
**Frühe bildmorphologische Veränderungen bei Patienten mit idiopathischer
REM-Schlafverhaltensstörung als Frühform einer Alpha-Synukleopathie**

DISSERTATION

Zur Erlangung des akademischen Grades

doctor medicinae (Dr. med.)

Vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät der

Friedrich-Schiller-Universität Jena

von Stefanie Hartinger

geboren am 05.01.1988 in Apolda

Gutachter:

1. Herr PD Dr. med. Carsten Klingner
2. Herr Prof. Dr. rer. nat. med. habil. Jürgen R. Reichenbach
3. Herr Prof. Dr. med. Christoph Redecker

Tag der öffentlichen Verteidigung: 16.01.2018

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	I
Abkürzungsverzeichnis	IV
1 Zusammenfassung	VI
2 Einleitung.....	1
3 Grundlagen.....	2
3.1 REM-Schlaf und REM-Schlaf-Verhaltensstörung	2
3.1.1 Epidemiologie.....	2
3.1.2 Pathophysiologie	3
3.1.3 Symptomatik	4
3.1.4 Diagnostik	4
3.1.5 Differentialdiagnostik	6
3.1.6 Therapie	6
3.2 Aufsteigendes Retikuläres Aktivierendes System (ARAS)	7
3.3 Alpha-Synukleopathien	8
3.3.1 Morbus Parkinson	9
3.3.2 Multisystematrophie	10
3.3.3 Demenz vom Lewy-Body-Typ (DLB)	11
3.4 Pathoanatomisches Modell nach Braak	11
3.5 Magnetresonanztomografie und Diffusions-Tensor-Bildgebung	13
3.5.1 Grundlagen der Magnetresonanztomografie	14
3.5.2 Diffusionsgewichtete Bildgebung (DWI)	16
3.5.3 Diffusionstensorbildgebung (DTI)	17
3.5.4 Apparenter Diffusionskoeffizient (apparent diffusion coefficient; ADC).....	20
3.5.5 Fraktionelle Anisotropie (fractional anisotropy, FA)	21
3.6 Transkranielle Hirnparchenymsonografie zur Beurteilung der Substantia nigra und des III. Ventrikels beim Morbus Parkinson.....	23

3.7	Ziele der Arbeit.....	25
4	Methodik.....	27
4.1	Studienpopulation und Studiendesign	27
4.1.1	Primärer Zielpunkt.....	27
4.1.2	Sekundäre Zielpunkte	28
4.1.3	Ein- und Ausschlusskriterien	28
4.1.4	Studienablauf	28
4.2	Zerebrale Magnetresonanztomografie im Rahmen der Studie	30
4.2.1	Messprotokoll	31
4.2.2	Datenverarbeitung.....	31
4.3	Auswertung und Statistik.....	37
5	Ergebnisse	38
5.1	Klinische Daten	38
5.2	FA Veränderungen der untersuchten Regionen	38
5.3	ADC Veränderungen der untersuchten Regionen	39
5.4	Veränderungen der Echogenität der Substantia nigra.....	41
6	Diskussion	43
6.1	Veränderungen der Diffusionsparameter FA und ADC	43
6.2	Veränderungen in der Echogenität der Substantia nigra und der Weite des III. Ventrikels.....	46
7	Schlussfolgerungen	49
	Literaturverzeichnis.....	51
	Abbildungsverzeichnis	56
	Tabellenverzeichnis	59
	Formelverzeichnis.....	60
	Anhang	61

Inhaltsverzeichnis

Lebenslauf	61
Danksagung.....	62
Ehrenwörtliche Erklärung.....	63

Abkürzungsverzeichnis

AASM	American Academy of Sleep Medicine
Abb.	Abbildung
ADC	Apparent Diffusion Coefficient
ARAS	Aufsteigendes Retikuläres Aktivierendes System
DaTSCAN	Dopamintransporter-Szintigraphie
DICOM	Digital Imaging and Communications in Medicine
DTI	Diffusion Tensor Imaging
DWI	Diffusion Weighted Imaging
EEG	Elektroenzephalogramm
EOG	Elektrookulographie
EMG	Elektromyographie
FA	Fraktionelle Anisotropie
IBZM	[¹²³ I](S)-2-hydroxy-3-iodo-6-methoxy-(1-ethyl-2-pyrrolidinylmethyl) benzamide
IPT	((N)-(3-iodopropene-2-yl)-2beta-carbomethoxy-3beta-(4-chlorophenyl) tropane
MMST	Mini Mental Status Test
MPRAGE	Magnetization-Prepared Rapid Gradient-Echo
MR	Magnetresonanz
MRT	Magnetresonanztomographie
NBIA	Neurodegeneration with Brain Iron Accumulation
PSG	Polysomnografie
RBD	REM-Sleep Behaviour Disorder
REM	Rapid Eye Movement
ROI	Region of Interest

SCOPA-AUT	Scales for Outcomes in Parkinson's disease Autonomic
SDI-Score	Summe von Schwellen-, Diskriminations- und Identifikationswert
SPECT	Single-Photonen-Emissions-Computertomografie
T	Tesla
TE	Echozeit
TR	Repetitionszeit
UPDRS	Unified Parkinson Disease Rating Scale

1 Zusammenfassung

Einleitung und Fragestellung

Die idiopathische REM-Schlafverhaltensstörung ist eine seltene Schlafstörung, die einen Risikofaktor für die Entwicklung einer Alphasynukleopathie, insbesondere den Morbus Parkinson, darstellt. Entsprechend dem Braakschen Modell (Braak et al., 2003b) kann die REM-Schlafverhaltensstörung somit als eine „prämotorische“ Erkrankungsstufe bei der Entwicklung eines Morbus Parkinson angesehen werden. Die zerebrale Magnetresonanztomografie wird derzeit standardmäßig einzig zum Ausschluss organischer Veränderungen in der Diagnostik von REM-Schlafverhaltensstörung und neurodegenerativen Erkrankungen eingesetzt.

Ziel dieser Arbeit war es, bei Patienten mit REM-Schlafverhaltensstörung mittels DTI im 3T-MRT mikrostrukturelle Veränderungen im Hirnstamm an einem größeren Patientenkollektiv zu untersuchen. Ergänzend wurde nach Veränderungen der Fläche der Substantia nigra und der Weite des III.Ventrikels gesucht.

Material und Methoden

In unserer Studie haben wir unter anderem 19 Patienten mit idiopathischer REM-Schlafverhaltensstörung und 18 gesunde Kontrollprobanden mittels 3T-MRT inklusive DTI untersucht. Dabei wurden Fraktionelle Anisotropie und ADC im für die REM-Schlafregulation essentiellen Areal pontines Tegmentum untersucht. Hier wird die Lokalisation des ARAS angenommen. Zudem wurden als weitere Areale das mesencephale Tegmentum und als Kontrollareale die pontine Pyramidenbahn beidseits und ein „Zwischenareal“ dorsal der Pyramidenbahn sowie ventral des pontinen Tegmentums gemessen.

Die Hirnparenchymsonografie wurde mittels eines 2,5MHz-Schallkopfes durchgeführt. Beurteilt wurden die Fläche der Substantia nigra und die Weite des III. Ventrikels bei Patienten mit REM-Schlafverhaltensstörung im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden.

Ergebnisse und Diskussion

In unseren Untersuchungen ergaben sich signifikante Unterschiede in der Fraktionelle Anisotropie und dem ADC zwischen Patienten und Kontrollprobanden im Bereich des pontinen Tegmentum. In Anlehnung an die Braaksche Theorie sehen wir diese Veränderungen als mikrostrukturelles Korrelat im Rahmen der aufsteigenden pathologischen Veränderungen. Die gefundenen Ergebnisse deuten auf einen Zusammenhang mit der zunehmenden Ablagerung von Alpha-Synuklein in den Neuronen, da diese mit einer Verschiebung im intra- und extrazellulären Wasserhaushalt einhergeht. Zudem zeigte sich im transkraniellen Ultraschall die Substantia nigra bei Patienten mit REM-Schlafverhaltensstörung signifikant häufiger hyperechogen und vergrößert ($>0,2 \text{ cm}^2$). Weiterhin fand sich auch der III. Ventrikel vergrößert. Dies sind typische Veränderungen des Morbus Parkinson und untermauern somit den engen Zusammenhang zwischen beiden Erkrankungen.

Schlussfolgerungen

Unsere Untersuchungen bestätigen, dass sich im Rahmen aufsteigender pathologischer Veränderungen bei Patienten mit REM-Schlafverhaltensstörung mikrostrukturelle Veränderungen im pontinen Tegmentum zeigen und sich morphologische Veränderungen in der Hirnparenchymsonografie, die typischerweise beim Morbus Parkinson auftreten, bereits in diesem „prämotorischen“ Erkrankungsstadium nachweisen lassen.

In Zukunft sind vor allem prospektive longitudinale Kohortenstudien notwendig, in denen über einen langen Zeitraum untersucht wird, welche der Patienten mit REM-Schlafverhaltensstörung eine Alphasynukleopathie entwickeln und ob die frühen bildmorphologischen Veränderungen als prädiktiver Parameter geeignet ist. Insbesondere im Hinblick auf eine frühzeitige Diagnosestellung bzw. zur Risikostratifizierung ist dies von großer Bedeutung. Denn diese Patienten würden besonders von einer neuroprotektiven Therapie profitieren.

2 Einleitung

Jeder Mensch verbringt etwa ein Drittel seines Lebens mit Schlafen. Dem Schlaf wird eine Vielzahl essentieller physiologischer Funktionen zugeschrieben. Doch was, wenn der Prozess des Schlafens gestört ist? Schlafstörungen sind ein weit verbreitetes Krankheitsbild in unserer Gesellschaft. Sie sind mit einer Vielzahl an psychischen und physischen Erkrankungen verbunden und verursachen einen hohen volkswirtschaftlichen und gesundheitsökonomischen Schaden (Schlack et al., 2013).

Eine eher seltene Schlafstörung - die REM-Schlaf-Verhaltensstörung, englisch REM-sleep behaviour disorder, kurz RBD - wird in dieser Arbeit genauer untersucht. Das besondere Augenmerk wird hierbei auf die Rolle der REM-Schlaf-Verhaltensstörung als Prädiktor für die Entwicklung sogenannter Alpha-Synukleopathien gelegt werden, welche mit dem Morbus Parkinson, der Lewy-Body-Demenz und der Multisystematrophie drei wichtige neurologische Krankheitsbilder umfassen.

In bisher veröffentlichten Arbeiten zum Thema konnte gezeigt werden, dass Patienten mit einer REM-Schlafverhaltensstörung im weiteren Verlauf gehäuft eine neurodegenerative Erkrankung entwickeln (Iranzo et al., 2006). Es ließen sich jedoch weder in prospektiven noch retrospektiven Untersuchungen Faktoren finden, die eine Vorhersage dieser Entwicklung ermöglicht hätten. Ein wesentlicher Mangel aller bisherigen Arbeiten besteht jedoch in der Tatsache, dass keine ausführlicheren Baseline-Untersuchungen erfolgt waren.

Weiterhin fanden verschiedene Schlafstudien, dass bei bis zu 47% der Patienten mit einem Morbus Parkinson, die Schlafstörungen angaben, eine REM-Schlafverhaltensstörung nachweisbar war (Avidan, 2009).

Insbesondere stellt sich nun die Frage, inwieweit bildmorphologische Parameter gefunden werden können, die eine (zuverlässige) Vorhersage über die Entwicklung einer neurodegenerativen Erkrankung bei Patienten mit REM-Schlafverhaltensstörung erlauben. Zumal durch die Untersuchung mittels MRT eine nichtinvasive Methodik zur Frühdiagnostik etabliert werden könnte, welche flächendeckend vorhanden ist. Eine frühzeitige Diagnosestellung wäre damit möglich und im Hinblick auf aktuell bereits vorhandene Ansätze zur neuroprotektiven Therapie von großer Bedeutung.

3 Grundlagen

3.1 REM-Schlaf und REM-Schlaf-Verhaltensstörung

Der REM-Schlaf ist ein charakteristischer Bestandteil des menschlichen Schlafes. Kennzeichnend – und namensgebend – sind die typischerweise in dieser Phase auftretenden schnellen Augenbewegungen, engl. rapid eye movement (kurz REM). Während dieser Phase findet ein Großteil des Träumens statt. Bei Erwachsenen nimmt diese Phase etwa ein Viertel der Gesamtschlafdauer ein (im Wechsel mit den übrigen Schlafphasen etwa vier bis sechs Mal pro Nacht) und tritt etwa ein bis zwei Stunden nach dem Einschlafen auf. Charakteristisch sind neben den schnellen Augenbewegungen auch ein schlaffer Muskeltonus sowie Veränderungen von Herzfrequenz und Blutdruck (autonomes Nervensystem).

Die REM-Schlafverhaltensstörung ist eine Parasomnie, welche unwillkürliche und abnormale motorische oder subjektive Phänomene umfasst, die während des Einschlafens oder während des Aufwachens bzw. Wechsels der Schlafphasen auftreten. Diese Störungen können sich in unterschiedlicher Form manifestieren: durch abnormale Bewegungen und Emotionen oder autonome Aktivität. Erstmals beschrieben wurde die RBD (engl. REM-sleep-behaviour-disorder) im Jahre 1986 (Schenck et al., 1986).

3.1.1 Epidemiologie

Die Prävalenz der REM-Schlaf-Verhaltensstörung wird auf etwa 0,5% geschätzt. Dabei sind Männer deutlich häufiger betroffen als Frauen, das Verhältnis beträgt etwa 7:1. Dazu ist jedoch zu ergänzen, dass dieser deutliche Unterschied möglicherweise auch auf verschiedene Traum inhalte unter den Geschlechtern zurückzuführen ist. Männer träumen wesentlich häufiger mit aktionsgeladenem Inhalt als Frauen, so tritt vermutlich die Erkrankung auch wesentlich eher – beziehungsweise überhaupt erst - klinisch in Erscheinung (Bjørnarå et al., 2013).

In einer Multizentrischen Studie über Familien von Patienten mit RBD ergaben sich Hinweise auf eine genetische Komponente. Häufig berichteten auch weitere Familienangehörige von einer ähnlichen Symptomatik wie die Patienten (Dauvilliers et al., 2013).

Weiterhin findet sich eine hohe Komorbidität mit verschiedenen neurodegenerativen Erkrankungen, insbesondere aus dem Kreise der alpha-Synukleopathien (siehe Kapitel 3.3). Iranzo et al. zeigte, dass 45% der Patienten (20 von 45 insgesamt) mit einer REM-Schlafverhaltensstörung im Verlauf von etwa 12 Jahren nach Diagnosestellung eine neurodegenerative Erkrankung entwickelten, darunter vor allem Morbus Parkinson und Demenz mit Lewy-Körperchen (Iranzo et al., 2006).

3.1.2 Pathophysiologie

Während des REM-Schlafes weist ein Großteil der quergestreiften Muskulatur einen erniedrigten Muskeltonus auf, da sie einer motorischen Hemmung unterliegt. Diese Hemmung resultiert aus einer pontinen Aktivität, welche Zentren in der Medulla oblongata über den lateralen tegmentoreticulären Fasertrakt ansteuert. Diese Zentren wiederum hyperpolarisieren die spinalen Motoneurone über den ventrolateralen reticulospinalen Trakt, wodurch motorische Entäußerungen gehemmt werden (siehe Abbildung 1).

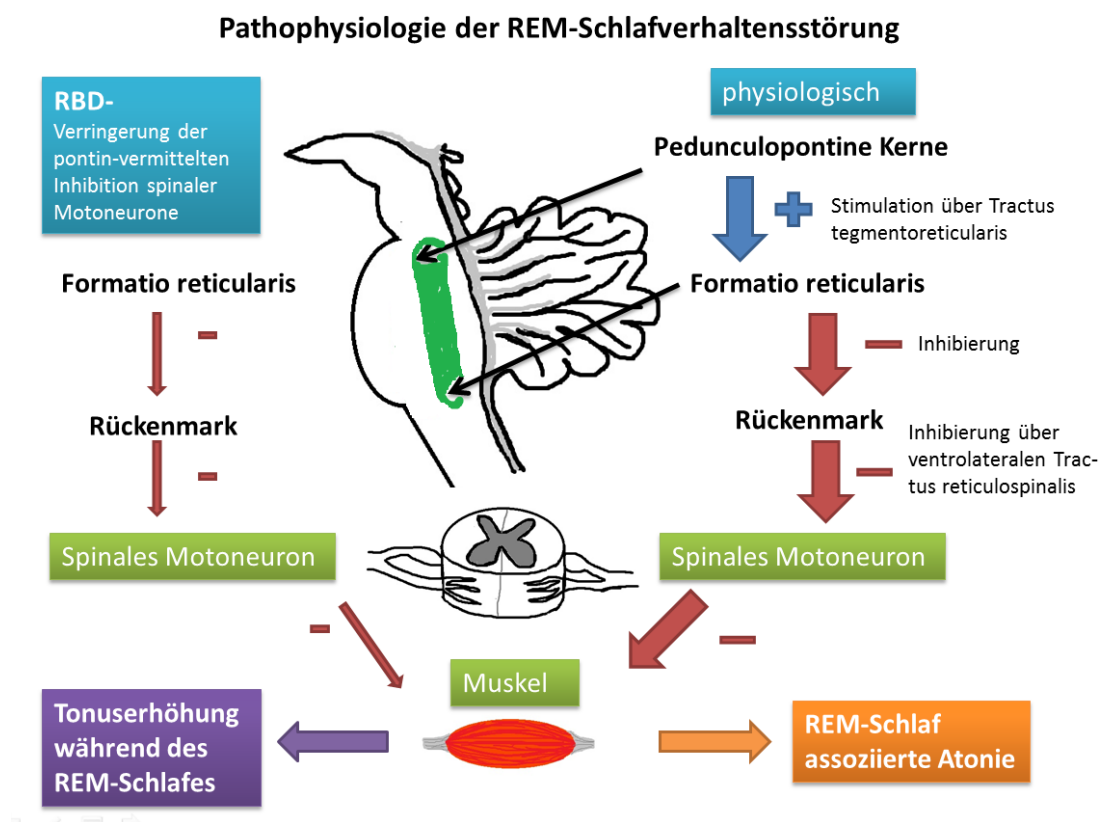


Abbildung 1: Schematische Darstellung der Pathophysiologie der REM-Schlafverhaltensstörung als eine Störung der aktiven Hemmung der spinalen Motoneurone, adaptiert nach (Avidan, 2009)

Bei Patienten mit einer REM-Schlafverhaltensstörung sind diese Mechanismen auf Hirnstammebene gestört, sodass die motorische Hemmung der Motoneuronen unterbleibt. Die genaue Pathophysiologie ist hierbei noch nicht vollständig geklärt. Im Tiermodell ließen sich ähnliche Symptome durch bilaterale pontine Läsionen auslösen, auch die Reduktion striataler präsynaptischer Dopamin-Transporter wird als ursächlich diskutiert (Avidan, 2009).

Eine besonders wichtige Struktur ist hierbei der sublaterodorsale tegmentale Kern und der Locus coeruleus (Boeve et al., 2007). Dieser befindet sich in der dorsalen Brückenhaube des Mesencephalons (dorsales Tegmentum des Pons kaudal der Colliculi inferiores bis zur Einmündung des Aquaeductus cerebri in den vierten Ventrikel) und ist schwarz pigmentiert. Er ist ein Teil der Formatio reticularis und stellt die größte Gruppe an noradrenergen Neuronen im ZNS. Man vermutet eine Funktion bei Aufmerksamkeit und Orientierung.

Trotz unauffälliger Routinebildgebung lassen sich bei Patienten mit RBD mikrostrukturelle Läsionen im Bereich des Hirnstammes mittels Diffusions-Tensor-Bildgebung nachweisen (Scherfler et al., 2011; Unger et al., 2010).

3.1.3 Symptomatik

Die Symptomatik der REM-Schlafverhaltensstörung ist gekennzeichnet durch das aktive Ausagieren von Traumgehalten. Auf der einen Seite können dies verbale Entäußerungen wie Reden, Singen oder Schreien sein, auf der anderen Seite aber auch komplexe motorische Handlungen wie Umhergehen, Schlagen, Treten oder Springen, welche mit den Traumgehalten korrelieren. Häufig bemerken die Patienten selbst diese Handlungen erst durch Verletzungen, die sie sich selbst zufügen oder durch den Partner, der sie darauf aufmerksam macht.

3.1.4 Diagnostik

Die Diagnostik erfolgt zum einen durch das klinische Bild, zum anderen durch apparative Diagnostik wie die Polysomnografie (PSG). Die diagnostischen Kriterien entsprechend der Internationalen Klassifikation der Schlafstörungen (Sateia, 2014) umfassen demnach auch folgendes:

- (1) Auffälligkeiten in der PSG: erhöhter Muskeltonus im EMG während des REM-Schlafes (submental oder an den Extremitäten)

- (2) Auftreten des Traum-Ausagierens in der Vorgeschichte oder Beobachtung dessen während der PSG
- (3) Keine epilepsietypischen Potentiale im EEG während des REM-Schlafes
- (4) Die Störung darf nicht durch eine andere Erkrankung des Schlafes, eine andere neurologische oder psychiatrische Erkrankung erklärbar sein oder durch Medikamenten- oder Drogenintoxikation hervorgerufen sein.

Abbildung 2 zeigt einen Ausschnitt einer Polysomnografie eines Patienten mit einer REM-Schlafverhaltensstörung mit im EMG der Extremitäten erhöhtem Muskeltonus während des REM-Schlafes (farbig markiert).

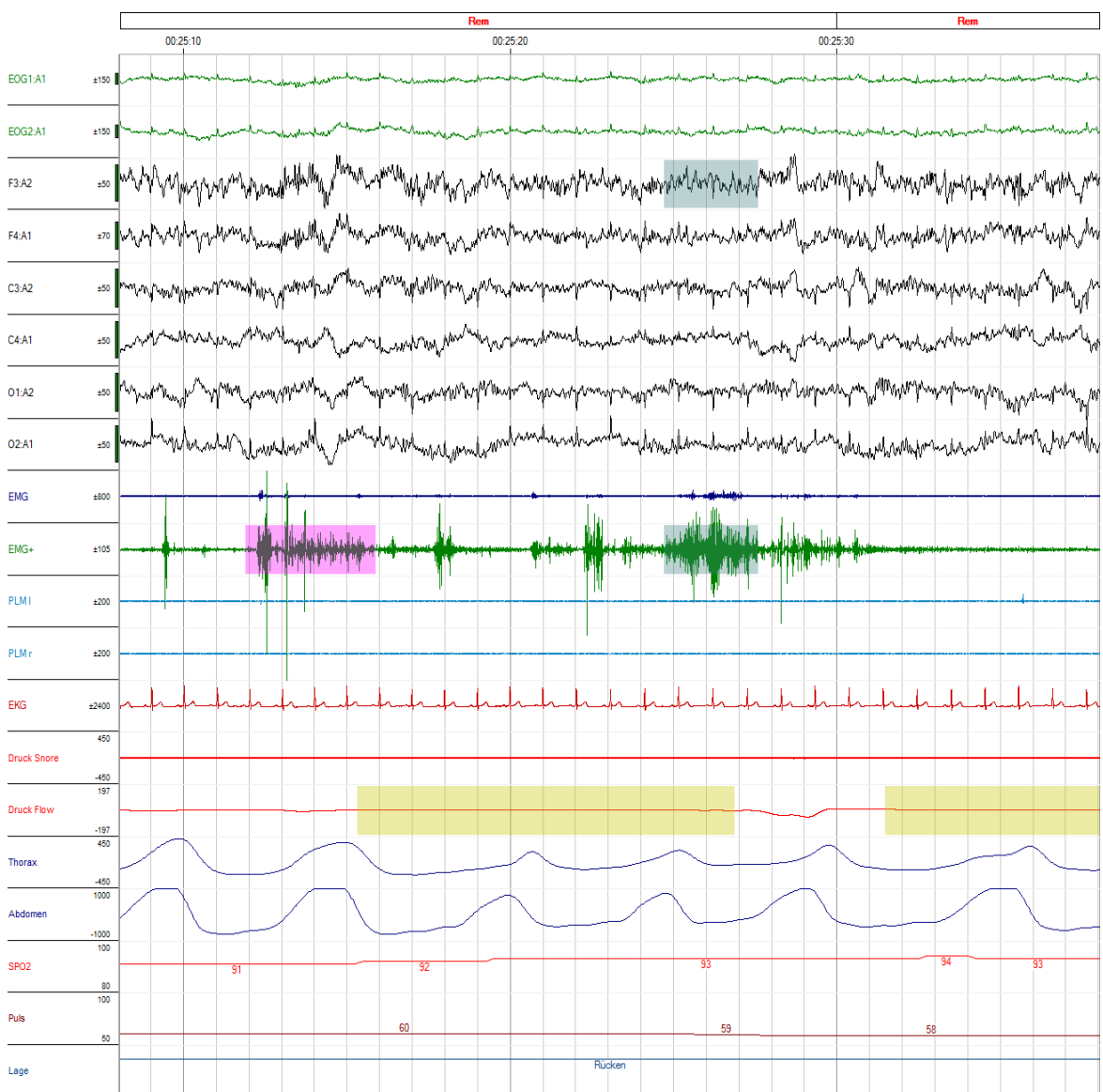


Abbildung 2: Ausschnitt einer Polysomnografie bei einem Patienten mit REM-Schlafverhaltensstörung, im EMG zeigt sich ein erhöhter Muskeltonus während des REM-Schlafes

Zum Ausschluss anderer Erkrankungen sollte bei Patienten mit neudiagnostizierter RBD (entsprechend Kriterium 4) eine zerebrale Bildgebung erfolgen, um eine symptomatische RBD nicht zu übersehen. In der Literatur finden sich z.B. Berichte über Patienten mit symptomatischer RBD nach Ponsinfarkt (Kimura et al., 2000; Xi and Luning, 2009) oder bei entzündlichen Läsionen in diesem Gebiet.

3.1.5 Differentialdiagnostik

Eine Reihe anderer Erkrankungen können ein ähnliches Bild wie die RBD verursachen, hierzu zählen zum Einen Non-REM-Parasomnien wie der Pavor nocturnus oder der Somnambulismus oder eine nächtliche Frontallappenepilepsie zum anderen aber auch Arousals bei OSAS-Patienten (Obstruktives Schlafapnoesyndrom). Zur Differentialdiagnostik gibt hier die PSG entscheidende Hinweise aber auch das Erkrankungsalter. Non-REM-Parasomnien und nächtliche Frontallappenepilepsien treten vorwiegend im Kindes- und jungem Erwachsenenalter auf.

3.1.6 Therapie

Zur Therapie der REM-Schlafverhaltensstörung liegen aktuell keine prospektiven, doppelblinden, randomisierten Studien vor. Im Allgemeinen erfolgt die Therapie durch Gabe von Clonazepam (0,25mg-2mg) vor dem Schlafengehen (McCarter et al., 2013). Clonazepam gehört zur Gruppe der Benzodiazepine und wirkt anxiolytisch und antikonvulsiv. Die Wirkung bei der REM-Schlafverhaltensstörung beruht auf einer Reduktion der phasischen Muskelaktivität. Auch bei langjähriger Einnahme treten hier kaum Toleranzentwicklung oder Wirkungsverlust auf, was in Hinblick auf die Langzeittherapie besonders hervorzuheben ist.

Zudem gibt es Therapieversuche mit Melatonin (Boeve et al., 2003; Takeuchi et al., 2001), welches die physiologische Muskelatonie während des REM-Schlafes wieder herstellen soll. Auch andere Medikamente wie Carbamazepin, Donepezil, L-Dopa, Imipramin oder Clonidin haben laut Fallberichten eine Besserung bewirken können.

Insbesondere wenn das Ausleben der Träume bereits zu Verletzungen geführt hat oder ein subjektiver Leidensdruck besteht, ist die symptomatische Therapie

indiziert. Zudem sollte eine entsprechende Umgestaltung des Schlafräumes überlegt werden (ggf. Matratze neben dem Bett, keine spitzen Gegenstände auf dem Nachtschrank).

3.2 Aufsteigendes Retikuläres Aktivierendes System (ARAS)

Das ARAS ist eine anatomisch nur schwer zu fassende Gruppe von Kerngebieten, es ist Bestandteil der *Formatio reticularis* des Hirnstammes. Diese liegt kranial der *Decussatio pyramidum* und erstreckt sich bis in den Thalamus.

Afferenzen erhält das ARAS von allen Sinnessystemen, dem motorischen System, dem vegetativen Nervensystem und aus dem Rückenmark. Es projiziert v.a. in die intermediäre Thalamusgruppe und von dort aus zum Neokortex und ist damit ein Aktivator der Großhirnrinde, indem er in den dortigen Neuronenverbänden für eine tonische Erregung sorgt. Dies lässt sich im EEG durch eine Erhöhung der elektrischen Aktivität erkennen. Damit fördert eine Erregung, die vom ARAS ausgeht, die tonische Wachheit und verstärkt die Aufnahme und Weiterleitung motorischer und sensorischer Signale zum Neokortex. Dies ist die Grundlage für ein Arousal (Weckreaktion). Somit ergibt sich eine essentielle Funktion für den REM-Schlaf und die Regulation des Muskeltonus (Steriade et al., 1990).

Bereits 1949 beschrieben Lindsey et al. (Lindsley et al., 1949) diese Funktionen, indem sie Läsionsstudien an Tieren durchführten: „Es zeigte sich, dass eine kombinierte oder isolierte Durchtrennung des Gehirns auf Höhe des medialen Anteiles des Mesencephalons und des Diencephalons (*cerveau isolé*) zu einer Synchronisation des EEGs und Schlaf führte. Wurden die lateralen Anteile des Mesencephalons durchtrennt oder eine Läsion in der *Medulla oblongata* (*encephale isolé*) gesetzt, so waren die Induktion von Schlaf und die Synchronisation des EEGs nicht zu beobachten.“ (Steriade et al., 1990). Zudem gelang es der Forschungsgruppe auch darzustellen, dass die Zunahme des tonischen Erregungszustandes des Kortex, welche nach sensorischer Stimulation auftritt, von der Intaktheit der Kollateralen der sensorischen Bahnen zur *Formatio reticularis* abhängt (Steriade et al., 1990).

Damit wird nochmals unterstrichen, dass die *Formatio reticularis* inklusive des ARAS eine wichtige Zielstruktur für pathologische Veränderungen bei der REM-Schlafverhaltensstörung ist.

3.3 Alpha-Synukleopathien

Alpha-Synukleine sind präsynaptische Proteine, die praktisch ausschließlich im Zentralnervensystem exprimiert werden (Clayton and George, 1998; Jakes et al., 1994). Welche Funktionen dieses Eiweiß im menschlichen Nervensystem übernimmt, ist aktuell nur wenig bekannt. Soweit bisher untersucht wird Alpha-Synuklein im Stoffwechsel der Neurotransmitter, dem axonalen Vesikeltransport, der Synaptogenese sowie der neuronalen Plastizität eine wichtige Rolle zugeschrieben (Hashimoto and Masliah, 1999). Die Verbindung zu den neurodegenerativen Erkrankungen wurde gefunden, als ein Teil dieses Eiweißes in den abgelagerten Plaques beim Morbus Alzheimer entdeckt werden konnte. Der Verdacht, dass Alpha-Synuklein eine entscheidende pathogenetische Rolle bei neurodegenerativen Erkrankungen spielt, erhärtete sich, als die A30P- und A53T- Mutationen im Alpha-Synuklein-Gen gefunden werden konnten. Diese Mutationen sind nämlich für seltene familiäre Formen des Morbus Parkinson verantwortlich (Tolnay, 2000).

Weiterhin ist die abnorme Ablagerung von Alpha-Synuklein mit einer Reihe weiterer Erkrankungen vergesellschaftet (siehe Tabelle 1). Zudem ist es einer der Hauptbestandteile der sogenannten Lewy-Körperchen. Dies sind zytoplasmatische Einlagerungen innerhalb von Neuronen, welche beim Morbus Parkinson und der Demenz vom Lewy-Body-Typ nachzuweisen sind.

Tabelle 1: Auswahl an Erkrankungen, die mit einer Ablagerung von Alpha-Synuklein in Zusammenhang stehen

Erkrankungen
Idiopathischer Morbus Parkinson (sporadisch/familiär)
Multisystematrophie (MSA)
Neurodegeneration mit Eisenablagerungen im Gehirn (engl. NBIA; früher Hallervorden-Spatz-Krankheit)
Demenz mit Lewy-Körpern (DLB)
Lewy-Körper-Variante der Alzheimer-Erkrankung

Eine kurze Übersicht ausgewählter Alpha-Synukleopathien wird in den folgenden Kapiteln dargestellt.

In den letzten Jahren wurde zudem herausgefunden, dass die nervale Degeneration beim Morbus Parkinson im enterischen Nervensystem beginnt und wohl über den Nervus vagus in Richtung des Hirnstammes aufsteigt (Del Tredici and Braak, 2016). Vor diesem Hintergrund ist überlegt worden, über welche Mechanismen eine Aggregation von Alpha-Synuklein und auch eine Ausbreitung zwischen den Neuronen erfolgen kann.

Als mögliche Übertragungswege zwischen den Neuronen gelten (Visanji et al., 2013):

- (1) Freisetzung von Alpha-Synuklein in den Extrazellularraum durch geschädigte Neurone mit anschließender transmembranöser Aufnahme durch andere Neurone
- (2) Übertragung zwischen den Neuronen durch Exo- und Endozytose
- (3) Übertragung via Exosomen
- (4) Direktübertragung über Nanotubes
- (5) Direktübertragung über synaptischen Kontakt

Auch bestand die Befürchtung, ob Alpha-Synuklein ähnlich den Prionen bei der Creutzfeld-Jakob-Erkrankung eine Art Kettenreaktion mit Veränderung der vormals gesunden Zellproteine herbeiführen kann und damit eine Ansteckung möglich sei. Eine Laborstudie am Deutschen Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen in Bonn konnte dies zuletzt widerlegen (Helwig et al., 2016).

3.3.1 Morbus Parkinson

Das Parkinson-Syndrom ist gekennzeichnet durch die Symptom-Trias: Rigor, Tremor und Akinese. Pathogenetisch liegt dieser Erkrankung eine „Degeneration der melaninhaltigen (pigmentierten) dopaminergen Neuronen der Substantia nigra pars compacta mit konsekutivem Dopaminmangel im Striatum“ zu Grunde (Klingelhöfer and Berthele, 2009).

Der Morbus Parkinson ist die weitaus häufigste neurodegenerative Erkrankung mit einer Prävalenz von 0,1-0,3% und einer Inzidenz von 11-19/100000 Einwohner. Im Alter steigen sowohl Prävalenz als auch Inzidenz deutlich an auf 3% (bei über 70-Jährigen) beziehungsweise auf 200-350/100000 Einwohner (bei über 65-Jährigen) (Klingelhöfer and Berthele, 2009). Bei dieser Erkrankung ist

ein einseitiger Beginn der Symptomatik typisch, meist bleibt auch im weiteren Verlauf eine Körperseite mehr betroffen als die andere. Die Leitsymptomatik umfasst: die Akinese (Bewegungsarmut), den Rigor (wächserne Tonuserhöhung der Muskulatur), den Tremor (Zittern mit einer typischen Frequenz von 4-6Hz) sowie die Haltungsinstabilität. Oft geht den eigentlichen motorischen Störungen eine REM-Schlaf-Verhaltensstörung voraus, die nicht selten erst retrospektiv erkannt wird. Häufig sind auch autonome Störungen, wie zum Beispiel Obstipation, orthostatische Hypotension oder Sialorrhoe, eine Hyp- oder Anosmie sowie psychiatrische Störungen schon frühzeitig vorhanden.

Die Diagnostik erfolgt mittels Anamnese, pharmakologischen Tests (Levodopa-Test) und bildgebenden Verfahren (Hirnparenchymsonografie und DAT-Scan).

Als therapeutische Optionen stehen zum einen verschiedene Medikamentengruppen wie Levodopa, Dopaminagonisten, Monoaminoxidase-B-Hemmer, Catechol-O-Methyltransferase-Hemmer, Glutamatantagonisten sowie Anticholinergika; zum anderen –v.a. bei fortgeschrittenen und therapierefraktären Verläufen- interventionelle und operative Therapieverfahren zur Verfügung.

Vor dem Hintergrund, dass ein früher Krankheitsbeginn („early-onset Parkinson's disease) aufgrund der langsameren Progression mit einer günstigeren Prognose einhergeht, erscheint hier eine Frühdiagnostik besonders wertvoll.

3.3.2 Multisystematrophie

Die Multisystematrophie (MSA) ist eine sporadisch auftretende neurodegenerative Erkrankung des mittleren Erwachsenenalters, die klinisch durch die Kombination von autonomen Störungen mit Parkinsonsymptomatik oder zerebellärer Ataxie gekennzeichnet ist (Wüllner and Klockgether, 2003). Die MSA zählt wie der Morbus Parkinson, die Demenz mit Lewy-Bodys und die Neurodegeneration mit Eisenablagerungen im Gehirn zu den Alpha-Synukleinopathien, denen eine intrazelluläre Ablagerung von α -Synuklein gemeinsam ist. Zudem sind bei der Multisystematrophie neurodegenerative Veränderungen in Putamen, Substantia nigra, Pallidum, Nucleus subthalamicus, Thalamus und von präganglionären sympathischen Neuronenverbänden im Rückenmark beschrieben (Stefanova et al., 2009).

Einige ältere Begriffe für dieses Krankheitsbild wie Shy-Drager-Syndrom, sporadische olivo-ponto-zerebelläre Atrophie (OPCA) und striatonigrale Degenera-

tion (SND) beschreiben eher unterschiedliche Ausprägungen dieser Erkrankung (Wüllner and Klockgether, 2003).

Die Symptomatik von Patienten mit einer Multisystematrophie reichen von Bewegungsstörungen bis zu Störungen der Blasenfunktion, der Blutdruckregulation und des Schlafes. Ein Großteil der Patienten entwickelt ein Mischbild mit autonomen Störungen, welche im Verlauf obligat sind, einer Parkinsonsymptomatik sowie zerebellärer Ataxie und Pyramidenbahnsymptomatik.

Der Krankheitsverlauf ist mit einer mittleren Erkrankungsdauer von neun Jahren relativ rasch progredient. Schließlich verstirbt der überwiegende Anteil der Patienten an Komplikationen aufgrund der Immobilisierung (z.B. Bronchopneumonien).

Auch bei Patienten mit einer MSA sind retrospektiv gehäuft REM-Schlafverhaltensstörungen feststellbar.

3.3.3 Demenz vom Lewy-Body-Typ (DLB)

Die Demenz vom Lewy-Body-Typ zählt neben der frontotemporalen Demenz zu den häufigsten Nicht-Alzheimer-Demenzformen (Lowe and Spillantini, 1998). Charakteristisch für diese Demenzform ist eine progrediente kognitive Einschränkung, die besonders im Frühstadium der Erkrankung stark fluktuiert. Hinzu kommen visuelle Halluzinationen und extrapyramidal-motorische Störungen (McKeith et al., 1996). Hier finden sich Ablagerungen von Lewy-Körpern vorwiegend im Großhirnkortex. Zusätzlich ist eine Überempfindlichkeit auf die Gabe von Neuroleptika kennzeichnend.

3.4 Pathoanatomisches Modell nach Braak

Braak et al. beschrieben 2003 ein Modell der neuroanatomischen bzw. neuropathologischen Vorgänge, die zur Entwicklung eines Morbus Parkinson führen. Deren Ausbreitung ist in Abbildung 3 dargestellt.

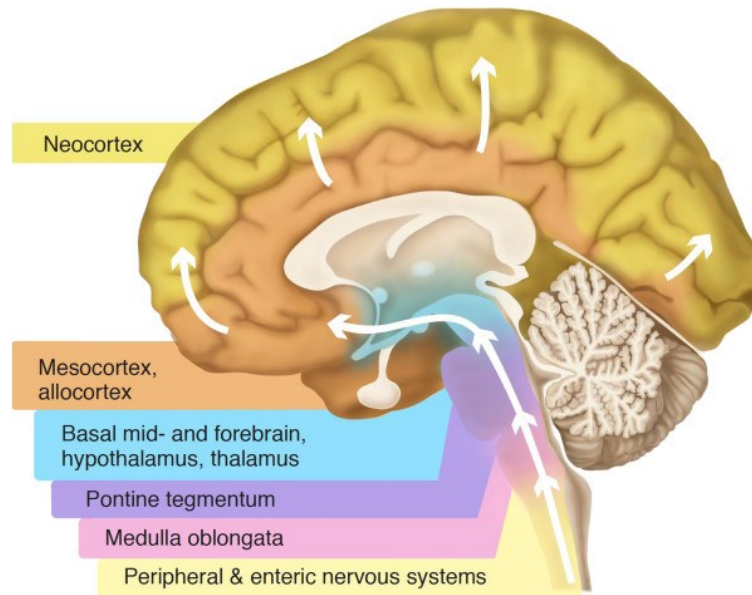


Abbildung 3: Schematische Darstellung der vom enterischen und peripheren Nervensystem bis zum Neokortex aufsteigenden pathologischen Veränderungen bei der Entwicklung des Morbus Parkinson nach dem 6-Stufen-Modell nach Braak, (Visanji et al., 2013)

Der Pathologie und Anatom entwickelte folgendes 6-Stufen-Modell (Braak et al., 2003a):

1. Stufe 1 (Medulla oblongata)
 - Die Läsionen treten initial im dorsalen motorischen Kern des N. vagus und N. glossopharyngeus sowie im anterioren olfaktorischen Nucleus auf. Es wird von einer Ausbreitung aus dem peripheren und enterischen Nervensystem ausgegangen.
2. Stufe 2 (Medulla oblongata und pontines Tegmentum)
 - Zusätzlich zu den Schädigungen laut Stufe 1 treten nun solche im kaudalen Kern des Nucleus raphe, des Nucleus gigantocellularis sowie des Coeruleus-Subcoeruleus-Komplexes hinzu.
3. Stufe 3 (Mittelhirn)
 - Zusätzlich treten Mittelhirnläsionen im Bereich der Pars compacta der Substantia nigra auf.
4. Stufe 4 (basales Prosencephalon und Mesokortex)
 - Zusätzlich sind auch der temporale Mesokortex (transentorhinale Region) und der Allocortex (CA2-Plexus) betroffen.

5. Stufe 5 (Neokortex)

- Zusätzlich ist der Neokortex involviert, v.a. die sekundären sensorischen Assoziationsareale und der präfrontale Neokortex.

6. Stufe 6 (Neokortex)

- Zusätzlich betroffen sind die primären sensorischen Areale und prämotorische Areale.

Als Ursache dieser recht ungewöhnlich erscheinenden Verteilung wird eine unterschiedliche Empfindlichkeit bestimmter Subgruppen von Neuronen für Ablagerungen von Alpha-Synuklein bzw. Lewy-Bodies angenommen (Braak et al., 2003b). So sind vor allem Projektionsneurone mit langen, dünnen, un- oder wenig myelinisierten Axonen anfällig für o.g. Läsionen wohingegen kortikale und subkortikale mit langen, robusten, stark myelinisierten Axonen unempfindlich scheinen (Braak et al., 2003b).

Zudem stellten Braak und Kollegen die „dual-hit“-Hypothese auf, nach der ein unklares neurotropes pathogenes Agens in den Körper eindringt und sowohl über den Magen-Darm-Trakt als auch über die Nase Kontakt zum Nervensystem erhält. Im Folgenden erfolge die Ausbreitung im gesamten Zentralnervensystem nach o.g. Modell (Hawkes et al., 2007). Dies erkläre die häufig bei Patienten mit Morbus Parkinson auftretenden Riechstörungen als auch die Magen-Darm-Passagestörung.

Entsprechend dieses Modells wird in dieser Arbeit mittels DTI die Schädigung auf Stufe 2, also im Bereich des Tegmentums untersucht und mittels Hirnstammsonografie auf Stufe 3 (Substantia nigra).

3.5 Magnetresonanztomografie und Diffusions-Tensor-Bildgebung

Die Diffusionstensorbildgebung ermöglicht mittels Magnetresonanztomografie eine nichtinvasive Darstellung der freien Bewegung der Wasserstoffmoleküle. Dadurch kann in vivo die Integrität von Nervenbahnen dargestellt und auch mittels bestimmter Programme dreidimensional rekonstruiert werden. Da die umfassende Darstellung der Grundlagen dieses Bildgebungsverfahrens den Rahmen dieser Arbeit sprengen würde, soll in den folgenden Kapiteln ein begrenzt-

ter, aber für das Verständnis der durchgeführten Messungen ausreichender Einblick gegeben werden.

3.5.1 Grundlagen der Magnetresonanztomografie

Die Magnetresonanztomografie ermöglicht es mittels eines Magnetfeldes Schnittbilder des menschlichen Körpers zu erzeugen.

Grundlage dieses mittlerweile sehr verbreiteten und klinisch sehr bedeutsamen Bildgebungsverfahrens ist die Kernmagnetresonanz des Wasserstoffprotones (H^+), dem am häufigsten im menschlichen Körper vorkommenden Teilchen. Bei jedem Proton bewegt sich die positive Ladung mit einer stoffspezifischen Geschwindigkeit um die eigene Achse, dies wird als Eigendrehimpuls oder auch Kernspin bezeichnet. Dies wird in Abbildung 4 schematisch dargestellt. Durch diese Drehung induziert die positive Ladung ihr eigenes magnetisches Dipolmoment. Im Ruhezustand, d.h. ohne äußeren magnetischen Einfluss auf den menschlichen Körper, liegen diese Dipole in einer gewissen Unordnung vor und die Dipolmomente kompensieren sich gegenseitig.

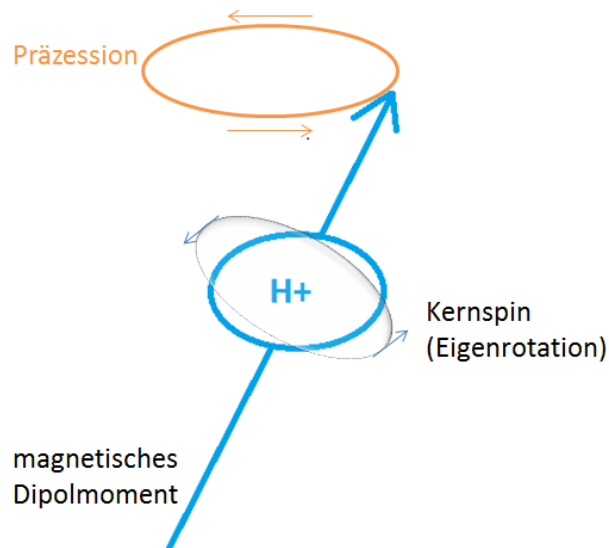


Abbildung 4: Physikalische Grundlagen der MRT, der sog. Kernspin beschreibt die Eigenrotation der positiven Ladung eines Wasserstoffprotons; die Präzession beschreibt die kreiselartige Bewegung um die Längsachse des Magnetfeldes; adaptiert nach (Kuhn et al., 2011)

3.5.1.1 Längsmagnetisierung

Liegt nun jedoch – wie in einem MRT- ein starkes äußeres Magnetfeld vor, richten sich die Dipole parallel oder antiparallel entlang der Feldlinien dieses Magnetfeldes aus. Da der Großteil der Protonen eine der Richtungen bevorzugt, entsteht eine messbare Längsmagnetisierung parallel zur z-Achse.

3.5.1.2 Phasenverschiebung und Kohärenz

Physikalische Wellen (Lichtwellen, Funkwellen, etc.) gleicher Frequenz und gleicher Stärke, die eine feste Phasenbeziehung (Phasenverschiebung 0°) zueinander haben sind kohärent (phasengleich). Das Gesamtsignal kann somit maximal verstärkt werden. Erfolgt nun eine Phasenverschiebung z.B. auf 90° verringert sich das Gesamtsignal. Beträgt die Phasenverschiebung (Dephasierung) 180° wird das Gesamtsignal ausgelöscht, obwohl die Einzelsignale weiterhin bestehen (Weishaupt et al., 2003).

3.5.1.3 Larmorfrequenz

Atomkerne, die eine ungerade Anzahl an Nukleonen (Protonen und Neutronen) besitzen, haben die Eigenschaft, sich wie ein torkelnder Kreisel um die Längsachse des Magnetfeldes zu bewegen. Dies wird als Präzession bezeichnet. Dabei entscheiden das Magnetfeld bzw. die Stärke des Magnetfeldes und eine stoffspezifische Konstante, wie schnell, also mit welcher Frequenz, die Protonen „kreiseln“. Dies nennt man Präzessions- oder Larmorfrequenz, die Berechnung erfolgt nach der Larmorgleichung:

$$\omega_0 = \gamma \cdot b_0$$

Formel 1: Larmorfrequenz (ω_0 : Larmorfrequenz in MHz, γ = gyromagnetische Konstante (charakteristisch für jedes Element), b_0 = Stärke des Magnetfeldes in Tesla)

Die angesprochenen Eigenschaften ermöglichen das Phänomen der Resonanz. Bei Einhaltung der Larmorfrequenz kann Energie auf die Protonen übertragen werden. Diese sogenannte Anregung geschieht mittels eines Hochfrequenzimpulses in der Larmorfrequenz. Durch diesen Hochfrequenzimpuls erfolgt eine Synchronisation der Protonen, einige werden dabei um 180° gekippt. Der Ge-

samtvektor kippt dadurch um 90° und präzediert nun in der x-y-Ebene. Durch verschiedene Energieabgaben an das umgebende Gewebe dephasieren die Protonen im Zeitverlauf.

Bei Beendigung dieses Impulses fallen die Protonen in ihre Ausgangslage zurück und geben die aufgenommene Energie in Form eines magnetischen Impulses wieder ab, welcher gemessen und für die Bildgebung eingesetzt wird.

3.5.1.4 T1/T2-Relaxation

Die T1-Relaxation beschreibt das Zurückkippen des Gesamtvektors zum Magnetfeld nach dem Hochfrequenzimpuls und wird als longitudinale Relaxation bezeichnet. Dabei wird Energie an die Umgebung abgegeben. Die T1-Zeit entspricht der Zeit, in welcher etwa 63% der ursprünglichen Längsmagnetisierung wieder erreicht ist.

Die T2-Relaxation hingegen beschreibt die transversale Relaxation, d.h. den Verlust an Phasengleichheit der Protonen, welche bedingt durch die Inhomogenitäten des Magnetfeldes langsam dephasieren. Die T2-Zeit ist die Zeit, in der die Transversalmagnetisierung auf 37% des Ausgangswertes reduziert ist.

Beide genannten Vorgänge laufen gleichzeitig und unabhängig voneinander ab. T1- und T2-Zeiten sind gewebespezifisch. Sie sind die entscheidenden Faktoren für den Bildkontrast. Entsprechend lassen sich durch eine entsprechende T1- oder T2-Wichtung unterschiedliche Bilder herstellen, die verschiedene Pathologien darstellen können.

3.5.2 Diffusionsgewichtete Bildgebung (DWI)

Die Diffusion beschreibt eine Molekularbewegung, die zu einer gleichmäßigen Durchmischung zweier oder mehrerer Stoffe führt. Dies beruht auf der ungerichteten, zufälligen Bewegung der Teilchen aufgrund ihrer thermischen Energie. Sie lässt sich mit folgender Gleichung beschreiben:

$$r^2=2Dt$$

Formel 2: mittlerer quadratischer Diffusionsweg r^2 , r (=Diffusionsweg) ist ein Maß dafür, wie weit sich ein Teilchen im Mittel durch Diffusion bewegt hat; D =Diffusionskonstante; t =Diffusionszeit

Im menschlichen Körper ist dies vor allem auf das ubiquitär vorhandene Wassermolekül bezogen. Bei normaler Körpertemperatur „bewegt“ sich ein solches Wassermolekül etwa $17\mu\text{m}$ in einem Zeitraum von 50ms. Dies bezeichnet man auch als isotrope oder freie Diffusion. Eine solche isotrope Diffusion findet sich z.B. im Liquor cerebrospinalis. In biologischen Systemen ist eine freie Diffusion jedoch selten, da die Molekularbewegungen im Allgemeinen durch intra- und extrazelluläre Strukturen „behindert“ oder gefördert werden. Somit entsteht eine gewisse Gerichtetheit der Diffusion entlang barrierefreier Richtungen. Diese Art der Diffusion bezeichnet man als anisotrop. Typisches Beispiel hierfür ist die weiße Substanz, in der die Diffusion bevorzugt gerichtet entlang der Nervenfasern erfolgt.

Die diffusionsgewichtete Bildgebung (kurz: DWI) macht sich nun diesen unterschiedlichen Anteil an isotroper oder anisotroper Diffusion verschiedener Gewebe zunutze. Mittels Applikation spezieller diffusions sensitiver Gradientenpulse in mehreren Raumrichtungen wird es möglich, die mittleren Diffusionskoeffizienten jedes einzelnen Voxels zu ermitteln und darzustellen. Veränderungen der Zellintegrität z.B. durch Sauerstoffmangel führen sehr schnell zu Veränderungen des mittleren Diffusionskoeffizienten. Diese Eigenschaft ermöglicht es, diffusionsgestörtes ischämisches Hirngewebe zu identifizieren und vor allem von Ischämie bedrohtes und perfusionsgestörtes, aber noch zu rettendes Gewebe (sogenanntes Penumbra-Konzept) abzugrenzen und gegebenenfalls eine frühzeitige Therapie zu ermöglichen. „Ein Nachteil der DWI ist, dass sie nicht die räumliche Anordnung der Faserverbindungen erfasst.“ (Barth, 2005).

3.5.3 Diffusionstensorbildung (DTI)

In der Diffusionstensorbildung wird nun die Richtungsabhängigkeit der Diffusion genutzt, um Nervenfaserverläufe darzustellen - unter der Bedingung, dass die Diffusion bevorzugt entlang einer Nervenfaser erfolgt und nicht quer dazu.

In einem dreidimensionalen Raum sind nun 3×3 verschiedene Diffusionsrichtungen möglich, was entsprechen in folgender Formel zusammengefasst wird:

$$D = \begin{pmatrix} D_{xx} & D_{xy} & D_{xz} \\ D_{yx} & D_{yy} & D_{yz} \\ D_{zx} & D_{zy} & D_{zz} \end{pmatrix}$$

Formel 3: Der Diffusionstensor wird als symmetrische 3x3 Matrix beschrieben. (D= Diffusionstensor)

Dieses Vorgehen zur Bestimmung des Diffusionstensors wird Peter Basser zu- geschrieben (Basser et al., 1994).

Der Diffusionsvektor ist symmetrisch ($D_{yz}=D_{zy}$), dementsprechend fehlen noch 6 Kodierungsrichtungen, um die Werte der Matrix darstellen zu können. Diese Werte können in Form eines Ellipsoids dargestellt werden.

Anhand der Ausrichtung des Diffusionsellipsoides ist es möglich, die bevorzugte Diffusionsrichtung festzustellen. Kombiniert man nun dieses Ellipsoid mit dem bekannten Koordinatensystem mit 3 Achsen (x,y,z), lassen sich die Vektoren (E) bilden, die die bevorzugte Diffusionsrichtung noch besser erkennen lassen. Definitionsgemäß stehen diese senkrecht zueinander. Eine schematische Darstellung dieser Grundlage zeigt Abbildung 5.

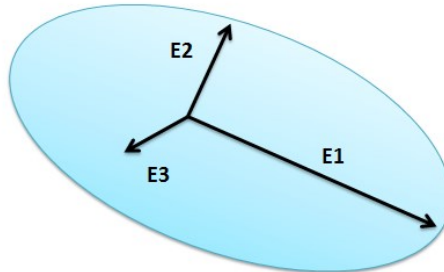


Abbildung 5: Schematische Darstellung des Diffusionstensors. Das Diffusionsellipsoid mit Vektoren beschreibt den Diffusionsweg (E=Eigenvektor)

Nun ist jedoch noch zu beachten, dass ein Eigenvektor (E) einer Abbildung in der linearen Algebra ein vom Nullvektor verschiedener Vektor ist. Seine Richtung wird durch die Abbildung nicht geändert. „Ein Eigenvektor wird also nur skaliert und man bezeichnet den Skalierungsfaktor als Eigenwert der Abbildung“ (Weickert, 2012). Diese Eigenwerte werden mit λ (lambda) beschrieben. Der zugrunde liegende physikalische Prozess ist die Diffusion (aufgrund der Brownschen Molekularbewegung), welche eine Gruppe von Wassermolekülen dazu veranlasst, von einem zentralen Punkt „wegzuwandern“. So erreichen sie

in einem anisotropen Medium die Oberfläche eines Ellipsoides, in einem isotropen die eines Kreises, was in Abbildung 6 veranschaulicht wird.

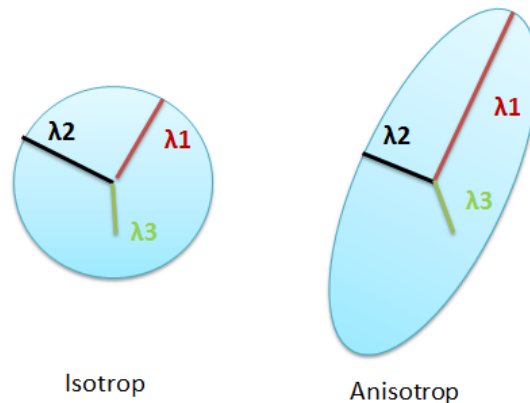


Abbildung 6: Links schematische Darstellung des Diffusionstensors in isotropem Gewebe mit etwa gleichen Eigenwerten jedes Hauptvektors. Rechts schematische Darstellung des Diffusionstensors in anisotropem Gewebe, wo sich durch unterschiedliche Eigenwerte eine Hauptdiffusionsrichtung ergibt (λ =Eigenwert) (Tromp, 2016b)

In einem isotropen Medium, wie z.B. dem Liquor cerebrospinalis bewegen sich die Wassermoleküle gleichmäßig in alle Richtungen. Durch Kenntnis der genauen Effekte von Diffusionsgradienten ist es möglich, die Abschwächung des Signales eines Voxels im MRT in einen numerischen Wert zu konvertieren- den sogenannten Diffusionsgradienten D (Le Bihan et al., 2001).

Naheliegender ist es nun, dass durch die Aneinanderreihung solcher Ellipsoide bzw. der Vektoren die bevorzugte Diffusionsrichtung in größeren Strukturen wie dem Cerebrum dargestellt und anhand dieser der Verlauf von Nervenfaserbündeln visualisiert werden kann.

In Abbildung 7 ist eine Darstellung der Nervenfaserverläufe auf einem axialen Schnittbild durch das Cerebrum anhand der Diffusionsvektoren kodiert. Die drei Raumrichtungen werden dabei farblich kodiert:

- Rot: rechts-links
- Blau: oben-unten
- Grün: vorne-hinten

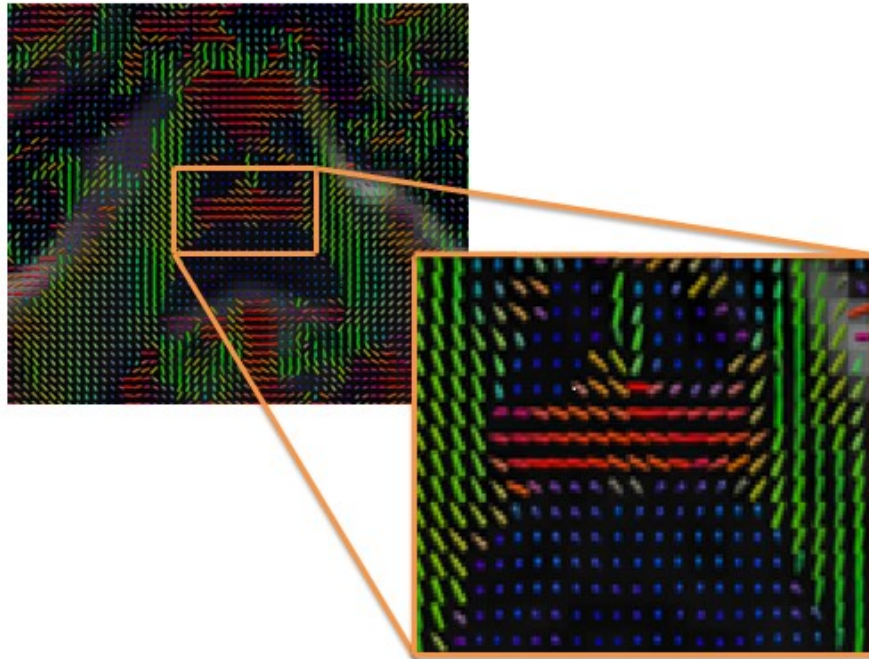


Abbildung 7: Schematische Darstellung der Beziehung zwischen Diffusionsellipsoiden und dem zu Grunde liegenden Faserverlauf. Dargestellt sind vorwiegend quer verlaufende Fasern im Bereich des Hirnstammes innerhalb der ROI Zwischenareal eines Beispielprobanden.

3.5.4 Apparenter Diffusionskoeffizient (apparent diffusion coefficient; ADC)

Der ADC-Wert beschreibt die gewebsspezifische Stärke der Bewegung der Wassermoleküle entlang der Richtung des Diffusionsgradienten. Dabei besteht für jedes Molekül eine gewisse Wahrscheinlichkeit aufgrund der Brownschen Molekularbewegung nach einer bestimmten Zeit in einem mehr oder weniger großen Abstand zum Ausgangspunkt zu befinden.

Der Wert wird durch folgende Formel definiert:

$$ADC = d^2/t$$

Formel 4: Der ADC-Wert ist eine gewebespezifische Größe und beschreibt die Diffusionsstrecke pro Zeiteinheit. Die Einheit lautet mm^2/s ; d: Diffusionsweg; t: Diffusionszeit

Damit ist der ADC ein Messwert (Einheit mm^2/s), der den Grad der Diffusion beschreibt. Er kann folglich als Marker für die Zelldichte angesehen werden. In sehr zellichten Geweben ist die Diffusion durch die Zellmembranen eingeschränkt, sodass dort der ADC geringer ist. Dementsprechend ist er höher in

Regionen geringerer Zelldichte, wo die Diffusion ungehindert stattfinden kann (Ramachandran et al., 2016). Zum Beispiel kommt es in der Akutphase eines ischämischen Schlaganfalles zu einem Abfall des ADC, was als Zeichen der zytotoxischen Zellschädigung verbunden mit Zellschwellung und Reduktion des Extrazellulärraumes bewertet wird, wenngleich in der chronischen Phase nach Ischämie im Rahmen des Zelluntergangs eine Vergrößerung des extrazellulären Raumes und damit ein Anstieg des ADC festzustellen ist (Axer et al., 2007). In verschiedenen Studien konnte eine gegensinnige Veränderung von FA und ADC gezeigt werden: zum einen zeigte eine Gruppe (Syková, 2005) in experimentellen Untersuchungen einen Anstieg der Anisotropie und begleitenden Abfall des ADC bei Veränderungen des Gliavolumens sowie dynamischen Schwankungen des extrazellulären Volumens im Rahmen von intra- und extrazellulärer Wasserverschiebung und Zellschwellung aufgrund eines transmembranösen Ionenflusses bei funktioneller neuronaler Aktivierung.

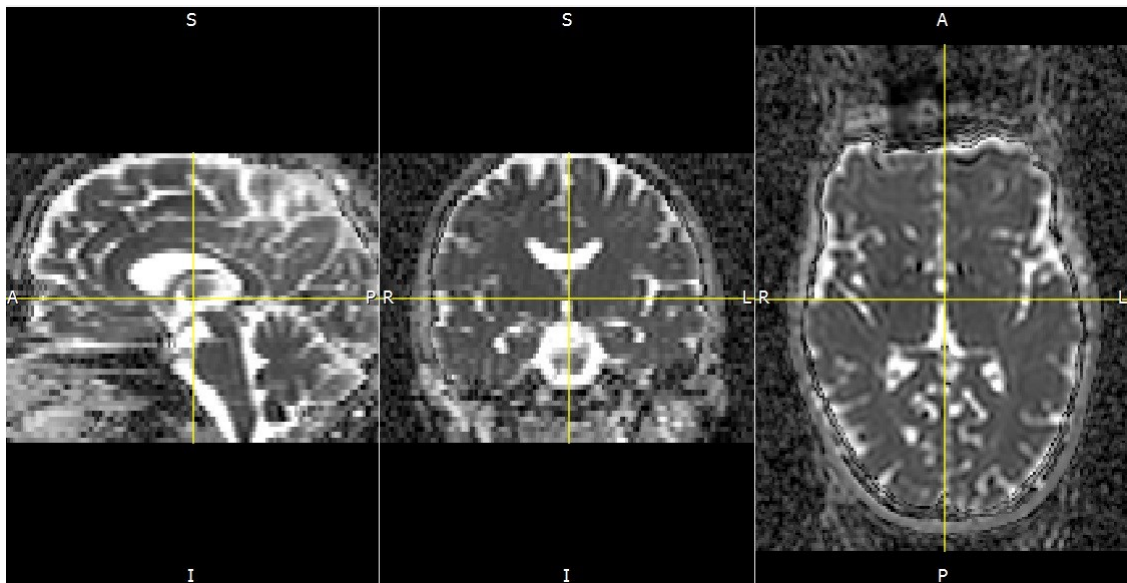


Abbildung 8: Darstellung der berechneten ADC-Map in von links nach rechts sagittaler, koronarer und axialer Schnittführung am Beispiel eines Probanden, entnommen aus TrackVis

3.5.5 Fraktionelle Anisotropie (fractional anisotropy, FA)

Die FA ist der am häufigsten bei DTI-Analysen verwendete Index. Er stellt ein Maß für die Gerichtetheit der Diffusion dar und ermöglicht valide Aussagen über die Fasertraktintegrität (Pierpaoli and Basser, 1996). Er ist sehr sensitiv für Veränderungen der Mikrostruktur, jedoch weniger spezifisch für die Art der Verän-

derung (Tromp, 2016a). Im Liquor, welcher nahezu isotrop ist, liegt der Wert der FA nahe 0. Im Gegensatz dazu erreicht er theoretisch einen Wert von 1 bei maximaler Gerichtetheit. Dabei ist jedoch zu erwähnen, dass dieser Idealwert im menschlichen Körper nicht vorkommt. Die maximale Gerichtetheit wird im Tractus corticospinalis mit Werten um 0,8 erreicht (Pierpaoli et al., 1996).

Die FA beschreibt die relative Länge von λ_1 im Vergleich zu λ_2 und λ_3 nach folgender Formel:

$$FA = \frac{1}{\sqrt{2}} \frac{\sqrt{((\lambda_1 - \lambda_2)^2 + (\lambda_2 - \lambda_3)^2 + (\lambda_3 - \lambda_1)^2)}}{\sqrt{\lambda_1^2 + \lambda_2^2 + \lambda_3^2}}$$

Formel 5: Die Fraktionelle Anisotropie wird mit Hilfe der beschriebenen Eigenwerte des Tensors berechnet. λ =Eigenwerte entlang der Hauptachse des Tensors

In Abbildung 9 sind Schnittbilder in der FA-Map exemplarisch dargestellt:

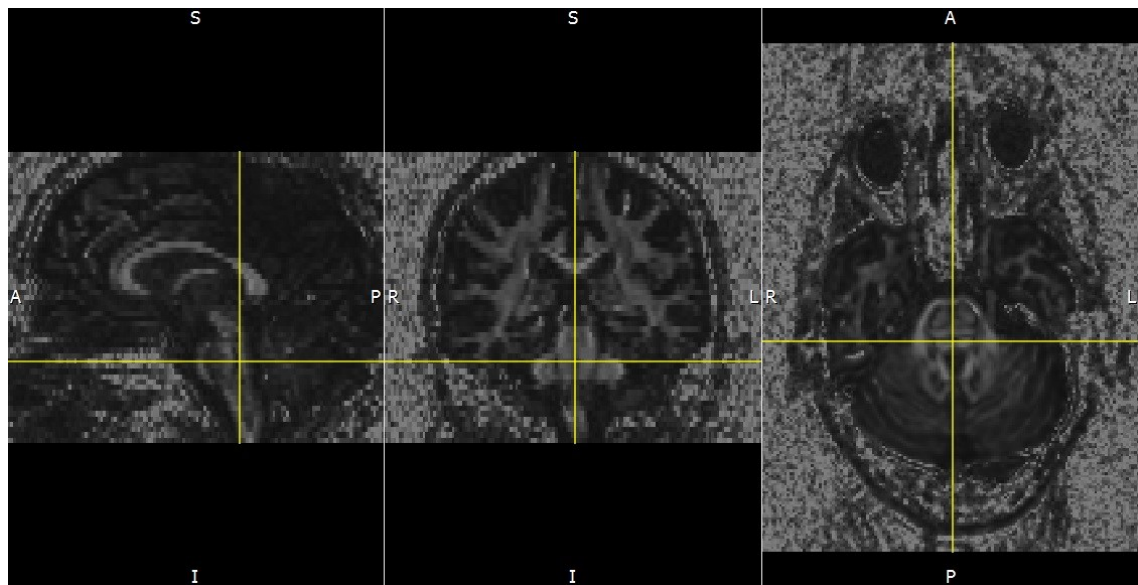


Abbildung 9: Darstellung der FA-Map in von links nach rechts sagittaler, koronarer und axialer Schnittführung am Beispiel eines Probanden, entnommen aus TrackVis

Da die FA in dieser Arbeit einen zentralen Stellenwert einnimmt, seien hier noch einmal typische Veränderungen der FA bei verschiedenen Pathologien zusammenfassend dargestellt. Dabei ist zu beachten, dass wie oben bereits erwähnt, die FA wenig spezifisch für die Art der Veränderung der Mikrostruktur ist. Tabelle 2 führt Beispiele für Veränderungen der FA auf:

Tabelle 2: Tabellarische Darstellung von Unterschieden der FA-Werte in verschiedenen Geweben und bei biologischen Veränderungen (adaptiert nach (Tromp, 2016a)):

FA erniedrigt	FA erhöht
Graue Substanz	Weißer Substanz
Liquor cerebrospinalis	Hohe Myelinisation
Axonale Degeneration	Dicht liegende Axone
Demyelinisierung	

3.6 Transkranielle Hirnparchenymsonografie zur Beurteilung der Substantia nigra und des III. Ventrikels beim Morbus Parkinson

Die transkranielle sonografische Bestimmung der Echogenität der Substantia nigra ist mittlerweile ein immer häufiger eingesetztes Verfahren zur Diagnostik des Morbus Parkinson. Dabei wird mit einem Sektorschallkopf über das temporale Schallfenster die Substantia nigra jeweils von rechts und links untersucht. Zum einen wird deren Fläche ausgemessen und die Echogenität beurteilt, wie in Abbildung 10 dargestellt. Zum anderen ist eine Beurteilung der Größe des III. Ventrikels möglich, wie beispielhaft in Abbildung 11 zu sehen.

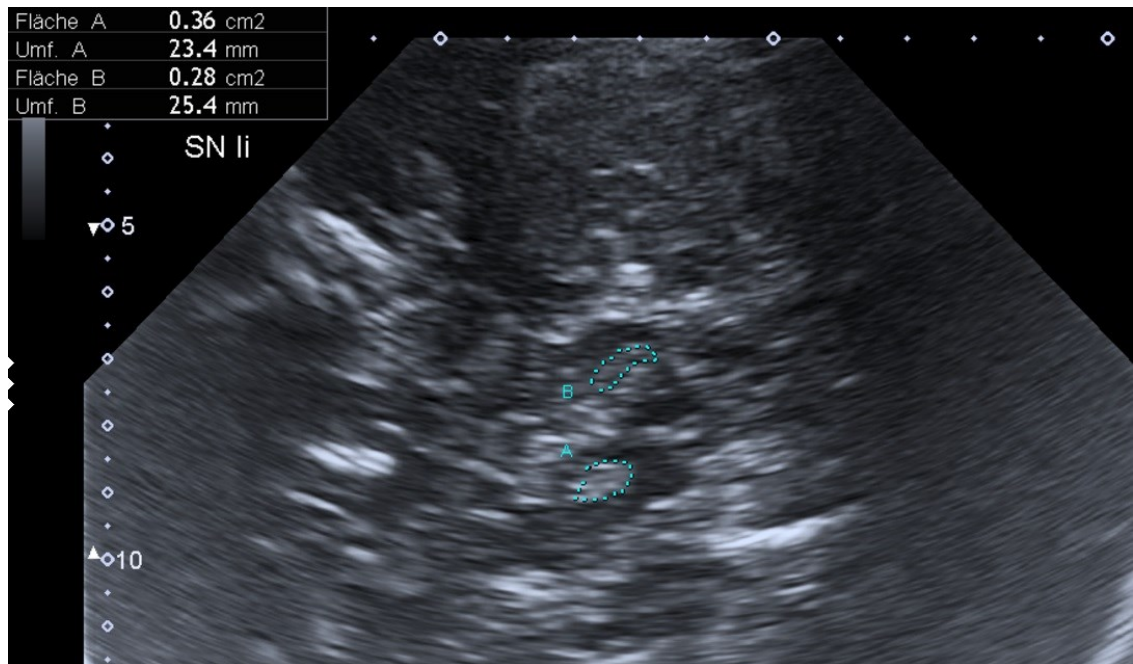


Abbildung 10: Darstellung einer transkranialen Sonographie des Mittelhirns mit hyperechogener Substantia nigra beidseits. Der mesencephale Hirnstamm ist als schmetterlingsartige Struktur zu erkennen. Das hyperechogene Substantia nigra-Areal wurde mittels Cursor umfahren und die eingegrenzte Fläche anschließend planimetrisch berechnet.

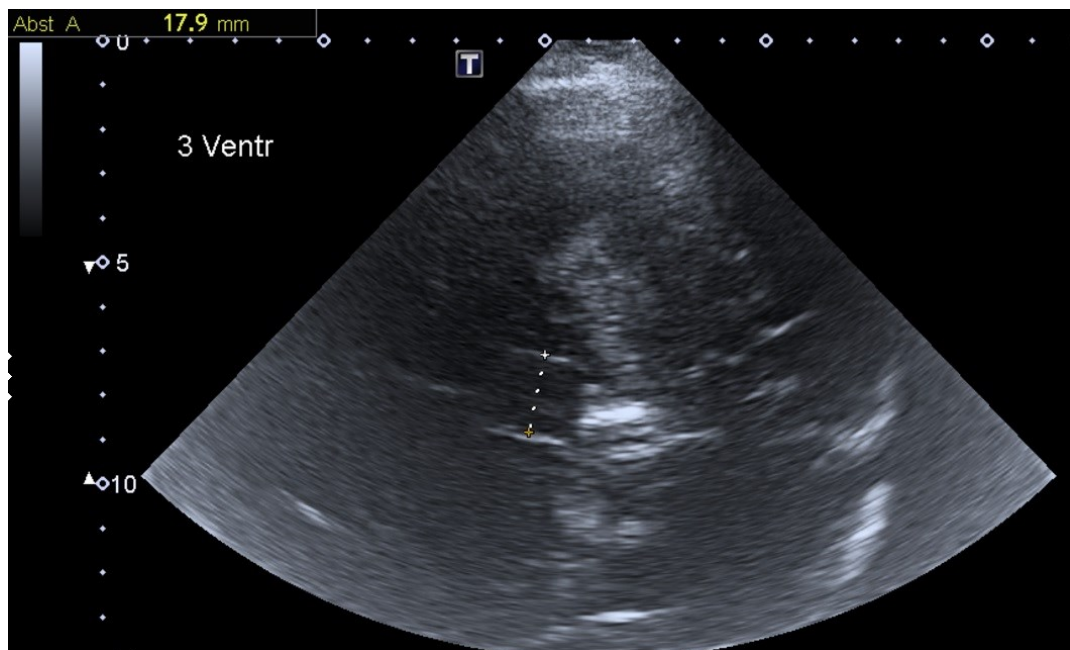


Abbildung 11: Darstellung des Diencephalons mit III.Ventrikel. Zur Bestimmung der Ventrikelweite wird die Reflexion an den Grenzflächen zwischen Liquor und Ependym ausgenutzt und an der Stelle der maximalen transversalen Ausdehnung gemessen.

Die transkranielle Hirnparenchymsonografie ist eine gut verfügbare Untersuchung, frei von Strahlenbelastung und recht schnell durchführbar. Nachteilig sind die Abhängigkeit vom Untersucher und dessen Expertise sowie die Einschränkungen der Beurteilbarkeit aufgrund der Knochenverhältnisse (schlechtes oder gar kein Schallfenster).

Verschiedene Studien zeigten zum einen, dass die Fläche des Schallechos der Substantia nigra bei Patienten mit Morbus Parkinson signifikant höher ist als bei gesunden Vergleichsprobanden, und zum anderen, dass 60 beziehungsweise 70% der Patienten mit einer moderaten beziehungsweise schweren Verringerung der ipsilateralen striatalen DAT-Kapazität auch eine Hyperechogenität der Substantia nigra aufwiesen. Die DAT-Kapazität beschreibt die Dichte präsynaptischer Dopamintransporter im Corpus striatum. Dabei korrelierte die DAT-Kapazität nicht signifikant mit der Echogenität, weshalb keine Korrelation zum Ausmaß der Schädigung des dopaminergen nigrostriatalen Systems erwiesen werden kann (Niehaus et al., 2006).

Zudem wurde in einer aktuellen Studie von Zhou et al. gezeigt, dass die Hyperechogenität der Substantia nigra mit dem UPDRS Teil II und damit mit der klinischen Ausprägung des Morbus Parkinson korreliert. Eine erhöhte Echogenität der Substantia nigra kann ein Zeichen für eine schwerere Erkrankung und ein schlechteres Ansprechen auf medikamentöse Behandlung sein (Zhou et al., 2016).

Im Zuge dessen ist eine Untersuchung der Substantia nigra auch im Hinblick auf die Wertigkeit als Frühmarker für die Entwicklung eines Morbus Parkinson bei Patienten mit REM-Schlafverhaltensstörung interessant.

3.7 Ziele der Arbeit

Die der Arbeit zu Grunde liegende Studie diente der Untersuchung möglicher früher Veränderungen bei Patienten mit einer REM-Schlafverhaltensstörung im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe. Im Rahmen dieser Arbeit wurden bildmorphologische Veränderungen mittels DTI und Hirnstammsonografie untersucht. Das Augenmerk der DTI-Messungen lag insbesondere auf dem Nachweis mikrostruktureller Veränderungen im Bereich des pontinen Tegmentums, welches das ARAS als wichtige REM-Schlaf-regulierende Struktur ent-

hält. Veränderungen in dieser anatomischen Region könnten als Prädiktoren für die Entwicklung einer Alpha-Synukleopathie entsprechend dem pathoanatomischen Modell nach Braak (siehe Kapitel 2.4) dienen. Mittels Hirnstammsonografie sollte zum einen die Fläche und Hyperechogenität der Substantia nigra und zum anderen die Größe des III. Ventrikels untersucht werden. Eine vergrößerte Grundfläche der Substantia nigra und eine Hyperechogenität finden sich sehr häufig bei Patienten mit Morbus Parkinson, ebenso wie eine Erweiterung des III. Ventrikels.

Mit den Ergebnissen soll die Pathophysiologie der REM-Schlafverhaltensstörung und vor allem ihre Rolle bei der Entwicklung von Alpha-Synukleopathien besser verstanden werden.

Es wurden folgende zentrale Hypothesen aufgestellt, die es im Rahmen dieser Dissertation zu überprüfen gilt:

H0-Hypothese:

Es gibt keine bildmorphologischen Unterschiede innerhalb des pontinen Tegmentums sowie im Bereich der Substantia nigra zwischen Patienten mit idiopathischer REM-Schlafverhaltensstörung und gesunden Vergleichsprobanden.

H1-Hypothese:

Es zeigen sich signifikante bildmorphologische Unterschiede innerhalb des pontinen Tegmentums sowie im Bereich der Substantia nigra zwischen Patienten mit idiopathischer REM-Schlafverhaltensstörung und gesunden Vergleichsprobanden.

4 Methodik

4.1 Studienpopulation und Studiendesign

Die im Rahmen dieser Dissertation aufgeführten Untersuchungen wurden im Zuge der folgenden klinischen Studie durchgeführt: „Prädiktoren für die Entwicklung einer Synuklein-assoziierten neurodegenerativen Erkrankung bei Patienten mit „idiopathischer“ REM-Schlafverhaltensstörung“. Diese Studie ist eine prospektive, deskriptive Diagnosestudie der Phase III. Die Datenerhebung erfolgte in den Jahren 2011 bis 2012.

Hierbei wurden zunächst 25 Patienten mit polysomnografisch gesicherter REM-Schlafverhaltensstörung (Gruppe 1; n=25) und 23 gesunde Kontrollpersonen (Gruppe 2; n=23) in die Studie eingeschlossen. Diese wurden entsprechend des Geschlechtes gematched (Gruppe 1: m:w 18:7; Gruppe 2: m:w 15:8). Aufgrund eines signifikanten Altersunterschiedes der Gruppen (Gruppe 1: Durchschnittsalter 70,5 Jahre; Gruppe 2: Durchschnittsalter 63,74 Jahre; p-Wert 0,006) wurden bei der Auswertung die Gruppen nach Alter gematched angepasst. Für die Auswertung der in dieser Arbeit untersuchten MRT-Daten wurden die Datensätze von 19 Patienten mit REM-Schlafverhaltensstörung und 18 gesunden Probanden genutzt (siehe Kapitel 5.1). Bei den Ultraschalluntersuchungen änderte sich aufgrund der unterschiedlichen Darstellbarkeit die Größe der Patienten- bzw. Probandengruppe (siehe Kapitel 5.4).

Die Mitglieder Kontrollgruppe durften keine aktive neurologische, psychiatrische oder schwere systemische Erkrankung sowie keinen Verdacht auf eine neurodegenerative Erkrankung in der Vorgeschichte aufweisen.

Bei allen Patienten wurde eine komplette neurologische Untersuchung inklusive UPDRS III, MMST, Schellong-Test sowie eine Autonome Testung durchgeführt. Zudem erhielten alle Patienten eine physiotherapeutische/sportmedizinische sowie eine HNO-ärztliche Untersuchung inklusive Riechtestung sowie eine MRT nach unten stehendem Programm.

4.1.1 Primärer Zielpunkt

Das primäre Ziel der o.g. Studie umfasst die Analyse möglicher Prädiktoren für Synuklein-assoziierte neurodegenerative Erkrankungen bei Patienten mit idiopathischer REM-Schlafverhaltensstörung.

4.1.2 Sekundäre Zielpunkte

Zu den sekundären Zielpunkten zählt die Charakterisierung der motorischen Funktion, der kognitiven Funktion (insbesondere des visuell-perzeptiven Systems), der Riechfunktion, der autonomen Funktion, der MR-tomographischen Veränderungen sowie die Flächenausdehnung und die Prävalenz der Hyperechogenität der Substantia nigra in der Hirnparenchymsonografie bei Patienten mit idiopathischer REM-Schlafverhaltensstörung im Vergleich zu gesunden Kontrollen.

4.1.3 Ein- und Ausschlusskriterien

In Gruppe 1 wurden von 2011 bis 2012 25 Patienten mit polysomnografisch gesicherter, idiopathischer REM-Schlafverhaltensstörung eingeschlossen. Die Rekrutierung erfolgte hier aus dem vorhandenen Patientenkollektiv der Schlafambulanz der Hans-Berger-Klinik für Neurologie des Universitätsklinikums Jena. Die Patienten durften keinen Morbus Parkinson, keine Lewy-Body-Demenz oder eine andersartige neurodegenerative Erkrankung aufweisen. Zudem gehört das Vorhandensein einer psychiatrischen Erkrankung oder eine psychiatrisch-medikamentöse Behandlung zu den Ausschlusskriterien. Für Gruppe 2 (Kontrollgruppe) konnten in oben genanntem Zeitraum 23 gesunde Probanden ohne bereits weiter oben benannte Ausschlusskriterien rekrutiert werden. Die Rekrutierung war mittels Auslage von Studieninformationsblättern und Anzeigen in der Tagespresse erfolgt. Anschließend erfolgten eine telefonische Vorselektion nach o.g. Kriterien und die Einladung zu einem Erstgespräch. Nach erfolgtem Erstgespräch mit ausführlicher Aufklärung über Ablauf, Risiko und Nutzen der Studie erfolgten bei Einwilligung und Unterschrift der Einverständniserklärung die weiteren, unten genannten Untersuchungen. Den Studienteilnehmern stand es jederzeit frei, ohne Angabe von Gründen ihre Einwilligung zurückzuziehen.

4.1.4 Studienablauf

Nach erfolgreichem Studieneinschluss erfolgte zunächst eine klinisch-neurologische Untersuchung inklusive Untersuchung der motorischen Funktionen mittels UPDRS-III-Motor Score, dem Alternate Tap Test sowie dem Timed-Up-and-Go-Test; der kognitiven Funktionen mittels Mini-Mental-Status-Test

sowie der Autonomen Funktionen mittels Ruhe-Blutdruck-Messung (Methode nach Riva-Rocci), eines Schellong-Testes (Blutdruckabfall unter Orthostase) sowie des SCOPA-AUT-Score.

Anschließend erfolgte eine insgesamt 13-stündige Messphase mittels Polysomnografie einerseits zur Diagnosesicherung (Gruppe 1), andererseits zum Ausschluss einer REM-Schlafverhaltensstörung bei den gesunden Vergleichsprobanden. Hierzu erfolgte eine standardisierte Video-Polysomnografie inklusive Aufzeichnung eines EEG (F3-A1, F4-A2, C3-A2, C4-A1), submentalem EMG, EOG, des oronasalen Luftflusses, der thorako-abdominalen Bewegung sowie der Oxyhämoglobinsättigung. Die Analyse der Schlafstadien erfolgt mittels manueller Durchsicht von jeweils 30 Sekunden Epochen gemäß den Kriterien der AASM. Zur Detektierung phasischer und tonischer Muskelaktivität erfolgt zusätzlich zum submentalen EMG die Registrierung der Muskelaktivität des M.tibialis anterior beidseits mit Oberflächenelektroden.

Die Diagnose einer REM-Schlafverhaltensstörung erfolgt gemäß der Kriterien der AASM bei Vorliegen von 1) motorischen Entäußerungen im REM-Schlaf bzw. 2) Nachweis einer fehlenden muskulären REM-Atonie in den entsprechenden EMG-Ableitungen (Stuck et al., 2013).

Begleitend zur polysomnografischen Untersuchung erfolgte die autonome Testung mittels Bestimmung standardisierter Herzfrequenz- und Blutdruckvariabilitätsparametern basierend auf einer kontinuierlichen, nicht-invasiven EKG und Blutdruckmessung über 30 Minuten in liegender Position. Dabei ist auf eine ausreichende Ruhephase vor der Messung sowie eine störungsfreie Messung zu achten. Die Berechnung der Herzfrequenz- und Blutdruckvariabilitätsparametern erfolgt nach den Guidelines der "Task Force of The European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology" und Haus-internen Vorarbeiten zur Bewertung der komplex sympatho-vagalen Aktivität.

Die Hirnparenchymsonografie wurde mittels eines 2,5MHz-Schallkopfes durchgeführt. Beurteilt wurde vor allem die Substantia nigra (SN). Das Querschnittbild des Mittelhirnes wird hierzu etwa 2-3fach vergrößert dargestellt und die echo-genen Signale mittels Cursor umfahren. Dabei erfolgt eine automatische Flächenberechnung.

Die Riechprüfung wurde durch die Kollegen der Klinik für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde des Universitätsklinikums Jena durchgeführt. Zunächst erfolgte eine starre Rhinoendoskopie, um sinunasale/nasale Ursachen einer möglichen Riechstörung auszuschließen. Anschließend wird ein kompletter individueller Riechtest mit Hilfe der so genannten "sniffin sticks" nach Kobal durchgeführt. Anhand dreier Testbatterien wird der so genannte SDI-Score ermittelt, anhand dessen die Einteilung in Normosmie, Hyposmie und Anosmie erfolgt.

Die Motorische Testung erfolgte durch das Institut für Physiotherapie des Universitätsklinikums Jena. Hier erfolgten verschiedene Messungen zum statischen Gleichgewicht, dynamischem Gleichgewicht, zur elementaren Reaktionsfähigkeit, zur Alltagsfunktion Gehen, zur posturalen Leistungsfähigkeit sowie zur Feinmotorik.

Die neuropsychologische Testung erfolgte in der Abteilung Neuropsychologie der Hans-Berger-Klinik für Neurologie des Universitätsklinikums Jena. Dabei wurden verschiedene Testbatterien zur Bestimmung der visuellen Verarbeitungskapazität, von Aspekten der Aufmerksamkeitsgewichtung, zum phonologischen Arbeitsgedächtnis-Paradigma sowie flankierende Verfahren zur Bestimmung des globalen kognitiven Status und visuo-kognitiver Leistungen durchgeführt.

Weiterhin erhielten alle Patienten und Probanden ohne entsprechende Kontraindikationen eine zerebrale MR-Bildgebung, deren Ergebnisse Gegenstand dieser Arbeit darstellen. Daher wird der Messaufbau und -ablauf im Folgenden näher erläutert.

4.2 Zerebrale Magnetresonanztomografie im Rahmen der Studie

Die Messungen wurden mittels 3-Tesla-Technik im Siemens MAGNETOM Trio-Tim syngo MR B17 durchgeführt. Das Messprotokoll umfasste eine localizer-Sequenz, eine MPRAGE, eine sagittale T2-Wichtung und eine DTI-Messung. Die ersten drei erfolgten mit einer Voxelgröße von 1,0x1,0x1,0 mm, bei der DTI-Messung mit 2,5x2,5x2,5mm.

4.2.1 Messprotokoll

Wie bereits erwähnt, erfolgte zunächst eine Aufnahme T1-gewichteter Bilder mittels 3D-MPRAGE-Sequenz mit 192 Schichten (TR=2300ms, TE=3,03ms, Auflösung 1,0mmx1,0mmx1,0mm, Flip-Winkel 9°). Zudem wurde ein sagittaler T2-gewichteter 3D-Datensatz mit ebenfalls 192 Schichten (TR=3000ms, TE=307ms, Auflösung 1,0mmx1,0mmx1,0mm) erhoben. Die DTI-Bilddatensätze wurden mittels Spin-Echo Echo-Planar-Imaging (EPI) mit einer Repetitionszeit (TR) von 6900ms, einer Echozeit (TE) von 91ms und 55 axial ausgerichteten Schichten mit einer Auflösung von 2,5mmx2,5mmx2,5mm ermittelt. Die Aufnahmezeit betrug insgesamt etwa 23 Minuten.

4.2.2 Datenverarbeitung

Die DICOM-Dateien wurden zunächst auf einen lokalen Archiv-Server übertragen sowie auf DVD-ROM gebrannt. Alle durchgeführten MRTs wurden von einem fachkundigen Neuroradiologen gesichtet und auf eventuelle pathologische Befunde hin beurteilt.

Die weitere Verarbeitung der DTI-Datensätze erfolgte mit dem Diffusion Toolkit sowie dem OpenSource Programm TrackVis (Version 0.5.2). Das Diffusion Toolkit ist eine Software, die über verschiedene Kommandozeilen die Datenrekonstruktion und das Darstellen von Fasertrakten aus DTI-Bildern ermöglicht. Die entsprechenden Parameter wurden für alle Patienten und Vergleichsprobanden gleichermaßen verwendet.

TrackVis ist eine Software (Freeware), welche die Visualisierung und Analyse von Fasertraktdaten ermöglicht, die aus DTI-Messungen gewonnen werden können. Alle Datensätze, welche vom Diffusion Toolkit errechnet wurden, wurden direkt in TrackVis übertragen.

So entstanden verschiedene Maps in sagittaler, koronarer und axialer Schnitt-richtung, in denen sich die Fasertrakte des gesamten Cerebrums farblich unterschiedlich kodiert (entsprechend der Hauptfaserverlaufsrichtung, siehe oben) darstellen. Abbildung 12 stellt dies beispielhaft dar.

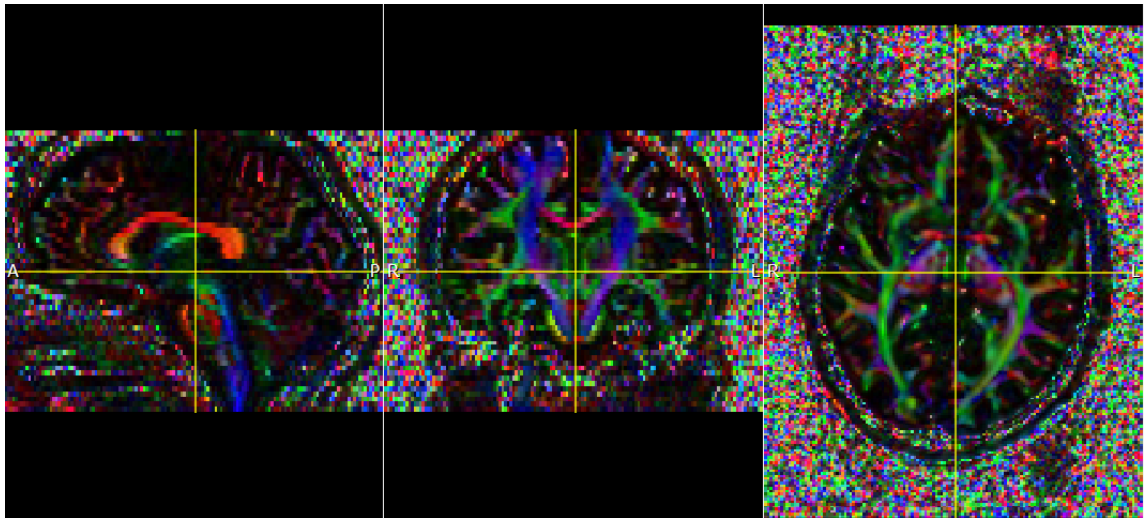


Abbildung 12: Darstellung der Faserverläufe mittels Farbkodierung in der FA-Map eines Beispielpatienten (von links nach rechts: sagittale, koronare und axiale Schnittführung)

Mithilfe dieser Maps lässt sich auch eine Traktographie erstellen, welche die Hauptfaserverlaufsrichtungen anschaulich darstellt (siehe Abbildung 13).

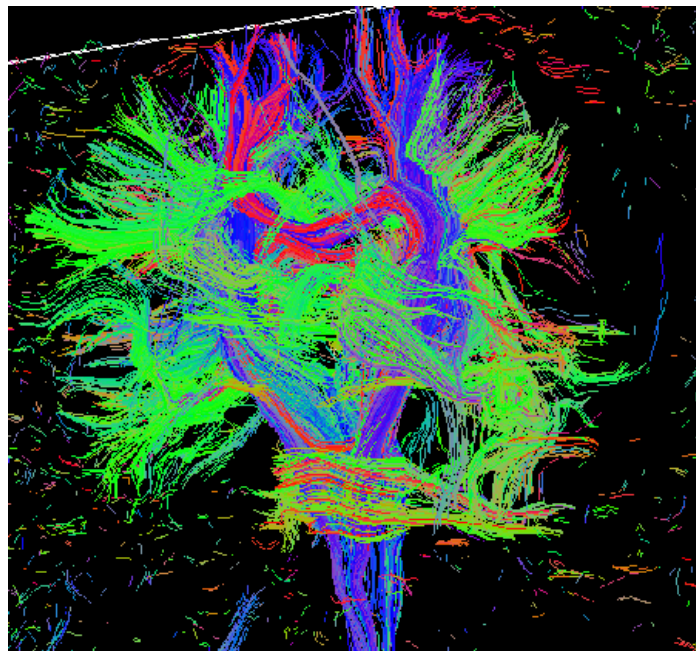


Abbildung 13: Auf Basis der DTI-Daten lässt sich eine sogenannte Traktographie erstellen, welche die Verläufe der Fasern anschaulich darstellt.

Nun wurden ROIs (Regions of Interest) per Hand in die axiale Map eingezeichnet. Dies wurde für jedes Ziel-Areal jeweils dreimal durchgeführt, um den zufälligen Fehler zu vermindern (siehe Abbildung 14):

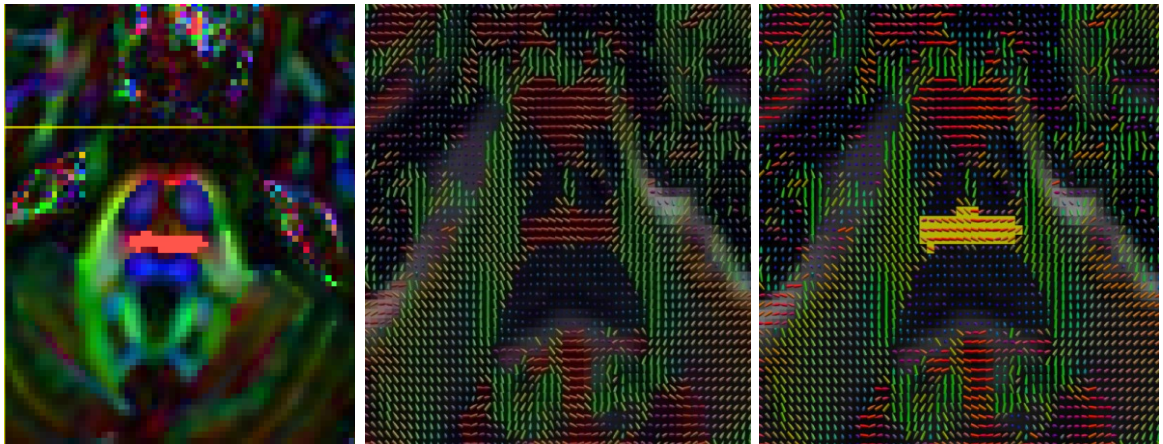


Abbildung 14: Darstellung der Vorgehensweise zur Einzeichnung der ROI am Beispiel der ROI „Zwischenareal“: Links: Das Einzeichnen erfolgte von Hand in die axiale FA-Map in der TrackVis-Software, für jede ROI je drei Mal. Mitte: Darstellung der gleichen Schnittebene mittels Diffusionsellipsoiden. Rechts: In die axiale FA-Map eingezeichnete ROI „Zwischenareal“ in der Ellipsoiddarstellung. Das eingezeichnete Areal umfasst hier vorwiegend quer verlaufende Fasern (rot codiert).

Diese ROIs umfassten folgende für die Fragestellung der Arbeit wichtige Areale:

- Region 1: mesencephales Tegmentum (auf Höhe der Vierhügelplatte oberhalb der Pons)
- Region 2: pontines Tegmentum

Weiterhin wurden noch jeweils drei Vergleichsareale eingezeichnet, in denen im Sinne der Fragestellung keine Veränderung erwartet wurde:

- Pyramidenbahn rechts und links (innerhalb der Pons)
- „Zwischenareal“ als Bereich mit vornehmlich von rechts nach links (beziehungsweise links nach rechts) verlaufenden Fasern) dorsal der Pyramidenbahnen und ventral des Tegmentum pontis

In den folgenden Abbildungen 15 bis 19 ist zur besseren Veranschaulichung der anatomischen Verhältnisse die Einbettung der jeweiligen ROIs in die Traktographie dargestellt. Abbildung 20 zeigt alle ROIs eines Beispielpatienten ohne Traktographie.

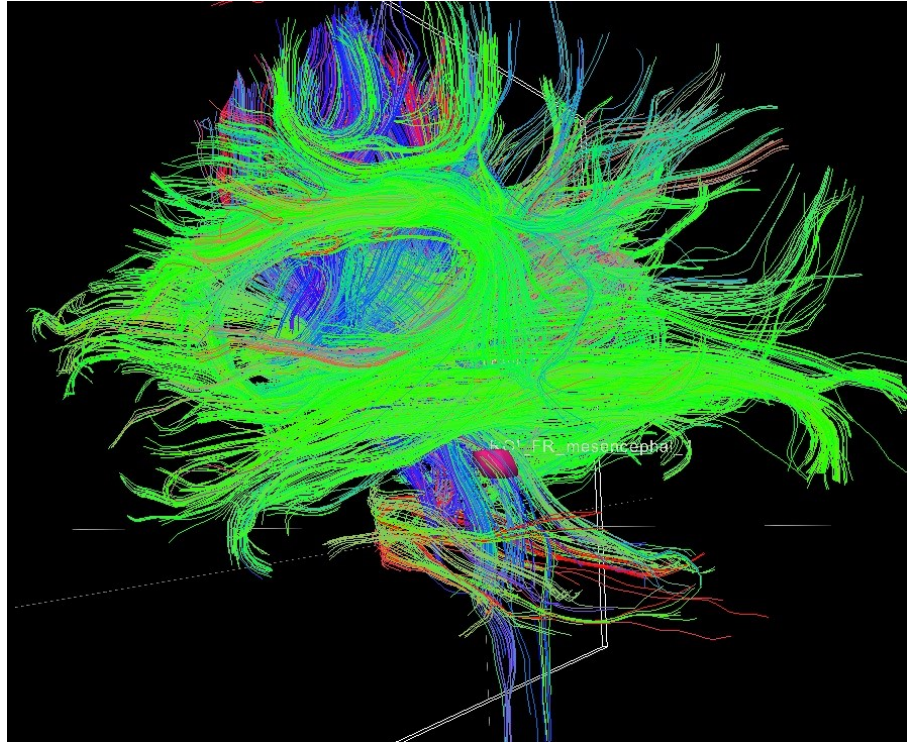


Abbildung 15: Einbettung der eingezeichneten ROI mesencephales Tegmentum (pink) in die Traktographie bei einem Studienpatienten (von links betrachtet)

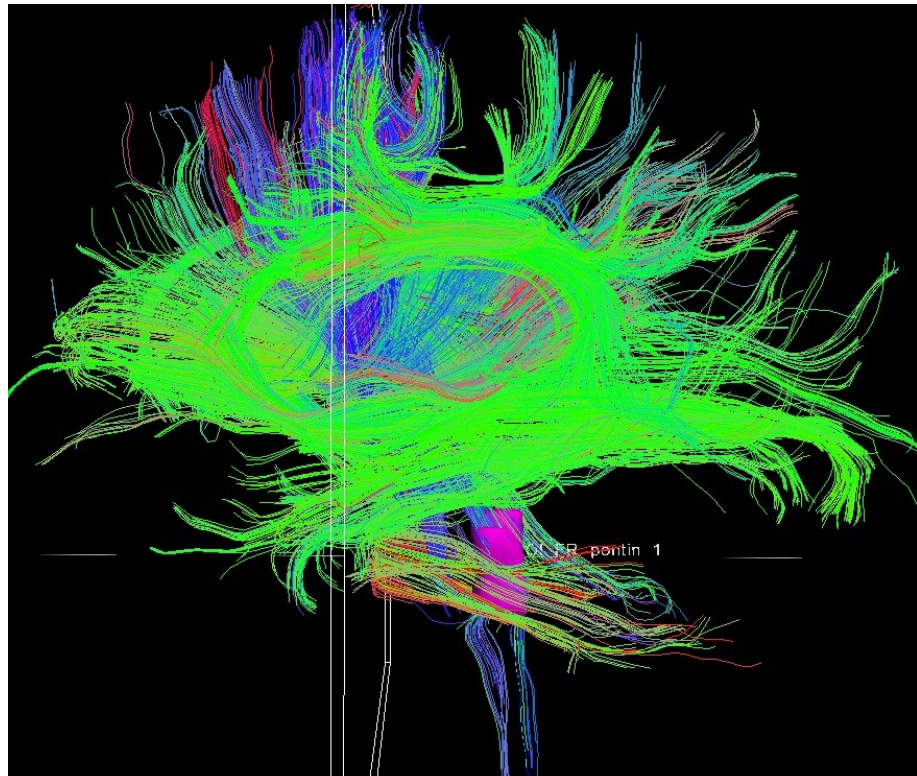


Abbildung 16: Einbettung der eingezeichneten ROI pontines Tegmentum (pink) in die Traktographie bei einem Studienpatienten (von links betrachtet)

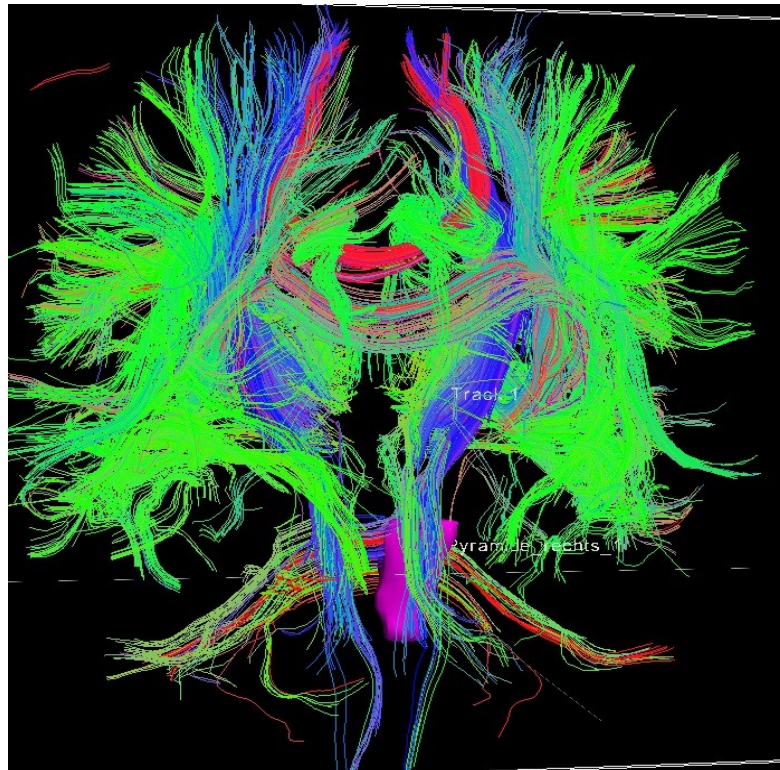


Abbildung 17: Einbettung der eingezeichneten ROI Pyramidenbahn rechts (pink) innerhalb der Pons in die Traktographie bei einem Studienpatienten (von dorsal betrachtet)

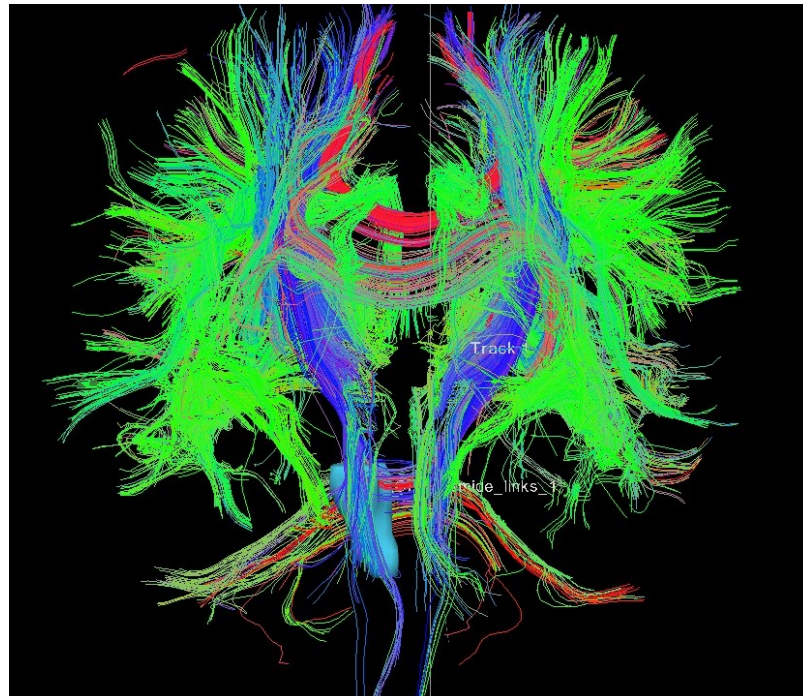


Abbildung 18: Einbettung der eingezeichneten ROI Pyramidenbahn links (hellblau) innerhalb der Pons in die Traktographie bei einem Studienpatienten (von dorsal betrachtet)

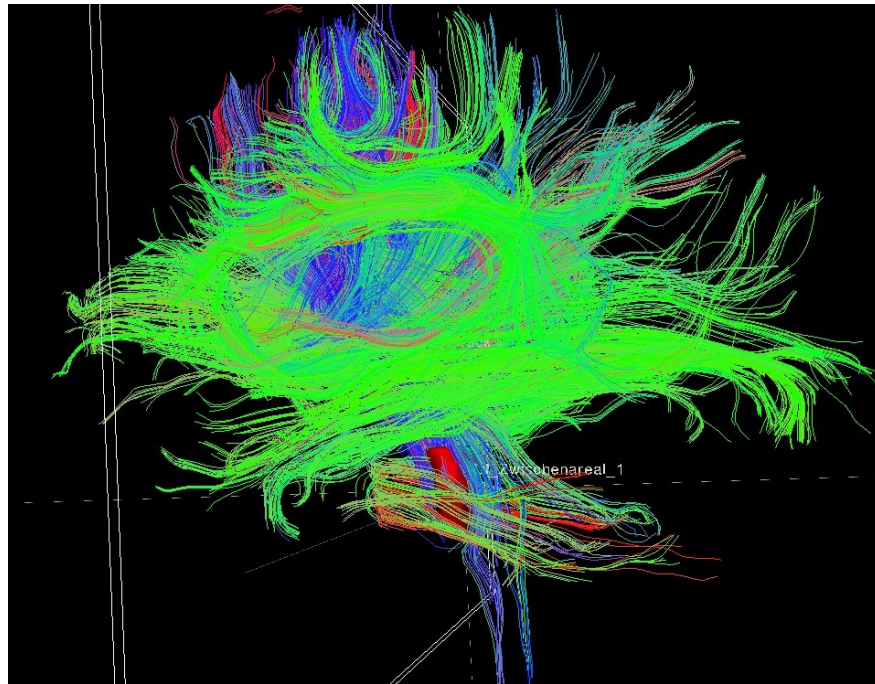


Abbildung 19: Einbettung der eingezeichneten ROI Zwischenareal (rot) innerhalb der Pons in die Traktographie bei einem Studienpatienten (von links betrachtet)

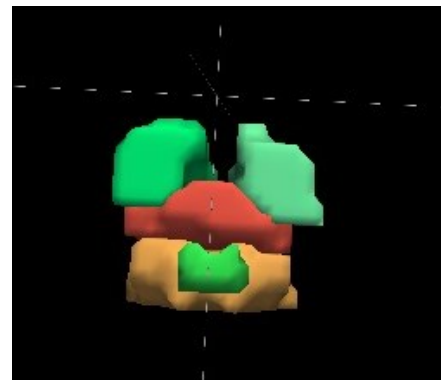
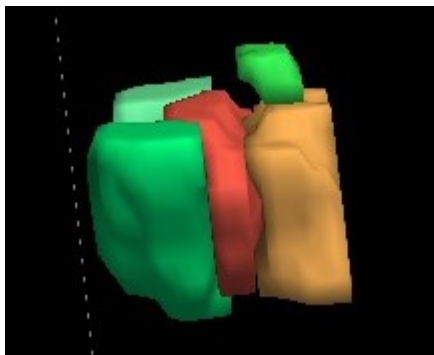


Abbildung 20: Einzelne Darstellung aller ROIs eines Studienpatienten ohne Traktographie (links: von links betrachtet; rechts: von kranial betrachtet; orange: pontines Tegmentum, kranial davon in hellgrün mesencephales Tegmentum, rot: Zwischenareal, ventral davon die pontinen Anteile der linken (dunkleres grün) und rechten (mintgrün) Pyramidenbahn)

Folgende Grenzen wurden für die einzelnen Areale definiert: Region 1 und 2 umfassen das pontine Tegmentum, d.h. die kraniokaudal verlaufenden Fasern (blau codiert), welche dorsal der Pyramidenbahn und ventral des vierten Ventrikels verlaufen. Dabei ist Region 1 nach kranial durch die Vierhügelplatte begrenzt und nach kaudal durch den kranialen Anteil der Pons. Region 2 schließt sich nach kaudal an Region 1 an und reicht nach kaudal bis zur kaudalen Gren-

ze der Pons. Die Vergleichsareale umfassten wie bereits erwähnt die Pyramidenbahn jeweils rechts und links, kranial begrenzt durch die kraniale Begrenzung der Pons und kaudal durch die kaudale Begrenzung der Pons sowie das „Zwischenareal“, den Bereich quer verlaufender Fasern (rot codiert) dorsal der Pyramidenbahn und ventral des Tegmentums (ebenfalls innerhalb der Grenzen der Pons).

Nun wurde wie bereits erwähnt für jedes der Areale dreimal jede ROI eingezeichnet. Für die jeweiligen ROIs lassen sich mittels der verschiedenen Maps und der programminternen Statistik folgende Messwerte eruieren:

- Fraktionelle Anisotropie (FA)
- Apparent Diffusion Coefficient (ADC)

Diese ermittelten Messwerte werden im folgenden Kapitel dargestellt. Bei jeweils drei Messwerten pro Region pro Patient/Proband erfolgte eine Mittelung der Einzelwerte.

4.3 Auswertung und Statistik

Für die Auswertung wurden die Werte für die FA und ADC für die jeweiligen Regionen aus dem TrackVis entnommen. Das Programm bietet eine tabellarische Aufführung der entsprechenden Mittelwerte für eine Region. Diese wurden in Microsoft Excel Tabellen übertragen. Pro Patient bzw. Proband und Region erhält man je 3 Messwerte. Von diesen wurden erneut Mittelwerte gebildet. Anschließend wurden diese Mittelwerte auf Unterschiede zwischen der Patientengruppe und der Gruppe der Probanden mittels eines zweiseitigen t-Tests untersucht. Für die angewendeten statistischen Tests wurde das Signifikanzniveau $p < 0,05$ gewählt.

5 Ergebnisse

5.1 Klinische Daten

Der Vergleich unten stehender Daten erfolgte bei Patienten mit polysomnographisch gesicherter RBD (Gruppe 1; n=25, Anzahl an Patienten mit durchgeführter MRT n=19) mit gesunden Kontrollpersonen (Gruppe 2; n=23, Anzahl an Probanden mit durchgeführter MRT gematched zum Patientenalter n=18). Das Durchschnittsalter der gesamten Patientengruppe beträgt 70,58 Jahre, das der ausgewählten Vergleichsprobanden 66,06 Jahre (p-Wert 0,0668). Die Daten der klinisch-neurologischen Untersuchung inklusive UPDRS III, MMST und Schellong-Test sowie autonomer Testung werden in einer separaten Arbeit aufgearbeitet. Ebenso verhält es sich mit den Daten aus der physiotherapeutischen/sportmedizinischen sowie der HNO-ärztliche Untersuchung inklusive Riechtestung.

In dieser Arbeit werden ausschließlich die bildmorphologischen Veränderungen dargestellt.

5.2 FA Veränderungen der untersuchten Regionen

Tabelle 3 zeigt Ergebnisse der fraktionellen Anisotropie (fett markiert sind jeweils signifikante Ergebnisse).

Tabelle 3: Ergebnisse der Fraktionellen Anisotropie von Patienten- und Kontrollgruppe, Signifikanzniveau $p < 0,05$

Lokalisation	Mittelwert FA Patientengruppe	Mittelwert FA Kontrollgruppe	p-Werte
Mesencephales Tegmentum	0,549930	0,547754	0,9053
Pontines Tegmentum	0,623223	0,578645	0,0009
Pyramidenbahn links	0,617904	0,569742	0,0034
Pyramidenbahn rechts	0,618315	0,590184	0,0754
„Zwischenareal“	0,533070	0,543681	0,4608

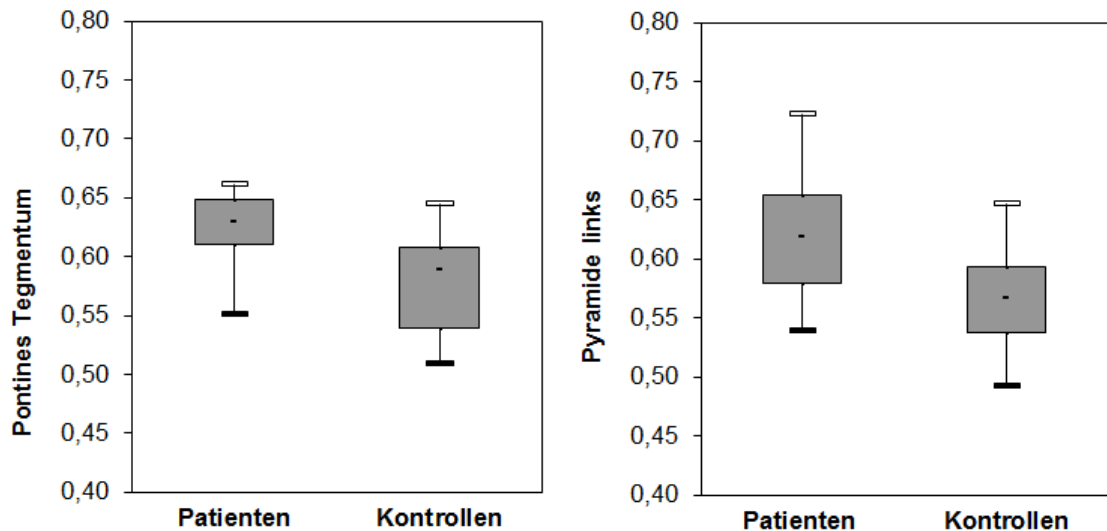


Abbildung 21: Darstellung der signifikanten FA-Unterschiede als Balkendiagramm, diese finden sich im Bereich des pontinen Tegmentums sowie im Bereich der Pyramidenbahn links. In beiden Arealen zeigt sich die FA bei den Patienten mit REM-Schlafverhaltensstörung im Vergleich zu gesunden Kontrollen signifikant erhöht.

Wie tabellarisch und in Abbildung 21 dargestellt, zeigt sich eine signifikante Erhöhung der fraktionellen Anisotropie ($p < 0,05$) in der Patientengruppe im Vergleich zu den gesunden Kontrollprobanden in folgenden Regionen:

- Pontines Tegmentum
- Pyramidenbahn links

5.3 ADC Veränderungen der untersuchten Regionen

Tabelle 4 zeigte die Analyse der ADC-Werte (fett markiert sind jeweils signifikante Ergebnisse).

Tabelle 4: Ergebnisse des ADC in mm²/s von Patienten- und Kontrollgruppe, Signifikanzniveau p<0,05

Lokalisation	Mittelwert ADC	Mittelwert ADC	p-Werte
	Patientengruppe	Kontrollgruppe	
Mesencephales Tegmentum	0,000816	0,000827	0,7367
Pontines Tegmentum	0,000741	0,000800	0,0016
Pyramidenbahn links	0,000655	0,000700	0,0073
Pyramidenbahn rechts	0,000642	0,000662	0,1532
„Zwischenareal“	0,000646	0,000660	0,3630

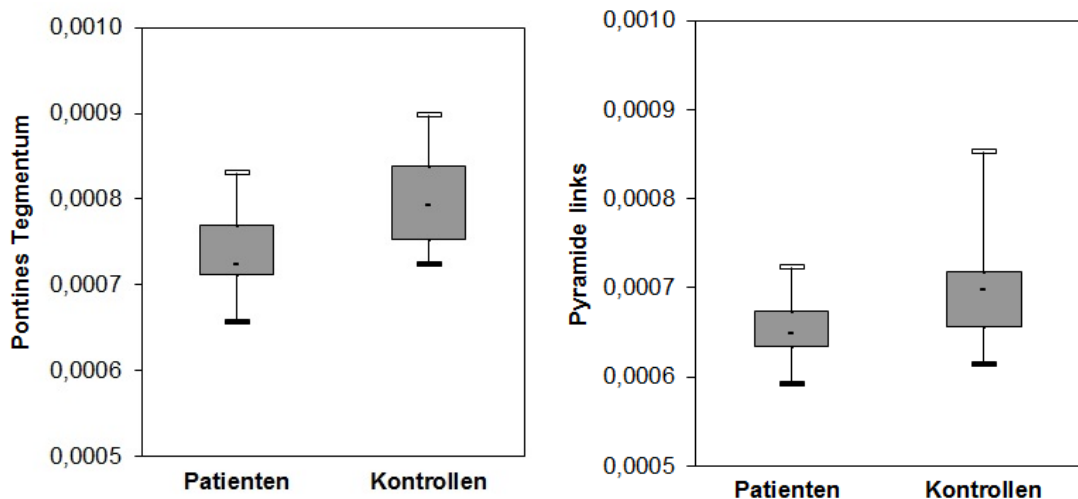


Abbildung 22: Darstellung der signifikanten ADC-Unterschiede als Balkendiagramm, diese finden sich im Bereich des pontinen Tegmentums sowie im Bereich der Pyramidenbahn links. In beiden Arealen zeigt sich der ADC bei den Patienten mit REM-Schlafverhaltensstörung im Vergleich zu gesunden Kontrollen signifikant erniedrigt. ADC-Werte in mm²/s.

Damit ergibt sich in den gleichen Regionen mit veränderter FA eine signifikante ADC-Erniedrigung.

5.4 Veränderungen der Echogenität der Substantia nigra

Die Analyse der Hirnparenchymsonografie zeigt Tabelle 5 (fett markiert sind jeweils signifikante Ergebnisse, in Klammern darunter die Anzahl der vorhandenen Messwerte).

Tabelle 5: Ergebnisse der Hirnparenchymsonografie, Signifikanzniveau $p < 0,05$, (SN=Substantia nigra)

Lokalisation	Patientengruppe	Kontrollgruppe	p-Werte
SN rechts (Mittelwert in cm^2)	0,17 (n=16)	0,11 (n=15)	0,005
SN links (Mittelwert in cm^2)	0,17 (n=15)	0,14 (n=14)	0,3485
III.Ventrikel (Mittelwert in mm)	9,24 (n=21)	6,51 (n=19)	0,0015
Hyperechogenität	9 (~47,4%) (n=19)	2 (~11%) (n=18)	

Zu beachten ist hierbei, dass nicht bei allen Patienten und Kontrollprobanden die Substantia nigra und der III. Ventrikel dargestellt werden konnten (teilweise war bei fehlendem Schallfenster gar keine Darstellung beziehungsweise nur eine einseitige Darstellung möglich).

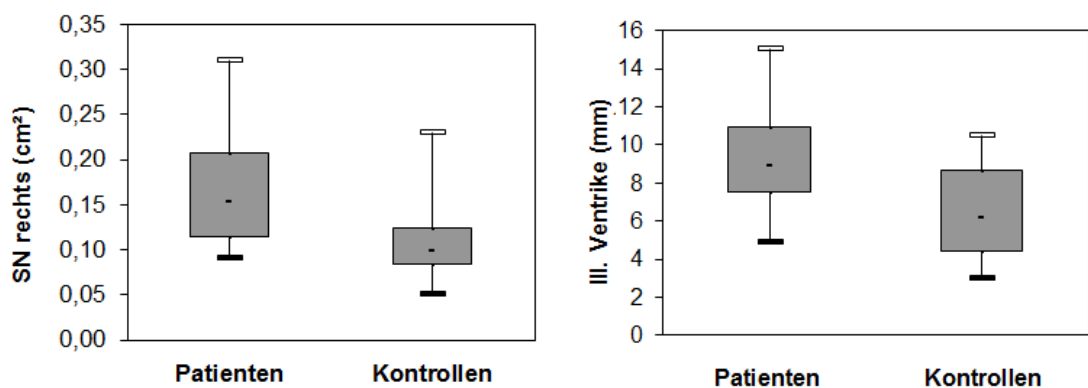


Abbildung 23: Darstellung der signifikanten Unterschiede in der Hirnparenchymsonografie als Balkendiagramm (links: Darstellung der signifikant größeren Fläche der rechten Substantia nigra bei der Patientengruppe; rechts: Darstellung der signifikant erhöhten Weite des III. Ventrikels bei der Patientengruppe)

Wie in Abbildung 23 dargestellt, zeigten sich in den transkraniellen Ultraschalluntersuchungen signifikant größere Flächen der rechten Substantia nigra sowie größere Weiten des III. Ventrikels bei Patienten mit REM-Schlafverhaltensstörung im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden. Auch der Anteil an Patienten mit hyperechogener Substantia nigra war in der Patientengruppe erhöht (47,4% vs. 11%).

6 Diskussion

6.1 Veränderungen der Diffusionsparameter FA und ADC

Die idiopathische REM-Schlafverhaltensstörung ist ein Risikofaktor für die Entwicklung eines Morbus Parkinson und anderer Alpha-Synukleopathien.

Bis vor einigen Jahren waren strukturelle Hirnveränderungen bei Patienten mit idiopathischer REM-Schlafverhaltensstörung kaum beschrieben. In einer SPECT-Studie fand sich ein erniedrigter Blutfluss im Pons und in den oberen Frontallappen (Shirakawa et al., 2002). Weiterhin zeigten sich eine erhöhte Perfusion im Pons, im Putamen beidseitig und im rechten Hippocampus sowie eine erniedrigte Perfusion in Teilen des frontalen und temporoparietalen Cortex (Mazza et al., 2006). Im IPT-SPECT zeigte sich bei Patienten mit idiopathischer REM-Schlafverhaltensstörung eine signifikante Reduktion der striatalen Bindung von [123I]IPT als Zeichen reduzierter präsynaptischer Dopamintransporter; im IBZM-SPECT als Marker der postsynaptischen Dopamin-D2-Rezeptoren fand sich kein Unterschied (Eisensehr et al., 2000). Diese Ergebnisse rücken die idiopathische REM-Schlafverhaltensstörung ins Licht einer Vorstufe der Alpha-Synukleopathie Morbus Parkinson. Erklärungen für die Pathophysiologie der iRBD selbst liefern sie jedoch nicht.

Unger et al. (Unger et al., 2010) konnten nun mithilfe der DTI nachweisen, dass bei Patienten mit idiopathischer REM-Schlafverhaltensstörung signifikante mikrostrukturelle Veränderungen im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden vorliegen. Diese zeigten sich in der weißen Substanz des Hirnstammes, der rechten Substantia nigra, im linken Temporallappen, der Fornix, der Capsula interna, der Corona radiata und der rechten Sehstrahlung. Damit fanden sich signifikante mikrostrukturelle Veränderungen in Arealen, welche in die REM-Schlaf-Regulation involviert sind und an der Pathogenese der REM-Schlafverhaltensstörung und des frühen Morbus Parkinson beteiligt sind. In dieser Studie waren je 12 Patienten und gesunde Vergleichsprobanden mittels 1,5-Tesla MRT untersucht worden.

Im Rahmen unserer Studie erfolgte die Untersuchung mikrostruktureller Veränderungen an einer größeren Patienten- bzw. Kontrollgruppe (n=19 bzw. 18) und mittels 3-Tesla-MRT. Damit kann eine höhere Bildqualität und Auflösung im Vergleich zum 1,5-Tesla-MRT erreicht werden. Durch die höhere Feldstärke in

unserer Studie erwarten wir ein besseres Signal-Rausch-Verhältnis und eine entsprechend höhere Bildqualität, da das MR-Signal mit steigender Magnetfeldstärke quadratisch, das Rauschen hingegen nur linear zunimmt. Weiterhin haben wir uns auf den Hirnstamm (insbesondere das pontine Tegmentum (das ARAS beinhaltend) als REM-Schlaf-regulierende anatomische Region) als wichtige Zielregion für mikrostrukturelle Veränderungen bei Patienten mit idiopathischer REM-Schlafverhaltensstörung konzentriert. Im Zentrum stand der Versuch, die pathologischen Veränderungen genauer zu lokalisieren, um Rückschlüsse auf die Pathophysiologie der Erkrankung ziehen zu können.

Im Rahmen der Studie konnten bei Patienten mit idiopathischer REM-Schlafverhaltensstörung umfassende Veränderungen von Diffusionsparametern im Bereich des pontinen Tegmentums sowie der linken Pyramidenbahn im Bereich der Pons nachgewiesen werden. In beiden genannten Arealen zeigten sich eine signifikante Erhöhung der Fraktionellen Anisotropie und eine signifikante Erniedrigung des ADC in der 3T-MRT.

Die Fraktionelle Anisotropie ist ein metrischer Wert, der den Grad der direkten Diffusion beschreibt. Er ist sensitiv für die Mikrostruktur der weißen Substanz. In Regionen hoher Gerichtetheit (z.B. Bündel myelinisierter Fasern) liegt sie nahe an 1, in Regionen, die weniger organisiert sind liegt der Wert nahe 0. Demzufolge liegen in den o.g. Regionen Veränderungen vor, die eine erhöhte Gerichtetheit der Diffusion bewirken. Dies kann bei einer Erhöhung der Dichte an weißen Fasern, einer erhöhten strukturellen Organisation oder Veränderungen der Membrandurchlässigkeit für Wasser auftreten.

Der ADC beschreibt den Grad der Diffusion. Er ist erniedrigt in Geweben hoher Zelldichte oder bei Verringerung des Extrazellularraumes durch Zellschwellung im Rahmen z.B. zytotoxischer bzw. ischämischer Zellschädigung.

Zusammenfassend finden sich also in unserem primären Zielareal, dem pontinen Tegmentum, mikrostrukturelle Veränderungen, die auf eine Zellschädigung verbunden mit Verschiebungen von intra- und extrazellulärem Wasser hindeuten können oder auf einen veränderten transmembranösen Ionenflusses bei funktioneller neuronaler Aktivierung (Syková, 2005). Damit zeigen sich Pathologien in einer für die REM-Schlaf-Regulation sehr wichtigen Region.

Vor dem Hintergrund, dass die nervale Degeneration beim Morbus Parkinson im enterischen Nervensystem beginnt und wohl über den Nervus vagus in Rich-

tung des Hirnstammes aufsteigt (Del Tredici and Braak, 2016), stellt sich die Frage, ob die gemessenen mikrostrukturellen Veränderungen Ausdruck dieser Schädigung durch die Ablagerung von Alpha-Synuklein sind. Diese Frage lässt sich im Rahmen dieser Arbeit nicht beantworten.

Zudem ist nachgewiesen worden, dass die Fließeigenschaften der Zellmembran eine Rolle bei der Bindung von Alpha-Synuklein spielen und die Eigenschaften der enthaltenen Lipide das Ausmaß der Aggregationsförderung von Alpha-Synuklein beeinflussen (Galvagnion et al., 2016). Sollten also die gemessenen Veränderungen Zeichen der Ablagerung von Alpha-Synuklein im Sinne einer Verschiebung von intra- und extrazellulärem Wasser sein, könnte dies auf veränderte Membraneigenschaften hinweisen. Dann wäre es möglich, dass diese Pathologie wiederum die Aggregation des Alpha-Synukleins fördert.

Scherfler und Kollegen hatten 2011 einen signifikanten Abfall der FA im Tegmentum des Mittelhirnes und der rostralen Pons bei Patienten mit idiopathischer REM-Schlafverhaltensstörung gefunden (Scherfler et al., 2011). Der Abfall der FA im mesencephalen Tegmentum ließ sich in unserer Studie nicht verifizieren, was möglicherweise auch auf methodische Unterschiede zurückzuführen ist.

Ein signifikanter Unterschied in der Alters- und Geschlechterverteilung von Patienten und Kontrollprobanden fand sich nicht.

Unerwartet auffällig waren der Anstieg der FA und korrelierend der Abfall des ADC in der linken Pyramidenbahn im Bereich der Pons bei Patienten mit REM-Schlafverhaltensstörung. Veränderungen in diesem Bereich sind in bisherigen Studien zumindest bei Patienten mit Morbus Parkinson nicht beschrieben worden (Worker et al., 2014). Für Patienten mit REM-Schlafverhaltensstörung gibt es keine Publikationen. Hierbei ist zu beachten, dass der signifikante Unterschied möglicherweise auf einer FA-Absenkung (bzw. ADC-Erhöhung) im Bereich der linken pontinen Pyramidenbahn innerhalb der Kontrollprobandengruppe beruht. Innerhalb der Patientengruppe sind die FA-Werte links und rechts nicht unterschiedlich (links: 0,617904; rechts: 0,618315; p-Wert 0,98), innerhalb der Kontrollprobandengruppe aber schon (links: 0,570745; rechts: 0,595154; p-Wert 0,14). Bei Annahme eines Signifikanzniveaus von $p < 0,05$ stellt sich der Unterschied jedoch als nicht signifikant heraus. Auch anatomisch wie in der aktuellen Studie bei den gesunden Kontrollprobanden lassen sich Recht-Links-

Unterschiede in der Pyramidenbahn auf Höhe der Pons zeigen (Axer et al., 2011).

Methodisch ist zu diskutieren, dass beim Einzeichnen der ROIs, welches von Hand vorgenommen wurde, die Regionen nicht exakt getroffen wurden. Dieser systematische Fehler wurde versucht zu reduzieren, indem jede ROI bei jedem Patienten bzw. Probanden dreimal gezeichnet wurde und die entsprechenden Werte anschließend gemittelt wurden. Zu beachten ist, dass insbesondere die Region des mesencephalen Tegmentums mit etwa 50 Voxeln sehr klein und damit anfällig für starke Schwankungen durch das manuelle Einzeichnen ist. Zudem ist insbesondere bei den Regionen des mesencephalen und pontinen Tegmentums die unmittelbare Nähe zu liquorführenden Räumen (III. und IV. Ventrikel) und somit der Einfluss von Partialvolumeneffekten zu diskutieren. Das bedeutet, dass Voxel mit eingeschlossen werden, die teilweise im Liquorraum liegen und damit die FA falsch niedrig bzw. der ADC falsch erhöht gemessen wird. Insgesamt ergibt sich aber auch anhand der erwarteten unauffälligen Kontrollareale „Zwischenareal“ und Pyramidenbahn rechts unseres Erachtens eine reliable Messreihe.

Was im Rahmen dieser Studie nicht zu klären ist, ist wodurch die mikrostrukturellen Veränderungen ausgelöst werden. Sind sie Zeichen einer vermehrten Ablagerung und interneuronalen Ausbreitung von Alpha-Synuklein? Oder sind die Veränderungen begünstigend für dessen Verbreitung? Diese Fragen sollten in weiterführenden Studien genauer untersucht werden.

6.2 Veränderungen in der Echogenität der Substantia nigra und der Weite des III. Ventrikels

Es ist bekannt, dass bei 90% der Patienten mit Morbus Parkinson eine Hyper-echogenität in der Substantia nigra nachweisbar ist. Zudem wurden solche Veränderungen auch bei Patienten mit idiopathischer REM-Schlafverhaltensstörung gefunden (Unger et al., 2007) (Stockner et al., 2009).

Auch in unseren Ultraschalluntersuchungen zeigten sich signifikant größere Flächen der Substantia nigra beidseits sowie der Größe des III. Ventrikels bei Patienten mit REM-Schlafverhaltensstörung im Vergleich zu gesunden Kontroll-

probanden. Auch der Anteil an Patienten mit hyperechogener Substantia nigra war in der Patientengruppe erhöht (47% vs. 11%).

Als mögliche Ursachen der klinischen Erscheinung Hyperechogenität wird ein erhöhter Eisengehalt mit nachfolgendem Anstieg der Echogenität im Ultraschall postuliert (Double et al., 2000) (Berg et al., 2001). Zudem wird ein sekundärer Echogenitätsanstieg durch Untergang dopaminerger Neurone (durch gestörte Detoxifizierungsmechanismen, Funktionsstörung der Mitochondrien) diskutiert. Folglich finden sich bei unseren Patienten mit REM-Schlafverhaltensstörung vergleichbare Ergebnisse wie in o.g. Vorstudien.

Die Erweiterung des dritten Ventrikels gilt gemeinhin als unspezifisches Zeichen der Atrophie umgebender Strukturen. In früheren Studien fand sich eine Korrelation zwischen der Weite des dritten Ventrikels und der kognitiven Einschränkung (Dalaker et al., 2011). Damit zeigen sich bei Patienten mit REM-Schlafverhaltensstörung Hinweise auf eine Atrophie vorwiegend im Bereich der Stammganglien, die direkt dem dritten Ventrikel benachbart sind. Die Stammganglien selbst spielen eine wichtige Rolle in der Pathogenese des Morbus Parkinson als Teil des extrapyramidalen motorischen Systems. Zuletzt konnten auch mittels MRI Volumendifferenzen im Putamen und Form-Differenzen in Putamen und Nucleus caudatus gefunden werden. Dabei standen die Veränderungen der Form in Korrelation zu den motorischen Symptomen (Nemmi et al., 2015). Zur Diagnose des Morbus Parkinson gibt es bisher keine Standardisierung in der Ultraschalluntersuchung, wenngleich in einem Review von acht Studien zur transkraniellen Sonografie ein Algorithmus vorgeschlagen wurde, um den idiopathischen Morbus Parkinson von atypischen Parkinsonsyndromen unterscheiden zu können (Bouwman et al., 2010). Dies ist auch im Hinblick auf die Abhängigkeit der Untersuchung vom Untersucher (und dessen Gründlichkeit) sowie vom Ultraschallgerät wichtig für die klinische Praxis und auch für Studien, um die Vergleichbarkeit der Ergebnisse zu gewährleisten. Zudem ist der Ultraschall eine schnelle, sichere und nicht-invasive Methode, welche essentieller Bestandteil der Diagnostik bei Bewegungsstörungen sein sollte (Bartova et al., 2008).

Naheliegender ist, dass der Nachweis der Hyperechogenität und der Erweiterung des III. Ventrikels Risikofaktoren für die Entstehung eines Morbus Parkinson darstellen. Es stellt sich die Frage, ob Patienten mit einer REM-

Schlafverhaltensstörung und einer hyperechogenen Substantia nigra und/oder einer Erweiterung des III.Ventrikels häufiger einen Morbus Parkinson entwickeln als Patienten, die diese Veränderungen nicht aufweisen. Longitudinale Kohortenstudien hierzu fehlen jedoch derzeit.

7 Schlussfolgerungen

In der vorliegenden Arbeit konnten mittels DTI bei Patienten mit REM-Schlafverhaltensstörung mikrostrukturelle Veränderungen im Bereich des pontinen Tegmentums als essentieller den REM-Schlaf-regulierenden Struktur nachgewiesen werden. Zudem zeigten sich in der Hirnparenchymsonografie morphologische Veränderungen von Substantia nigra und des III. Ventrikels analog zu denen beim Morbus Parkinson.

Beide Methoden (MRT inklusive DTI und transkranieller Ultraschall) sind essentielle Untersuchungen bei Patienten mit neurodegenerativen Erkrankungen mit Bewegungsstörungen. Beide sind flächendeckend verfügbar, sicher und standardisiert durchführbar. Die aktuellen Daten lassen das Potential erkennen, mittels beider Methoden eine Vorhersage über die Entwicklung einer neurodegenerativen Erkrankung bei Patienten mit REM-Schlafverhaltensstörung treffen zu können. Dazu wäre es jedoch erforderlich, eine einheitliche und damit vergleichbare Analysemethode für mikrostrukturelle Veränderungen zu etablieren. Das heißt zum einen, dass es ein einheitliches Messprotokoll z.B. mit gleichen Voxelgrößen geben sollte. Zum anderen sollte die Analyse der DTI-Daten bei einer Fülle an Auswerteprogrammen auf einen einheitlichen Standard gebracht werden. Die im Rahmen dieser Arbeit angewandte Vorgehensweise des manuellen Einzeichnens von ROIs ist im klinischen Alltag nicht durchführbar. Hier sollte auf probabilistische Atlanten zurückgegriffen werden, die anhand anatomischer Kriterien auffällige Areale in den DTI-Maps im Vergleich zu Vergleichsdatensätzen gesunder Probanden selbstständig herausfiltern und markieren.

In Zukunft sind vor allem prospektive longitudinale Kohortenstudien notwendig, in denen über einen langen Zeitraum untersucht wird, welche der Patienten mit REM-Schlafverhaltensstörung eine Alphasynukleopathie entwickeln und ob die frühen bildmorphologischen Veränderungen als prädiktiver Parameter geeignet sind. Insbesondere im Hinblick auf eine frühzeitige Diagnosestellung bzw. zur Risikostratifizierung ist dies von großer Bedeutung. Denn diese Patienten würden besonders von einer neuroprotektiven Therapie profitieren. Damit könnte es in Zukunft möglich sein, das Fortschreiten einer Alphasynukleopathie zu verlangsamen oder gar aufzuhalten. In diesem Rahmen ist es jedoch ebenfalls notwendig, die Pathophysiologie hinter der Ablagerung von Alpha-Synuklein

genauer zu verstehen. Sind die in dieser Studie gefundenen mikrostrukturellen Veränderungen Ausdruck einer vermehrten Ablagerung und interneuronalen Ausbreitung von Alpha-Synuklein oder begünstigen die –bereits bestehenden– Veränderungen die Ablagerung. Diese Fragen sollten in weiterführenden Studien genauer untersucht werden.

Literaturverzeichnis

Avidan, A.Y., 2009. Parasomnias and movement disorders of sleep. *Semin Neurol* 29, 372-392.

Axer, H., Beck, S., Axer, M., Schuchardt, F., Heepe, J., Flücken, A., Prescher, A., Witte, O.W., 2011. Microstructural analysis of human white matter architecture using polarized light imaging: views from neuroanatomy. *Front Neuroinform* 5, 28.

Axer, H., Grassel, D., Brämer, D., Fitzek, S., Kaiser, W.A., Witte, O.W., Fitzek, C., 2007. Time course of diffusion imaging in acute brainstem infarcts. *J Magn Reson Imaging* 26, 905-912.

Barth, M., 2005. Funktionelle Bildgebung in Psychiatrie und Psychotherapie: methodische Grundlagen und klinische Anwendungen; mit 11 Tabellen. Schattauer Verlag.

Bartova, P., D, S., Bar, M., Ressner, P., Hlustik, P., Herzig, R., Kanovsky, P., Kanovsky, P., 2008. Transcranial sonography in movement disorders.

Basser, P.J., Mattiello, J., LeBihan, D., 1994. MR diffusion tensor spectroscopy and imaging. *Biophys J* 66, 259-267.

Berg, D., Gerlach, M., Youdim, M.B., Double, K.L., Zecca, L., Riederer, P., Becker, G., 2001. Brain iron pathways and their relevance to Parkinson's disease.

Bjørnarå, K.A., Dietrichs, E., Toft, M., 2013. REM sleep behavior disorder in Parkinson's disease--is there a gender difference? *Parkinsonism Relat Disord* 19, 120-122.

Boeve, B.F., Silber, M.H., Ferman, T.J., 2003. Melatonin for treatment of REM sleep behavior disorder in neurologic disorders: results in 14 patients. *Sleep Med* 4, 281-284.

Boeve, B.F., Silber, M.H., Saper, C.B., Ferman, T.J., Dickson, D.W., Parisi, J.E., Benarroch, E.E., Ahlskog, J.E., Smith, G.E., Caselli, R.C., Tippman-Peikert, M., Olson, E.J., Lin, S.C., Young, T., Wszolek, Z., Schenck, C.H., Mahowald, M.W., Castillo, P.R., Del Tredici, K., Braak, H., 2007. Pathophysiology of REM sleep behaviour disorder and relevance to neurodegenerative disease. *Brain* 130, 2770-2788.

Bouwman, A.E., Vlaar, A., Surljies, K., Mess, W.H., Weber, W.E.J., 2010. Transcranial sonography for the discrimination of idiopathic Parkinson's disease from the atypical parkinsonian syndromes.

Braak, H., Del Tredici, K., Rüb, U., de Vos, R.A., Jansen Steur, E.N., Braak, E., 2003a. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* 24, 197-211.

Braak, H., Gai, W.P., Del Tredici, K., 2003b. Idiopathic Parkinson's disease: possible routes by which vulnerable neuronal types may be subject to neuroinvasion by an unknown pathogen.

Clayton, D.F., George, J.M., 1998. The synucleins: a family of proteins involved in

synaptic function, plasticity, neurodegeneration and disease. *Trends Neurosci* 21, 249-254.

Dalaker, T.O., R, Z., Ramasamy, D.P., Beyer, M.K., Alves, G., Bronnick, K.S., Tysnes, O.-B., Aarsland, D., Larsen, J.P., Larsen, J.P., 2011. Ventricular enlargement and mild cognitive impairment in early Parkinson's disease.

Dauvilliers, Y., Postuma, R.B., Ferini-Strambi, L., Arnulf, I., Högl, B., Manni, R., Miyamoto, T., Oertel, W., Fantini, M.L., Puligheddu, M., Jennum, P., Sonka, K., Zucconi, M., Leu-Semenescu, S., Frauscher, B., Terzaghi, M., Miyamoto, M., Unger, M., Desautels, A., Wolfson, C., Pelletier, A., Montplaisir, J., 2013. Family history of idiopathic REM behavior disorder: a multicenter case-control study. *Neurology* 80, 2233-2235.

Del Tredici, K., Braak, H., 2016. Review: Sporadic Parkinson's disease: development and distribution of α -synuclein pathology. *Neuropathol Appl Neurobiol* 42, 33-50.

Double, K.L., Gerlach, M., Youdim, M.B., Riederer, P., 2000. Impaired iron homeostasis in Parkinson's disease.

Eisensehr, I., Linke R Fau - Noachtar, S., Noachtar S Fau - Schwarz, J., Schwarz J Fau - Gildehaus, F.J., Gildehaus Fj Fau - Tatsch, K., Tatsch, K., 2000. Reduced striatal dopamine transporters in idiopathic rapid eye movement sleep behaviour disorder. Comparison with Parkinson's disease and controls.

Galvagnion, C., Brown, J.W., Ouberai, M.M., Flagmeier, P., Vendruscolo, M., Buell, A.K., Sparr, E., Dobson, C.M., 2016. Chemical properties of lipids strongly affect the kinetics of the membrane-induced aggregation of alpha-synuclein. *LID - 201601899* [pii].

Hashimoto, M., Masliah, E., 1999. Alpha-synuclein in Lewy body disease and Alzheimer's disease. *Brain Pathol* 9, 707-720.

Hawkes, C.H., Del Tredici, K., Braak, H., 2007. Parkinson's disease: a dual-hit hypothesis.

Helwig, M., Klinkenberg, M., Rusconi, R., Musgrove, R.E., Majbour, N.K., El-Agnaf, O.M., Ulusoy, A., Di Monte, D.A., 2016. Brain propagation of transduced α -synuclein involves non-fibrillar protein species and is enhanced in α -synuclein null mice. *Brain* 139, 856-870.

Iranzo, A., Molinuevo, J.L., Santamaría, J., Serradell, M., Martí, M.J., Valldeoriola, F., Tolosa, E., 2006. Rapid-eye-movement sleep behaviour disorder as an early marker for a neurodegenerative disorder: a descriptive study. *Lancet Neurol* 5, 572-577.

Jakes, R., Spillantini, M.G., Goedert, M., 1994. Identification of two distinct synucleins from human brain. *FEBS Lett* 345, 27-32.

Kimura, K., Tachibana, N., Kohyama, J., Otsuka, Y., Fukazawa, S., Waki, R., 2000. A discrete pontine ischemic lesion could cause REM sleep behavior disorder. *Neurology* 55, 894-895.

Klingelhöfer, J., Berthele, A., 2009. *Klinikleitfaden Neurologie*. 4. Auflage.

Urban&Fischer.

Kuhn, F.-P., Debus, J., Reiser, M., 2011. Duale Reihe Radiologie, 3. Auflage ed. Georg Thieme Verlag.

Le Bihan, D., Mangin, J.F., Poupon, C., Clark, C.A., Pappata, S., Molko, N., Chabriat, H., 2001. Diffusion tensor imaging: concepts and applications. *J Magn Reson Imaging* 13, 534-546.

Lindsley, D.B., Bowden, J.W., Magoun, H.W., 1949. Effect upon the EEG of acute injury to the brain stem activating system. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1, 475-486.

Lowe, J., Spillantini, M.G., 1998. Non-Alzheimer degenerative dementias. *Brain Pathol* 8, 295-297.

Mazza, S., Jp, S., Gravel, P., Michaud, M., Postuma, R., Massicotte-Marquez, J., Decary, A., Montplaisir, J., Montplaisir, J., 2006. Assessing whole brain perfusion changes in patients with REM sleep behavior disorder.

McCarter, S.J., Boswell, C.L., St Louis, E.K., Dueffert, L.G., Slocumb, N., Boeve, B.F., Silber, M.H., Olson, E.J., Tippmann-Peikert, M., 2013. Treatment outcomes in REM sleep behavior disorder. *Sleep Med* 14, 237-242.

McKeith, I.G., Galasko, D., Kosaka, K., Perry, E.K., Dickson, D.W., Hansen, L.A., Salmon, D.P., Lowe, J., Mirra, S.S., Byrne, E.J., Lennox, G., Quinn, N.P., Edwardson, J.A., Ince, P.G., Bergeron, C., Burns, A., Miller, B.L., Lovestone, S., Collerton, D., Jansen, E.N., Ballard, C., de Vos, R.A., Wilcock, G.K., Jellinger, K.A., Perry, R.H., 1996. Consensus guidelines for the clinical and pathologic diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB): report of the consortium on DLB international workshop. *Neurology* 47, 1113-1124.

Nemmi, F., Sabatini, U., Rascol, O., Peran, P., 2015. Parkinson's disease and local atrophy in subcortical nuclei: insight from shape analysis.

Niehaus, L., Glaser, M., Weber, U., Schott, B., Steinke, R., 2006. Hirnparenchymsonografie und Dopamintransporter (DAT)-Spect bei Parkinsonpatienten. *Ultraschall in Med*.

Pierpaoli, C., Basser, P.J., 1996. Toward a quantitative assessment of diffusion anisotropy. *Magn Reson Med* 36, 893-906.

Pierpaoli, C., Jezzard, P., Basser, P.J., Barnett, A., Di Chiro, G., 1996. Diffusion tensor MR imaging of the human brain. *Radiology* 201, 637-648.

Ramachandran, A., Inyang, A., Subhawong, T., 2016. Apparent diffusion coefficient map of a case of extramedullary plasmacytoma.

Sateia, M.J., 2014. International classification of sleep disorders-third edition: highlights and modifications. *Chest* 146, 1387-1394.

Schenck, C.H., Bundlie, S.R., Ettinger, M.G., Mahowald, M.W., 1986. Chronic behavioral disorders of human REM sleep: a new category of parasomnia. *Sleep* 9, 293-308.

Scherfler, C., Frauscher, B., Schocke, M., Iranzo, A., Gschliesser, V., Seppi, K.,

Santamaria, J., Tolosa, E., Högl, B., Poewe, W., Group, S.S.I.B., 2011. White and gray matter abnormalities in idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder: a diffusion-tensor imaging and voxel-based morphometry study. *Ann Neurol* 69, 400-407.

Schlack, R., Hapke, U., Maske, U., Busch, M., Cohrs, S., 2013. [Frequency and distribution of sleep problems and insomnia in the adult population in Germany: results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1)]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 56, 740-748.

Shirakawa, S., N, T., Uchimura, N., Ohyama, T., Maeda, H., Abe, T., Ishibashi, M., Ohshima, Y., Ohshima, H., Ohshima, H., 2002. Study of image findings in rapid eye movement sleep behavioural disorder.

Stefanova, N., Bücke, P., Duerr, S., Wenning, G.K., 2009. Multiple system atrophy: an update. *Lancet Neurol* 8, 1172-1178.

Steriade, M., Datta, S., Paré, D., Oakson, G., Curró Dossi, R.C., 1990. Neuronal activities in brain-stem cholinergic nuclei related to tonic activation processes in thalamocortical systems. *J Neurosci* 10, 2541-2559.

Stockner, H., Iranzo, A., Seppi, K., Serradell, M., Gschliesser, V., Sojer, M., Valldeoriola, F., Molinuevo, J., Frauscher, B., Schmidauer, C., Santamaria, J., Högl, B., Tolosa, E., Poewe, W., 2009. Midbrain hyperechogenicity in idiopathic REM sleep behavior disorder.

Stuck, B.A., Maurer, J.T., Schredl, M., Weeß, G., 2013. *Praxis der Schlafmedizin: Schlafstörungen bei Erwachsenen und Kindern Diagnostik, Differenzialdiagnostik und Therapie*. Springer-Verlag, p. 225f.

Syková, E., 2005. Glia and volume transmission during physiological and pathological states. *J Neural Transm (Vienna)* 112, 137-147.

Takeuchi, N., Uchimura, N., Hashizume, Y., Mukai, M., Etoh, Y., Yamamoto, K., Kotorii, T., Ohshima, H., Ohshima, M., Maeda, H., 2001. Melatonin therapy for REM sleep behavior disorder. *Psychiatry Clin Neurosci* 55, 267-269.

Tolnay, M., 2000. α -Synuklein und Tau: abnorme Proteinablagerungen beim Parkinson-(plus)-Syndrom. *Schweizer Archiv für Neurologie und Psychiatrie*, p. S.136ff.

Tromp, D., 2016a. DTI Scalars (FA, MD, AD, RD) - How do they relate to brain structure?, The Winnower3:e146119.94778 (2016). DOI:10.15200/winn.146119.94778

Tromp, D., 2016b. The diffusion tensor, and its relation to FA, MD, AD and RD. [URL: www.diffusion-imaging.com/2015/10/what-is-diffusion-tensor.html?m=1], (Abruf: 25.01.2017)

Unger, M.M., Belke, M., Menzler, K., Heverhagen, J.T., Keil, B., Stiasny-Kolster, K., Rosenow, F., Diederich, N.J., Mayer, G., Möller, J.C., Oertel, W.H., Knake, S., 2010. Diffusion tensor imaging in idiopathic REM sleep behavior disorder reveals microstructural changes in the brainstem, substantia nigra, olfactory region, and other brain regions. *Sleep* 33, 767-773.

- Unger, M.M., Stiasny-Kolster, K., Mankel, K., Berg, D., Walter, U., Hoeffken, H., Mayer, G., Oertel, W.H., Oertel, W.H., 2007. Assessment of idiopathic rapid-eye-movement sleep behavior disorder by transcranial sonography, olfactory function test, and FP-CIT-SPECT.
- Visanji, N.P., Brooks, P.L., Hazrati, L.-N., Lang, A.E., 2013. The prion hypothesis in Parkinson's disease: Braak to the future.
- Weickert, J., 2012. Eigenwerte und Eigenvektoren. In: Saarlandes, U.d. (Ed.), pp. S. 1-9.
- Weishaupt, D., Köchli, V.D., Marincek, B., 2003. Wie funktioniert MRI?: eine Einführung in Physik und Funktionsweise der Magnetresonanzbildgebung ; mit 8 Tabellen. Springer Verlag.
- Worker, A., Blain, C., Jarosz, J., Chaudhuri, K.R., Barker, G.J., Williams, S.C.R., Brown, R.G., Leigh, P.N., Dell'Acqua, F., Simmons, A., 2014. Diffusion Tensor Imaging of Parkinson's Disease, Multiple System Atrophy and Progressive Supranuclear Palsy: A Tract-Based Spatial Statistics Study.
- Wüllner, U., Klockgether, T., 2003. Klinik und Therapie der Multisystematrophie. Deutsches Ärzteblatt, pp. 408-415.
- Xi, Z., Luning, W., 2009. REM sleep behavior disorder in a patient with pontine stroke. *Sleep Med* 10, 143-146.
- Zhou, H.Y., Sun, Q., Tan, Y.Y., Hu, Y.Y., Zhan, W.W., Li, D.H., Wang, Y., Xiao, Q., Liu, J., Chen, S.D., 2016. Substantia nigra echogenicity correlated with clinical features of Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 24, 28-33.

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schematische Darstellung der Pathophysiologie der REM-Schlafverhaltensstörung als eine Störung der aktiven Hemmung der spinalen Motoneurone , adaptiert nach (Avidan, 2009)	3
Abbildung 2: Ausschnitt einer Polysomnografie bei einem Patienten mit REM-Schlafverhaltensstörung, im EMG zeigt sich ein erhöhter Muskeltonus während des REM-Schlafes	5
Abbildung 3: Schematische Darstellung der vom enterischen und peripheren Nervensystem bis zum Neokortex aufsteigenden pathologischen Veränderungen bei der Entwicklung des Morbus Parkinson nach dem 6-Stufen-Modell nach Braak, (Visanji et al., 2013)	12
Abbildung 4: Physikalische Grundlagen der MRT, der sog. Kernspin beschreibt die Eigenrotation der positiven Ladung eines Wasserstoffprotons; die Präzession beschreibt die kreiselartige Bewegung um die Längsachse des Magnetfeldes; adaptiert nach (Kuhn et al., 2011)	14
Abbildung 5: Schematische Darstellung des Diffusionstensors. Das Diffusionsellipsoid mit Vektoren beschreibt den Diffusionsweg (E=Eigenvektor) ...	18
Abbildung 6: Links schematische Darstellung des Diffusionstensors in isotropem Gewebe mit etwa gleichen Eigenwerten jedes Hauptvektors. Rechts schematische Darstellung des Diffusionstensors in anisotropem Gewebe, wo sich durch unterschiedliche Eigenwerte eine Hauptdiffusionsrichtung ergibt (λ =Eigenwert) (Tromp, 2016b)	19
Abbildung 7: Schematische Darstellung der Beziehung zwischen Diffusionsellipsoiden und dem zu Grunde liegenden Faserverlauf. Dargestellt sind vorwiegend quer verlaufende Fasern im Bereich des Hirnstammes innerhalb der ROI Zwischenareal eines Beispielprobanden.	20
Abbildung 8: Darstellung der berechneten ADC-Map in von links nach rechts sagittaler, koronarer und axialer Schnittführung am Beispiel eines Probanden, entnommen aus TrackVis	21
Abbildung 9: Darstellung der FA-Map in von links nach rechts sagittaler, koronarer und axialer Schnittführung am Beispiel eines Probanden, entnommen aus TrackVis	22

Abbildung 10: Darstellung einer transkraniellen Sonographie des Mittelhirns mit hyperechogener Substantia nigra beidseits. Der mesencephale Hirnstamm ist als schmetterlingsartige Struktur zu erkennen. Das hyperechogene Substantia nigra-Areal wurde mittels Cursor umfahren und die eingegrenzte Fläche anschließend planimetrisch berechnet.....	24
Abbildung 11: Darstellung des Diencephalons mit III.Ventrikel. Zur Bestimmung der Ventrikelweite wird die Reflexion an den Grenzflächen zwischen Liquor und Ependym ausgenutzt und an der Stelle der maximalen transversalen Ausdehnung gemessen.	24
Abbildung 12: Darstellung der Faserverläufe mittels Farbkodierung in der FA-Map eines Beispielpatienten (von links nach rechts: sagittale, koronare und axiale Schnittführung)	32
Abbildung 13: Auf Basis der DTI-Daten lässt sich eine sogenannte Traktographie erstellen, welche die Verläufe der Fasern anschaulich darstellt.	32
Abbildung 14: Darstellung der Vorgehensweise zur Einzeichnung der ROI am Beispiel der ROI „Zwischenareal“: Links: Das Einzeichnen erfolgte von Hand in die axiale FA-Map in der TrackVis-Software, für jede ROI je drei Mal. Mitte: Darstellung der gleichen Schnittebene mittels Diffusionsellipsoiden. Rechts: In die axiale FA-Map eingezeichnete ROI „Zwischenareal“ in der Ellipsoiddarstellung. Das eingezeichnete Areal umfasst hier vorwiegend quer verlaufende Fasern (rot codiert).....	33
Abbildung 15: Einbettung der eingezeichneten ROI mesencephales Tegmentum (pink) in die Traktographie bei einem Studienpatienten (von links betrachtet)	34
Abbildung 16: Einbettung der eingezeichneten ROI pontines Tegmentum (pink) in die Traktographie bei einem Studienpatienten (von links betrachtet)	34
Abbildung 17: Einbettung der eingezeichneten ROI Pyramidenbahn rechts (pink) innerhalb der Pons in die Traktographie bei einem Studienpatienten (von dorsal betrachtet).....	35
Abbildung 18: Einbettung der eingezeichneten ROI Pyramidenbahn links (hellblau) innerhalb der Pons in die Traktographie bei einem Studienpatienten (von dorsal betrachtet).....	35

Abbildung 19: Einbettung der eingezeichneten ROI Zwischenareal (rot) innerhalb der Pons in die Traktographie bei einem Studienpatienten (von links betrachtet) ..	36
Abbildung 20: Einzelne Darstellung aller ROIs eines Studienpatienten ohne Traktographie (links: von links betrachtet; rechts: von kranial betrachtet; orange: pontines Tegmentum, kranial davon in hellgrün mesencephales Tegmentum, rot: Zwischenareal, ventral davon die pontinen Anteile der linken (dunkleres grün) und rechten (mintgrün) Pyramidenbahn)	36
Abbildung 21: Darstellung der signifikanten FA-Unterschiede als Balkendiagramm, diese finden sich im Bereich des pontinen Tegmentums sowie im Bereich der Pyramidenbahn links. In beiden Arealen zeigt sich die FA bei den Patienten mit REM-Schlafverhaltensstörung im Vergleich zu gesunden Kontrollen signifikant erhöht.	39
Abbildung 22: Darstellung der signifikanten ADC-Unterschiede als Balkendiagramm, diese finden sich im Bereich des pontinen Tegmentums sowie im Bereich der Pyramidenbahn links. In beiden Arealen zeigt sich der ADC bei den Patienten mit REM-Schlafverhaltensstörung im Vergleich zu gesunden Kontrollen signifikant erniedrigt.	40
Abbildung 23: Darstellung der signifikanten Unterschiede in der Hirnparenchymsonografie als Balkendiagramm (links: Darstellung der signifikant größeren Fläche der rechten Substantia nigra bei der Patientengruppe; rechts: Darstellung der signifikant erhöhten Weite des III. Ventrikels bei der Patientengruppe)	41

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Auswahl an Erkrankungen, die mit einer Ablagerung von Alpha-Synuklein in Zusammenhang stehen	8
Tabelle 2: Tabellarische Darstellung von Unterschieden der FA-Werte in verschiedenen Geweben und bei biologischen Veränderungen (adaptiert nach (Tromp, 2016a)):	23
Tabelle 3: Ergebnisse der Fraktionellen Anisotropie von Patienten- und Kontrollgruppe, Signifikanzniveau $p < 0,05$	38
Tabelle 4: Ergebnisse des ADC in mm^2/s von Patienten- und Kontrollgruppe, Signifikanzniveau $p < 0,05$	40
Tabelle 5: Ergebnisse der Hirnparenchymsonografie, Signifikanzniveau $p < 0,05$, (SN=Substantia nigra)	41

Formelverzeichnis

Formel 1: Larmorfrequenz (ω_0 : Larmorfrequenz in MHz, γ = gyromagnetische Konstante (charakteristisch für jedes Element), b_0 = Stärke des Magnetfeldes in Tesla).....	15
Formel 2: mittlerer quadratischer Diffusionsweg r^2 , r (=Diffusionsweg) ist ein Maß dafür, wie weit sich ein Teilchen im Mittel durch Diffusion bewegt hat; D =Diffusionskonstante; t =Diffusionszeit.....	16
Formel 3: Der Diffusionstensor wird als symmetrische 3x3 Matrix beschrieben. (D = Diffusionstensor).....	18
Formel 4: Der ADC-Wert ist eine gewebespezifische Größe und beschreibt die Diffusionsstrecke pro Zeiteinheit. Die Einheit lautet mm^2/s ; d : Diffusionsweg; t : Diffusionszeit	20
Formel 5: Die Fraktionelle Anisotropie wird mit Hilfe der beschriebenen Eigenwerte des Tensors berechnet. λ =Eigenwerte entlang der Hauptachse des Tensors	22

Anhang

Lebenslauf

Persönliche Angaben

Name: Stefanie Hartinger

Geburtsdatum: 05.01.1988

Geburtsort: Apolda

Schulbildung

1994-1998: Grundschule Auerstedt

1998-2006: Gymnasium Bergschule Apolda,
Abschluss: Allgemeine Hochschulreife

2006-2012: Studium der Humanmedizin an der Friedrich-Schiller-
Universität Jena
Abschluss: Staatsexamen

Berufliche Ausbildung

Seit 2013: Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Jena

Danksagung

Ich bedanke mich bei Herrn PD Dr. med. Carsten Klingner, Herrn Prof. Dr. med. Hubertus Axer und Herrn Dr. med. Sven Rupprecht seitens der Hans-Berger-Klinik für Neurologie des Universitätsklinikums Jena für die Betreuung meiner Dissertation. Zudem gilt mein Dank auch Herrn Dr.-Ing. Daniel Güllmar (Medical Physics Group) und Herrn Dr. med. Andreas Ragoschke-Schumm des Institutes für Diagnostische und Interventionelle Radiologie des Universitätsklinikum Jena.

Ein großes Dankeschön gilt allen Patienten und Probanden, die sich für unsere Untersuchungen interessiert und an unserer Studie teilgenommen haben.

Ein ganz besonderer Dank gilt natürlich meiner Familie, die durch ihre fortwährende Unterstützung und Motivation die Fertigstellung dieser Arbeit ermöglicht hat.

Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist,

ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes unterstützt haben: Herr PD Dr. med. Carsten Klingner, Herr Prof. Dr. med. Hubertus Axer, Herr Dr.-Ing. Daniel Güllmar, Herr Dr. med. Andreas Ragoschke-Schumm sowie Herr Dr. med. Sven Rupprecht,

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und

dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Jena, 02.05.2017

Stefanie Hartinger