

Aus dem Klinischen Forschungszentrum des Exzellenzclusters NeuroCure
(NCRC)
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Magnetresonanzelastografie
bei idiopathischem Parkinsonsyndrom und progressiver
supranukleärer Blickparese**

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Radmila Trbojevic

aus Sisak, Kroatien

Datum der Promotion: 09. 09. 2016

Inhaltsverzeichnis

ZUSAMMENFASSUNG	5
Deutsch	5
Englisch	6
1. EINLEITUNG	7
1.1 Hintergrund und Zielsetzung	7
1.2 Einteilung der Parkinson-Syndrome	7
1.3 Idiopathisches Parkinson-Syndrom (IPS)	8
1.4 Progressive supranukleäre Blickparese (PSP)	9
1.5 Diagnostik der neurodegenerativen Erkrankungen IPS und PSP	10
1.6 MR-Elastografie (MRE) des Gehirns	12
1.7 Problemstellung und Hypothese	13
2. METHODEN	15
2.1 Studienteilnehmer	15
2.2 Begriffserklärung	16
2.2.1 Scherwelle	16
2.2.2 Elastizität	16
2.2.3 Viskosität	17
2.2.4 Rheologische Modelle: Springpot-Modell	17
2.2.5 Komplexer Schermodul G^* und Phasenwinkel φ	18
2.3 MRE	18
2.3.1 Mechanische Hirnanregung	19
2.3.1a. MMRE	19
2.3.1b. 3D-MRE	20
2.3.2 Aufnahme der Wellenbilder	20
2.3.2a. MMRE	20
2.3.2b. 3D-MRE	20

2. 3. 3	Datenauswertung	21
2. 3. 3a.	MMRE	22
2. 3. 3b.	3D-MRE	23
2. 4	Statistische Analyse	25
2. 5	Untersuchungsprotokoll	25
3.	ERGEBNISSE	26
3. 1	Klinische Probandendaten	26
3. 2	Viskoelastizität des Hirngewebes bei IPS und PSP	27
3. 2. 1	MMRE-Parameter μ und α	27
3. 2. 2	3D-MRE-Parameter $ G^* $ und φ	29
3. 3	Vergleich der viskoelastischen Parameter mit klinischen Daten	33
3. 3. 1	Korrelation der MRE-Parameter mit dem klinischen Schweregrad und der Krankheitsdauer	33
3. 3. 2	Einfluss des Alters und Geschlechts auf die viskoelastischen Parameter	35
4.	DISKUSSION	36
4. 1	Zusammenfassung der Hauptergebnisse	36
4. 2	Vergleich der MMRE- und 3D-MRE-Parameter	36
4. 2. 1	Schwierigkeiten des Parametervergleichs	36
4. 2. 2	Bedeutung der Parameteränderungen	37
4. 3	Vergleich der IPS- und PSP-Patienten	37
4. 4	Einfluss der klinischen Daten auf die viskoelastischen Parameter	38
4. 5	Vergleich der Ergebnisse mit anderen MRE-Studien des Gehirns	38
4. 6	Limitationen der Studie	39
4. 7	Betrachtung der Hypothese	40
4. 8	Schlussfolgerung und Ausblick	41
5.	LITERATURVERZEICHNIS	43

6. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	50
7. EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG	51
8. LEBENSLAUF	52
9. PUBLIKATIONSLISTE	53
10. DANKSAGUNG	54

Zusammenfassung

Deutsch

Das idiopathische Parkinsonsyndrom (IPS) und die progressive supranukleäre Blickparese (PSP) sind neurodegenerative Erkrankungen. Das IPS ist neuropathologisch gekennzeichnet durch das Vorhandensein so genannter Lewy-Körperchen, die hauptsächlich aus dem aggregierten präsynaptischen Protein alpha-Synuclein bestehen, und neurotoxisch wirken (4, 11). Diese Neurodegeneration betrifft vor allem die dopaminergen Neurone der Substantia nigra pars compacta (4, 11, 19). Die PSP dagegen ist eine Tauopathie, bei der das Mikrotubuli-assoziierte Tauprotein in Neuronen und Gliazellen zu Neurofilamentbündeln akkumuliert und so die Zellen zerstört (31, 32, 33). Es sind vornehmlich die Basalganglien, aber auch andere Hirnareale befallen. Die Diagnostik dieser neurodegenerativen Erkrankungen ist immer wieder eine Herausforderung, da kein derzeit etabliertes, klinisches Untersuchungsverfahren die Neurodegeneration im Frühstadium eindeutig detektieren kann (12, 19). Die Magnetresonanzelastografie (MRE) ist ein bildgestütztes Verfahren zur Bestimmung der viskoelastischen Eigenschaften lebenden Gewebes. Die MRE beruht auf Erkenntnissen der manuellen Palpation zur Detektion pathologischen Gewebes aufgrund veränderter biomechanischer Eigenschaften (1, 38, 39). Durch die ermittelten viskoelastischen Gewebeeigenschaften können Rückschlüsse auf den mikrostrukturellen Gewebeaufbau gezogen werden und so mögliche pathologische Veränderungen im Frühstadium detektiert werden (38). In der vorliegenden Studie wurden an 18 IPS-Patienten, 16 PSP-Patienten und 19 gesunden Kontrollen einmalig eine Multifrequenz-MRE-Untersuchung (MMRE) mit Anregungsfrequenzen von 25, 37,5, 50 und 62,5 Hz und eine dreidimensionale MRE-Untersuchung (3D-MRE) mit einer Anregungsfrequenz von 50 Hz durchgeführt. Die abgeleiteten Größen waren zum einen der Schermodul μ und der Strukturparameter α aus der MMRE und zum anderen der Betrag des komplexen Schermoduls $|G^*|$ und dessen Phasenwinkel φ der 3D-MRE. Es wurde beobachtet, dass die Gruppe der PSP-Patienten in Bezug zur gesunden Kontrollgruppe für das gesamte Hirngewebe sowohl eine signifikante Reduktion der viskoelastischen Werte der MMRE mit $\Delta\mu = -28,8\%$ und $\Delta\alpha = -4,9\%$ als auch der 3D-MRE-Werte mit $\Delta|G^*| = -10,6\%$ und $\Delta\varphi = -34,6\%$ aufwies, wobei die Abnahme der Viskoelastizität im Bereich der Basalganglien (Nucleus lentiformis) am stärksten ausgeprägt war. Die IPS-Patienten hatten im Vergleich zu den gesunden Probanden keine signifikante Reduktion der Viskoelastizität des gesamten Hirngewebes, es bestanden nur signifikante Abnahmen von $\Delta\alpha = -7,4\%$ und $\Delta|G^*| = -6,9\%$ im Bereich des Nucleus lentiformis. Bei der IPS- und PSP-Gruppe wurde mit höherem klinischem Schweregrad eine Verringerung der

viskoelastischen Parameter ermittelt. Die MRE besitzt die Fähigkeit in Zukunft nicht-invasiv neurodegenerative Erkrankungen zu detektieren sowie verschiedene neurodegenerative Krankheiten untereinander zu differenzieren.

Englisch

Idiopathic Parkinson`s disease (PD) and progressive supranuclear palsy (PSP) are neurodegenerative disorders. The neuropathological hallmark of PD is the presence of so-called Lewy bodies, which mainly contain the aggregated presynaptic protein alpha-synuclein, and seem to be neurotoxic (4, 11). The dopaminergic neurons of the substantia nigra pars compacta are primarily affected (4, 11, 19). PSP is a tauopathy, characterized by the accumulation of the microtubule-associated tau protein as neurofibrillary tangles in neurons and glia cells, leading to cell damage (31, 32, 33). The neuronal loss especially attacks the region of the basal ganglia, but other regions of the brain can be affected as well. Diagnosing these neurodegenerative disorders is always a challenge, because no diagnostic technology exists capable of definitively detecting the neurodegeneration at the beginning of the disease (12, 19). Magnetic resonance elastography (MRE) is a specially developed MR-based technique, which uses the awareness from manual palpation of the fact that pathologically changed tissue has different biomechanical properties than healthy tissue (1, 38, 39). MRE is used to gain information about the tissue architecture by assessing the viscoelastic characteristics of the tissue; therefore potentially pathological changes of the tissue in an earlier state of degeneration can be detected (38). In this present study we applied multifrequency MRE (MMRE) with vibration frequencies of 25, 37,5, 50 and 62,5 Hz and three-dimensional MRE (3D-MRE) with a frequency of 50 Hz in 18 PD-patients, 16 PSP-patients, and in 19 controls. The determined viscoelastic constants are the shear modulus μ and the microstructural parameter α from the MMRE as well as the complex shear modulus $|G^*|$ and its phase angle φ from the 3D-MRE. The results of our study are: In the group of PSP patients global viscoelasticity parameters were significantly reduced compared to the control group with $\Delta\mu = -28,8\%$, $\Delta\alpha = -4,9\%$, $\Delta|G^*| = -10,6\%$ and $\Delta\varphi = -34,6\%$, with a pronounced reduction in the region of the basal ganglia (nucleus lentiformis). In PD the viscoelastic values of the whole brain were not significantly reduced compared to the controls, there was only a significant reduction of $\Delta\alpha = -7,4\%$ and $\Delta|G^*| = -6,9\%$ within the lentiform nucleus. In both PD and PSP patient groups, MRE constants were reduced with increasing clinical severity. MRE has the potential to become a non-invasive diagnostic method for the detection of neurodegenerative disorders in earlier stages of the disease. Furthermore, our results suggest that MRE can be used for distinguishing between different types of neurodegenerative diseases.

1. Einleitung

1.1 Hintergrund und Zielsetzung

Das idiopathische Parkinsonsyndrom (IPS) und die progressive supranukleäre Blickparese (PSP) gehören zu den neurodegenerativen Erkrankungen. Beim IPS kommt es zur Akkumulation des Proteins alpha-Synuclein zu so genannten Lewy-Körperchen, die zur Neurodegeneration führen (4, 11). Bei der PSP dagegen aggregieren Tauproteine zu Neurofilamentbündeln, die dann für den Zelluntergang verantwortlich sind (31, 32, 33).

Das IPS und die PSP werden hauptsächlich klinisch diagnostiziert, da es derzeit kein etabliertes Diagnoseverfahren gibt, welches die Neurodegeneration im Frühstadium eindeutig detektieren kann (12, 19). Die Autopsie von IPS- und PSP-Erkrankten zeigte bei bis zu 24% der Fälle, dass zu Lebzeiten die falsche klinische Diagnose gestellt wurde (19, 20, 21).

Die Magnetresonanzelastografie (MRE) ist ein bildgestütztes Verfahren zur Bestimmung der Viskoelastizität lebenden Gewebes. Die viskoelastischen Gewebeeigenschaften liefern Informationen über die Mikrostruktur des Gewebes und mögliche pathologische Veränderungen (50, 55, 56, 64). In der vorliegenden Studie soll die MRE zur Differenzialdiagnostik neurodegenerativer Erkrankungen angewandt und getestet werden.

1.2 Einteilung der Parkinson-Syndrome

Die Parkinson-Syndrome können anhand verschiedener Parameter klassifiziert werden. Eine gebräuchliche Einteilung unterscheidet die Parkinson-Syndrome anhand des zugrunde liegenden Pathomechanismus:

1. Hereditäre Parkinson-Syndrome: Bisher sind über 18 monogenetische Parkinson-Syndrome bekannt, die in ihrer Gesamtheit allerdings nur etwa 5% der Parkinsonerkrankungen ausmachen. Die häufigste Mutation besteht im Leucine Rich Repeat Kinase 2 - Gen (LRRK-2). Das LRRK2-Protein ist eine Proteinkinase, die durch Proteinphosphorylierung an der Steuerung und Regulation zellulärer Vorgänge beteiligt ist (84).
Der klinische Phänotyp hereditärer Parkinsonsyndrome ist durch zusätzliche Symptome (neuropsychologische und psychiatrische Auffälligkeiten) und Bewegungsstörungen (Dystonie, Myoklonie, Ataxie) gekennzeichnet (5, 12).
2. Sekundäre Parkinson-Syndrome: Pathologische Prozesse des zentralen Nervensystems, die

zu einer Affektion der Basalganglienschleife führen, können ebenfalls extrapyramidal-motorische Symptome induzieren. Während zerebrale Makroangiopathien (zerebrale Ischämie) im Bereich des Thalamus typischerweise hyperkinetische Bewegungsstörungen (Hemiballismus) verursachen, führen mikroangiopathische Veränderungen im Nucleus lentiformis häufig zu einem hypokinetisch-rigiden Syndrom. Typisch für vaskuläre Parkinsonsyndrome sind der plötzliche Beginn, der stufenweise Verlauf und die axiale Betonung der Symptome. Seltener Ursachen sekundärer Parkinsonsyndrome sind Störungen des Liquordrucks (Hirndruck, Normaldruckhydrozephalus), strukturelle Basalganglienschäden (Hirntumor, Trauma) und metabolisch/toxisch bedingte Störungen (metabolische Erkrankungen wie Morbus Wilson, Medikamente wie Neuroleptika) (12).

3. Neurodegenerative Parkinson-Syndrome: Die Gemeinsamkeit dieser größten Gruppe der Parkinsonsyndrome ist eine zugrunde liegende Proteinopathie. Das IPS beschreibt die häufigste Form der Parkinsonsyndrome. Es beruht auf der pathologischen Aggregation hyperphosphorylierten alpha-Synucleins im Zytoplasma dopaminerger Neurone und führt zur Denervierung in den Basalganglien (4, 11, 19). Das IPS zeichnet sich klinisch durch seine gute L-Dopa Responsivität aus, die es von den anderen neurodegenerativen Parkinsonsyndromen unterscheidet (19). Für diese letzte Gruppe wird häufig der Begriff „atypisches Parkinsonsyndrom“ verwendet. Die PSP, der eine intraneuronale Akkumulation von phosphoryliertem Tauprotein zugrunde liegt, ist der häufigste Phänotyp dieser Erkrankungsgruppe (31, 32, 33).

1.3 Idiopathisches Parkinson-Syndrom (IPS)

Das IPS ist mit circa 75% aller Parkinsonfälle die häufigste Form der Parkinson-Syndrome (12).

Der Morbus Parkinson ist die zweithäufigste neurodegenerative Erkrankung nach der Alzheimer Erkrankung (4). Das IPS ist eine sporadische Neurodegeneration, deren Phänotyp und Entwicklungsdynamik multifaktoriellen Kofaktoren wie genetischen Komponenten, Lebensinflüssen und Umweltfaktoren unterliegen (4).

Die Inzidenz der Erkrankung liegt bei 100 - 200 Neuerkrankungen pro 100 000 Einwohner in Deutschland. Das Erkrankungsalter ist meist zwischen dem 40. und 60. Lebensjahr. Dabei sind die Männer etwas häufiger betroffen als die Frauen (12). Weltweit leiden mehr als 1% der Bevölkerung im Alter über 65 Jahren und mehr als 4% der Personen im Alter von 85 Jahren an dieser Erkrankung (2, 4, 11). Circa 20% der Parkinsonpatienten haben eine positive Familienanamnese (4, 12).

Beim IPS kommt es zur Degeneration der dopaminergen Neurone in der Substantia nigra pars

compacta, welche die kortikalen Affenzen der medium spiny neurons als Eingangsglied des Striatums modulieren (4, 11, 19). Diese nigrostrialen Bahnen sind für die Bewegungsinitiierung sowie für motorisches Lernen unentbehrlich. Das IPS zeichnet sich durch eine mehrjährige prämotorische Phase aus. Nach Schätzungen sind die Symptome der Bewegungsstörung klinisch nachweisbar, wenn mehr als 50% der dopaminergen Neurone in der Substantia nigra beziehungsweise 80% der Dopaminmenge am Striatum fehlen (4, 9).

Das neuropathologische Kennzeichen des IPS ist das Vorhandensein intrazytoplasmatischer Einschlüsse in den erkrankten Neuronen, die so genannten Lewy-Körperchen (4, 11, 19). Die Lewy-Körperchen bestehen aus Lipiden und Proteinen, hauptsächlich aus dem aggregierten präsynaptischen Protein alpha-Synuclein (4, 6). Die pathologische Aggregation von alpha-Synuclein ist Folge unterschiedlicher Störungen in der alpha-Synuclein-Biosynthese. Vermehrtes zytosolisches alpha-Synuclein aggregiert dann zu Fibrillen, die mikroskopisch in oben genannten Lewy-Körperchen nachgewiesen werden können (4, 7, 11). Letztlich wirkt das aggregierte alpha-Synuclein neurodegenerativ (8, 11). In der Pathogenese des IPS wird auch über eine mitochondriale Dysfunktion diskutiert (10, 11). Zudem werden neuroinflammatorische Prozesse in den erkrankten Gehirnarealen als wichtiger Faktor für die Neurodegeneration angesehen (13).

Die vordergründigen motorischen Symptome des IPS sind: Ruhetremor, Muskelrigor, Bradykinese und posturale Instabilität (4, 11, 19). Das IPS wird klinisch nach dem vorherrschenden motorischen Symptom unterteilt: akinetisch-rigider Typ, Tremordominanztyp und Äquivalenztyp (enthält Anteile beider Typen) (12). Die Degeneration des nigrostrialen Systems ist weder der Beginn der Erkrankung noch ist die Degeneration darauf begrenzt. Die Ausbreitung der Lewy-Körperchen-Pathologie erfolgt von caudal nach rostral unter Einbeziehung der Medulla oblongata, des Tegmentum pontis, des Locus caeruleus, des Bulbus olfactorius, der Mesencephalonkerne, der Raphekerne, der dorsalen Vaguskerne, des Diencephalons, der Pars basalis des Telencephalons, des medialen Temporallappens und Kortex (4, 5, 6). Die Schädigung dieser Hirnabschnitte führt neben den motorischen Symptomen zu folgenden klinischen Einschränkungen: neuropsychologische Defizite, Depression, Psychosen, Demenz, Hyposmie, REM-Schlaf-Verhaltensstörung, vegetativ-autonome Symptome wie orthostatische Hypotonie, Blasenentleerungsstörung und Obstipation (4, 9, 12).

1. 4 Progressive supranukleäre Blickparese (PSP)

Die PSP ist eine sporadische, neurodegenerative Erkrankung mit einer Inzidenz von etwa 5 - 10 Neuerkrankungen pro 100 000 Einwohner in Deutschland und ist somit das häufigste atypische

Parkinson-Syndrom. Die Krankheit manifestiert sich in der zweiten Lebenshälfte um das 60. Lebensjahr (12, 33). Die PSP verläuft rasch progredient und hat eine mediane Überlebensdauer von etwa 9 Jahren (12, 31).

Neuropathologisches Kennzeichen der PSP sind intrazytoplasmatische Einschlüsse in Neuronen (NFT) und Gliazellen. Hauptbestandteil dieser Filamente ist phosphoryliertes Tau-Protein (31, 32, 33). Die intrazellulären Einschlüsse induzieren den neuronalen Zelluntergang (Apoptose), die Neurodegeneration und reaktive Gliose (33).

Das Verteilungsmuster der pathologischen Veränderungen im Gehirn korreliert mit dem Phänotyp und die klinisch definierten Grenzen zwischen den einzelnen atypischen Parkinsonsyndromen sind nicht sicher (31).

Die Tau abhängige Neurodegeneration bei der PSP bezieht häufig folgende Areale ein: Substantia nigra, Striatum, Pallidum, Subthalamus, okulomotorische Kerngebiete, Diencephalon, Mittelhirn, Hirnstamm, Cerebellum und frontaler Kortex (31, 32). Je nach Verteilung und Schwere der Tauopathie in den einzelnen Hirnarealen kommt es zu unterschiedlichen, dominierenden klinischen Symptomen, die für die verschiedenen Subtypen der PSP verantwortlich sind (31-33).

Das klassische PSP-Syndrom, auch Steele-Richardson-Olszewski-Syndrom genannt, ist klinisch durch eine frühzeitige Gangunsicherheit, posturale Instabilität mit Stürzen, eine vertikale supranukleäre Blickparese und neuropsychiatrische Veränderungen geprägt. Im Verlauf kommt es dann zu okulären Beeinträchtigungen (Verschwommensehen, Diplopie, Blepharospasmus), motorischen Defiziten (Dystonie, axialer Rigor) und neuropsychiatrischen Symptomen (Persönlichkeitsveränderungen, kognitive Verlangsamung, Demenz, Schlafstörungen, Dysarthrie, Dysphagie) (12, 31, 32). Neben dem klassischen PSP-Syndrom gibt es weitere klinische Subtypen der PSP, die nach ihrer dominierenden klinischen Symptomatik benannt sind wie beispielsweise das PSP-Parkinsonismus (PSP-P) (12, 31, 32).

1. 5 Diagnostik der neurodegenerativen Erkrankungen IPS und PSP

Die Differentialdiagnose der unterschiedlichen Parkinsonsyndrome anhand klinischer Kriterien allein ist selbst für erfahrene Neurologen eine Herausforderung, vor allem in der Frühphase der Erkrankung (19). Die derzeit gängigen diagnostischen Kriterien des IPS und der PSP beruhen hauptsächlich auf klinischen Befunden (12, 14). Die klinische Diagnose des IPS wird gemäß den Kriterien der UK Parkinson's Disease Brain Bank (UKPDSBB) gestellt (60). Der klinische Befund wird anhand der Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) dokumentiert (22). Die Diagnosekriterien der NINDS-SPSP (National Institute of Neurological Disorders and the Society

for Progressive Supranuclear Palsy) definieren die klinische Diagnose der PSP (34, 58). Der klinische Schweregrad der PSP-Symptomatik wird mittels der PSP-Rating Skala (PSPRS), Golbe et al., beurteilt (59).

Die Responsivität der klinischen Symptome auf eine dopaminerge Therapie ist spezifisch für das IPS und dient als ein wichtiges differentialdiagnostisches Mittel. Im Rahmen des L-Dopa-Tests (oder alternativ des Apomorphin-Tests) erhält der Patient eine definierte Dosis L-Dopa. Der klinische Effekt der dopaminergen Therapie auf die Parkinson-Symptome wird anhand des UPDRS Teil III erfasst, eine Verbesserung um mindestens 30% wird als positives Testergebnis gewertet (12, 14). Patienten mit PSP dagegen reagieren nicht oder deutlich geringer als IPS-Patienten auf eine dopaminerge Stimulation (19). Ein positiver Test ist jedoch nur ein Hinweis für das Vorliegen eines IPS, jedoch kein Beweis oder Ausschluss für die Erkrankung (12, 19).

Der strukturellen zerebralen Bildgebung, der kraniellen Computertomografie (cCT) und der kraniellen Magnetresonanztomografie (cMRT), kommt vor allem in der Frühphase der Erkrankung eine untergeordnete Bedeutung zu und sie dient vorrangig zum Ausschluss symptomatischer Parkinsonsyndrome (14, 19). Die Bedeutung der CT als weit verbreitete Methode liegt vor allem im Nachweis mikro-/makroangiopathischer Veränderungen bei vaskulären Parkinson-Syndromen (19). Die cCT und cMRT zeigen im Frühstadium der Krankheit bei IPS- und PSP-Patienten in der Regel einen altersentsprechenden Normalbefund (15, 19, 26, 35, 36). Im Krankheitsverlauf können allerdings spezifische Atrophiemuster bei den PSP-Patienten im MRT nachgewiesen werden: Mittelhirnatrophie, Verschmächtigung der Mittelhirnschenkel („Mickey-Mouse“-Zeichen) und des Mittelhirns („Kolibri-Zeichen“), Basalganglienatrophie, Atrophie des frontalen und temporalen Lappens sowie des Cerebellums (14, 15, 26, 36, 37). Die Sensitivität und Spezifität der konventionellen cMRT zur Differenzierung von Parkinsonsyndromen ist gering und gegenüber der klinischen Einschätzung als nachrangig zu betrachten (15, 19, 26, 36).

Im transkraniellen Ultraschall zeigt sich bei circa 90% der IPS-Patienten eine Hyperechogenität der Substantia nigra, auch schon im Frühstadium der Erkrankung. Bei den atypischen Parkinsonsyndromen wie der PSP stellen sich auch hyperechogene Areale in der Substantia nigra sonografisch dar (14).

Die Einzelphotonen-Emissionscomputertomografie (SPECT) nutzt die spezifische Bindung von Photonendonatoren (Gammastrahler, J^{123}) an bestimmte zerebrale Strukturen zur semiquantitativen Beurteilung der Zielstruktur gemessen als Ratio: spezifische Bindung / Hintergrundsignal (fp-CIT-SPECT/DATSCAN: Bindung an präsynaptische Dopamintransporter im Striatum; IBZM-SPECT: Bindung an postsynaptische Dopamin(D2)-Rezeptoren) (14, 19, 25). Das IPS und die PSP weisen beide eine Reduktion der präsynaptischen striatalen Dopamintransporter im

DATSCAN auf (24, 25). Dagegen sind die postsynaptischen D2-Rezeptoren nur bei der PSP vermindert und liegen beim IPS im Normbereich (16, 17, 19). Problematisch ist allerdings, dass circa 10% der klinisch diagnostizierten IPS-Patienten normale DAT-SPECT-Werte haben können. Zudem hat das IBZM-SPECT eine geringe Sensitivität, weshalb Fehldiagnosen bei klinisch gering betroffenen Patienten im Anfangsstadium auftreten können (19).

Bei der ¹⁸F-DOPA-Positronen-Emissionstomografie (PET) wird der Dopaminstoffwechsel in den präsynaptischen dopaminergen Nervenendigungen im Striatum dargestellt. Dabei zeigen sich reduzierte Werte für IPS- und PSP-Patienten, sodass deren Differenzierung durch dieses Verfahren eingeschränkt ist (18). Beim FDG-PET wird der Glucoseumsatz im Gehirn quantifiziert. Ein verringerter Metabolismus zeigt sich bei neurodegenerativen Erkrankungen. Dieses Verfahren wird vor allem zur Differenzierung atypischer Parkinsonsyndrome verwendet (14).

Die derzeit etablierten Diagnoseverfahren haben alle eine limitierte Sensitivität und Spezifität, insbesondere in der Frühphase der neurodegenerativen Erkrankung, wo klinisch eine Differenzierung am wichtigsten ist.

1. 6 MR-Elastografie (MRE) des Gehirns

Die manuelle Palpation von Organen ist ein wichtiges klinisches Diagnosemittel.

Es beruht darauf, dass pathologisch verändertes Gewebe andere mechanische Eigenschaften aufweist als gesundes Gewebe. So ist beispielsweise bekannt, dass viele maligne Brusttumore biomechanisch härter sind als gutartiges und normales Brustgewebe (38, 39). Die Leberpalpation ist auch ein wichtiger Teil der klinischen Routineuntersuchung. Das Gehirn ist durch den knöchernen Schädel geschützt, sodass es für die manuelle Palpation unzugänglich ist. Deshalb ist nur wenig bekannt über die biomechanischen Eigenschaften des Gehirns in vivo und deren Änderung im Krankheitsverlauf (38, 39). Die MRE des Gehirns bietet dagegen die Möglichkeit die mechanischen Hirneigenschaften nicht-invasiv und in vivo zu messen. Bei der MRE werden zunächst extern mechanische Wellen in einem Frequenzbereich von 25 bis 62,5 Hz generiert und über eine Kopfwippe bis ins Hirnparenchym des Patienten geleitet. Die so erzeugten Scherwellen im Hirngewebe werden dann mittels Phasenkontrast-MR-Methoden detektiert. Aus den aufgenommenen Wellenbildern werden in mehreren Bearbeitungsschritten Elastogramme errechnet, aus denen sich schließlich die biomechanischen Gewebeeigenschaften wie Viskosität und Elastizität ableiten lassen (1, 38, 39, 50, 55, 56, 64). Eine Veränderung der viskoelastischen Eigenschaften des Gewebes beruht dabei auf Änderungen in der Zytoarchitektur des Gewebes. Somit können pathologische Gewebeveränderungen im Frühstadium erkannt werden (38).

Es wurden bereits verschiedene MRE-Studien des Gehirns in vivo durchgeführt, zum Beispiel wurde mittels MRE die Änderung der biomechanischen Eigenschaften des Hirngewebes von gesunden Probanden unterschiedlichen Alters und Geschlechts untersucht (50, 79). Dabei zeigte sich eine signifikante Abnahme der Elastizität mit zunehmendem Alter um $-0,75\%$ pro Lebensjahr (50, 79). Das bedeutet, dass das Hirngewebe im Alter weicher wird (50, 52, 79). Zudem wurde ein Geschlechterunterschied in der Viskoelastizität des Gehirns ermittelt. Das Hirngewebe von gesunden Frauen war dabei mechanisch steifer als das von gesunden Männern (50). Das weibliche Gehirn ist somit nach biomechanischen Eigenschaften betrachtet im Durchschnitt 13 Jahre jünger als das von Männern (50). Es wurden auch MRE-Untersuchungen an neurologischen Patienten durchgeführt. *Murphy et al.* haben Alzheimer-Kranke in vivo untersucht (54). Dabei resultierte bei den an Morbus Alzheimer leidenden Patienten eine signifikante Abnahme der Viskoelastizität des Gehirns im Vergleich zu gesunden Kontrollen. Es kam also zu einer zunehmenden Hirngewebserweichung im Verlauf der mikrostrukturellen Veränderungen aufgrund der neurodegenerativen Alzheimer Krankheit (54). *Wuerfel et al.* führten Untersuchungen an Multiple Sklerose (MS)-Patienten durch, um zu prüfen, ob es zu Veränderungen in den biomechanischen Eigenschaften des Hirnparenchyms durch die chronisch neuroinflammatorische MS-Erkrankung kommt (55). Es ergab sich bei den Patienten mit der MS eine signifikante Abnahme sowohl der Viskosität als auch der Elastizität des untersuchten Hirngewebes im Vergleich zu gesunden Probanden (55). *Streitberger et al.* untersuchten Patienten mit Normaldruckhydrozephalus (NPH). Dabei zeigte sich bei den NPH-Patienten in Relation zu gesunden Kontrollen ein signifikante Abnahme der viskoelastischen Parameter mit Betonung in der periventrikulären Hirnregion, was auf Veränderungen in der mikrostrukturellen Integrität des Hirngewebes durch den NPH hindeutet (56). In zwei Studien von *Xu et al.* und *Simon et al.* wurde die MRE genutzt, um nicht-invasiv und in vivo unterschiedliche Hirntumoren biomechanisch zu charakterisieren (53, 57).

1. 7 Problemstellung und Hypothese

Studien haben gezeigt, dass post mortem in der Autopsie von klinisch diagnostizierten IPS-Patienten bei über 24% der Fälle neuropathologisch die Erkrankung nicht nachgewiesen werden konnte und somit die falsche Diagnose zu Lebzeiten gestellt wurde (19, 20).

Bei Patienten mit PSP haben etwa 20% eine falsche Diagnose zu Lebzeiten bekommen (21, 31). Diese Rate an Fehldiagnosen beim IPS und bei der PSP verdeutlicht, dass neue diagnostische Verfahren nötig sind, um diese neurodegenerativen Erkrankungen sensitiver zu diagnostizieren. Derzeit existiert kein etabliertes Untersuchungsverfahren, welches die Neurodegeneration in einem

frühen Erkrankungsstadium sicher detektieren kann (19). Das IPS und die PSP werden weiterhin hauptsächlich klinisch diagnostiziert (12, 14). Es wurden bereits MRE-Studien an unterschiedlichen Organsystemen des Menschen durchgeführt wie an der Prostata, der Leber, der Milz, der Mamma, dem Skelettmuskel, dem Herzen, der Lunge und dem Gehirn (39-49, 53-57). Die MRE-Technik wird bereits erfolgreich in der klinischen Diagnostik zur Beurteilung des Fibrosegrades der Leber bei verschiedenen chronischen Lebererkrankungen angewandt (40, 41, 47). Dadurch können in vielen Fällen invasive Leberbiopsien zur Fibrosebestimmung vermieden werden (40, 41, 47). Zudem wird die Elastografie zur Beurteilung von benignen und malignen Veränderungen des Brustdrüsengewebes in der Klinik genutzt (42, 43).

In der neurologischen Diagnostik findet die MRE bisher noch keine klinische Anwendung.

Es wurden jedoch bereits einige MRE-Studien in vivo an verschiedenen neurologischen Patienten durchgeführt, unter anderem an Patienten, die an Morbus Alzheimer (AD), MS oder NPH leiden (54-56, 72). Bei all diesen Studien zeigte sich ein signifikanter Unterschied in den viskoelastischen Eigenschaften des Hirngewebes der Patienten im Vergleich zu den der gesunden Probanden. Es resultierte hauptsächlich eine Abnahme der Viskoelastizität in Form einer Hirnerweichung in den jeweiligen Patientengruppen in Relation zu den gesunden Kontrollgruppen (54-56, 72). Aufgrund der signifikanten Unterschiede in der Viskoelastizität des Gehirns zwischen den Patienten und den gesunden Probanden besitzt die MRE Potential, ein sensibles Untersuchungsverfahren bei der Diagnostik neurologischer Erkrankungen zu werden.

Aufgrund der Vorarbeiten zu Neuro-MRE-Studien an MS-, AD- und NPH-Patienten wird folgende Hypothese abgeleitet: Die viskoelastischen Parameter des Hirngewebes sind bei den neurodegenerativen Erkrankungen IPS und PSP signifikant vermindert in Bezug zu den gesunden Probanden. Dabei ist die Reduktion der Viskoelastizität mit resultierender Hirnerweichung bei den PSP-Patienten stärker ausgeprägt als bei den IPS-Patienten aufgrund der progressiveren Neurodegeneration der PSP.

2. Methoden

2.1 Studienteilnehmer

Die Durchführung der Studie wurde zuvor von der Ethikkommission der Charité genehmigt.

Alle Studienteilnehmer wurden vor Studienbeginn ausführlich über den Ablauf, Zweck und mögliche Risiken der Studie aufgeklärt. Alle Teilnehmer haben eine Einverständniserklärung unterschrieben. Die gewonnenen Personendaten wurden pseudonymisiert und nach den geltenden Datenschutzrichtlinien zu wissenschaftlichen Zwecken bearbeitet.

Es wurden insgesamt 53 Personen untersucht. Davon gehörten 19 Personen zur gesunden Kontrollgruppe, 18 waren IPS- und 16 PSP-Patienten.

Die klinische Diagnose des IPS erfolgte gemäß den Kriterien der UK Parkinson's Disease Brain Bank (UKPDSBB) (60). Der klinische Schweregrad der IPS-Patienten wurde mittels des motorischen Teils der UPDRS im ON-Stadium ermittelt. Die Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) ist eine klinische Beurteilungsskala, die in vier Teilen: I – kognitive Fähigkeiten, II – Aktivitäten des täglichen Lebens, III – die Motorik und IV – Therapiekomplicationen quantitativ beurteilt (22). Die UPDRS Teil III besitzt dabei eine Punkteskala von 0 bis 52 Punkten, wobei 0 Punkte keiner motorischen Beeinträchtigung entsprechen und 52 Punkte eine ausgeprägte Beeinträchtigung durch Parkinsonsymptome bedeuten (22).

Die Diagnose PSP erfolgte anhand der NINDS-SPSP-Kriterien (34, 58). Die PSP besitzt verschiedene klinische Typen je nach dominierender klinischer Symptomatik. In diese Studie wurden ausschließlich Patienten mit PSP und PSP-Parkinsonismus (PSP-P) aufgenommen, weil die klinische Diagnose der anderen Phänotypen aufgrund des Overlapp zu anderen klinischen Syndromen wie beispielsweise dem IPS unsicher ist (12, 31, 32). Der klinische Schweregrad der PSP wurde mit Hilfe der PSP-Rating Skala (PSPRS), Golbe et al., beurteilt (59). Diese Skala besteht aus 28 Items in 6 unterschiedlichen Kategorien, die die täglichen Aktivitäten, das Verhalten, die bulbäre Symptomatik, die Augenbewegung, die Extremitätenbewegung und den Gang beurteilen. Dabei können insgesamt 0 bis 100 Punkte vergeben werden (59).

Die Studienteilnehmer erhielten T2-gewichtete cMRT-Aufnahmen vor den MRE-Untersuchungen, um ein sekundäres Parkinsonsyndrom oder andere neurologische Erkrankungen auszuschließen.

Das Einschlusskriterium war ein regelrechter cMRT-Befund. Es galten folgende Ausschlusskriterien für die Studienteilnahme: Vorhandensein von sekundären neurologischen Erkrankungen oder sonstigen Auffälligkeiten des Gehirns; Hirnanomalien; Tragen von Metallteilen im Körper

(Herzschrittmacher, Prothesen, tiefe Hirnstimulatoren, Metallclips, Granatsplitter, Insulin/-Zytostatikapumpe); Klaustrophobie; Schwangerschaft.

Die Patientenrekrutierung erfolgte aus der Klinik für Neurologie im Campus Virchow Klinikum der Charité - Universitätsmedizin Berlin.

2. 2 Begriffserklärung

Im folgenden Abschnitt werden die wichtigsten physikalischen Fachbegriffe erläutert, die für diese Studie wichtig sind.

2. 2. 1 Scherwelle

Unter einer Scherwelle, auch Transversal-, Schub- oder Querwelle genannt, versteht man eine Welle, die senkrecht zu ihrer Ausbreitungsrichtung schwingt. Scherwellen verursachen eine Deformation des Gewebes, ohne dabei das Volumen zu verändern. Sie durchdringen mit relativ geringer Ausbreitungsgeschwindigkeit von 1 - 5 m/s das Gewebe. Die Ausbreitungsgeschwindigkeit von Scherwellen ist stark vom Vernetzungsgrad weicher Gewebe abhängig und dadurch hochsensitiv gegenüber pathologischen Veränderungen (65).

2. 2. 2 Elastizität

Eine auf den Körper einwirkende Spannung σ führt im ideal-elastischen Fall zu dessen unmittelbarer Deformation ϵ . Sobald die Krafteinwirkung beendet wird, kehrt der Körper in seinen Ursprungszustand zurück. Die Verformung ist somit reversibel. Dieser Zusammenhang kann durch das Hookesche Gesetz wiedergegeben werden:

$$\sigma = E \cdot \epsilon$$

Die Materialkonstante E ist dabei der Elastizitätsmodul (61). Wenn Scher- oder Schubkräfte auf den Körper einwirken und zu dessen elastischer Verformung führen, wird dies durch den sogenannten Scher- oder Schubmodul G beschrieben (68). Die SI-Einheit des Schermoduls ist $1 \text{ N/m}^2 = 1 \text{ Pa}$. Der Schermodul variiert über 8 Größenordnungen im menschlichen Gewebe: - von sehr weichem bis knochenhartem Gewebe - und stellt somit eine der sensitivsten Materialkonstanten dar (68). Als Modell für die elastischen Eigenschaften eines Körpers kann eine Feder, Hook-Element genannt, dienen (61, 62, 68).

2. 2. 3 Viskosität

Die Viskosität biologischer Gewebe hängt stark von der Geometrie der zugrunde liegenden mechanischen Struktur ab (68). Mechanisch applizierte Energie, beispielsweise in Form von Scherwellen, wird aufgrund viskoser Eigenschaften im Gewebe absorbiert (65, 68). Weiches, biologisches Gewebe besitzt eine hohe Viskosität und kann deshalb hochfrequente Scherwellen gut absorbieren und sich so vor schädlicher Scherung schützen (65). Diese mechanische Dämpfung führt zur zeitverzögerten Gewebeerformung (68).

Die charakteristischen Eigenschaften einer idealen viskosen Substanz können durch das Newtonsche Fluid beschrieben werden: Eine auf den Körper einwirkende Spannung σ führt zu einer zeitverzögerten Deformation ε unter Beibehaltung des verursachten Verformungszustandes nach Krafteinwirkung. Die Deformationsgeschwindigkeit $\dot{\varepsilon}$ ist dabei proportional zur Krafteinwirkung σ und diese Beziehung kann durch folgende Gleichung verdeutlicht werden:

$$\sigma = \eta \cdot \dot{\varepsilon}$$

η ist dabei die dynamische Viskosität. Die Einheit der dynamischen Viskosität ist Pa·s (61).

Als Modell für die viskosen Eigenschaften eines Körpers wird in der Mechanik der Dämpfungszyylinder verwendet, der als Newton-Element bezeichnet wird (61, 62, 68).

2. 2. 4 Rheologische Modelle: Springpot-Modell

Die Lehre der Rheologie beschäftigt sich mit Fließ- und Deformationsänderungen von Substanzen unter Krafteinwirkung (61, 62). Verschiedene Stoffe besitzen diesbezüglich unterschiedliches biomechanisches Verhalten (62, 68). Weiches, biologisches Gewebe weist dabei komplexe Eigenschaften auf wie die der Viskoelastizität, die in rheologischen Modellen durch eine Kombination der einzelnen Grundelemente beschrieben werden kann. Aus diesen Modellen können die biomechanischen Konstanten ermittelt werden. Die Viskoelastizität des weichen, biologischen Gewebes wird in rheologischen Modellen aus einer Kombination von Feder für das elastische Verhalten und Dämpfungszyylinder für die viskose Eigenschaft dargestellt. Dabei gibt es verschiedene viskoelastische Modelle (1, 50, 55, 56, 62, 63, 68). Das sogenannte Springpot-Modell findet dabei meist in MRE-Studien des Gehirns bei der Auswertung der MMRE-Daten Anwendung (1, 50, 55, 56, 63, 68). Beim Springpot-Modell erfolgt eine Interpolation zwischen Feder und Dämpfungszyylinder. Die beiden Parameter des Springpot-Modells μ und α wurden in dieser Studie mittels MMRE bestimmt. Der μ -Wert ist der Schermodul (1, 50, 55, 56, 63). Der Parameter α gibt Auskunft über den Gewebeaufbau, die Zytoarchitektur und die mikromechanische Verbundenheit des Gewebes. Mit $\alpha = 0$ ist der Körper elastisch, während $\alpha = 1$ rein viskoses Verhalten beschreibt

(1, 50, 55, 56, 63). Die Beziehung zwischen μ und α kann durch folgende Formel wiedergegeben werden:

$$G^* = \mu^{1-\alpha} (i\omega)^\alpha \cdot \eta^\alpha$$

G^* steht für den komplexen Schermodul, ω für die Kreisfrequenz und η für die dynamische Viskosität (siehe oben).

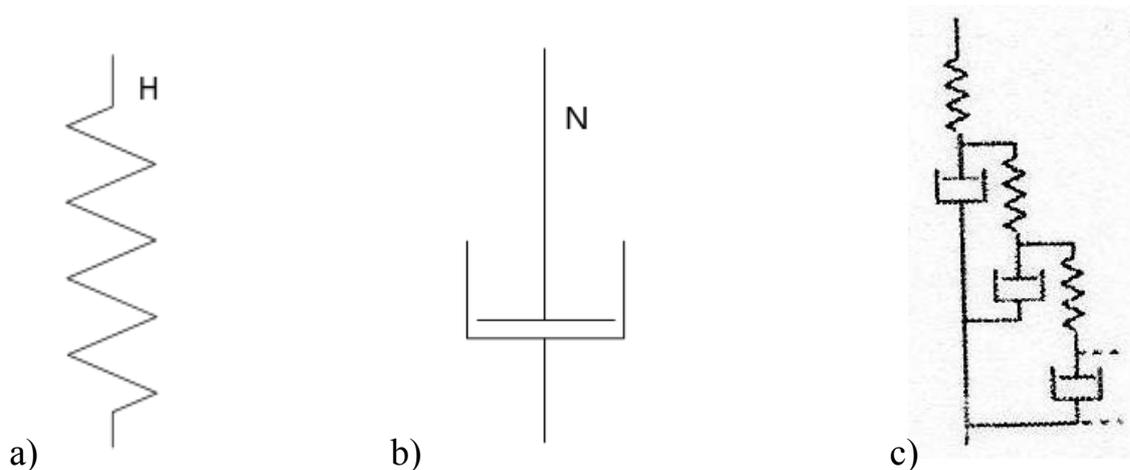


Abbildung 1: a) Feder (Hook-Element) als Modell für einen ideal-elastischen Körper (62, 77);
 b) Darstellung eines ideal-viskosen Körpers als Dämpfungszyylinder (Newton-Element) (62, 77);
 c) Springpot-Modell aus dem Zusammenschluss von Federn und Dämpfungszyindern (50).

2. 2. 5 Komplexer Schermodul G^* und Phasenwinkel φ

Der komplexe Schermodul G^* ist keine Materialkonstante, sondern eine frequenzabhängige Größe. Mit seinem Real- und Imaginärteil beschreibt er - ähnlich dem Springpot-Modell - sowohl elastische als auch viskose Eigenschaften (68). Der Betrag des komplexen Schermoduls $|G^*|$ ähnelt dem μ -Wert im Springpot-Modell (1, 68). Der Phasenwinkel φ des komplexen Schermoduls G^* gibt die Gewebestruktur wieder vergleichbar dem α -Wert im Springpot-Modell (1, 68).

Die beiden Parameter $|G^*|$ und φ wurden durch die 3D-MRE-Untersuchung ermittelt.

2. 3 MRE

Eine dynamische MRE-Untersuchung besteht im Wesentlichen aus drei Schritten.

Im ersten Schritt wird das weiche, biologische Gewebe durch externe mechanische Vibration angeregt. Im zweiten Schritt wird die durch die mechanische Anregung bedingte Gewebeerformung in das Phasensignal des MRT-Signals kodiert. Die so aufgenommenen Wellenbilder werden dann mittels Inversionsalgorithmen in Elastogramme umgerechnet, aus denen

die viskoelastischen Werte des Parenchyms ermittelt werden können (38, 39, 68).

In der vorliegenden Studie fanden sowohl MMRE- als auch 3D-MRE-Untersuchungen statt. Die MMRE lieferte unter Verwendung des Springpot-Modells Werte für den Schermodul μ und den Strukturparameter α . Mittels der 3D-MRE konnten der Betrag des komplexen Schermoduls $|G^*|$ und dessen Phasenwinkel φ ermittelt werden. Die Vorteile beider MRE-Untersuchungsverfahren wurden im Studienprotokoll genutzt.

2.3.1 Mechanische Hirnanregung

Alle Untersuchungen fanden an einem klinischen 1,5 Tesla MRT-Gerät mit Standardkomponenten (Sonata, Siemens, Erlangen, Deutschland) statt, das mit einer Kopfspule ausgestattet war.

Die mechanische Hirnstimulation erfolgte dynamisch über einen akustischen Vibrationsgenerator. Der Lautsprecher des Vibrationsgenerators war dabei durch eine Carbonfaserstange mit einer speziell für die Hirn-MRE entwickelten Kopfwippe verbunden (1, 50, 55, 56, 64, 72). Die mechanischen Vibrationen wurden von der Kopfwippe über das Cranium und die Meningen in das Hirngewebe geleitet. Die erzeugten mechanischen Wellen bestanden hauptsächlich aus Scherwellen (68). Vor jeder Untersuchung wurde die Kopfposition des Studienteilnehmers in der Kopfwippe zentriert. Generell wurde die Kopfvibration gut von den Probanden toleriert.

Der Vibrationsgenerator befand sich bei den Untersuchungen stets am Fußende der MRT-Liege mit einer Entfernung von etwa 3 Metern zum MRT-Scanner, sodass es zu keinen magnetischen Interaktionen zwischen dem Generator und dem MRT-Gerät kam (50). Der Aufbau des beschriebenen mechanischen Anregungssystems ist in Abbildung 2 dargestellt.

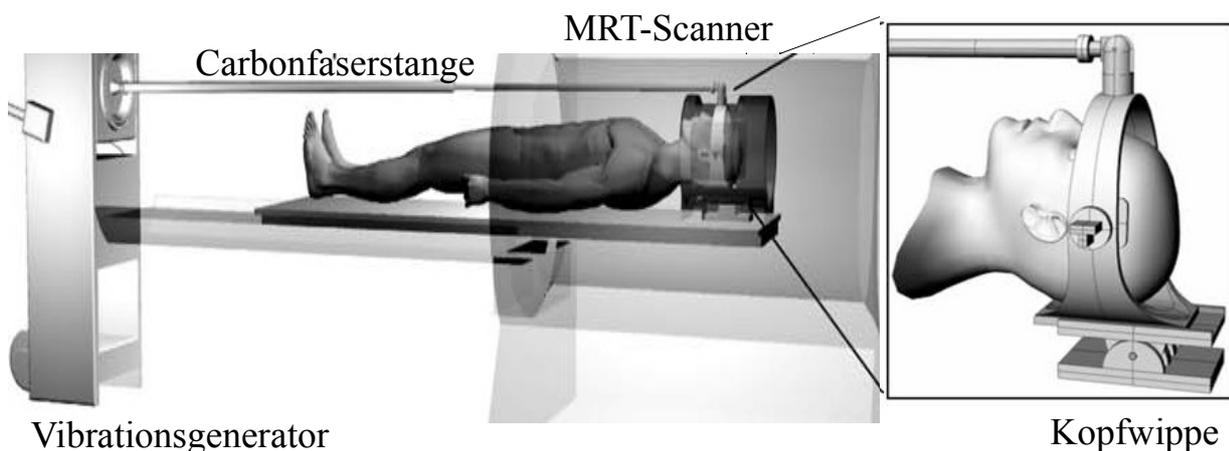


Abbildung 2: Aufbau der Magnetresonanzelastografie (MRE) (72)

2.3.1a. MMRE

Bei der MMRE wurden die mechanischen Wellen aus einer Überlagerung von 4 harmonischen

Oszillationen zusammengesetzt. Diese harmonischen Schwingungen hatten jeweils die Frequenz von 25,0, 37,5, 50,0 und 62,5 Hz sowie eine Gesamtschwingungsdauer von 400 ms. Die maximale Auslenkung der Kopfwippe betrug 1 mm, während die Amplitude im Gehirn nur bei wenigen Mikrometern lag (1, 50, 55, 56, 63, 72).

2.3.1b. 3D-MRE

Bei der 3D-MRE wurde zur Erzeugung der mechanischen Vibration eine sinusförmige, harmonische Schwingung mit nur einer Frequenz von 50,0 Hz genutzt. Dabei wurden vor jeder Untersuchung jeweils 8 Wellenzyklen angeregt.

2.3.2 Aufnahme der Wellenbilder

Bei allen MRE-Untersuchungen wurde als MR-Sequenz eine bewegungssensitive Single-Shot Spin-Echo-Echo-Planar-Imaging-(EPI) Aufnahmetechnik verwendet. Dies ist eine speziell für die MRE entwickelte Bildgebungssequenz (1, 50, 55, 56, 63, 72). Dabei wird durch ein einziges abgegebenes Hochfrequenzsignal aus dem MRT-Gerät ein gesamtes Bild aufgenommen (66). Die durch die mechanische Vibration erzeugte Hirnbewegung wurde durch einen bipolaren Gradienten, der in der ersten Hälfte der Aufnahmezeit appliziert wurde, kodiert (1, 50, 55, 56, 63, 72).

2.3.2a. MMRE

Der sinusförmige, bipolare Gradient der MMRE hatte eine Frequenz von 60 Hz, eine Gesamtdauer von 4 Perioden, eine Amplitude von 35 mT/m und war in Richtung der selektierten Schicht ausgerichtet (1, 50, 55, 56, 63). Der Gradient wurde bei jeder zweiten Messung umgepolt, sodass Phasenbilder mit entgegengesetzter Amplitude entstanden, die für die spätere Datenauswertung von Bedeutung sind. Es erfolgten 32 Messungen, bei denen die Zeitspanne zwischen applizierter mechanischer Vibration und Beginn der Bewegungskodierung um jeweils 2,5 ms verlängert wurde angefangen bei 320 ms bis hin zu 397,5 ms (1, 56). Damit wurde die Dynamik der Scherwellenausbreitung im Gehirn im zeitlichen Verlauf erfasst (56). Die Repetitionszeit (TR) lag bei 3 Sekunden, die Echozeit (TE) bei 149 ms (1, 55, 56, 69, 72). Das Bildfeld (FoV) betrug 192 x 192 mm², die Matrixgröße 128 x 128 (1, 55, 56, 72).

Auf einem T2-gewichteten, sagittalen MRT-Bild wurde eine 6 mm dicke transversale Schicht durch das Corpus callosum parallel zur Schädelbasis ausgewählt, die für die weiteren Berechnungen benötigt wird (1). Abbildung 3 zeigt die Lokalisation der ausgewählten Schicht.

2.3.2b. 3D-MRE

Der kosinusförmige, bipolare Gradient der 3D-MRE besaß eine Frequenz von 60 Hz, eine Dauer von 3 Zyklen, eine Amplitude von 30 mT/m und war in allen drei Raumrichtungen (x-,y-,z-Achse)

ausgerichtet (1). Es wurden 4 Messungen durchgeführt, wobei das Zeitintervall zwischen mechanischer Anregung und Beginn der Bewegungskodierung um jeweils 5 ms verlängert wurde. Die Repetitionszeit (TR) betrug 272 ms. Diese Zeit galt dabei für eine Schicht und es wurde jeweils ein Anregungssignal pro Schicht benötigt. Die Echozeit (TE) lag bei 116 ms. Das Bildfeld (FoV) war 256 x 224 mm², die Matrixgröße 128 x 122 (1).

Auf T2-gewichteten MRT-Bildern wurden dreißig 2 mm dünne, transversale Schichten parallel zur Genu-Splenium-Achse des Corpus callosum selektiert, die für die Datenauswertung von Bedeutung sind (siehe Abbildung 3) (1).

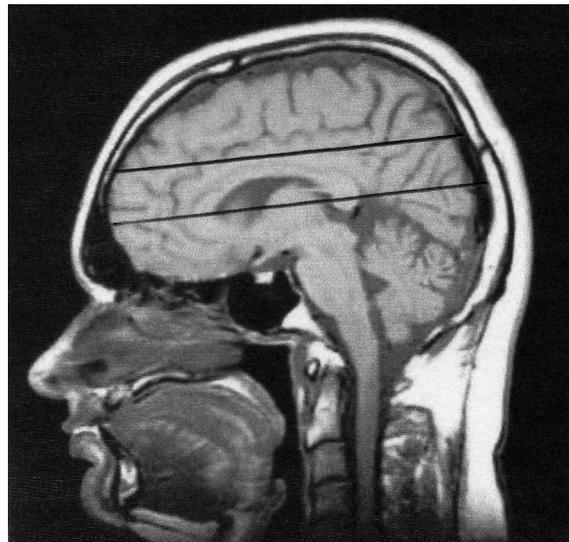


Abbildung 3: sagittales, T1-gewichtetes MRT-Bild mit Kennzeichnung des Hirnbereichs der selektierten Schichten (71)

2.3.3 Datenauswertung

Der aufgenommene Datensatz wurde in das MATLAB R7 Release 14 - Programm importiert und in mehreren Schritten weiterverarbeitet, um die gewünschten viskoelastischen Parameter zu erhalten. Folgende Bearbeitungsschritte wurden durchgeführt:

- 1.) Da der bipolare Gradient bei jeder zweiten Messung umgepolt wurde, entstanden Phasenbilder mit jeweils entgegengesetzter Amplitude. Durch die Subtraktion dieser erhielt man Phasendifferenzbilder. Dies erfolgte, um die gerätebedingten Phasenänderungen zu entfernen und die durch die mechanische Anregung erzeugten Phasenveränderungen zu verdeutlichen (1, 56).
- 2.) Auf den Magnituden-Bildern wurden verschiedene „Region Of Interests“ (ROIs) markiert. Für diese Hirnareale wurden die viskoelastischen Parameter ermittelt. Die ROI war zum einen das gesamte Hirngewebe unter Ausschluss des inneren und äußeren Ventrikelsystems sowie der

atrophischen Cortexareale, zum anderen die Basalganglienregion.

3.) Die Auslenkungen durch die eingekoppelten Vibrationen werden in Phasenbildern mit dem Wertebereich von $-\pi$ bis π dargestellt. Zu große Wellenamplituden können zum Beispiel zu Phasensprüngen führen, da diese vom MRT-Scanner in den erlaubten Bereich zurückgerechnet werden. Das Eliminieren von Phasensprüngen aus den Wellenkarten wird als Unwrapping bezeichnet (1).

4.) Es erfolgte eine zeitliche Fourier-Transformation der Phasenbilder. So erhielt man aus den MMRE-Daten die Wellenbilder für die einzelnen applizierten Frequenzen (1, 50, 55, 56, 63). Beim 3D-Datensatz wurden durch die Fourier-Transformation die unerwünschten, eingekoppelten Schwingungen entfernt. Abbildung 4 zeigt Wellenbilder der einzelnen Frequenzen der MMRE nach Fourier-Transformation.

5.) Die Wellenbilder wurden gefiltert, um alles Unerwünschte wie Kompressionswellen, störende Rauschartefakte zu entfernen und nur die gewünschten Scherwellen zu erhalten. Für die MMRE-Daten wurde ein frequenzabhängiger Butterworth-Bandpassfilter verwendet (1, 63). Beim 3D-MRE-Datensatz wurde als Filtersystem ein Curl-Operator plus 3D-Gaußscher Rauschfilter mit einer 5-Pixel Umgebung eingesetzt (1).

Aus den bearbeiteten Wellendaten wurden mit Hilfe der Inversion der Helmholtz-Gleichung viskoelastische Parameter berechnet:

$$G^* = -p(\varrho) \cdot \omega^2 U / \Delta U$$

G^* ist der komplexe Schermodul. $p(\varrho)$ gibt die mit 1000 kg/m^3 angenommene Hirngewebedichte an. $\omega = 2\pi f$ stellt die applizierte Frequenz dar. Der Parameter U beschreibt die Wellendaten (1, 50, 55, 56, 63, 67, 72). Es wurde ein Durchschnittswert für G^* für das gesamte Hirngewebe ausgenommen des Ventrikelsystems und der atrophischen Kortexareale berechnet (1, 50, 55, 56, 63, 67).

Abbildung 4 zeigt Elastizitätskarten des komplexen Schermoduls für die MMRE.

2.3.3a. MMRE

Bei der MMRE wurde für jede der applizierten Vibrationsfrequenzen ein Durchschnittswert für den komplexen Schermodul $G^*(f)$ berechnet und mit dem Springpot-Modell gefittet, wobei Folgendes gilt (1, 50, 55, 56, 63):

$$G^*(f) = \kappa(i \cdot 2\pi \cdot f)^\alpha$$

Dabei ist $\kappa = \mu^{1-\alpha} \cdot \eta^\alpha$. Die applizierte Frequenz wird durch f wiedergegeben. μ stellt den Schermodul dar, η die dynamische Viskosität und α ist ein Maß für die Struktureigenschaften des Gewebes (1, 50, 55, 56, 63). Als Näherungswert für die dynamische Viskosität η des menschlichen Hirngewebes wurde der Wert von $3,7 \text{ Pa}\cdot\text{s}$ festgelegt (1, 50, 55, 56, 63, 72).

Somit konnten die beiden viskoelastischen Parameter μ und α berechnet werden (1, 50, 55, 56).

2.3.3b. 3D-MRE

Bei der 3D-MRE wurde für jede der drei Feldkomponenten eine Schermodulkarte berechnet und aus deren Kombination entstand eine komplexe Schermodulkarte G^* für das Hirngewebe (1).

Folgende Beziehung gilt (1):

$$|G^*| = \text{abs}(G^*)$$

Der Phasenwinkel φ wurde aus dem realen und imaginären Anteil des komplexen Schermoduls G^* berechnet (1):

$$\varphi = \arctan(\text{imag}G^* / \text{real}G^*)$$

Für jeden Studienteilnehmer wurde eine zentrale Bildschicht durch das Corpus callosum ausgewählt und diese auf ein Referenzbild registriert. Dies ermöglichte einen grafischen Vergleich der Parameter $|G^*|$ und φ auf lokale Effekte zwischen den einzelnen Gruppen (1). Das dafür verwendete Referenzbild wurde aus den Magnitudenbildern aller Probanden unter Verwendung der Software ANTS erstellt (78). Durch diese Normalisierung entstanden Transformationsmatrizen, die die individuelle Anatomie unterschiedlicher Personen auf einen standardisierten Raum anpassen. Diese Transformationsmatrizen wurden auf die Parameter $|G^*|$ und φ angewendet (1, 70).

Die viskoelastischen Karten von $|G^*|$ und φ zeigt Abbildung 7 im Ergebnisteil 3.2.

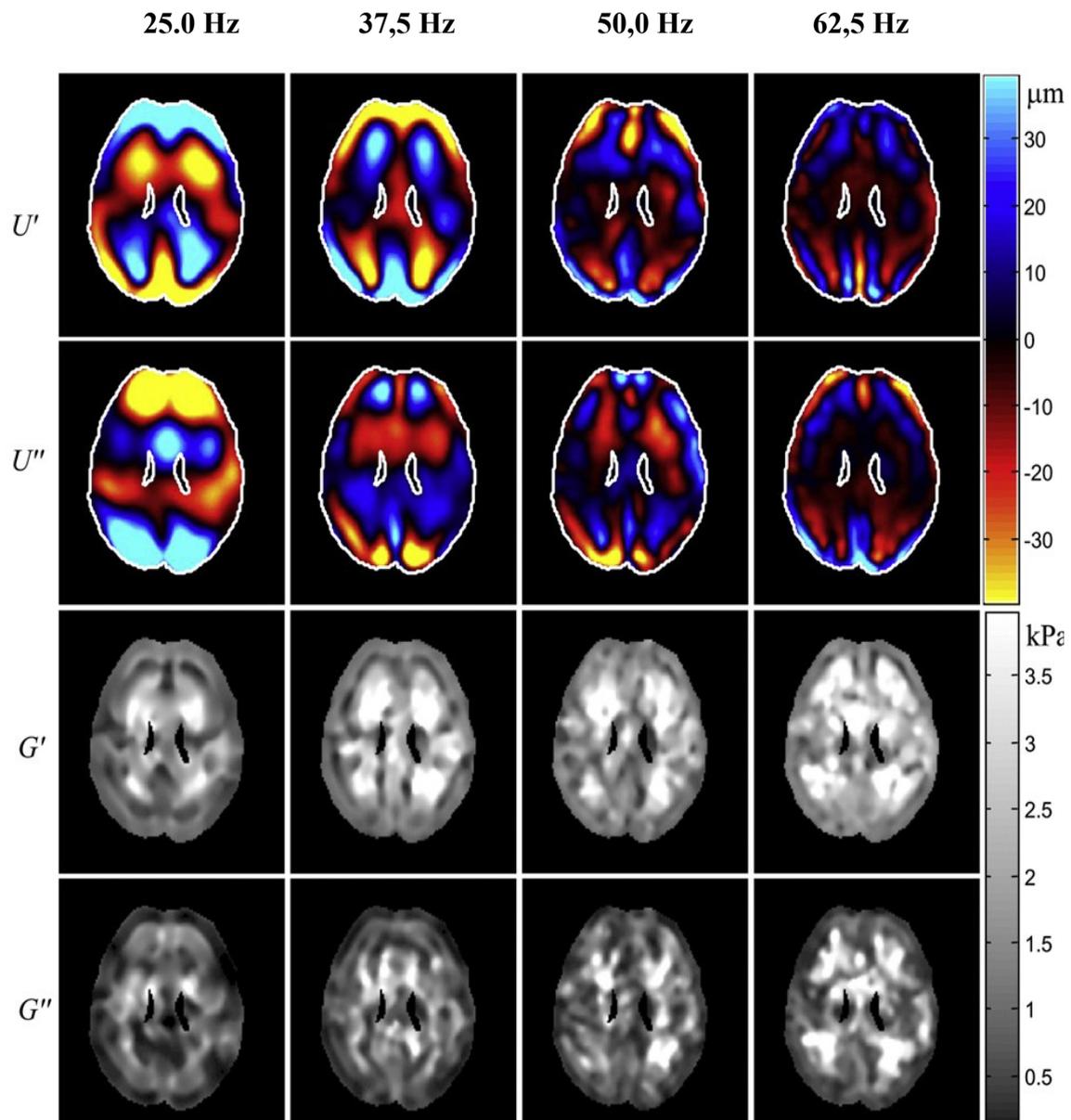


Abbildung 4: Die oberen beiden Bildreihen zeigen Wellenbilder (U' , U'') nach Fourier-Transformation für die einzelnen applizierten Frequenzen. In den unteren beiden Reihen sind viskoelastische Karten des realen (G') und imaginären (G'') Teils des komplexen Schermoduls G^* für die jeweilige Frequenz dargestellt. Diese Bilder stammen von einem gesunden, männlichen Probanden aus einer anderen MMRE-Studie mit vergleichbarem Messprotokoll (50).

2. 4 Statistische Analyse

Im Folgenden werden die in dieser Studie genutzten, statistischen Analyseverfahren genannt.

Es wurden stets die Durchschnittswerte \pm der Standardabweichung angegeben.

Die viskoelastischen Parameter wurden miteinander verglichen mittels statistischer Varianzanalyse (ANOVA). *Sack et al.* beschreibt eine altersabhängige Abnahme viskoelastischer Parameter des Gehirns bei gesunden Probanden mit einer Rate von -0,75% pro Lebensjahr (50, 79). Um den Alterseffekt vom Effekt der Neurodegeneration auf die Hirnviskoelastizität zu trennen, wurde das Alter als Covariable in die statistische Analyse eingeführt. Damit der Vergleich zwischen den IPS- und PSP-Patienten nicht durch das Alter verfälscht wird, wurden die MRE-Ergebnisse der älteren PSP-Gruppe korrigiert, und zwar um -0,75% pro Jahr Altersunterschieds.

Der Vergleich der einzelnen Gruppen untereinander erfolgte durch den unpaarigen t-Test oder den Mann-Whitney-Test. Mit diesen statistischen Analyseverfahren wurde untersucht, inwieweit sich die verglichenen Parameter gleichen beziehungsweise unterscheiden.

Die klinischen Daten der Studienteilnehmer wurden mit den viskoelastischen Parametern verglichen mit Hilfe der Pearson-Korrelationsanalyse, bei der der lineare Zusammenhang zwischen zwei Variablen beschrieben wird (50, 55, 56).

Das Signifikanzniveau wurde bei einem P -Wert $< 0,05$ angesetzt (50, 55, 56). Die Software GraphPad Prism Version 5.01 wurde für die statistische Auswertung verwendet.

2. 5 Untersuchungsprotokoll

Bei allen Studienteilnehmern wurden folgende Untersuchungen durchgeführt:

- Übersichtsaufnahme (Localizer)
- Hochaufgelöste T2-gewichtete MRT-Aufnahme zum Ausschluss von anderen neurologischen Erkrankungen oder Hirnanomalien
- MRE-Testaufnahme ohne Vibrationsimpulse für die qualitative Bewertung des Bildes
- Testanregungsimpuls mit MRE-Bildaufnahme zur Beurteilung der Wellenbilder und gegebenenfalls Änderung der Anregungsamplitude
- MMRE mit Vibrationsfrequenzen von 25,0, 37,5, 50,0 und 62,5 Hz
- 3D-MRE mit einem Anregungsimpuls von 50 Hz

Alle Untersuchungen erfolgten einmalig nacheinander am selben Tag und dauerten insgesamt etwa 20 bis 30 Minuten. Es erfolgte kein Follow up.

3. Ergebnisse

3.1 Klinische Probandendaten

Nach Prüfung der oben genannten Ein- und Ausschlusskriterien und Einholen einer schriftlichen Einverständniserklärung wurden insgesamt 53 Personen rekrutiert. Alle Probanden haben die MRE-Untersuchung toleriert. Die gewonnenen Daten aller Studienteilnehmer wurden in die Analyse eingeschlossen.

Die gesunde Kontrollgruppe bestand aus 19 Personen, davon waren 57,9% Männer. Das Durchschnittsalter betrug $64 \pm 10,8$ Jahre.

In der Gruppe der IPS-Patienten waren 18 Probanden, von denen 66,7% Männer waren. Das durchschnittliche Lebensalter der Gruppe lag bei $63 \pm 10,8$ Jahren. 8 IPS-Patienten besaßen einen akinetisch-rigiden Phänotyp, 3 einen Tremordominanztyp und 7 einen Äquivalenztyp. Der klinische Schweregrad der IPS-Gruppe betrug im Durchschnitt 16,7 von 52 Punkten im motorischen Teil der UPDRS (UPDRS Teil III), was klinisch einem mildem bis moderatem IPS entspricht.

Es gab 16 PSP-Patienten mit jeweils der Hälfte Frauen und Männer mit einem Durchschnittsalter von $70 \pm 5,8$ Jahren. Dabei erfüllten 8 Personen die klinischen Kriterien für das PSP und bei den restlichen 8 Patienten lag der klinische Subtyp PSP-Parkinsonismus (PSP-P) vor. Die klinische Schwere der PSP-Gruppe lag bei 41,9 von 100 Punkten in der Golbe-Skala, dies entspricht einem mittelmäßigem Erkrankungsgrad.

Die Krankheitsdauer der PSP-Patienten war im Durchschnitt um 3,5 Jahre geringer als die der IPS-Patienten. Die IPS-Patienten waren durchschnittlich 7 Jahre jünger als die Personen mit PSP.

In Tabelle 1 sind alle klinischen Parameter der einzelnen Gruppen aufgeführt.

Tabelle 1: Klinische Parameter der einzelnen Gruppen

Klinischer Parameter	Gesunde Probanden	IPS	PSP	<i>P</i>
N	19	18	16	
Geschlecht (w: m)	8: 11	6: 12	8: 8	
Jahre	64 ± 10,8	63 ± 10,8	70 ± 5,8	0,07 ⁺
Krankheitsdauer (Monate)	/	111 ± 81	69 ± 32,4	0,14 ⁺⁺
Klinischer Schweregrad * (Punkte)	/	16,7 ± 9,8	41,9 ± 12,5	

Legende:

- Angabe der Durchschnittswerte ± Standardabweichung
- ⁺ *Kruskal-Wallis Test*
- ⁺⁺ *Mann-Whitney-Test*
- * *Bestimmung des klinischen Schweregrads beim IPS mittels des motorischen Teils (Teil III) der UPDRS im ON-Stadium, bei der PSP mit Hilfe der Golbe-Skala*

3. 2 Viskoelastizität des Hirngewebes bei IPS und PSP**3. 2. 1 MMRE-Parameter μ und α**

In der IPS-Gruppe gab es im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe keine signifikante Veränderung der beiden viskoelastischen Parameter μ und α betrachtet für das gesamte Hirnparenchym. Dagegen wurde bei den PSP-Patienten in Relation zu den gesunden Probanden eine signifikante Reduktion des Schermoduls μ von -28,8% ($P < 0,001$) und des Strukturparameters α von -4,9% ($P < 0,01$) für das gesamte Gehirn ermittelt. Dabei fand sich die größte Abnahme von μ und α im Bereich des Nucleus lentiformis mit $\Delta\mu = -34,6\%$ ($P = 0,001$) und $\Delta\alpha = -8,1\%$ ($P < 0,01$). Der Nucleus lentiformis gehört zu den Basalganglien und besteht aus dem Putamen und Pallidum (Globus pallidus) (73). In der Nucleus lentiformis-Region der IPS-Patienten zeigte sich in Korrelation zu den gesunden Probanden auch eine signifikante Reduktion von α mit -7,4% ($P < 0,05$), wohingegen μ unverändert blieb. Bei den PSP-Patienten lag im Vergleich zu den IPS-Patienten eine signifikante Abnahme von μ sowohl für das gesamte Hirngewebe mit $\Delta\mu = -35,6\%$ ($P < 0,001$) als auch für den Nucleus lentiformis mit $\Delta\mu = -36,7\%$ ($P < 0,001$) vor, wogegen α keinen signifikanten Unterschied besaß. Insgesamt nahm μ stärker ab als α ($\Delta\mu > \Delta\alpha$).

In Tabelle 2 sind die Durchschnittswerte der MMRE-Untersuchung aufgelistet.

In Abbildung 5 sind die viskoelastischen Parameter μ und α (Nucleus lentiformis) der einzelnen Untersuchungsgruppen grafisch veranschaulicht.

Tabelle 2: Viskoelastische Parameter der MMRE-Untersuchung

<u>Viskoelastischer Parameter</u>	<u>Gesunde Probanden</u>	<u>IPS</u>	<u>PSP</u>	<u>P[°]</u>
μ in Pa (gesamtes Hirnparenchym)	2 788 ± 302	3 038 ± 814	1 984 ± 489 ^{*,+}	< 0,001
α (gesamtes Hirnparenchym)	0,303 ± 0,014	0,295 ± 0,018	0,288 ± 0,012 [*]	0,02
μ in Pa (Nucleus lentiformis)	3 961 ± 997	3 907 ± 1 211	2 475 ± 1 036 ^{*,+}	< 0,001
α (Nucleus lentiformis)	0,349 ± 0,03	0,322 ± 0,03 [*]	0,319 ± 0,029 [*]	0,01

Legende:

- Angabe von Durchschnittswerten ± Standardabweichung
- ° Verwendung von ANOVA für die statistische Analyse mit dem Alter als Covariable und für die Analyse der Gruppen untereinander Gebrauch des unpaarigen t-Tests
- * Vergleich zu gesunden Probanden mit einem signifikanten Unterschied von $P < 0,05$
- + Vergleich von PSP und IPS mit einem signifikanten Unterschied bei PSP von $P < 0,05$

μ in Pa (Nucleus lentiformis)

α (Nucleus lentiformis)

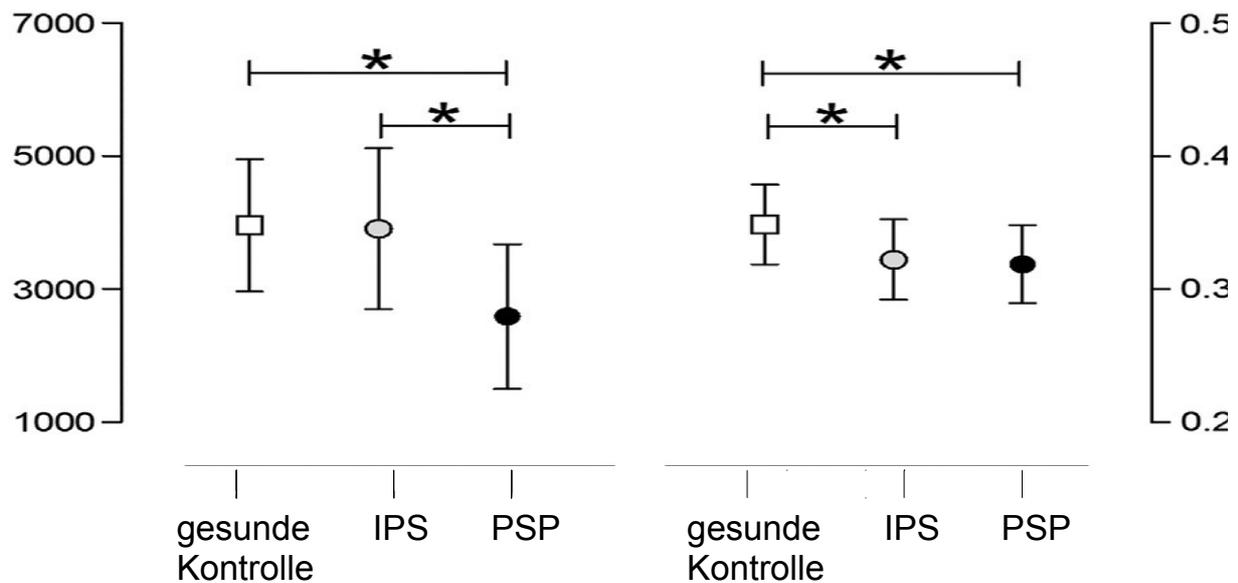


Abbildung 5: Grafische Darstellung der viskoelastischen Parameter μ und α des Nucleus lentiformis für die einzelnen Gruppen. Angabe der Durchschnittswerte. * Kennzeichnung der verglichenen Gruppen mit einem signifikanten Unterschied zueinander von $P < 0,05$ (unpaariger t -Test).

3.2.2 3D-MRE-Parameter $|G^*|$ und φ

In der PSP-Gruppe zeigte sich in Korrelation zu den gesunden Kontrollen eine signifikante Abnahme von $|G^*|$ um -10,6% ($P < 0,01$), vom realen Anteil von G^* ($\text{real}G^*$) um -13,2% ($P < 0,01$), vom imaginären Teil von G^* ($\text{imag}G^*$) um -28,1% ($P < 0,01$) sowie vom Phasenwinkel φ um -34,6% ($P < 0,001$) für das gesamte Hirngewebe. Dabei fand sich die größte Reduktion der Viskoelastizität in der Region des Nucleus lentiformis mit $\Delta|G^*| = -11,9\%$ ($P < 0,01$) und $\Delta\varphi = -44,8\%$ ($P < 0,001$). Bei den IPS-Patienten lagen keine signifikanten Änderungen der viskoelastischen Parameter $|G^*|$ und φ des gesamten Hirnparenchyms in Relation zur gesunden Kontrollgruppe vor. Im Bereich des Nucleus lentiformis gab es in dieser Gruppe nur eine signifikante Abnahme von $|G^*|$ um -6,9% ($P < 0,05$) und des realen Anteils von G^* ($\text{real}G^*$) um -7,1% ($P = 0,05$). Beim Vergleich der IPS- und PSP-Patienten ergaben sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich $|G^*|$ und φ . Insgesamt war die Abnahme von φ stärker als die von $|G^*|$ ($\Delta\varphi > \Delta|G^*|$). In Tabelle 3 sind die Durchschnittswerte der 3D-MRE-Untersuchung aufgelistet. Abbildung 6 zeigt die Elastizitätskarten von $|G^*|$ und φ für eine zentrale Bildschicht. Die Abbildung 7 stellt die viskoelastischen Parameter $|G^*|$ und φ (Nucleus lentiformis) der einzelnen Gruppen dar.

Tabelle 3: Viskoelastische Parameter der 3D-MRE-Untersuchung

<u>Viskoelastischer Parameter</u>	<u>Gesunde Probanden</u>	<u>IPS</u>	<u>PSP</u>	<u>P °</u>
realG* in Pa (gesamtes Hirnparenchym)	1 814 ± 155	1 737 ± 211	1 574 ± 145*	< 0,01
imagG* in Pa (gesamtes Hirnparenchym)	588 ± 94	525 ± 143	423 ± 92*	< 0,01
 G* in Pa (gesamtes Hirnparenchym)	1 970 ± 176	1 876 ± 255	1 682 ± 170*	< 0,01
φ (gesamtes Hirnparenchym)	0,26 ± 0,04	0,22 ± 0,07	0,17 ± 0,07*	0,01
realG* in Pa (Nucleus lentiformis)	1 942 ± 182	1 804 ± 180*	1 745 ± 213*	0,05
imagG* in Pa (Nucleus lentiformis)	620 ± 129	530 ± 158	437 ± 128*	< 0,01
 G* in Pa (Nucleus lentiformis)	2 101 ± 199	1 955 ± 213*	1 850 ± 233*	0,01
φ (Nucleus lentiformis)	0,29 ± 0,08	0,23 ± 0,11	0,16 ± 0,11*	< 0,01

Legende:

- Angabe von Durchschnittswerten ± Standardabweichung
- ° Verwendung von ANOVA für die statistische Analyse mit dem Alter als Covariable und für die Analyse der Gruppen untereinander Gebrauch des unpaarigen t-Tests
- * Vergleich zu gesunden Probanden mit einem signifikanten Unterschied von $P < 0,05$

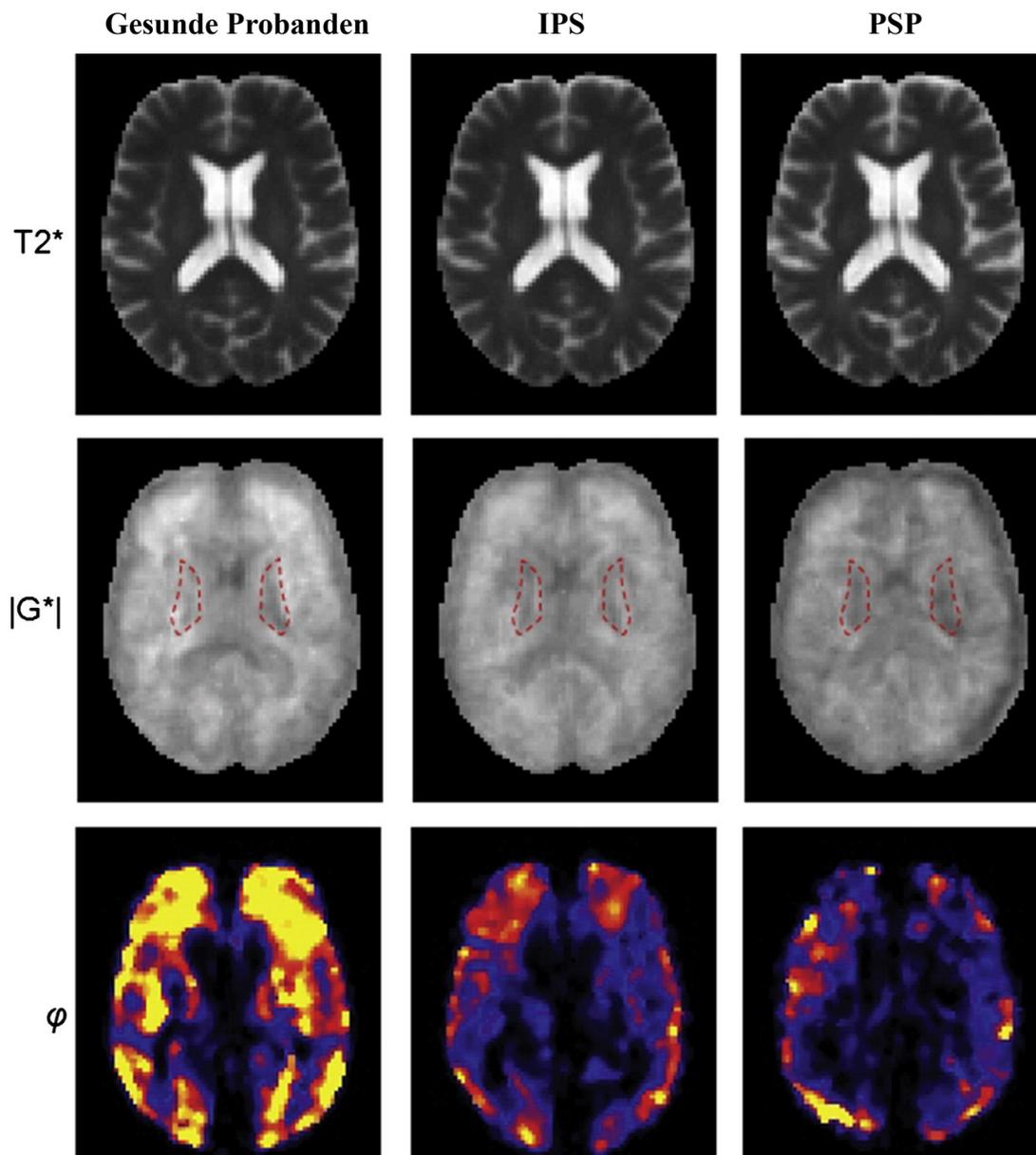


Abbildung 6: In der obersten Reihe T2-gewichtete MRT-Aufnahmen der einzelnen Gruppen durch eine zentrale Hirnschicht zur Veranschaulichung der anatomischen Lokalisation der Aufnahmen. In der mittleren Reihe gemittelte normierte Elastizitätskarten des Parameters $|G^*|$ aus einer zentralen Bildschicht für die einzelnen Gruppen. Darstellung des Wertebereichs für $|G^*|$ von 0 bis 3 kPa durch verschiedene Graustufen. Kennzeichnung des Nucleus lentiformis durch die rote gestrichelte Linie. In der untersten Reihe Veranschaulichung der normierten Elastizitätskarte des Phasenwinkels φ durch eine zentrale Bildschicht für die jeweilige Gruppe. Abbildung des Skalenbereichs für φ von 0 bis 0,2 durch die unterschiedlichen Farbtöne.

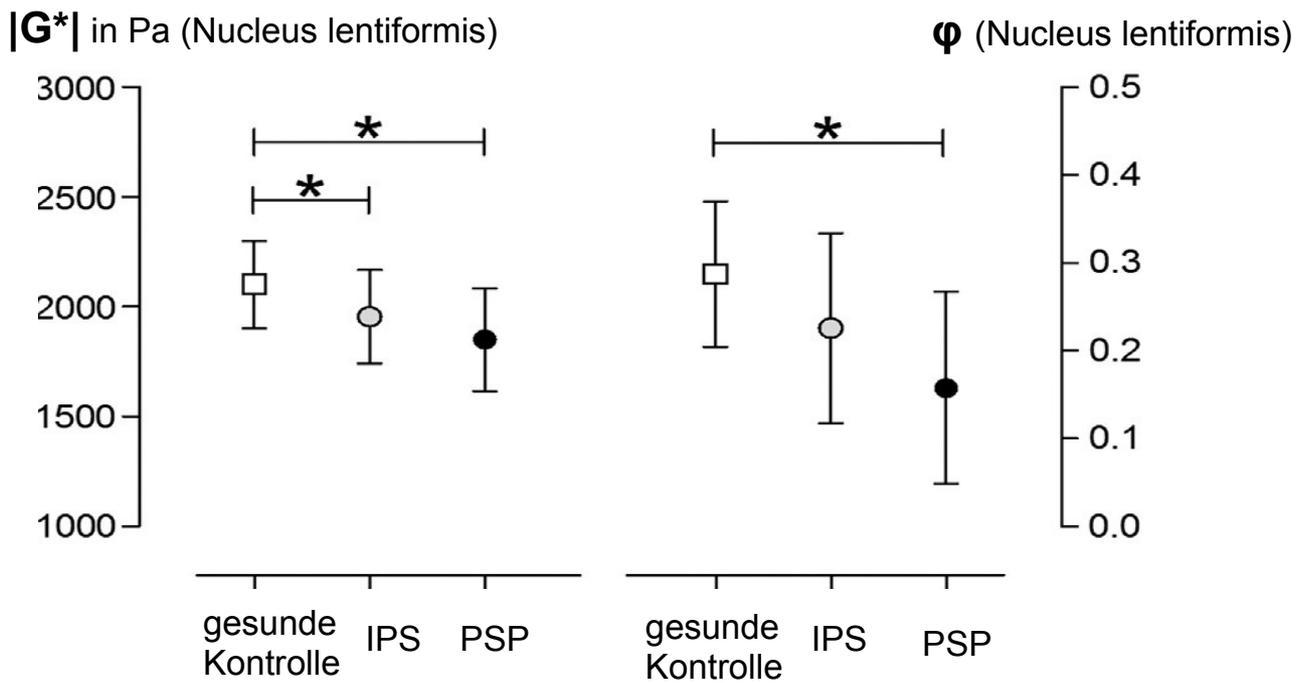


Abbildung 7: Grafische Darstellung der viskoelastischen Parameter $|G^*|$ und ϕ des Nucleus lentiformis für die einzelnen Gruppen. Angabe von Durchschnittswerten. * Kennzeichnung der verglichenen Gruppen mit einem signifikanten Unterschied zueinander von $P < 0,05$ (unpaariger t -Test).

3. 3 Vergleich der viskoelastischen Parameter mit klinischen Daten

3. 3. 1 Korrelation der MRE-Parameter mit dem klinischen Schweregrad und der Krankheitsdauer

Bei den IPS-Patienten zeigte sich eine signifikante, negative Korrelation zwischen dem Ausmaß der klinischen Beschwerden, dem UPDRS Teil III, und den 3D-MRE-Parametern $\text{real}G^*$, $\text{imag}G^*$, $|G^*|$ und φ im Bereich des Gesamthirns als auch im Bereich des Nucleus lentiformis (Korrelationskoeffizient $r < -0.5$; $P < 0.05$). Dagegen bestand zwischen den MMRE-Parametern μ , α und der klinischen Schwere des IPS keine signifikante Korrelation.

Bei den PSP-Patienten ergab sich eine signifikante, negative Wechselbeziehung zwischen dem Krankheitsstadium und den 3D-MRE-Parametern. Mit fortschreitendem Krankheitsverlauf sanken signifikant die viskoelastischen Parameter der 3D-MRE (Korrelationskoeffizient $r < -0.5$; $P < 0.05$). μ und α korrelierten nicht mit der klinischen Schwere der PSP-Gruppe.

Insgesamt zeigte sich sowohl bei den IPS- als auch bei den PSP-Patienten, dass je höher der klinische Schweregrad der Erkrankung war, desto niedriger waren die viskoelastischen Parameter der 3D-MRE. Dagegen veränderten sich die MMRE-Parameter nicht signifikant durch den klinischen Schweregrad der Erkrankung.

Die Krankheitsdauer betrug in der IPS-Gruppe im Durchschnitt 9,25 Jahre und bei den PSP-Patienten durchschnittlich 5,75 Jahre. Die Krankheitsdauer der IPS- und PSP-Patienten hatte keinen Einfluss auf die MMRE- und 3D-MRE-Parameter.

In Tabelle 4 sind die Korrelationskoeffizienten zwischen den viskoelastischen Parametern und dem klinischen Schweregrad der IPS- und PSP-Patienten aufgeführt. Abbildung 8 stellt grafisch die negative Wechselbeziehung zwischen $|G^*|$ des Nucleus lentiformis und dem UPDRS-Wert der IPS-Patienten dar, die am signifikantesten war.

Tabelle 4: Korrelation der viskoelastischen Parameter mit dem klinischen Schweregrad der IPS- und PSP-Patienten

Viskoelastischer Parameter	IPS	IPS	PSP	PSP
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
μ (gesamtes Hirnparenchym)	0,030	0,907	-0,285	0,285
α (gesamtes Hirnparenchym)	-0,376	0,124	-0,431	0,095
μ (Nucleus lentiformis)	0,487	0,041*	-0,259	0,334
α (Nucleus lentiformis)	-0,068	0,790	-0,153	0,570
realG* (gesamtes Hirnparenchym)	-0,592	0,010*	-0,536	0,032*
imagG* (gesamtes Hirnparenchym)	-0,582	0,011*	-0,503	0,047*
 G* (gesamtes Hirnparenchym)	-0,589	0,010*	-0,540	0,031*
φ (gesamtes Hirnparenchym)	-0,533	0,023*	-0,500	0,048*
realG* (Nucleus lentiformis)	-0,593	0,012*	-0,511	0,043*
imagG* (Nucleus lentiformis)	-0,486	0,048*	-0,420	0,105
 G* (Nucleus lentiformis)	-0,607	0,010*	-0,506	0,046*
φ (Nucleus lentiformis)	-0,478	0,053*	-0,548	0,028*

Legende:

- Bestimmung des klinischen Schweregrads beim IPS mittels des motorischen Teils (Teil III) der UPDRS im ON-Stadium, bei der PSP mit Hilfe der Golbe-Skala
- * Kennzeichnung der signifikanten Korrelation mit $P < 0,05$
- r = Pearson-Korrelationskoeffizient; positive lineare Korrelation bei $r = 1$, negative lineare Korrelation bei $r = -1$

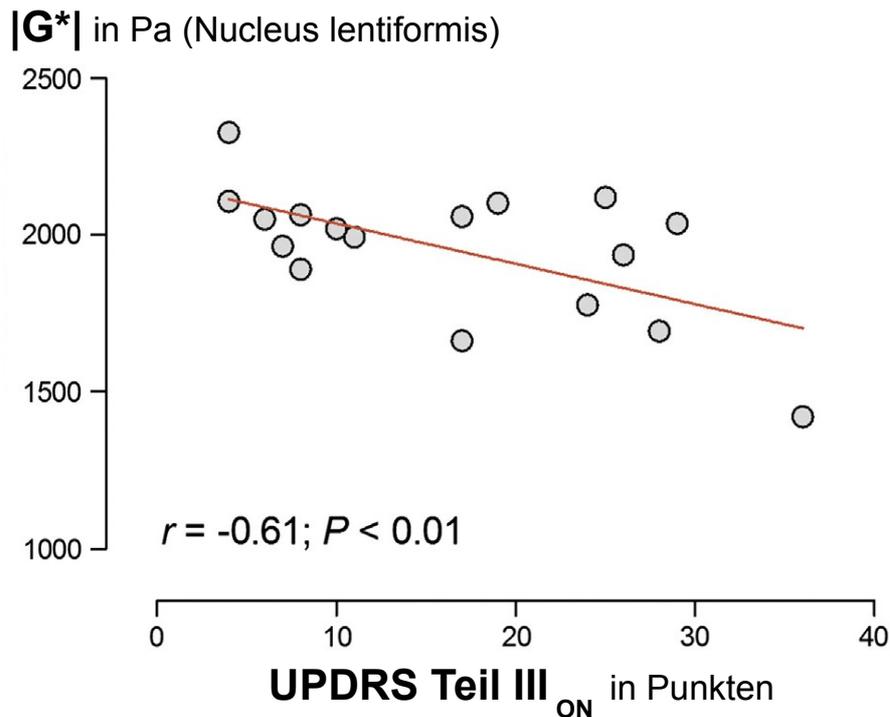


Abbildung 8: Grafische Darstellung der signifikant negativen Korrelation zwischen $|G^*|$ (Nucleus lentiformis) und dem UPDRS-Wert der IPS-Patienten mit einem Pearson-Korrelationskoeffizienten $r = -0,61$ und einer Signifikanz von $P < 0,01$.

3.3.2 Einfluss des Alters und Geschlechts auf die viskoelastischen Parameter

Bei den IPS-Patienten nahmen die 3D-MRE-Parameter $|G^*|$ und φ mit höherem Lebensalter signifikant ab ($r = -0,49$ bis $-0,76$; $P < 0,05$). Bei den PSP-Patienten bestand kein signifikanter Unterschied von $|G^*|$ und φ in unterschiedlichem Lebensalter.

In keiner Gruppe beeinflusste das Lebensalter die MMRE-Parameter μ und α .

Das Patientengeschlecht hatte keinen signifikanten Einfluss auf die viskoelastischen Parameter der MMRE und 3D-MRE.

4. Diskussion

4.1 Zusammenfassung der Hauptergebnisse

Die vorliegende Studie erbrachte folgende Ergebnisse:

Die PSP-Patienten zeigten im Vergleich zu den gesunden Kontrollen eine signifikante Abnahme der viskoelastischen Parameter μ und α der MMRE sowie $|G^*|$ und φ der 3D-MRE für das gesamte Hirngewebe, verstärkt in der Region des Nucleus lentiformis. Demgegenüber waren die viskoelastischen Veränderungen in der IPS-Gruppe in Relation zu den gesunden Probanden begrenzt auf eine signifikante Reduktion von α und $|G^*|$ im Bereich des Nucleus lentiformis. Die PSP wies gegenüber dem IPS eine signifikante Verminderung des Parameters μ auf.

Je höher der klinische Schweregrad bei den IPS- und PSP-Patienten war, desto niedriger waren die viskoelastischen Parameter der 3D-MRE. Die MMRE-Parameter änderten sich nicht signifikant durch den klinischen Schweregrad der Krankheit. Die Krankheitsdauer beeinflusste keinen der viskoelastischen Parameter in den untersuchten Gruppen. Bei den IPS-Patienten nahmen $|G^*|$ und φ mit höherem Lebensalter signifikant ab. In der PSP-Gruppe bestand keine Korrelation zwischen den viskoelastischen Parametern und dem Lebensalter. Das Geschlecht hatte keinen Einfluss auf die Viskoelastizität des Hirngewebes.

4.2 Vergleich der MMRE- und 3D-MRE-Parameter

4.2.1 Schwierigkeiten des Parametervergleichs

Für den Parameter α der MMRE gilt Folgendes: $\alpha = 2 / \pi \arctan(\text{imag}G^* / \text{real}G^*)$

(siehe Methoden). Bei der 3D-MRE kann φ durch diesen Zusammenhang beschrieben werden:

$\varphi = \arctan(\text{imag}G^* / \text{real}G^*)$ (s. Methoden). Durch Gleichsetzen beider Gleichungen ergibt sich:

$\varphi = \pi / 2\alpha$. Somit können die beiden Strukturparameter φ und α in Beziehung zueinander gesetzt werden. Allerdings wird G^* in der MMRE auf andere Weise ermittelt als in der 3D-MRE. Zur Berechnung von α wird ein Durchschnittswert für G^* erhoben, während bei der Bestimmung von φ direkt aus den Schermodulkarten der Wert für G^* erfasst wird, wodurch φ störanfälliger ist als α . Deshalb können die beiden Parameter α und φ nicht exakt miteinander verglichen werden. α eignet sich besser zur Beurteilung der viskoelastischen Effekte als φ , da α weniger Störfaktoren besitzt. Die Reduktion von φ oder α weist auf einen Übergang in mehr elastisches Material hin (80, 81). Die

anderen beiden viskoelastischen Parameter μ der MMRE und $|G^*|$ der 3D-MRE können nur in vorwiegend elastischem Material gleichgesetzt werden. Das Hirngewebe besitzt auch viskose Eigenschaften, die vor allem den Messwert von $|G^*|$ beeinflussen (51). Daher können auch μ und $|G^*|$ nicht genau miteinander verglichen werden. Ein Abfall von μ deutet auf eine Erweichung des Gewebes hin (80, 81).

4. 2. 2 Bedeutung der Parameteränderungen

Das biomechanische Grundgerüst des Hirngewebes setzt sich aus Nervenzellen, den extraneuronalen Zellstrukturen bestehend aus Gliazellen (Astrozyten, Oligodendrozyten) und der extrazellulären Matrix zusammen (73). Der Parameter α spiegelt die Gewebearchitektur wider. Eine Veränderung in der Anzahl mikromechanischer Verknüpfungen im Gehirn beeinflusst α (55, 56, 72). Eine verstärkte Degeneration der Neurone und ihrer Axone führt zur Reduktion von α (74). Dagegen beschreibt μ die Viskoelastizität und mechanische Integrität des Gewebes (55, 56, 72). Wenn nur die viskoelastischen Parameter μ und $|G^*|$ signifikant reduziert sind bei unverändertem α , deutet dies eher auf eine Schädigung der extra-axonalen Integrität hin (74).

4. 3 Vergleich der IPS- und PSP-Patienten

Die Studie zeigte, dass bei den PSP-Patienten die viskoelastischen Parameter des gesamten Hirngewebes signifikant abnahmen, während bei der IPS-Gruppe nur eine signifikante Reduktion der Viskoelastizität in der Basalganglienregion (Nucleus lentiformis) zu verzeichnen war.

Die unterschiedlichen Befunde in den beiden Patientengruppen können durch die verschiedenen neuropathologischen Prozesse erklärt werden. Beim IPS kommt es zu einer präsynaptischen Akkumulation von alpha-Synuclein, die zunächst fokal auftritt und die axonale Integrität erst im späteren Krankheitsverlauf beeinflusst (4, 9, 11, 12). Diese fokal begrenzte Neurodegeneration tritt vor allem in der Region der Basalganglien auf, was die Reduktion der viskoelastischen Parameter im Bereich des Nucleus lentiformis erklärt. Es gibt zwar neuropathologische Evidenzen für eine begrenzte Aggregation von alpha-Synuclein in Gliazellen, dennoch ist die extraneuronale Schädigung beim IPS im Vergleich zur PSP deutlich geringer ausgeprägt (82). Bei unveränderten viskoelastischen Parametern des gesamten Hirngewebes in der IPS-Gruppe waren vermutlich die pathologischen Veränderungen in den Neuronen und Gliazellen global nicht stark genug ausgeprägt beziehungsweise standen nicht im Vordergrund, um die Viskoelastizität des Gehirns zu beeinflussen.

Dagegen ist die PSP eine Tauopathie, bei der phosphoryliertes Tau den mikrotubulären Transport

stört und schließlich den axonalen Zerfall verursacht (33). Somit kommt es zu einem früheren Verlust von Axonen, die für das mechanische Hirngerüst bedeutend sind (83). Zudem findet sich auch eine dominierende Taupathologie in den extraaxonalen Zellstrukturen wie den Oligodendrozyten und den Astrozyten. Die rasche globale Degeneration sowohl der Neurone als auch der Gliazellen bei der PSP erklärt die ausgeprägte Verminderung aller viskoelastischen Parameter für das gesamte Hirngewebe (12, 31-33). Die kürzere, durchschnittliche Erkrankungsdauer der PSP-Gruppe im Vergleich zur IPS-Gruppe könnte auch Ausdruck der progressiveren Neurodegeneration der PSP sein. Zudem kommt es bei der PSP zur reaktiven Gliose (33). Studien zeigten, dass Gliazellen mechanisch weicher sind als Nervenzellen, sodass die Gliose womöglich die globale Hirnerweichung verstärkt (51).

4. 4 Einfluss der klinischen Daten auf die viskoelastischen Parameter

Bei den IPS- und PSP-Patienten kam es mit steigendem klinischen Schweregrad der Erkrankung zur signifikanten Abnahme der 3D-MRE-Parameter φ und $|G^*|$.

Eine Zunahme des klinischen Schweregrads bedeutet meist eine Progression der pathologischen Prozesse im Gehirn. Demzufolge scheint die 3D-MRE sensitiver zur Detektion neurodegenerativer Veränderungen zu sein als die MMRE. Die 3D-MRE ist ein weiterentwickeltes und neueres Bildgebungsverfahren mit besserer räumlicher Bildauflösung.

Es zeigte sich in der IPS-Gruppe mit höherem Lebensalter eine signifikante Abnahme der viskoelastischen Parameter φ und $|G^*|$, während bei den PSP-Patienten kein Einfluss des Alters auf die Viskoelastizität des Gehirns bestand. Diese Ergebnisse könnten damit erklärt werden, dass die Altersspanne zwischen dem jüngsten und ältesten Patienten in der PSP-Gruppe nur bei $\Delta 25$ Jahren lag und bei den IPS-Patienten bei $\Delta 45$ Jahren, sodass womöglich die größere Altersspanne zu den signifikanten Viskoelastizitätsänderungen beim IPS führte.

4. 5 Vergleich der Ergebnisse mit anderen MRE-Studien des Gehirns

Bisher wurden keine MRE-Untersuchungen an PSP- oder IPS-Patienten durchgeführt, sodass keinerlei Vergleichsdaten existieren.

Die in dieser Studie angewandte MMRE-Untersuchung wurde mit gleichem Untersuchungsprotokoll bereits bei anderen neurologischen Erkrankungen wie der MS und dem NPH durchgeführt (56, 72). Dabei zeigte sich in der MS-Studie, dass bei der primär und sekundär progressiven MS im Vergleich zu gesunden Kontrollen eine signifikante Abnahme der

viskoelastischen Parameter bestand mit $\Delta\mu = -20,46\%$ und $\Delta\alpha = -6,07\%$ (72).

Die NPH-Studie ergab, dass die NPH-Gruppe in Relation zur gesunden Kontrollgruppe eine signifikante Reduktion von $\Delta\mu$ um $-25,1\%$ und von $\Delta\alpha$ um $-9,5\%$ aufwies (56).

Bei den MS- und NPH-Patienten nahmen μ und α in vergleichbarer Größenordnung ab wie in der PSP-Gruppe, in der sich eine signifikante Verminderung von $\Delta\mu = -28,8\%$ und $\Delta\alpha = -4,9\%$ zeigte. Dies deutet darauf hin, dass wie bei der PSP auch bei der MS und dem NPH axonale sowie extra-axonale Zellschädigungen auftreten, die die Viskoelastizität und Gewebearchitektur des Gehirns verändern. Die MS zeichnet sich neuropathologisch durch eine Neuroinflammation, Demyelinisierung, Gliose, aber auch durch eine sekundäre axonale und neuronale Schädigung aus, die für veränderte mechanische Hirneigenschaften sorgen (72, 85). Beim idiopathischen NPH besteht ein vergrößertes Ventrikelsystem unklarer Ursache bei normalem Liquordruck, was zur Schädigung anliegenden Hirnparenchyms führt (56).

Die 3D-MRE ist ein relativ neues Untersuchungsverfahren und wurde bereits an Patienten mit Alzheimer-Krankheit (AD) durchgeführt (54). Die AD-Gruppe wies im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe eine signifikante Abnahme der Viskoelastizität des Gehirns auf mit resultierender Hirnerweichung ähnlich wie bei den PSP-Patienten (54). Die AD ist pathologisch gekennzeichnet durch intrazelluläre Aggregation des Tau-Proteins zu neurofibrillären Tangles und durch extrazelluläre β -Amyloidablagerungen (54). Demzufolge kommt es wie bei der PSP zu neuronalem und extraneuronalem Zelluntergang, was die Reduktion der viskoelastischen Parameter für das gesamte Hirngewebe wahrscheinlich erklärt.

4. 6 Limitationen der Studie

Eine Schwäche der Studie ist die kleine Anzahl an Studienteilnehmern, da es sich um eine Pilotstudie handelte. In Zukunft sollten größere Probandenzahlen gewählt werden, um aussagekräftigere Ergebnisse zu erhalten.

Eine weitere Limitation besteht darin, dass das Lebensalter die mechanischen Hirneigenschaften beeinflusst. *Sack et al.* zeigten, dass die Viskoelastizität des Gehirns im Alter abnimmt (50, 79). Um den Alterseffekt vom Effekt der Neurodegeneration auf die Hirnviskoelastizität zu trennen, wurde das Alter als Covariable in die statistische Analyse eingeführt und die MRE-Ergebnisse der älteren PSP-Gruppe dementsprechend korrigiert. Dennoch könnten die unterschiedlichen MRE-Ergebnisse der beiden Patientengruppen durch die im Durchschnitt 7 Jahre jüngeren IPS-Patienten überbewertet sein.

Eine weitere Einschränkung liegt darin, dass die MRE-Ergebnisse in der IPS-Gruppe stark variierten. Dies kann durch die großen Differenzen im Alter (32 - 77 Jahre) und klinischen Schweregrad (UPDRS Teil III: 4 - 36 Punkte) innerhalb der IPS-Gruppe erklärt werden, die eine entscheidende Auswirkung auf die Hirnviskoelastizität haben.

Die Bildschicht wurde durch das Corpus callosum gelegt. Diese Hirnregion ist durch Gefäße, Ventrikelsystem und Sulci sehr heterogen, was zur Streuung der sich ausbreitenden Scherwellen führt und potenziell die Datenauswertung beeinflusst (56).

Des Weiteren wurde die Studie dadurch limitiert, dass sich die viskoelastischen Parameter der MMRE μ und α nicht exakt mit den 3D-MRE-Parametern $|G^*|$ und φ gleichsetzen lassen konnten wegen oben genannter Gründe. Beide MRE-Verfahren wurden getrennt voneinander durchgeführt und ausgewertet. Deshalb wäre es in Zukunft vorteilhaft, beide hier genutzten Untersuchungsverfahren zur so genannten 3D-MMRE zu kombinieren, was mit Hilfe von 3 Tesla MRT-Geräten durchführbar erscheint. Dadurch könnte sich die Untersuchungszeit verkürzen und man hätte in einem Verfahren die Vorteile beider Untersuchungsmethoden: Die Sensitivität von μ mit der Aufnahme dreidimensionaler Wellenbilder. Dies würde für verbesserte örtlich aufgelöste Elastizitätskarten sorgen und störende Messartefakte könnten vermindert werden (68, 75). Diese neu entwickelte 3D-MMRE wurde bereits in einigen Studien an Leber, Milz und Hirngewebe durchgeführt. Dabei zeigte sich eine verbesserte Qualität der berechneten Elastogramme (75, 76).

4. 7 Betrachtung der Hypothese

Die zu Studienbeginn gestellte Hypothese war, dass die Viskoelastizität des Hirngewebes von IPS- und PSP-Patienten im Vergleich zu gesunden Probanden signifikant vermindert sei. Zudem wurde postuliert, dass aufgrund der progressiveren Neurodegeneration bei der PSP eine stärkere Reduktion der viskoelastischen Parameter in der PSP- als in der IPS-Gruppe auftreten würde.

Die Hypothese bestätigte sich teilweise. Die Studienergebnisse zeigten eine signifikante Abnahme der Hirnviskoelastizität bei den PSP-Patienten im Vergleich zu gesunden Probanden sowie in Relation zu den IPS-Patienten. Allerdings wurde die Annahme nicht erfüllt, dass die IPS-Patienten eine signifikante Reduktion der Viskoelastizität des gesamten Hirngewebes im Vergleich zu den gesunden Kontrollen besitzen würden. Es zeigte sich beim IPS nur eine signifikante Abnahme der viskoelastischen Parameter im Bereich der Basalganglien im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe.

4. 8 Schlussfolgerung und Ausblick

Das IPS und die PSP sind neurodegenerative Erkrankungen, deren Diagnostik eine Herausforderung auch für erfahrene Neurologen darstellt. Es gibt derzeit kein etabliertes Untersuchungsverfahren, welches die Neurodegeneration im Frühstadium eindeutig detektieren kann, sodass Bedarf an sensitiveren Untersuchungsmethoden bei der Diagnose dieser neurologischen Erkrankungen besteht (12, 19). Derzeitige Bildgebungsverfahren dienen meist zum Ausschluss sekundärer Erkrankungen (19). Die MRE ist ein bildgestütztes Verfahren zur Bestimmung der Viskoelastizität lebenden Gewebes, wobei sie auf Erkenntnissen der manuellen Palpation zur Detektion pathologischen Gewebes aufgrund veränderter biomechanischer Eigenschaften beruht (38, 39). Es ist ein nicht-invasives und in vivo durchführbares Untersuchungsverfahren.

Frühere MRE-Studien an MS-, AD- und NPH-Patienten zeigten, dass die jeweilige Patientengruppe im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe eine signifikante Reduktion der viskoelastischen Parameter des Hirngewebes aufwies (54, 56, 72). Die pathologischen Prozesse bei MS, AD und NPH veränderten die biomechanischen Hirneigenschaften, was durch die MRE bildmorphologisch aufgenommen werden konnte.

In der vorliegenden Studie zeigten sich ähnliche Ergebnisse. Die PSP-Patienten wiesen in Bezug zur gesunden Kontrollgruppe eine signifikante Reduktion aller viskoelastischer Parameter auf, verstärkt in der Region der Basalganglien. Im Gehirn der PSP kommt es neuropathologisch zur Schädigung von axonalen und extra-axonalen Zellstrukturen, was zur Veränderung der mikrostrukturellen Gewebearchitektur sowie der mechanischen Integrität des Gewebes führt. Diese Änderungen konnten mittels MRE detektiert werden. Das Hirngewebe der PSP-Patienten war weicher als das der gesunden Probanden. Darüber hinaus zeigte die PSP-Gruppe durch ihre progressivere Neurodegeneration eine signifikante Verringerung der Hirnviskoelastizität im Vergleich zur IPS-Gruppe. Somit konnte die MRE die beiden neurodegenerativen Krankheiten IPS und PSP signifikant voneinander unterscheiden, was mittels derzeitiger MRT-Untersuchungsverfahren nicht möglich ist.

Die IPS-Gruppe zeigte keine signifikante Abnahme der Viskoelastizität des gesamten Gehirns in Relation zu den gesunden Probanden, allerdings kam es zu einer signifikanten Reduktion der viskoelastischen Parameter im Bereich der Basalganglien, da vermutlich beim IPS die neuropathologischen Prozesse erst fokal auftreten und die axonale Integrität erst im späteren Krankheitsverlauf beeinflusst wird.

Schlussfolgernd zeigte diese Studie, dass die MRE ein sensitives Untersuchungsverfahren zur Detektion neurodegenerativer Erkrankungen darstellt. Des Weiteren wurde deutlich, dass neurodegenerative Krankheiten wie das IPS und die PSP bildmorphologisch durch die MRE

differenziert werden konnten.

Eine Kombination beider hier verwendeter MRE-Verfahren zur so genannten 3D-MMRE würde die örtliche Bildauflösung der Elastizitätskarten verbessern (68). Die bereits durchgeführten 3D-MMRE-Studien zeigten eine bessere Qualität der Elastogramme (75, 76).

Zukünftig könnte die weiterentwickelte 3D-MMRE ein hoch sensitives Bildgebungsverfahren darstellen zur Quantifizierung regionaler Neurodegeneration und Differenzierung neurodegenerativer Krankheiten untereinander.

5. Literaturverzeichnis

1. Lipp A, Trbojevic R, Paul F, et al. Cerebral magnetic resonance elastography in supranuclear palsy and idiopathic Parkinson's disease. *Neuroimage: Clinical* 2013;3:381-387.
2. de Rijk MC, Launer LJ, Berger K, et al. Prevalence of Parkinson's disease in Europe: a collaborative study of population-based cohorts. *Neurologic Diseases in the Elderly Research Group. Neurology* 2000;54(11 suppl 5):21-23.
3. Sellbach AN, Boyle RS, Silburn PA, Mellick GD. Parkinson's disease and family history. *Parkinsonism Relat Disord.* 2006;12(7):399-409.
4. Mehmet Ozansoy, A. Nazli Basak. The Central Theme of Parkinson's Disease: alpha-Synuclein. *Mol Neurobiol* 2013;47:460-465.
5. Bekris LM, Mata IF, Zabetian CP. The genetics of parkinson disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2010;23:228-242.
6. Dickson DW, Fujishiro H, Orr C, et al. Neuropathology of non-motor features of Parkinson disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2009;15(3):1-5.
7. Perez RG, et al. A role for alpha-synuclein in the regulation of dopamine biosynthesis. *J. Neurosci* 2002;22:3090-3099.
8. Cookson M. R. A-synuclein and neuronal cell death. *Mol Neurodegener* 2009;4:9.
9. Wolters ECh. Non-motor extranigral signs and symptoms in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2009;15(3):6-12.
10. Nakamura K. A-Synuclein and Mitochondria. Partners in Crime?. *Neurotherapeutics* 2013;10:391-399.
11. Lim K-H, Zhang C-W. Molecular events underlying Parkinson's disease- an interwoven tapestry. *Frontiers in Neurology* 2013;4(33):1-10.
12. Parkinson-Syndrom. In: Werner Hacke. *Neurologie*. 13. Auflage Heidelberg, Deutschland: Springer Medizin Verlag, 2010:530-543.
13. Hirsch EC, Vyas S, Hunot S. Neuroinflammation in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2012;18(1):210-2.
14. Eggert K, Oertel W, Reichmann H, et al. Leitlinien: Parkinson-Syndrom – Diagnostik und

- Therapie. Deutsche Gesellschaft für Neurologie: AWMF online, 2012. (Register-Nr. 030-010.)
15. Mahlknecht P, Hotter A, Hussl A, Esterhammer R, Schocke M, Seppi K. Significance of MRI in diagnosis and differential diagnosis of Parkinson's disease. *Neurodegener Dis* 2010;7(5):300-18.
 16. Reiche W, Grundmann M, Huber G. Dopamine (D2) receptor SPECT with 123I-iodobenzamide (IBZM) in diagnosis of Parkinson syndrome. *Radiologe* 1995;35(11):838-43.
 17. Pirker W, Brücke T. SPECT in der Diagnostik von Parkinson-Syndromen. *Journal für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie* 2004;5(2):9-20.
 18. Puñal-Riobóo J, Serena-Puig A, Varela-Lema L, Alvarez-Páez AM, Ruano-Ravina A. Clinical utility of (18)F-DOPA-PET in movement disorders. A systematic review. *Rev Esp Med Nucl* 2009;28(3):106-13.
 19. Tolosa E, Wenning G, Poewe W. The diagnosis of Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2006; 5:75-86.
 20. Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992;55:181-84.
 21. Hughes AJ, Daniel SE, Ben Shlomo Y, Lees AJ. The accuracy of diagnosis of parkinsonian syndromes in a specialist movement disorder service. *Brain* 2002;125(part 4):861-70.
 22. Fahn S, Elton RL. UPDRS program members. Unified Parkinson's Disease Rating Scale. In: Fahn S, Marsden CD, Goldstein M, Calne DB, editors. *Recent Developments in Parkinson's Disease*. Florham Park, NJ: Macmillian Healthcare Information; 1987. p. 153-63.
 23. Hughes AJ, Lees AJ, Stern GM. Challenge tests to predict the dopaminergic response in untreated Parkinson's disease. *Neurology* 1991;41(11):1723-5.
 24. Marek KL, Seibyl JP, Zoghbi SS, et al. beta-CIT/SPECT imaging demonstrates bilateral loss of dopamine transporters in hemi-Parkinson's disease. *Neurology* 1996;46(1):231-7.
 25. Pirker W, Djamshidian S, Asenbaum S, Gerschlager W, Tribl G, Hoffmann M, Brücke T. Progression of dopaminergic degeneration in Parkinson's disease and atypical parkinsonism: a longitudinal beta-CIT SPECT study. *Mov Disord* 2002;17(1):45-53.

26. Seppi K, Schocke MFH. An update on conventional and advanced magnetic resonance imaging techniques in the differential diagnosis of neurodegenerative parkinsonism. *Curr Opin Neurol* 2005;18:370-375.
27. Summerfield C, Junqué C, Tolosa E, et al. Structural brain changes in Parkinson disease with dementia: a voxel-based morphometry study. *Arch Neurol* 2005;62(2):281-5.
28. Price S, Paviour D, Scahill R, et al. Voxel-based morphometry detects patterns of atrophy that help differentiate progressive supranuclear palsy and Parkinson's disease. *Neuroimage* 2004;23(2):663-9.
29. Yoshikawa K, Nakata Y, Yamada K, Nakagawa M. Early pathological changes in the parkinsonian brain demonstrated by diffusion tensor MRI. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75(3):481-4.
30. Seppi K, Schocke MF, Esterhammer R, et al. Diffusion-weighted imaging discriminates progressive supranuclear palsy from PD, but not from the parkinson variant of multiple system atrophy. *Neurology* 2003;60(6):922-7.
31. Williams DR, Lees AJ. Progressive supranuclear palsy: clinicopathological concepts and diagnostic challenges. *Lancet Neurol* 2009;8(3):270-9.
32. Dickson DW, Ahmed Z, Algom AA, Tsuboi Y, Josephs KA. Neuropathology of variants of progressive supranuclear palsy. *Curr Opin Neurol* 2010;23(4):394-400.
33. Armstrong RA, Cairns NJ. Spatial patterns of the tau pathology in progressive supranuclear palsy. *Neurol Sci* 2013;34(3):337-44.
34. Respondek G, Roeber S, Kretschmar H, et al. Accuracy of the National Institute for Neurological Disorders and Stroke/Society for Progressive Supranuclear Palsy and neuroprotection and natural history in Parkinson plus syndromes criteria for the diagnosis of progressive supranuclear palsy. *Mov Disord* 2013;28(4):504-9.
35. Progressive supranukleäre Lähmung. In: Heinrich Mattle, Marco Mumenthaler. *Neurologie*. 13. Auflage Stuttgart, Deutschland: Georg Thieme Verlag KG, 2013:197-198.
36. Schrag A, Good CD, Miskiel K, et al. Differentiation of atypical parkinsonian syndromes with routine MRI. *Neurology* 2000;54(3):697-702.
37. Graber JJ, Staudinger R. Teaching NeuroImages: "Penguin" or "hummingbird" sign and midbrain atrophy in progressive supranuclear palsy. *Neurology* 2009;72(17):e81.

38. Glaser KJ, Manduca A, Ehman RL. Review of MR elastography applications and recent developments. *J Magn Reson Imaging* 2012;36(4):757-74.
39. Kruse SA, Rose GH, Glaser KJ, et al. Magnetic resonance elastography of the brain. *Neuroimage* 2008;39(1):231-7.
40. Yin M, Talwalkar JA, Glaser KJ, et al. Assessment of hepatic fibrosis with magnetic resonance elastography. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5(10):1207-1213.
41. de Lédighen V, Vergniol J. Transient elastography for the diagnosis of liver fibrosis. *Expert Rev Med Devices* 2010;7(6):811-23.
42. Xydeas T, Siegmann K, Sinkus R. Magnetic resonance elastography of the breast: correlation of signal intensity data with viscoelastic properties. *Invest Radiol* 2005;40(7):412-20.
43. Siegmann KC, Xydeas T, Sinkus R, Kraemer B, Vogel U, Claussen CD. Diagnostic value of MR elastography in addition to contrast-enhanced MR imaging of the breast-initial clinical results. *Eur Radiol* 2010;20(2):318-25.
44. Mariappan YK, Glaser KJ, Hubmayr RD, Manduca A, Ehman RL, McGee KP. MR-elastography of human lung parenchyma: technical development, theoretical modeling and in vivo validation. *J Magn Reson Imaging* 2011;33(6):1351-61.
45. Li S, Chen M, Wang W, et al. A feasibility study of MR elastography in the diagnosis of prostate cancer at 3.0 T. *Acta Radiol* 2011;52(3):354-8.
46. Klatt D, Papazoglou S, Braun J, Sack I. Viscoelasticity-based MR elastography of skeletal muscle. *Phys Med Biol* 2010;55(21):6445-59.
47. Asbach P, Klatt D, Schlosser B, et al. Viscoelasticity-based staging of hepatic fibrosis with multifrequency MR elastography. *Radiology* 2010;257(1):80-6.
48. Mannelli L, Godfrey E, Joubert I, et al. MR elastography: Spleen stiffness measurements in healthy volunteers-preliminary experience. *AJR Am J Roentgenol* 2010;195(2):387-92.
49. Sack I, Rump J, Elgeti T, Samani A, Braun J. MR elastography of the human heart: noninvasive assessment of myocardial elasticity changes by shear wave amplitude variations. *Magn Reson Med* 2009;61(3):668-77.
50. Sack I, Beierbach B, Wuerfel J, et al. The impact of aging and gender on brain viscoelasticity. *Neuroimage* 2009;46(3):652-7.

51. Lu YB, Franze K, Seifert G, et al. Viscoelastic properties of individual glial cells and neurons in the CNS. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006;103(47):17759-64.
52. Terry RD, DeTeresa R, Hansen LA. Neocortical cell counts in normal human adult aging. *Ann Neurol* 1987;21(6):530-9.
53. Simon M, Guo J, Papazoglou S, et al. Non-invasive characterization of intracranial tumors by magnetic resonance elastography. *New Journal of Physics* 2013;15:085024 (14pp).
54. Murphy MC, Huston III J, Jack Jr. CR, et al. Decreased brain stiffness in Alzheimer's disease determined by magnetic resonance elastography. *J Magn Reson Imaging* 2011;34(3):494-8.
55. Wuerfel J, Paul F, Beierbach B, et al. MR-elastography reveals degradation of tissue integrity in multiple sclerosis. *Neuroimage* 2010;49(3):2520-5.
56. Streitberger KJ, Wiener E, Hoffmann J, et al. In vivo viscoelastic properties of the brain in normal pressure hydrocephalus. *NMR Biomed* 2011;24(4):385-92.
57. Xu L, Lin Y, Han JC, Xi ZN, Shen H, Gao PY. Magnetic resonance elastography of brain tumors: preliminary results. *Acta Radiol* 2007;48(3):327-30.
58. Litvan I, Agid Y, Calne D, et al. Clinical research criteria for the diagnosis of progressive supranuclear palsy (Steele-Richardson-Olszewski syndrome): report of the NINDS-SPSP international workshop. *Neurology* 1996;47(1):1-9.
59. Golbe LI, Ohman-Strickland PA. A clinical rating scale for progressive supranuclear palsy. *Brain* 2007;130(Pt 6):1552-65.
60. Tison F. Diagnostic criteria of parkinsonian syndromes. *Rev Neurol Paris* 2003;159(5Pt 2):19-23.
61. Grundbegriffe und Rheologische Grundkörper. In: Manfred Pahl, Wolfgang Gleißle, Hans-Martin Laun. *Praktische Rheologie der Kunststoffe und Elastomere*. 4. Auflage: VDI-Verlag, 1995:1-56.
62. H Schiessel, R Metzler, A Blumen, TF Nonnenmacher. Generalized viscoelastic models: their fractional equations with solutions. *J Phys. A: Math. Gen* 1995;28:6567-6584.
63. Klatt D, Hamhaber U, Asbach P, Braun J, Sack I. Noninvasive assessment of the rheological behavior of human organs using multifrequency MR elastography: a study of brain and liver viscoelasticity. *Phys Med Biol* 2007;52(24):7281-94.

64. Sack I, Beierbach B, Hamhaber U, Klatt D, Braun J. Non-invasive measurement of brain viscoelasticity using magnetic resonance elastography. *NMR Biomed* 2008;21(3):265-71.
65. Sack I. Magnetic resonance elastography. *Dtsch Med Wochenschr* 2008;13:247-251.
66. Poustchi-Amin M, Mirowitz SA, Brown JJ, McKinstry RC, Li T. Principles and applications of echo-planar imaging: A review for the general radiologist. *Radiographics* 2001;21(3):767-79.
67. Papazoglou S, Hamhaber U, Braun J, Sack I. Algebraic Helmholtz inversion in planar magnetic resonance elastography. *Phys Med Biol* 2008;53:3147-3158.
68. Sack I. Magnetresonanzelastographie 2.0: Hochaufgelöste Bildgebung zur Bestimmung von Elastizität, Viskosität und Druck weicher Gewebe. *Dtsch Med Wochenschr* 2013;138(47):2426-2430.
69. Stegen P, Wunsch C, Kauffmann G. Magnetresonanztomographie. In: Kauffmann G, Moser E, Sauer R. *Radiologie. 2. Auflage München, Deutschland: Urban & Fischer-Verlag, 2001:102-117*
70. Avants BB, Tustison NJ, Song G, Cook PA, Klein A, Gee JC. A reproducible evaluation of ANTs similarity metric performance in brain image registration. *Neuroimage* 2011;54(3):2033-44.
71. Bild:Superconductors.Images.National Aeronautics and Space Administration NASA,2005. (www.nasa.gov/images/content/19994main_brain.jpg).
72. Streitberger KJ, Sack I, Krefting D, Pfüller C, Braun J, Paul F, Wuerfel J. Brain viscoelasticity alteration in chronic-progressive multiple sclerosis. *PloSOne* 2012;7(1):e29888.
73. „Zytologie und Histologie des Nervensystems“ und „Basalganglien und assoziierte Strukturen, zentrale Regulation der Motorik“. In: Martin Trepel. *Neuroanatomie Struktur und Funktion. 4. Auflage München, Deutschland: Elsevier GmbH, 2008:2-12 und 220-230.*
74. Schregel K, Wuerfel E, Garteiser P, et al. Demyelination reduces brain parenchymal stiffness quantified in vivo by magnetic resonance elastography. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012;109(17):6650-5.
75. Hirsch S, Guo J, Reiter R, Papazoglou S, Kroencke T, Braun J, Sack I. MR Elastography of the Liver and the Spleen Using a Piezoelectric Driver, Single-Shot Wave-Field Acquisition, and Multifrequency Dual Parameter Reconstruction. *Magn Reson Med* 2013;71(1):267-77.

76. Papazoglou S, Hirsch S, Braun J, Sack I. Multifrequency inversion in magnetic resonance elastography. *Phys Med Biol* 2012;57(8):2329-2346.
77. Rheologisches Modell. In : Wikipedia die freie Enzyklopädie. (Upload date March 24 2007, http://de.wikipedia.org/wiki/Rheologisches_Modell)
78. Avants BB, Tustison NJ, Song G, Cook PA, Klein A, Gee JC. A reproducible evaluation of ANTs similarity metric performance in brain image registration. *Neuroimage* 2011;54(3):2033-44.
79. Sack I, Streitberger K.J, Krefting D, Paul F, Braun J. The influence of physiological aging and atrophy on brain viscoelastic properties in humans. 2011; *PLoS One* 6(9): e23451.
80. Guo J, Posnansky O, Hirsch S, Scheel M, Taupitz M, Braun J, Sack I. Fractal network dimension and viscoelastic powerlaw behavior: II. An experimental study of structure-mimicking phantoms by magnetic resonance elastography. *Phys Med Biol* 2012;57:4041-4053.
81. Posnansky O, Guo J, Hirsch S, Papazoglou S, Braun J, Sack I. Fractal network dimension and viscoelastic powerlaw behavior: I. A modeling approach based on a coarse-graining procedure combined with shear oscillatory rheometry. *Phys Med Biol* 2012;57:4023-4040.
82. Fellner L, Jellinger K.A, Wenning GK, Stefanova N. Glial dysfunction in the pathogenesis of alpha-synucleinopathies: emerging concepts. *Acta Neuropathol.* 2011;121:675-693.
83. Freimann F, Müller S, Streitberger KJ, Guo J, Rota S, Ghoria A, Vajkoczya P, Reiter R, Sack I, Braun J. MR elastography in a murine stroke model reveals correlation of macroscopic viscoelastic properties of the brain with neuronal density. *NMR Biomed.* 2013-- doi: 10.1002/nbm.2987.
84. Thaler A, Ash E, Gan-Or Z, Orr-Urtreger A, Giladi N. The LRRK2 G2019S mutation as the cause of Parkinson's disease in Ashkenazi Jews. *J Neural Transm* 2009;116(11):1473-82.
85. Pfueller CF, Brandt AU, Schubert F, et al. Metabolic changes in the visual cortex are linked to retinal nerve fiber layer thinning in multiple sclerosis. *PLoS One.* 2011;6(4): e18019.

6. Abkürzungsverzeichnis

IPS	idiopathisches Parkinson-Syndrom
PSP	progressive supranukleäre Blickparese
MRE	Magnetresonanzelastografie
MMRE	Multifrequenz-MRE
3D-MRE	dreidimensionale MRE
3D-MMRE	dreidimensionale Multifrequenz-MRE
MS	Multiple Sklerose
NPH	Normaldruckhydrozephalus
AD	Alzheimer-Krankheit
UPDRS	Unified Parkinson's Disease Rating Scale
CT	Computertomografie
SPECT	Einzelphotonen-Emissionscomputertomografie
PET	Positronen-Emissionstomografie
MRT	Magnetresonanztomografie
TR	Time of Repetition
TE	Time of Echo
FoV	Field of view
ROI	Region of interest

7. Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Radmila Trbojevic, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: Magnetresonanzelastografie bei idiopathischem Parkinsonsyndrom und progressiver supranukleärer Blickparese selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o.) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o.) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Ort, Datum: _____

Unterschrift: _____

Anteilerklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

Radmila Trbojevic hatte folgenden Anteil an der folgenden Publikation:

Publikation: Lipp A, Trbojevic R, Paul F, Fehlner A, Hirsch S, Scheel M, Noack C, Braun J, Sack I. Cerebral magnetic resonance elastography in supranuclear palsy and idiopathic Parkinson's disease. Neuroimage: Clinical 2013;3:381-387.

Beitrag im Einzelnen: Probandenrekrutierung, Messung und Betreuung der Probanden, Bearbeitung der aufgenommenen MR-Bilder zur weiteren Datenauswertung und Erstellung der Promotion.

Unterschrift: _____

8. Lebenslauf

Aus datenschutzrechtlichen Gründen wird der Lebenslauf in der elektronischen Version meiner Dissertation nicht veröffentlicht.

9. Publikationsliste

1.) Axel Lipp, Radmila Trbojevic, Friedemann Paul, Andreas Fehlner, Sebastian Hirsch, Michael Scheel, Cornelia Noack, Jürgen Braun, Ingolf Sack. Cerebral magnetic resonance elastography in supranuclear palsy and idiopathic Parkinson's disease. *Neuroimage: Clinical* 2013;3:381-387.

10. Danksagung

An dieser Stelle bedanke ich mich sehr bei Herrn Prof. Dr. med. Friedemann Paul, Leiter der AG Klinische Neuroimmunologie am NeuroCure Exzellenzcluster der Charité, für die Betreuung und mögliche Durchführung dieser Promotion.

Ein ganz großer Dank geht an das Team der AG Elastografie der Charité und dort besonders an Herrn Prof. Dr. rer. nat. Ingolf Sack, Herrn PD. Dr. rer. nat. Jürgen Braun, Herrn Dipl.-Phys. Andreas Fehlner, Herrn Dr. rer. nat. Sebastian Hirsch und Frau Dr. rer. nat. Jing Guo.

Für die sehr gute Zusammenarbeit mit Herrn Dr. med. Axel Lipp, Frau Dr. med. Cornelia Noack sowie Herrn Dr. med. Michael Scheel möchte ich mich ebenfalls bedanken.

Zum Schluss danke ich herzlich meinen Eltern, die mir ständigen Rückhalt und die nötige Unterstützung gegeben haben.