationen der Arbeit

Einige Aspekte der Methodik schränken die Aussagekraft der Arbeit ein und sollten bei der Interpretation beachtet werden. So ist die Studie als retrospektive Erhebung anfälliger für unvollständige oder ungenaue Daten. Auch wurde zwar für alle Untersuchungen dasselbe MRT-Protokoll verwendet. Nichtsdestotrotz war die Bildqualität nicht immer optimal und wurde etwa durch Bewegungsartefakte beeinträchtigt. In Hinblick auf die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den klinischen Alltag stellen diese Umstände allerdings einen positiven Aspekt dar. Die Diagnosen der Patienten wurden durch klinische Experten gestellt und von einem Spezialisten für Bewegungsstörungen bestätigt, bleiben aber hinter dem Goldstandard der neuropathologischen Untersuchung zurück. Obwohl die klinische Diagnose PSP-RS eine hohe Sensitivität und Spezifität für die PSP-Pathologie hat [32, 101], konnten Fehldiagnosen also nicht ausgeschlossen werden. Aufgrund der geringen Prävalenz der PSP sind kleine Kohorten wie die 24 Patienten pro Gruppe in dieser Studie keine Seltenheit und stellen auch hier eine Limitation für die statistische Analyse und deren Aussagekraft dar, die im Vergleich mit größeren Multicenter-Studien ins Gewicht fallen dürfte. Grund für kleinen Kohorten ist auch die retrospektive Identifikation geeigneter MRT-Bilder. Um die Gruppengröße nicht noch weiter zu minimieren, wurde bei der Selektion der Probanden nicht auf eine genaue Übereinstimmung von Alter und Krankheitsdauer zwischen den Gruppen geachtet, was zu signifikanten Unterschieden führte. Ein signifikanter Einfluss von Alter oder Krankheitsdauer auf die Unterschiede der Biomarker zwischen den Erkrankungen konnte aber ausgeschlossen werden. Obwohl aufgrund der angewandten NINDS-SPSP-Kriterien [36] von einem überwiegenden Anteil PSP-RS-Patienten ausgegangen werden kann, sind Verzerrungen der Ergebnisse durch eine fehlende differenzierte Analyse einzelner Phänotypen der PSP möglich. Ebenso ist dadurch keine Aussage zur Diagnostik bei anderen PSP-Phänotypen möglich. Aufgrund der breit gestreuten Krankheitsdauer der PSP-Kohorte ist die Aussagekraft in Bezug auf einen bestimmten Testzeitpunkt – wie etwa die noch intensiver zu beforschende frühe Differenzierung von PSP und PK – nur sehr eingeschränkt

möglich. Nicht untersucht wurde in der vorliegenden Arbeit eine mögliche Korrelation von Atrophiemustern und Krankheitsschwere. Eine Ergänzung um entsprechende Scores war durch den retrospektiven Charakter der Untersuchung nicht in ausreichendem Umfang möglich. Diese hätte eine tiefere Analyse des Verlaufs der Atrophie bestimmter Strukturen erlaubt.

4.3 Schlussfolgerungen

Eine Überlegenheit kombinierter Biomarker lässt sich anhand der in dieser Arbeit erhobenen Daten nicht nachweisen. Vielmehr erlaubten einzeln messbare Biomarker wie MBA und 3V eine teils ebenso genaue Unterscheidung von PSP und PK wie kombinierte Biomarker wie P/M und MRPI.

Künftige Herausforderungen liegen in der Identifikation von PSP-Patienten in frühen Krankheitsstadien und in der Diagnosestellung anderer PSP-Phänotypen als PSP-RS. Gerade bei der PSP-P kann – wie der Name bereits andeutet – eine Unterscheidung von der PK schwer sein [39, 68]. Die korrekte Diagnose wird hier besonders selten und besonders spät gestellt [32], weshalb die Abgrenzung dieses Phänotyps von anderen Erkrankungen mit Parkinson-Syndrom eine besonders große Herausforderung darstellt. Ein übergeordnetes Ziel ist die Darstellung der der PSP zugrunde liegenden Tau-Pathologie, mit der alle Phänotypen auch in frühen Stadien erkannt werden könnten [163, 164]. Vielversprechend für die frühe Differenzialdiagnostik wie auch für die Identifikation einzelner Phänotypen erscheinen jedoch auch magnetresonanztomografische Biomarker [111-114, 121, 133, 158, 165], wobei sich eine zunehmende Automatisierung beobachten lässt. Eine Untersuchung zeigte, dass eine automatische Messung des MRPI ebenso gut eingesetzt werden kann wie eine manuelle [126]. Auch für den MRPI 2.0 gibt es inzwischen ein Programm zur automatisierten Erfassung [127]. Die Autoren betonen das Potenzial für untersucherunabhängige und standardisierte Ergebnisse [133], aufgrund derer diese Methoden in Zukunft an Bedeutung gewinnen könnten.

Nichtsdestotrotz stellen die hier analysierten Biomarker einen wichtigen Bestandteil der Differenzialdiagnostik von PSP und PK dar [34, 106, 133]. Ihre Stärke liegt in der manuellen Erfassbarkeit anhand breit verfügbarer, konventioneller MRT-Bilder. Mit Blick auf die Ergebnisse dieser Arbeit könnte sich eine weitere Erforschung kombinierter Biomarker lohnen, die anhand nicht atrophierender Strukturen normiert werden, um Verzerrungen durch einen möglichen Verlust grauer und weißer Substanz etwa in Pons und MCP in Zukunft systematisch zu vermeiden. Daneben sollten auch die in dieser Untersuchung gewonnenen Erkenntnisse zur Stärke einzelner Strukturen im Vergleich zu kombinierten Biomarkern anhand größerer Kohorten von Patienten mit früher PSP-Erkrankung und PK validiert werden. Sollte sich die beobachtete Tendenz bestätigen, könnte dies in Zukunft einen Beitrag zu sehr genauer PSP-Zusatzdiagnostik mit geringem Arbeitsaufwand leisten.

5 Literatur- und Quellenverzeichnis

1. Haupt, L., et al., *The Magnetic Resonance Parkinsonism Index as a diagnostic marker for differentiating PSP from IPD [abstract]*. Mov Disord. 2022; 37 (suppl 2). .
2. Postuma, R.B., et al., *MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease*. Mov Disord, 2015. **30**(12): p. 1591-601.
3. Bath, J.E. and D.D. Wang, *Unraveling the threads of stability: A review of the neurophysiology of postural control in Parkinson's disease*. Neurotherapeutics, 2024. **21**(3): p. e00354.
4. Munhoz, R.P., L.C. Werneck, and H.A. Teive, *The differential diagnoses of parkinsonism: findings from a cohort of 1528 patients and a 10 years comparison in tertiary movement disorders clinics*. Clin Neurol Neurosurg, 2010. **112**(5): p. 431-5.
5. Armstrong, M.J. and M.S. Okun, *Diagnosis and Treatment of Parkinson Disease: A Review*. JAMA, 2020. **323**(6): p. 548-560.
6. Bloem, B.R., M.S. Okun, and C. Klein, *Parkinson's disease*. The Lancet, 2021. **397**(10291): p. 2284-2303.
7. Parkinson, J., *An essay on the shaking palsy*. 1817. J Neuropsychiatry Clin Neurosci, 2002. **14**(2): p. 223-36; discussion 222.
8. Roeper, J., *Basalganglien*, in *Physiologie des Menschen: mit Pathophysiologie*, R. Brandes, F. Lang, and R.F. Schmidt, Editors. 2019, Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg. p. 608-616.
9. Dorsey, E.R., et al., *Global, regional, and national burden of Parkinson's disease, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016*. The Lancet Neurology, 2018. **17**(11): p. 939-953.
10. Brown, T.P., et al., *Pesticides and Parkinson's disease--is there a link?* Environ Health Perspect, 2006. **114**(2): p. 156-64.
11. Noyce, A.J., et al., *Meta-analysis of early nonmotor features and risk factors for Parkinson disease*. Ann Neurol, 2012. **72**(6): p. 893-901.
12. Nalls, M.A., et al., *Identification of novel risk loci, causal insights, and heritable risk for Parkinson's disease: a meta-analysis of genome-wide association studies*. The Lancet Neurology, 2019. **18**(12): p. 1091-1102.
13. Camacho-Soto, A., et al., *Traumatic brain injury in the prodromal period of Parkinson's disease: A large epidemiological study using medicare data*. Ann Neurol, 2017. **82**(5): p. 744-754.
14. Dickson, D.W., *Neuropathology of Parkinson disease*. Parkinsonism Relat Disord, 2018. **46 Suppl 1**: p. S30-S33.
15. Dickson, D.W., *Parkinson's disease and parkinsonism: neuropathology*. Cold Spring Harb Perspect Med, 2012. **2**(8).
16. Burre, J., et al., *Alpha-synuclein promotes SNARE-complex assembly in vivo and in vitro*. Science, 2010. **329**(5999): p. 1663-7.
17. Braak, H., et al., *Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease*. Neurobiol Aging, 2003. **24**(2): p. 197-211.
18. Drzezga, A., *The Network Degeneration Hypothesis: Spread of Neurodegenerative Patterns Along Neuronal Brain Networks*. J Nucl Med, 2018. **59**(11): p. 1645-1648.
19. Ruppert, M.C., et al., *Network degeneration in Parkinson's disease: multimodal imaging of nigro-striato-cortical dysfunction*. Brain, 2020. **143**(3): p. 944-959.
20. Berg, D., et al., *MDS research criteria for prodromal Parkinson's disease*. Mov Disord, 2015. **30**(12): p. 1600-11.
21. Macleod, A.D., K.S. Taylor, and C.E. Counsell, *Mortality in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis*. Mov Disord, 2014. **29**(13): p. 1615-22.
22. Hely, M.A., et al., *The Sydney multicenter study of Parkinson's disease: the inevitability of dementia at 20 years*. Mov Disord, 2008. **23**(6): p. 837-44.

23. Schrag, A. and J.M. Schott, *Epidemiological, clinical, and genetic characteristics of early-onset parkinsonism*. *Lancet Neurol*, 2006. **5**(4): p. 355-63.
24. Payami, H., et al., *Familial aggregation of Parkinson disease: a comparative study of early-onset and late-onset disease*. *Arch Neurol*, 2002. **59**(5): p. 848-50.
25. Fox, S.H., et al., *International Parkinson and movement disorder society evidence-based medicine review: Update on treatments for the motor symptoms of Parkinson's disease*. *Mov Disord*, 2018. **33**(8): p. 1248-1266.
26. Bond, A.E., et al., *Safety and Efficacy of Focused Ultrasound Thalamotomy for Patients With Medication-Refractory, Tremor-Dominant Parkinson Disease: A Randomized Clinical Trial*. *JAMA Neurol*, 2017. **74**(12): p. 1412-1418.
27. Seppi, K., et al., *Update on treatments for nonmotor symptoms of Parkinson's disease-an evidence-based medicine review*. *Mov Disord*, 2019. **34**(2): p. 180-198.
28. Steele, J.C., J.C. Richardson, and J. Olszewski, *Progressive Supranuclear Palsy. A Heterogeneous Degeneration Involving the Brain Stem, Basal Ganglia and Cerebellum with Vertical Gaze and Pseudobulbar Palsy, Nuchal Dystonia and Dementia*. *Arch Neurol*, 1964. **10**: p. 333-59.
29. Litvan, I., et al., *Natural history of progressive supranuclear palsy (Steele-Richardson-Olszewski syndrome) and clinical predictors of survival: a clinicopathological study*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1996. **60**(6): p. 615-20.
30. Litvan, I., et al., *Accuracy of clinical criteria for the diagnosis of progressive supranuclear palsy (Steele-Richardson-Olszewski syndrome)*. *Neurology*, 1996. **46**(4): p. 922-30.
31. Respondek, G., et al., *Accuracy of the National Institute for Neurological Disorders and Stroke/Society for Progressive Supranuclear Palsy and neuroprotection and natural history in Parkinson plus syndromes criteria for the diagnosis of progressive supranuclear palsy*. *Mov Disord*, 2013. **28**(4): p. 504-9.
32. Respondek, G., et al., *The phenotypic spectrum of progressive supranuclear palsy: a retrospective multicenter study of 100 definite cases*. *Mov Disord*, 2014. **29**(14): p. 1758-66.
33. Coyle-Gilchrist, I.T., et al., *Prevalence, characteristics, and survival of frontotemporal lobar degeneration syndromes*. *Neurology*, 2016. **86**(18): p. 1736-43.
34. Höglinger, G.U., et al., *Clinical diagnosis of progressive supranuclear palsy: The movement disorder society criteria*. *Mov Disord*, 2017. **32**(6): p. 853-864.
35. Nath, U., et al., *The prevalence of progressive supranuclear palsy (Steele-Richardson-Olszewski syndrome) in the UK*. *Brain*, 2001. **124**(Pt 7): p. 1438-49.
36. Litvan, I., et al., *Clinical research criteria for the diagnosis of progressive supranuclear palsy (Steele-Richardson-Olszewski syndrome): report of the NINDS-SPSP international workshop*. *Neurology*, 1996. **47**(1): p. 1-9.
37. Shoeibi, A., N. Olfati, and I. Litvan, *Frontrunner in Translation: Progressive Supranuclear Palsy*. *Front Neurol*, 2019. **10**: p. 1125.
38. Coughlin, D.G., et al., *Progressive Supranuclear Palsy and Corticobasal Degeneration*. *Adv Exp Med Biol*, 2021. **1281**: p. 151-176.
39. Williams, D.R., et al., *Characteristics of two distinct clinical phenotypes in pathologically proven progressive supranuclear palsy: Richardson's syndrome and PSP-parkinsonism*. *Brain*, 2005. **128**(Pt 6): p. 1247-58.
40. Litvan, I., et al., *Environmental and occupational risk factors for progressive supranuclear palsy: Case-control study*. *Mov Disord*, 2016. **31**(5): p. 644-52.
41. Rowe, J.B., N. Holland, and T. Rittman, *Progressive supranuclear palsy: diagnosis and management*. *Pract Neurol*, 2021. **21**(5): p. 376-383.
42. Caparros-Lefebvre, D., et al., *A geographical cluster of progressive supranuclear palsy in northern France*. *Neurology*, 2015. **85**(15): p. 1293-300.
43. Kelley, K.D., et al., *Traumatic Brain Injury and Firearm Use and Risk of Progressive Supranuclear Palsy Among Veterans*. *Front Neurol*, 2018. **9**: p. 474.
44. Park, H.K., S.D. Ilango, and I. Litvan, *Environmental Risk Factors for Progressive Supranuclear Palsy*. *J Mov Disord*, 2021. **14**(2): p. 103-113.

45. Weingarten, M.D., et al., *A protein factor essential for microtubule assembly*. Proc Natl Acad Sci U S A, 1975. **72**(5): p. 1858-62.
46. Butner, K.A. and M.W. Kirschner, *Tau protein binds to microtubules through a flexible array of distributed weak sites*. J Cell Biol, 1991. **115**(3): p. 717-30.
47. Chen, S., et al., *MAPT isoforms: differential transcriptional profiles related to 3R and 4R splice variants*. J Alzheimers Dis, 2010. **22**(4): p. 1313-29.
48. Fitzpatrick, A.W.P., et al., *Cryo-EM structures of tau filaments from Alzheimer's disease*. Nature, 2017. **547**(7662): p. 185-190.
49. Goedert, M., et al., *Cloning and sequencing of the cDNA encoding an isoform of microtubule-associated protein tau containing four tandem repeats: differential expression of tau protein mRNAs in human brain*. EMBO J, 1989. **8**(2): p. 393-9.
50. Kovacs, G.G., *Invited review: Neuropathology of tauopathies: principles and practice*. Neuropathol Appl Neurobiol, 2015. **41**(1): p. 3-23.
51. Chambers, C.B., et al., *Overexpression of four-repeat tau mRNA isoforms in progressive supranuclear palsy but not in Alzheimer's disease*. Ann Neurol, 1999. **46**(3): p. 325-32.
52. Noble, W., et al., *The importance of tau phosphorylation for neurodegenerative diseases*. Front Neurol, 2013. **4**: p. 83.
53. Irwin, D.J., et al., *Acetylated tau, a novel pathological signature in Alzheimer's disease and other tauopathies*. Brain, 2012. **135**(Pt 3): p. 807-18.
54. Min, S.W., et al., *Critical role of acetylation in tau-mediated neurodegeneration and cognitive deficits*. Nat Med, 2015. **21**(10): p. 1154-62.
55. Albers, D.S., et al., *Evidence for oxidative stress in the subthalamic nucleus in progressive supranuclear palsy*. J Neurochem, 1999. **73**(2): p. 881-4.
56. Hauw, J.J., et al., *Preliminary NINDS neuropathologic criteria for Steele-Richardson-Olszewski syndrome (progressive supranuclear palsy)*. Neurology, 1994. **44**(11): p. 2015-9.
57. Litvan, I., et al., *Validity and reliability of the preliminary NINDS neuropathologic criteria for progressive supranuclear palsy and related disorders*. J Neuropathol Exp Neurol, 1996. **55**(1): p. 97-105.
58. Dickson, D.W., *Neuropathologic differentiation of progressive supranuclear palsy and corticobasal degeneration*. J Neurol, 1999. **246 Suppl 2**: p. II6-15.
59. Williams, D.R., et al., *Pathological tau burden and distribution distinguishes progressive supranuclear palsy-parkinsonism from Richardson's syndrome*. Brain, 2007. **130**(6): p. 1566-1576.
60. Dickson, D.W., et al., *Neuropathology of variants of progressive supranuclear palsy*. Curr Opin Neurol, 2010. **23**(4): p. 394-400.
61. Clavaguera, F., et al., *Transmission and spreading of tauopathy in transgenic mouse brain*. Nat Cell Biol, 2009. **11**(7): p. 909-13.
62. Pandya, S., C. Mezas, and A. Raj, *Predictive Model of Spread of Progressive Supranuclear Palsy Using Directional Network Diffusion*. Front Neurol, 2017. **8**: p. 692.
63. Kovacs, G.G., et al., *Distribution patterns of tau pathology in progressive supranuclear palsy*. Acta Neuropathol, 2020. **140**(2): p. 99-119.
64. Messina, D., et al., *Patterns of brain atrophy in Parkinson's disease, progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy*. Parkinsonism Relat Disord, 2011. **17**(3): p. 172-6.
65. Armstrong, M.J., *Progressive Supranuclear Palsy: an Update*. Curr Neurol Neurosci Rep, 2018. **18**(3): p. 12.
66. Shoeibi, A., et al., *Are the International Parkinson disease and Movement Disorder Society progressive supranuclear palsy (IPMDS-PSP) diagnostic criteria accurate enough to differentiate common PSP phenotypes?* Parkinsonism Relat Disord, 2019. **69**: p. 34-39.
67. Albert, M.L., R.G. Feldman, and A.L. Willis, *The 'subcortical dementia' of progressive supranuclear palsy*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1974. **37**(2): p. 121-30.

68. Williams, D.R. and A.J. Lees, *What features improve the accuracy of the clinical diagnosis of progressive supranuclear palsy-parkinsonism (PSP-P)?* Mov Disord, 2010. **25**(3): p. 357-62.
69. Grimm, M.J., et al., *How to apply the movement disorder society criteria for diagnosis of progressive supranuclear palsy.* Movement Disorders, 2019. **34**(8): p. 1228-1232.
70. Ali, F., et al., *Sensitivity and Specificity of Diagnostic Criteria for Progressive Supranuclear Palsy.* Mov Disord, 2019. **34**(8): p. 1144-1153.
71. Martin, W.R.W., et al., *Pathologic correlates of supranuclear gaze palsy with parkinsonism.* Parkinsonism Relat Disord, 2017. **38**: p. 68-71.
72. Stamelou, M. and G. Höglinger, *A Review of Treatment Options for Progressive Supranuclear Palsy.* CNS Drugs, 2016. **30**(7): p. 629-36.
73. Giagkou, N. and M. Stamelou, *Emerging drugs for progressive supranuclear palsy.* Expert Opin Emerg Drugs, 2019. **24**(2): p. 83-92.
74. Dunning, E.E., et al., *Pharmacotherapies for the Treatment of Progressive Supranuclear Palsy: A Narrative Review.* Neurol Ther, 2024. **13**(4): p. 975-1013.
75. Müller, J., et al., *Botulinum toxin treatment in atypical parkinsonian disorders associated with disabling focal dystonia.* J Neurol, 2002. **249**(3): p. 300-4.
76. Scelzo, E., et al., *Pedunculopontine nucleus stimulation in progressive supranuclear palsy: a randomised trial.* J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2017. **88**(7): p. 613-616.
77. Samotus, O., A. Parrent, and M. Jog, *Spinal cord stimulation therapy for gait dysfunction in progressive supranuclear palsy patients.* J Neurol, 2021. **268**(3): p. 989-996.
78. Leclair-Visonneau, L., et al., *Randomized placebo-controlled trial of sodium valproate in progressive supranuclear palsy.* Clin Neurol Neurosurg, 2016. **146**: p. 35-9.
79. Clerici, I., et al., *Rehabilitation in progressive supranuclear palsy: Effectiveness of two multidisciplinary treatments.* PLoS One, 2017. **12**(2): p. e0170927.
80. Coughlin, D.G. and I. Litvan, *Progressive supranuclear palsy: Advances in diagnosis and management.* Parkinsonism Relat Disord, 2020. **73**: p. 105-116.
81. Schoch, K.M., et al., *Increased 4R-Tau Induces Pathological Changes in a Human-Tau Mouse Model.* Neuron, 2016. **90**(5): p. 941-7.
82. Sud, R., E.T. Geller, and G.D. Schellenberg, *Antisense-mediated Exon Skipping Decreases Tau Protein Expression: A Potential Therapy For Tauopathies.* Mol Ther Nucleic Acids, 2014. **3**(7): p. e180.
83. Xu, H., et al., *Tau silencing by siRNA in the P301S mouse model of tauopathy.* Curr Gene Ther, 2014. **14**(5): p. 343-51.
84. Bensimon, G., et al., *Riluzole treatment, survival and diagnostic criteria in Parkinson plus disorders: the NNIPPS study.* Brain, 2009. **132**(Pt 1): p. 156-71.
85. Apetauerova, D., et al., *CoQ10 in progressive supranuclear palsy: A randomized, placebo-controlled, double-blind trial.* Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm, 2016. **3**(5): p. e266.
86. Nuebling, G., et al., *PROSPERA: a randomized, controlled trial evaluating rasagiline in progressive supranuclear palsy.* J Neurol, 2016. **263**(8): p. 1565-74.
87. Dam, T., et al., *Safety and efficacy of anti-tau monoclonal antibody gosuranemab in progressive supranuclear palsy: a phase 2, randomized, placebo-controlled trial.* Nat Med, 2021. **27**(8): p. 1451-1457.
88. Levin, J., et al., *The Differential Diagnosis and Treatment of Atypical Parkinsonism.* Dtsch Arztebl Int, 2016. **113**(5): p. 61-9.
89. Kammermeier, S., et al., *Postural Stabilization Differences in Idiopathic Parkinson's Disease and Progressive Supranuclear Palsy during Self-Triggered Fast Forward Weight Lifting.* Front Neurol, 2017. **8**: p. 743.
90. Fujioka, S., et al., *Tremor in progressive supranuclear palsy.* Parkinsonism Relat Disord, 2016. **27**: p. 93-7.
91. Höglinger, G.U., et al., *Differentiation of atypical Parkinson syndromes.* J Neural Transm (Vienna), 2017. **124**(8): p. 997-1004.
92. Boeve, B.F., et al., *Association of REM sleep behavior disorder and neurodegenerative disease may reflect an underlying synucleinopathy.* Mov Disord, 2001. **16**(4): p. 622-30.

93. Pinkhardt, E.H., et al., *Differential diagnostic value of eye movement recording in PSP-parkinsonism, Richardson's syndrome, and idiopathic Parkinson's disease*. J Neurol, 2008. **255**(12): p. 1916-25.
94. Marx, S., et al., *Validation of mobile eye-tracking as novel and efficient means for differentiating progressive supranuclear palsy from Parkinson's disease*. Front Behav Neurosci, 2012. **6**: p. 88.
95. Habibi, M., et al., *Eye tracking identifies biomarkers in alpha-synucleinopathies versus progressive supranuclear palsy*. J Neurol, 2022. **269**(9): p. 4920-4938.
96. Schirinzi, T., et al., *Clinical value of CSF amyloid-beta-42 and tau proteins in Progressive Supranuclear Palsy*. J Neural Transm (Vienna), 2018. **125**(9): p. 1373-1379.
97. Marques, T.M., et al., *Serum NFL discriminates Parkinson disease from atypical parkinsonisms*. Neurology, 2019. **92**(13): p. e1479-e1486.
98. Saijo, E., et al., *4-Repeat tau seeds and templating subtypes as brain and CSF biomarkers of frontotemporal lobar degeneration*. Acta Neuropathol, 2020. **139**(1): p. 63-77.
99. Oba, H., et al., *New and reliable MRI diagnosis for progressive supranuclear palsy*. Neurology, 2005. **64**(12): p. 2050-5.
100. Zanigni, S., et al., *Accuracy of MR markers for differentiating Progressive Supranuclear Palsy from Parkinson's disease*. Neuroimage Clin, 2016. **11**: p. 736-742.
101. Massey, L.A., et al., *Conventional magnetic resonance imaging in confirmed progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy*. Mov Disord, 2012. **27**(14): p. 1754-62.
102. Kato, N., K. Arai, and T. Hattori, *Study of the rostral midbrain atrophy in progressive supranuclear palsy*. J Neurol Sci, 2003. **210**(1-2): p. 57-60.
103. Gröschel, K., et al., *Penguins and hummingbirds: midbrain atrophy in progressive supranuclear palsy*. Neurology, 2006. **66**(6): p. 949-50.
104. Freepik. „Flaches Design-Tier-Silhouette-Set“ [Online]. Available: de.freepik.com/vektoren-kostenlos/flaches-design-tier-silhouette-set_29628764.htm [Accessed 25.06.2025].
105. Whitwell, J.L., et al., *Midbrain atrophy is not a biomarker of progressive supranuclear palsy pathology*. Eur J Neurol, 2013. **20**(10): p. 1417-22.
106. Whitwell, J.L., et al., *Radiological biomarkers for diagnosis in PSP: Where are we and where do we need to be?* Mov Disord, 2017. **32**(7): p. 955-971.
107. Cosottini, M., et al., *Assessment of midbrain atrophy in patients with progressive supranuclear palsy with routine magnetic resonance imaging*. Acta Neurol Scand, 2007. **116**(1): p. 37-42.
108. Massey, L.A., et al., *The midbrain to pons ratio: a simple and specific MRI sign of progressive supranuclear palsy*. Neurology, 2013. **80**(20): p. 1856-61.
109. Möller, L., et al., *Manual MRI morphometry in Parkinsonian syndromes*. Mov Disord, 2017. **32**(5): p. 778-782.
110. Quattrone, A., et al., *MR imaging index for differentiation of progressive supranuclear palsy from Parkinson disease and the Parkinson variant of multiple system atrophy*. Radiology, 2008. **246**(1): p. 214-21.
111. Quattrone, A., et al., *A new MR imaging index for differentiation of progressive supranuclear palsy-parkinsonism from Parkinson's disease*. Parkinsonism Relat Disord, 2018. **54**: p. 3-8.
112. Owens, E., et al., *Highly specific radiographic marker predates clinical diagnosis in progressive supranuclear palsy*. Parkinsonism Relat Disord, 2016. **28**: p. 107-11.
113. Morelli, M., et al., *MRI measurements predict PSP in unclassifiable parkinsonisms: a cohort study*. Neurology, 2011. **77**(11): p. 1042-7.
114. Quattrone, A., et al., *Refining initial diagnosis of Parkinson's disease after follow-up: A 4-year prospective clinical and magnetic resonance imaging study*. Mov Disord, 2019. **34**(4): p. 487-495.
115. Kannenberg, S., et al., *Investigating the 1-year decline in midbrain-to-pons ratio in the differential diagnosis of PSP and IPD*. J Neurol, 2021. **268**(4): p. 1526-1532.

116. Hwang, M., et al., *Differential Progression of Midbrain Atrophy in Parkinsonism: Longitudinal MRI Study*. Neurodegener Dis, 2017. **17**(1): p. 31-37.
117. Wen, Y., et al., *Clinical features of progressive supranuclear palsy*. Front Aging Neurosci, 2023. **15**: p. 1229491.
118. Tosun, D., et al., *3-D analysis of cortical morphometry in differential diagnosis of Parkinson's plus syndromes: mapping frontal lobe cortical atrophy in progressive supranuclear palsy patients*. Med Image Comput Comput Assist Interv, 2007. **10**(Pt 2): p. 891-9.
119. Paviour, D.C., et al., *Regional brain volumes distinguish PSP, MSA-P, and PD: MRI-based clinico-radiological correlations*. Mov Disord, 2006. **21**(7): p. 989-96.
120. Illan-Gala, I., et al., *Diagnostic Accuracy of Magnetic Resonance Imaging Measures of Brain Atrophy Across the Spectrum of Progressive Supranuclear Palsy and Corticobasal Degeneration*. JAMA Netw Open, 2022. **5**(4): p. e229588.
121. Quattrone, A., et al., *Differentiating between common PSP phenotypes using structural MRI: a machine learning study*. J Neurol, 2023. **270**(11): p. 5502-5515.
122. Iglesias, J.E., et al., *Bayesian segmentation of brainstem structures in MRI*. Neuroimage, 2015. **113**: p. 184-95.
123. Marquand, A.F., et al., *Automated, high accuracy classification of Parkinsonian disorders: a pattern recognition approach*. PLoS One, 2013. **8**(7): p. e69237.
124. Scherfler, C., et al., *Diagnostic potential of automated subcortical volume segmentation in atypical parkinsonism*. Neurology, 2016. **86**(13): p. 1242-9.
125. Albrecht, F., et al., *Atrophy in midbrain & cerebral/cerebellar pedunculi is characteristic for progressive supranuclear palsy - A double-validation whole-brain meta-analysis*. Neuroimage Clin, 2019. **22**: p. 101722.
126. Nigro, S., et al., *Magnetic Resonance Parkinsonism Index: diagnostic accuracy of a fully automated algorithm in comparison with the manual measurement in a large Italian multicentre study in patients with progressive supranuclear palsy*. Eur Radiol, 2017. **27**(6): p. 2665-2675.
127. Quattrone, A., et al., *Development and Validation of Automated Magnetic Resonance Parkinsonism Index 2.0 to Distinguish Progressive Supranuclear Palsy-Parkinsonism From Parkinson's Disease*. Mov Disord, 2022. **37**(6): p. 1272-1281.
128. Nigro, S., et al., *Automated MRI Classification in Progressive Supranuclear Palsy: A Large International Cohort Study*. Mov Disord, 2020. **35**(6): p. 976-983.
129. Dale, A.M., B. Fischl, and M.I. Sereno, *Cortical surface-based analysis. I. Segmentation and surface reconstruction*. Neuroimage, 1999. **9**(2): p. 179-94.
130. Bischoff-Grethe, A., et al., *A technique for the deidentification of structural brain MR images*. Hum Brain Mapp, 2007. **28**(9): p. 892-903.
131. Fedorov, A., et al., *3D Slicer as an image computing platform for the Quantitative Imaging Network*. Magn Reson Imaging, 2012. **30**(9): p. 1323-41.
132. Cooperrider, J., B. Bluett, and S.E. Jones, *Methods and utility of quantitative brainstem measurements in progressive supranuclear palsy versus Parkinson's disease in a routine clinical setting*. Clin Park Relat Disord, 2020. **3**: p. 100033.
133. Quattrone, A., et al., *Magnetic Resonance Planimetry in the Differential Diagnosis between Parkinson's Disease and Progressive Supranuclear Palsy*. Brain Sci, 2022. **12**(7).
134. McGraw, K.O. and S.P. Wong, *Forming inferences about some intraclass correlation coefficients*. Psychological Methods, 1996. **1**(1): p. 30-46.
135. Koo, T.K. and M.Y. Li, *A Guideline of Selecting and Reporting Intraclass Correlation Coefficients for Reliability Research*. J Chiropr Med, 2016. **15**(2): p. 155-63.
136. Simundic, A.M., *Measures of Diagnostic Accuracy: Basic Definitions*. EJIACC, 2009. **19**(4): p. 203-11.
137. Krishnan, S., et al., *Quantitative susceptibility mapping from basal ganglia and related structures: correlation with disease severity in progressive supranuclear palsy*. Acta Neurol Belg, 2024. **124**(1): p. 151-160.

138. Wang, J., et al., *Common and unique dysconnectivity profiles of dorsal and median raphe in Parkinson's disease*. Hum Brain Mapp, 2023. **44**(3): p. 1070-1078.
139. Jabbari, E., et al., *Diagnosis Across the Spectrum of Progressive Supranuclear Palsy and Corticobasal Syndrome*. JAMA Neurol, 2020. **77**(3): p. 377-387.
140. Schünke M, S.E., Schumacher U, *9.3 Kleinhirnstiele und -bahnen*, in *PROMETHEUS Kopf, Hals und Neuroanatomie*. 2022, Thieme: Stuttgart. p. 370-371.
141. Paviour, D.C., et al., *Quantitative MRI measurement of superior cerebellar peduncle in progressive supranuclear palsy*. Neurology, 2005. **64**(4): p. 675-9.
142. Sako, W., et al., *Usefulness of the superior cerebellar peduncle for differential diagnosis of progressive supranuclear palsy: A meta-analysis*. J Neurol Sci, 2017. **378**: p. 153-157.
143. Whitwell, J.L., et al., *Clinical correlates of white matter tract degeneration in progressive supranuclear palsy*. Arch Neurol, 2011. **68**(6): p. 753-60.
144. Ananthasayanam, J.R., et al., *Precision Imaging in Neurodegeneration: The Superiority of Diffusion Tensor Imaging Over Conventional MRI in Differentiating Parkinson's Disease From Atypical Parkinsonian Syndromes*. Cureus, 2024. **16**(9): p. e68933.
145. Kataoka, H., et al., *Increased Signal in the Superior Cerebellar Peduncle of Patients with Progressive Supranuclear Palsy*. J Mov Disord, 2019. **12**(3): p. 166-171.
146. Quattrone, A., et al., *A New MRI Measure to Early Differentiate Progressive Supranuclear Palsy From De Novo Parkinson's Disease in Clinical Practice: An International Study*. Mov Disord, 2021. **36**(3): p. 681-689.
147. Kim, Y.H., H.I. Ma, and Y.J. Kim, *Utility of the Midbrain Tegmentum Diameter in the Differential Diagnosis of Progressive Supranuclear Palsy from Idiopathic Parkinson's Disease*. J Clin Neurol, 2015. **11**(3): p. 268-74.
148. Hussl, A., et al., *Diagnostic accuracy of the magnetic resonance Parkinsonism index and the midbrain-to-pontine area ratio to differentiate progressive supranuclear palsy from Parkinson's disease and the Parkinson variant of multiple system atrophy*. Mov Disord, 2010. **25**(14): p. 2444-9.
149. Kim, S., et al., *Diagnostic Performance of the Magnetic Resonance Parkinsonism Index in Differentiating Progressive Supranuclear Palsy from Parkinson's Disease: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis*. Diagnostics (Basel), 2021. **12**(1).
150. Mostile, G., et al., *Magnetic resonance parkinsonism index in progressive supranuclear palsy and vascular parkinsonism*. Neurol Sci, 2016. **37**(4): p. 591-5.
151. Morelli, M., et al., *Effect of aging on magnetic resonance measures differentiating progressive supranuclear palsy from Parkinson's disease*. Mov Disord, 2014. **29**(4): p. 488-95.
152. Zhang, K., et al., *Diagnostic validity of magnetic resonance parkinsonism index in differentiating patients with progressive supranuclear palsy from patients with Parkinson's disease*. Parkinsonism Relat Disord, 2019. **66**: p. 176-181.
153. Nigro, S., et al., *Magnetic Resonance Parkinsonism Index and midbrain to pons ratio: Which index better distinguishes Progressive Supranuclear Palsy patients with a low degree of diagnostic certainty from patients with Parkinson Disease?* Parkinsonism Relat Disord, 2017. **41**: p. 31-36.
154. Longoni, G., et al., *MRI measurements of brainstem structures in patients with Richardson's syndrome, progressive supranuclear palsy-parkinsonism, and Parkinson's disease*. Mov Disord, 2011. **26**(2): p. 247-55.
155. Janarthanan, V., et al., *Accuracy of Magnetic Resonance Parkinsonism Index in Differentiating Progressive Supranuclear Palsy from Parkinson's Disease among South Indian Population: A Retrospective Case Control Study*. Indian J Radiol Imaging, 2021. **31**(3): p. 596-600.
156. Sjöström, H., et al., *Automated brainstem volumetry can aid in the diagnostics of parkinsonian disorders*. Parkinsonism Relat Disord, 2020. **79**: p. 18-25.
157. Heim, B., et al., *Diagnostic accuracy of MR planimetry in clinically unclassifiable parkinsonism*. Parkinsonism Relat Disord, 2021. **82**: p. 87-91.

158. Grijalva, R.M., et al., *Brainstem Biomarkers of Clinical Variant and Pathology in Progressive Supranuclear Palsy*. *Mov Disord*, 2022. **37**(4): p. 702-712.
159. Picillo, M., et al., *Midbrain MRI assessments in progressive supranuclear palsy subtypes*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2020. **91**(1): p. 98-103.
160. Scotton, W.J., et al., *A data-driven model of brain volume changes in progressive supranuclear palsy*. *Brain Commun*, 2022. **4**(3): p. fcac098.
161. Tsuboi, Y., et al., *Atrophy of superior cerebellar peduncle in progressive supranuclear palsy*. *Neurology*, 2003. **60**(11): p. 1766-1769.
162. Paviour, D.C., et al., *Longitudinal MRI in progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy: rates and regions of atrophy*. *Brain*, 2006. **129**(Pt 4): p. 1040-9.
163. Mena, A.M. and A.P. Strafella, *Imaging pathological tau in atypical parkinsonisms: A review*. *Clin Park Relat Disord*, 2022. **7**: p. 100155.
164. Whitwell, J.L., *Clinical and neuroimaging features of the progressive supranuclear palsy-corticobasal degeneration continuum*. *Curr Opin Neurol*, 2023. **36**(4): p. 283-290.
165. Quattrone, A., et al., *MR parkinsonism index predicts vertical supranuclear gaze palsy in patients with PSP-parkinsonism*. *Neurology*, 2016. **87**(12): p. 1266-73.

6 Anhang

		Teststatistik	Signifikanz
Alter	PK	$W = 0,964$	$p = 0,528$
	PSP	$W = 0,942$	$p = 0,183$
Krankheitsdauer	PK	$W = 0,850$	$p = 0,002$
	PSP	$W = 0,842$	$p = 0,002$
<i>Midbrain Area</i>	PK	$W = 0,935$	$p = 0,126$
	PSP	$W = 0,884$	$p = 0,010$
<i>Pons Area</i>	PK	$W = 0,949$	$p = 0,263$
	PSP	$W = 0,937$	$p = 0,140$
Oberer Kleinhirnstiel	PK	$W = 0,986$	$p = 0,975$
	PSP	$W = 0,957$	$p = 0,378$
Mittlerer Kleinhirnstiel	PK	$W = 0,951$	$p = 0,284$
	PSP	$W = 0,976$	$p = 0,813$
Dritter Ventrikel	PK	$W = 0,828$	$p = 0,001$
	PSP	$W = 0,929$	$p = 0,092$
Frontalhörner	PK	$W = 0,813$	$p = 0,000$
	PSP	$W = 0,975$	$p = 0,799$
<i>Pons to Midbrain Area Ratio</i>	PK	$W = 0,864$	$p = 0,004$
	PSP	$W = 0,988$	$p = 0,990$
<i>Pons to Midbrain Area Ratio 2.0</i>	PK	$W = 0,792$	$p = 0,000$
	PSP	$W = 0,960$	$p = 0,448$
MCP/SCP	PK	$W = 0,941$	$p = 0,171$
	PSP	$W = 0,980$	$p = 0,894$
3V/FH	PK	$W = 0,864$	$p = 0,004$
	PSP	$W = 0,912$	$p = 0,040$
MRPI	PK	$W = 0,958$	$p = 0,407$
	PSP	$W = 0,924$	$p = 0,073$
MRPI 2.0	PK	$W = 0,843$	$p = 0,002$
	PSP	$W = 0,954$	$p = 0,329$

Anhang 1: **Normalverteilungs-Tests erhobener Daten nach Shapiro-Wilk.** Signifikante und damit in der Stichprobe nicht normalverteilte Kategorien sind fett hervorgehoben. 3V/FH = Verhältnis der Weite des dritten Ventrikels zur transversalen Ausdehnung der Vorderhörner der Seitenventrikel, MCP/SCP = Verhältnis des Durchmessers des mittleren zum Durchmesser des oberen Kleinhirnstiels, MRPI = *magnetic resonance parkinsonism index*, PK = Parkinson-Krankheit, PSP = Progressive supranukleäre Blickparese

		Korrelationsko- effizient	Signifikanz
<i>Midbrain Area</i>	PK	$r = -0,400^a$	p = 0,053
	PSP	$\rho = -0,079^b$	p = 0,714
<i>Pons Area</i>	PK	$r = -0,294^a$	p = 0,163
	PSP	$r = 0,154^a$	p = 0,473
Oberer Kleinhirnstiel	PK	$r = -0,317^a$	p = 0,131
	PSP	$r = 0,309^a$	p = 0,142
Mittlerer Kleinhirnstiel	PK	$r = -0,238^a$	p = 0,263
	PSP	$r = 0,377^a$	p = 0,069
Dritter Ventrikel	PK	$\rho = 0,143^b$	p = 0,505
	PSP	$r = 0,180^a$	p = 0,399
Frontalhörner	PK	$\rho = -0,148^b$	p = 0,490
	PSP	$r = 0,031^a$	p = 0,885
<i>Pons to Midbrain Area Ratio</i>	PK	$\rho = 0,287^b$	p = 0,174
	PSP	$r = 0,214^a$	p = 0,315
<i>Pons to Midbrain Area Ratio 2.0</i>	PK	$\rho = 0,380^b$	p = 0,067
	PSP	$r = 0,258^a$	p = 0,223
MCP/SCP	PK	$r = 0,002^a$	p = 0,992
	PSP	$r = 0,133^a$	p = 0,536
3V/FH	PK	$\rho = 0,375^b$	p = 0,071
	PSP	$\rho = 0,155^b$	p = 0,469
MRPI	PK	$r = 0,167^a$	p = 0,436
	PSP	$r = 0,173^a$	p = 0,419
MRPI 2.0	PK	$\rho = 0,395^b$	p = 0,056
	PSP	$r = 0,209^a$	p = 0,327

Anhang 2: **Korrelation einzelner Charakteristika und Biomarker innerhalb der einzelnen Kohorten mit dem Alter.** 3V/FH = Verhältnis der Weite des dritten Ventrikels zur transversalen Ausdehnung der Vorderhörner der Seitenventrikel, MCP/SCP = Verhältnis des Durchmessers des mittleren zum Durchmesser des oberen Kleinhirnstiels, MRPI = *magnetic resonance parkinsonism index*, PK = Parkinson-Krankheit, PSP = Progressive supranukleäre Blickparese

^a Pearson-Korrelationskoeffizient r

^b Spearman-Korrelationskoeffizient ρ

		Korrelationsko- effizient	Signifikanz
<i>Midbrain Area</i>	PK	$\rho = -0,161$	p = 0,452
	PSP	$\rho = -0,119$	p = 0,580
<i>Pons Area</i>	PK	$\rho = -0,104$	p = 0,630
	PSP	$\rho = -0,042$	p = 0,845
Oberer Kleinhirnstiel	PK	$\rho = 0,016$	p = 0,941
	PSP	$\rho = -0,315$	p = 0,134
Mittlerer Kleinhirnstiel	PK	$\rho = -0,082$	p = 0,703
	PSP	$\rho = -0,037$	p = 0,862
Dritter Ventrikel	PK	$\rho = -0,052$	p = 0,809
	PSP	$\rho = 0,021$	p = 0,921
Frontalhörner	PK	$\rho = -0,135$	p = 0,529
	PSP	$\rho = 0,213$	p = 0,318
<i>Pons to Midbrain Area Ratio</i>	PK	$\rho = 0,024$	p = 0,912
	PSP	$\rho = 0,074$	p = 0,732
<i>Pons to Midbrain Area Ratio 2.0</i>	PK	$\rho = 0,095$	p = 0,659
	PSP	$\rho = -0,017$	p = 0,937
MCP/SCP	PK	$\rho = -0,301$	p = 0,152
	PSP	$\rho = 0,058$	p = 0,790
3V/FH	PK	$\rho = 0,094$	p = 0,661
	PSP	$\rho = -0,103$	p = 0,633
MRPI	PK	$\rho = -0,133$	p = 0,535
	PSP	$\rho = 0,134$	p = 0,532
MRPI 2.0	PK	$\rho = 0,029$	p = 0,892
	PSP	$\rho = 0,029$	p = 0,894

Anhang 3: **Korrelation einzelner Charakteristika und Biomarker innerhalb der einzelnen Kohorten mit der Krankheitsdauer nach Spearman.** 3V/FH = Verhältnis der Weite des dritten Ventrikels zur transversalen Ausdehnung der Vorderhörner der Seitenventrikel, MCP/SCP = Verhältnis des Durchmessers des mittleren zum Durchmesser des oberen Kleinhirnstiels, MRPI = *magnetic resonance parkinsonism index*, PK = Parkinson-Krankheit, PSP = Progressive supranukleäre Blickparese