



Technische Universität München
Fakultät für Medizin
Neurologische Klinik und Poliklinik

Pilotstudie zur Untersuchung des pathologischen Substrats der Hypodipsie
bei der Progressiven Supranukleären Blickparese (PSP)

Teresa Maria Cathérine Conrad

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin
der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines Doktors
der Medizin genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Prof. Dr. Ernst J. Rummeny

Prüfer der Dissertation:

1. Prof. Dr. Günter Höglinger
2. Prof. Dr. Barbara Wollenberg

Die Dissertation wurde am 30.04.2020 bei der Technischen Universität München eingereicht
und durch die Fakultät für Medizin am 02.12.2020 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

1	Abkürzungsverzeichnis	4
2	Zusammenfassung (Abstract).....	6
3	Einleitung	7
3.1	Progressive Supranukleäre Blickparese	7
3.1.1	Hypodipsie bei PSP	7
3.1.2	Neuropathologie der PSP.....	8
3.1.3	Pathogenese der PSP	9
3.1.4	Symptomatik der PSP	10
3.1.5	Diagnose der PSP	12
3.1.6	Therapie der PSP	17
3.2	Flüssigkeitshaushalt des Körpers	18
3.2.1	Osmolalität.....	19
3.2.2	Antidiuretisches Hormon.....	19
3.2.3	Durst (Dipsie)	20
3.3	Magnetresonanztomographie	22
3.3.1	Allgemein	22
3.3.2	Aufbau	23
3.3.3	Besonderheiten der funktionellen Magnetresonanztomographie	25
3.3.4	Weitere Verfahren	26
3.3.5	MRT bei PSP	26
3.3.6	fMRT bei Durst	26
4	Zielsetzung	28
5	Methoden und Material	29
5.1	Studienpopulation	29
5.1.1	Einschlusskriterien.....	29
5.1.2	Ausschlusskriterien.....	29
5.2	Untersuchungsablauf.....	30
5.2.1	Zeitlicher Ablauf.....	30
5.2.2	Vorbereitung.....	30
5.2.3	Umgebung	30
5.2.4	Erste cMRT-Untersuchung.....	31
5.2.5	Untersuchungen vor der Infusion	31
5.2.6	NaCl-Infusion	31
5.2.7	Zweite cMRT-Untersuchung	31
5.2.8	Trinken und zweite Blutentnahme.....	32

5.2.9	Klinische Untersuchungen.....	32
5.3	Klinische Tests.....	33
5.3.1	PSP Rating Scale und PSP-Staging System	33
5.3.2	UPDRS und Hoehn & Yahr Skala.....	33
5.4	Labormethoden	33
5.5	NaCl-Infusion.....	34
5.6	Magnetresonanztomographie	34
5.6.1	Standard-fMRT-Sequenz-Parameter	34
5.6.2	MP-RAGE-Parameter.....	34
5.6.3	DTI-Parameter	35
5.6.4	Auswertung.....	35
5.7	Abbruchkriterien.....	35
5.8	Statistische Methoden	35
5.9	Ethikvotum.....	36
6	Ergebnisse	37
6.1	Studienpopulation	37
6.2	Klinische Tests.....	38
6.3	Durst.....	38
6.4	Trinkvolumen.....	41
6.5	ADH.....	43
6.6	Serumosmolalität	44
6.7	Vitalparameter und sonstige Laborwerte	46
6.8	Funktionelle Magnetresonanztomographie.....	46
6.9	Nebenwirkungen.....	49
7	Diskussion	50
8	Literaturverzeichnis.....	53
9	Abbildungsverzeichnis	60
10	Tabellenverzeichnis.....	61
11	Anhang	62
11.1	Dokumentationsbogen	62
12	Danksagung.....	63

1 Abkürzungsverzeichnis

2D-FT	Zweidimensionale Fourier-Transformation
4R-Tau	4-Repeat-Tau
5-HT	5-Hydroxytryptamin (Serotonin)
AC-PC	Anterior comission to posterior comission (anteriore Kommissur zu posteriorer Kommissur)
ADH	Antidiuretisches Hormon
ANG	Angiotensin II
ANP	Atriales Natriuretische Peptid
ANOVA	Analysis of Variance (Varianzanalyse)
AP	Area postrema
APS	Atypische Parkinson-Syndrome
AT1	Angiotensin I
BHS	Blut-Hirn-Schranke
BOLD	Blood oxygen level dependent (Blut-Sauerstoff-Level-abhängig)
CBD	Corticobasale Degeneration
cMRT	Kranielle Magnetresonanztomographie
COMT	Catechol-O-Methyltransferase
DTI	Diffusion Tensor Imaging (diffusionsgewichtete Bildgebung)
e	Exponentialfunktion
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
EMG	Elektromyographie
FAC	Facilitating (erregend)
FDG	Fluordesoxyglukose
fMRT	Funktionelle Magnetresonanztomographie
FoV	Field of View (Sichtfeld)
FTD	Frontotemporale Demenz
FWE	Familywise error rate
Gd-DTPA	Gadolinium-Diethyl-Pentaessigsäure
GIFT	Group ICA of fMRI Toolbox (MR-Auswertungs-Software)
Hkt	Hämatokrit
HF-Puls	Hochfrequenzpuls
ICA	Independent Component Analysis (unabhängige Komponentenanalyse)
INH	Inhibiting (hemmend)
IPS	Idiopathisches Parkinson-Syndrom
ISE	Ionenselektive Elektrode
JG	Juxtaglomerulär
k	Clustergröße
KP	Kontrollprobanden
LPBN	Lateraler parabrachialer Nucleus
M	Molare Masse
MAO	Monoaminoxidase
MAPT-Gen	Microtubule-associated protein tau Gen (Mikrotubulin-assoziiertes Protein Tau-Gen)
MDS	Movement Disorder Society
MMSE	Mini-Mental State Examination (Mini-Mental Status Test)
MnPO	Medianer präoptischer Nucleus
MP-RAGE	Magnetization Prepared Rapid Gradient Echo (Magnet-abhängiges schnelles Gradientenecho)
MRPI	Magnetic Resonance Parkinsonism Index (Magnet-Resonanz Parkinson-Index)
MRT	Magnetresonanztomographie
MSA	Multisystematrophie

MSA-P	MSA vom Parkinson-Typ
NaCl	Natriumchlorid
NFT	Neurofibrillar tangles (Neurofibrillen-Bündel)
NINDS-SPSP	National Institute for Neurological Disorders and Stroke and Society for Progressive Supranuclear Palsy
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
NTS	Nucleus tractus solitarii
NYHA	New York Heart Association
OVL	Organum vasculosum der Lamina terminalis
OR	Odds Ratio (Chancenverhältnis)
PD	Parkinson's disease
PERK	Protein kinase r-like endoplasmatic reticulum kinase (Proteinkinase R-ähnliche Kinase des endoplasmatischen Retikulums)
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PSP	Progressive supranuclear palsy (Progressive Supranukleäre Blickparese)
PSP-C	PSP-cerebellar ataxia (mit zerebellärer Ataxie)
PSP-CBS	PSP-corticobasal syndrome (mit corticobasalem Syndrom)
PSP-FTD	PSP-frontotemporal dementia (mit frontotemporaler Demenz)
PSP-P	PSP-parkinsonism (mit Parkinsonismus)
PSP-PAGF	PSP-pure akinesia with gait freezing (mit Akinese und Gang-Freezing)
PSP-PNFA	PSP-progressive non fluent aphasia (mit progressiver nicht flüssiger Aphasie)
PSP-RS	PSP-Richardson's-Syndrom
PSPRS	PSP Rating Scale (PSP Einstufungsskala)
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
rCBF	Regional cerebral blood flow (regionaler zerebraler Blutfluss)
RIA	Radioimmunassay
SDAT	Senile Demenz vom Alzheimer-Typ
SFO	Subfornicalorgan
SNS	Sympathisches Nervensystem
SPECT	Single Photon Emission Computer Tomography (Einzelphoton-Emissionscomputertomographie)
SPM	Statistical Parametric Mapping (MR-Auswertungs-Software)
TE	Echo time (Echozeit)
TI	Inversion time (Inversionszeit)
TR	Repetition time (Repetitionszeit)
UPDRS	Unified Parkinson's Disease Rating Scale (vereinheitlichte Parkinson-Erkrankung Einstufungsskala)
VAS	Visuelle Analog Skala
ZNS	Zentrales Nervensystem
ZVO	Zirkumventrikuläre Organe

2 Zusammenfassung (Abstract)

Die Progressive Supranukleäre Blickparese (PSP) ist eine seltene neurodegenerative Erkrankung, die zu der Gruppe der Tauopathien gezählt wird. Obwohl sich die neuropathologische Grundlage der PSP von der des idiopathischen Parkinson-Syndroms (IPS) deutlich unterscheidet, ist die Erkrankung anhand ihrer klinischen Symptomatik oft schwer vom IPS differenzierbar. Zuverlässige Biomarker für die Differentialdiagnose stehen bislang nicht zur Verfügung. Eine frühe Unterscheidung der Erkrankungen ist jedoch notwendig, da Prognose und zukünftige Therapieansätze der PSP sich deutlich von denen des IPS unterscheiden. In einer Pilotstudie beobachteten Stamelou und Kollegen unter PSP-Probanden ein vermindertes Durstgefühl (Hypodipsie) im Vergleich mit Probanden, die an IPS und an Multisystematrophie vom Parkinson-Typ (MSA-P) erkrankt waren, sowie mit gesunden Probanden (Stamelou et al. 2011). Ziel unserer Studie war es einerseits, die Hypodipsie als diagnostisches Merkmal der PSP in einer unabhängigen Kohorte zu reproduzieren, und andererseits, mit einem explorativen Ansatz das pathologische neuroanatomische Substrat der Hypodipsie zu erforschen.

Wir verglichen dazu sowohl das spontane, als auch das durch eine hyperosmolare NaCl(Natriumchlorid)-Lösung provozierte Durstgefühl zwischen Probanden mit PSP-Richardson's-Syndrom (PSP-RS), der häufigsten Manifestationsform der PSP, und IPS sowie gesunden Probanden. Außerdem bestimmten wir zu verschiedenen Zeitpunkten das Antidiuretische Hormon (ADH) und die Osmolalität im Serum, um Rückschlüsse auf die Osmoregulation der Probanden ziehen zu können. Mithilfe der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT) visualisierten wir die durch die Durstprovokation aktivierten Hirnareale und verglichen diese zwischen den Kohorten.

Die vorliegende Studie konnte die Hypodipsie bei Probanden mit PSP-RS im Vergleich zu Probanden mit IPS und gesunden Probanden reproduzieren. Die erhobenen laborchemischen Parameter zeigten keine Unterschiede zwischen den Kohorten. Aus der fMRT konnten keine Rückschlüsse auf das pathologische neuroanatomische Substrat der Hypodipsie bei Probanden mit PSP-RS gezogen werden. Als mögliche Ursachen kommen v. a. die geringe Fallzahl sowie erkrankungsbedingte Schwierigkeiten bei der Durchführung der fMRT (Bewegungsunruhe) in Frage. Parallel zur Erforschung der Hypodipsie sollten weitere Biomarker zur Differentialdiagnose der PSP untersucht werden.

3 Einleitung

3.1 Progressive Supranukleäre Blickparese

Die Progressive Supranukleäre Blickparese (progressive supranuclear palsy, PSP) ist eine neurodegenerative Erkrankung, die aufgrund ihres klinischen Erscheinungsbildes zu den atypischen Parkinson-Syndromen (APS) gezählt wird. Für die PSP wird eine Prävalenz von 5–10 pro 100.000 in der Allgemeinbevölkerung angenommen (Levin et al. 2016). Die ersten Symptome treten durchschnittlich im Alter von 65 Jahren auf (Levin et al. 2016). Im Durchschnitt versterben die Betroffenen acht Jahre nach Symptombeginn meist an einer Aspirationspneumonie aufgrund einer Schluckstörung (Respondek et al. 2014). An idiopathischem Parkinson-Syndrom (IPS) Erkrankte haben unterdessen eine nahezu normale Lebenserwartung (Golbe und Leyton 2018). Goldstandard für die Diagnose der PSP ist die neuropathologische Untersuchung *post mortem*. Die Kriterien für die klinische Diagnose der PSP wurden im Jahr 2017 revidiert (Höglinger et al. 2017). Erschwerend für die Diagnosestellung der PSP *ante mortem* ist die Variabilität der klinischen Symptomatik. Es werden klinische Varianten der PSP unterschieden, die sowohl symptomatisch als auch prognostisch differieren (Respondek et al. 2014).

3.1.1 Hypodipsie bei PSP

Stamelou und Kollegen beobachteten im Jahr 2011 unter PSP-Probanden ein vermindertes Durstgefühl, woraufhin sie anhand zweier unabhängiger Kohorten prüften, ob die Hypodipsie ein Symptom der PSP darstellen könnte, und, falls dem so sei, ob sie einen differentialdiagnostischen Wert zur Abgrenzung der PSP von anderen Parkinson-Syndromen besitzt (Stamelou et al. 2011). Während eine Kohorte Fragebögen zu Durst und motorischen Symptomen ausfüllte, erhielt eine andere zusätzlich Infusionen einer hyperosmolaren Natriumchlorid(NaCl)-Lösung zur Provokation eines Durstgefühls sowie Blutentnahmen zur Bestimmung der Serumosmolalität und des antidiuretischen Hormons (ADH). Tatsächlich ergaben die Fragebögen ein vermindertes Durstempfinden der PSP-Erkrankten im Vergleich zu Probanden, die unter IPS oder Multisystematrophie vom Parkinson-Typ (MSA-P), welche ebenfalls zu den APS gezählt wird, litten, sowie Kontrollprobanden (KP). Von 46% der PSP-Probanden mit vermindertem Durstgefühl wurde angegeben, dass die Hypodipsie bereits vor den ersten motorischen Einschränkungen bemerkt worden sei. Während der Infusion äußerten die PSP-Probanden ebenfalls vergleichsweise weniger Durst und auch die Latenz von Beginn

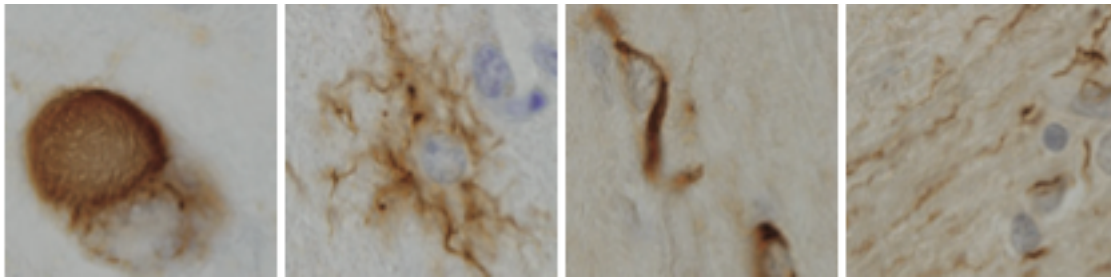
der Infusion bis zu dem Empfinden des ersten bzw. maximalen Durstgefühls war bei ihnen länger. Zudem war das Trinkvolumen nach der Infusion bei PSP-Probanden verringert. ADH und Serumosmolalität unterschieden sich nicht signifikant unter den Gruppen, wobei jedoch der Anstieg der Serumosmolalität bis zum ersten Durstgefühl bei PSP-Probanden deutlich höher ausfiel als bei IPS- und MSA-P-Probanden. Sollte sich die Hypodipsie bei PSP-Patienten im Vergleich zu anderen Parkinson-Syndromen bestätigen, könnte die Hypodipsie auch unter differentialdiagnostischen Aspekten von hoher Relevanz sein. Die möglichen Ursachen für das verringerte Durstgefühl bei Patienten mit PSP sind bislang ungeklärt.

In den folgenden Abschnitten soll zunächst auf die neuropathologischen und klinischen Charakteristika der PSP, ihre Diagnose sowie ihre Pathogenese eingegangen werden.

3.1.2 Neuropathologie der PSP

Neuropathologisch lassen sich bei PSP-Erkrankten pathologische Aggregate des Tau-Proteins mit vier Mikrotubuli-Bindungsstellen (4-Repeat-Tau, 4R-Tau) nachweisen (Rösler et al. 2019). Die PSP wird daher zu der Gruppe der 4R-Tauopathien gezählt (Rösler et al. 2019). Dabei können vor allem in Basalganglien, Zwischenhirn und Hirnstamm charakteristische Veränderungen in Form von Tau-Protein-Aggregaten sichtbar gemacht werden (Dickson 1999, Kovacs 2015). Es werden neuronale von glialen Einschlüssen unterschieden (Yoshida 2006) (Abbildung 1). Charakteristische neuronale Einschlüsse bei der PSP sind neurofibrillar tangles (NFT, Neurofibrillen-Bündel) und ballonierte Neurone (Yoshida 2006). Bei den glialen Einschlüssen handelt es sich um tuft-shaped astrocytes (büschel-förmige Astrozyten), coiled bodies (spulen-förmige Oligodendrozyten) und threads (strang-förmige Axone) (Yoshida 2006). Diese Einschlüsse lassen sich als Tau-immunreaktive Aggregate von 4-Repeat-Tau darstellen (Kovacs 2015). Dickson und Kollegen postulierten, dass unterschiedliche Lokalisationen der Neurodegeneration für die verschiedenen klinischen Ausprägungen der PSP verantwortlich sind, wobei die Hintergründe für die Verteilung noch unklar sind (Dickson et al. 2010). Auffällig ist der hohe Grad der Phosphorylierung des Tau-Proteins, welches auf oxidativen Stress durch freie Radikale hinweist und das Protein resistent gegenüber seinem Abbau macht (Albers et al. 2000). Neuropathologisch unterscheidet sich die PSP deutlich vom IPS. Während die PSP zu den Tauopathien gezählt wird, gehört das IPS zu den Alpha-Synukleinopathien (Gibb und Lees 1988).

Abbildung 1. Tau-Aggregate. Von links nach rechts: NFT, tuft-shaped astrocytes, coiled bodies, threads (Yoshida 2006) (modifiziert)



3.1.3 Pathogenese der PSP

Die genaue Ursache der PSP ist bislang unklar, jedoch konnten genetische und umweltbedingte Risikofaktoren identifiziert werden (Respondek et al. 2018). Diese sollen im Folgenden kurz dargestellt werden.

3.1.3.1 Genetische Faktoren

Wenngleich es sich mit Ausnahme von wenigen familiären Fällen um eine sporadische Erkrankung handelt, konnten in genetischen Untersuchungen Polymorphismen des *MAPT* (*microtubule-associated protein tau*)-Genlokus auf Chromosom 17 mit einem erhöhten Erkrankungsrisiko für eine PSP in Verbindung gebracht werden (Pastor et al. 2004, Höglinger et al. 2011). Mittlerweile wurden u. a. anhand einer großen Genom-weiten Assoziations-Studie weitere genetische Risikofaktoren identifiziert, welche die Gene *EIF2AK3*, *STX6* und *MOBP* betreffen und ebenfalls mit Modifizierungen des Tau-Proteins einhergehen (Höglinger et al. 2011). *EIF2AK3* beispielsweise kodiert das Protein *PERK* (protein kinase r-like endoplasmatic reticulum kinase), dessen exakter Mechanismus bei der Beeinflussung der Neurodegeneration bei der PSP bislang unklar ist, welches womöglich aber einen Angriffspunkt für medikamentöse Therapien bieten kann (Höglinger et al. 2011, Bruch et al. 2017).

3.1.3.2 Umweltfaktoren

Auf der Karibikinsel Guadeloupe konnte eine tropische Pflanze identifiziert werden, deren Konsum das Risiko für die Entwicklung eines APS mit PSP-ähnlicher Tau-Pathologie erhöht (Caparros-Lefebvre und Elbaz 1999, Caparros-Lefebvre et al. 2002). Es handelt sich dabei um Annonengewächse, die das Toxin Annonacin enthalten. Annonacin führt über die Induktion mitochondrialer Dysfunktion zu einer PSP-ähnlichen Neurodegeneration (Escobar-Khondiker et al. 2007, Yamada et al. 2014). In einer Region Nordfrankreichs konnte ebenfalls eine

erhöhte Inzidenz PSP-Erkrankter festgestellt werden (Caparros-Lefebvre et al. 2015). Der mögliche Zusammenhang mit unterschiedlichen Toxinen ist Gegenstand aktueller Untersuchungen. Zudem konnte das jahrelange Trinken von Brunnenwasser in Nordamerika mit der PSP assoziiert werden (Litvan et al. 2016). Zusammenfassend handelt es sich vermutlich um eine multifaktorielle Genese, an der genetische Prädisposition und Umweltfaktoren maßgeblich beteiligt sind.

3.1.4 Symptomatik der PSP

Das klinische Erscheinungsbild der Erkrankung ist ausgesprochen heterogen und die verschiedenen Manifestationsformen differieren bezüglich ihres Krankheitsverlaufs und ihrer Überlebenszeit (Respondek und Höglinger 2016). Charakteristisches Symptom der PSP ist die namensgebende vertikale Blicklähmung (Abbildung 2), welche jedoch zumeist erst mehrere Jahre nach Krankheitsbeginn auftritt (Respondek et al. 2017).

Abbildung 2. Vertikale Blickparese. Blick nach oben (a), Blick nach unten (b), Blick nach rechts (c), Blick nach links (d) (Respondek 2017)



Von der klassischen und häufigsten Manifestationsform PSP-Richardson's-Syndrom (PSP-RS, nach dem Erstbeschreiber der Erkrankung), welche in der vorliegenden Studie untersucht wurde, werden andere klinische Manifestationsformen der PSP abgegrenzt:

- PSP-P (mit Parkinsonismus) (Williams et al. 2005)
- PSP-PAGF (mit Akinese und Gang-Freezing) (Williams et al. 2007)
- PSP-CBS (mit corticobasalem Syndrom) (Josephs et al. 2006)
- PSP-FTD (mit frontotemporaler Demenz) (Josephs et al. 2006)
- PSP-PNFA (mit progressiver nicht-flüssiger Aphasie) (Josephs und Duffy 2008)
- PSP-C (mit zerebellärer Ataxie) (Iwasaki et al. 2013)

PSP-P ist nach dem PSP-RS wahrscheinlich die zweithäufigste klinische Manifestationsform der PSP. In einer klinisch-pathologischen Studie waren 25% der PSP-Erkrankten von der Manifestationsform PSP-P betroffen, deren Symptome in den ersten Krankheitsjahren kaum von einem IPS zu unterscheiden sind (Respondek et al. 2014). Die Symptome des PSP-RS sind im Folgenden tabellarisch und im Vergleich mit den typischen Symptomen des IPS dargestellt (Tabellen 1 und 2) (Litvan et al. 1996a, Litvan et al. 1996c, Golbe 2014):

Table 1. Symptome des PSP-RS

	PSP-RS
motorische Symptome	axialer Rigor Bradykinese Dystonie Gangstörung Gleichgewichtsstörung und posturale Instabilität
kognitive oder verhaltensbezogene Symptome	Depression kognitive Defizite bis Demenz Persönlichkeitsveränderung Schlafstörung
okuläre Symptome	Diplopie Photophobie verlangsamte Sakkaden vertikale und später horizontale, supranukleäre Blickparese
vegetative Symptome	Miktionsstörung Obstipation
pseudobulbäre Symptome	Dysarthrie Dysphagie

Table 2. Symptomvergleich PSP-RS und IPS

	PSP-RS	IPS
Rigor	symmetrisch, v. a. stammnah	zu Beginn asymmetrisch, v. a. Extremitäten
Ruhetremor	selten	häufig
Bradykinese	symmetrisch	zu Beginn asymmetrisch
posturale Instabilität mit Stürzen	früh	später
supranukleäre Blickparese	im Krankheitsverlauf	keine
Blinzelrate	sehr niedrig	niedrig
Frontalhirnsyndrom	häufig	selten
L-DOPA-Wirkung	gering bis gar nicht	gut

3.1.5 Diagnose der PSP

Die frühe Diagnose der PSP stellt im klinischen Alltag eine Herausforderung dar, da das Auftreten und die Schwere der Symptome zu Beginn der Erkrankung variabel sind (Höglinger et al. 2017). Häufige Fehldiagnosen beinhalten neben dem IPS auch dementielle Syndrome, Depressionen, Gleichgewichtsstörungen und Schlaganfälle (Stamelou et al. 2013).

Durchschnittlich dauert es drei bis vier Jahre bis Erkrankte die korrekte Diagnose erhalten (Golbe und Ohman-Strickland 2007). Wie eingangs beschrieben, stellt die neuropathologische Untersuchung *post mortem* den Goldstandard zur Diagnose der PSP dar (Höglinger et al. 2017).

3.1.5.1 NINDS-SPSP-Kriterien

Zum heutigen Zeitpunkt sind es v. a. eine ausführliche Anamnese und die klinische Untersuchung durch einen erfahrenen Neurologen, welche die Diagnosestellung ermöglichen (Höglinger et al. 2017). Im Jahr 1996 unterstützten das National Institute for Neurological Disorders and Stroke (NINDS) und die Society for PSP (SPSP) die Erstellung von Kriterien zur diagnostischen Differenzierung in klinisch „mögliche“, „wahrscheinliche“ und „definitive PSP“ und Ausschlusskriterien, welche in der neurologischen Praxis bis vor kurzem häufig zur Diagnosestellung herangezogen wurden. Die Kriterien wiesen in einer im Jahr 1996 veröffentlichten Untersuchung jedoch nur eine Sensitivität von 50% für eine „klinisch wahrscheinliche PSP“ und 83% für eine „klinisch mögliche PSP“ auf, wobei die Spezifität bei 100 bzw. 93% lag (Litvan et al. 1996b). Im Jahr 2002 prüften Osaki und Kollegen die Validität der Kriterien an einer unabhängigen Kohorte von 47 PSP-Erkrankten und stellten bei retrospektiver Anwendung der Kriterien eine Sensitivität von nur 4 bzw. 21% beim ersten Arztbesuch und 34 bzw. 85% bei der letzten Vorstellung des Erkrankten fest (Osaki et al. 2004). Die geringe Sensitivität der NINDS-SPSP Kriterien konnte in einer weiteren

unabhängigen Studie mit 98 pathologisch gesicherten PSP-Erkrankten mittels retrospektiver Anwendung der Kriterien in jedem Krankheitsjahr bestätigt werden (Respondek et al. 2013). So lag die Sensitivität im dritten Erkrankungsjahr beispielsweise nur bei 53%. Die Spezifität der Kriterien lag jeweils über 80%. Ursachen für die geringe Sensitivität können zum einen das Fehlen der diagnostisch obligaten supranukleären Blickparese bzw. der verlangsamten Sakkaden in Kombination mit frühen Stürzen bei vielen Erkrankten sein und zum anderen die strikten Ausschlusskriterien, welche atypische Verlaufsformen der PSP häufig von der Diagnose ausschließen (Respondek et al. 2014). Die „wahrscheinliche PSP“ nach den NINDS-SPSP-Kriterien galt in der vorliegenden Arbeit als Einschlusskriterium für die PSP-Kohorte.

3.1.5.1 MDS-PSP-Kriterien

Aus obengenannten Gründen und zur Integration der Forschungsergebnisse der vergangenen 20 Jahre wurden die NINDS-SPSP-Kriterien im Jahr 2017 durch die MDS(Movement Disorder Society)-PSP-Kriterien abgelöst (Höglinger et al. 2017). Die MDS-PSP-Kriterien sind ebenfalls klinisch orientiert. Bildgebende Befunde können die klinische Diagnose unterstützen. Zu den Einschlusskriterien zählen ein sporadisches Auftreten, ein Alter von mindestens 40 Jahren sowie eine graduelle Progression der Symptome. Im nächsten Schritt erfolgt die Einteilung der Symptome in die vier Bereiche 1) Störung der Okulomotorik, 2) posturale Instabilität, 3) Akinese und 4) kognitive Dysfunktion. Diesen Bereichen sind jeweils drei Symptome mit unterschiedlicher Spezifität für die PSP zugeordnet. Zusätzlich werden Symptome aufgeführt, deren Vorhandensein die Diagnose einer PSP unterstützen („clinical cues“). Anhand der Symptomkombination lässt sich auf die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer PSP-Pathologie und auf die klinische Verlaufsform schließen. Anders als bei den NINDS-SPSP-Kriterien berücksichtigen die MDS-PSP-Kriterien auch andere klinische Manifestationsformen als das PSP-RS. Zusätzlich zu den von den NINDS-SPSP-Kriterien bekannten Differenzierungen der Wahrscheinlichkeiten („wahrscheinliche“ und „mögliche“ PSP) wird hier auch eine auf die PSP hindeutende Konstellation beschrieben, die sich durch eine unspezifische Symptomatik auszeichnet und Anlass zu engmaschiger Beobachtung geben sollte („suggestiv für“ PSP). Die in der vorliegenden Arbeit untersuchten PSP-Probanden qualifizieren auch für die Diagnose „wahrscheinliche PSP“ nach den MDS-PSP-Kriterien.

3.1.5.2 Biomarker

Biomarker (biologische Marker) stehen im Kontext medizinischer Studien für objektiv messbare und reproduzierbare Zeichen, deren Evaluation sowohl als Indikator für physiologische und pathologische Prozesse als auch als Anzeichen für die körperlichen Reaktionen auf pharmakologische oder therapeutische Interventionen dienen kann (Biomarkers Definitions Working 2001, Strimbu und Tavel 2010). Im Folgenden wird ein Überblick über mögliche Biomarker zur Diagnose der PSP erstellt.

3.1.5.2.1 Bildgebung

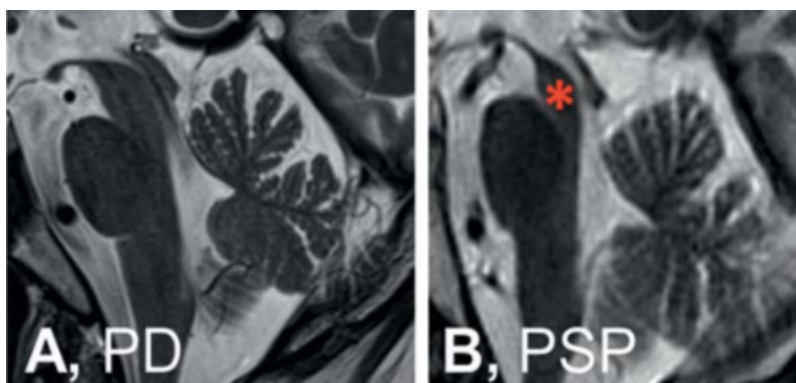
Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT), Single Photon Emission Computer Tomography (SPECT) und Positronen-Emissions-Tomographie (PET) können bei der klinischen Differentialdiagnose von Parkinson-Syndromen hilfreich sein. Einige MRT-Verfahren haben sich zudem als nützlich in der (Differential-)Diagnose der PSP erwiesen, wengleich dies vorrangig für die klassische Verlaufsform PSP-RS gilt (Whitwell et al. 2017). Bei der PSP zeigen sich in der konventionellen cMRT (kranielle Magnetresonanztomographie) signifikante Alterationen, wie z. B. Atrophie in unterschiedlichen Bereichen des Mesencephalons und des Pedunculus cerebellaris superior erkennbar anhand verschiedener Zeichen und Maße (Abbildungen 3 und 4), darunter z. B. das Micky-Mouse-Zeichen, das Hummingbird(Kolibri)-Zeichen, das Morning-Glory(Trichterwinde)-Zeichen, eine reduzierte Mesencephalon-Fläche und ein vermindertes Verhältnis von Mesencephalon zur Pons (Whitwell et al. 2017). Bei dem Vergleich neuropathologisch gesicherter APS und IPS wurden in 72,2% der PSP-Fälle die korrekten Diagnosen anhand der konventionellen cMRT gestellt, wodurch diese eine höhere Spezifität bei geringerer Sensitivität im Vergleich mit der klinischen Untersuchung aufwies (Massey et al. 2012). Neben den oben genannten Zeichen und Maßen wird auch der magnetic resonance parkinsonism index (MRPI; (Fläche der Pons/Fläche des Mesencephalons) x (Breite des Pedunculus cerebellaris medius/Breite des Pedunculus cerebellaris superior)) zur Unterscheidung von PSP und IPS herangezogen (Quattrone et al. 2008). Der MRPI ist sowohl sensitiver und spezifischer bei der Abgrenzung der Erkrankungen voneinander als auch akkurater bei der Vorhersage der Entwicklung einer PSP bei unklassifizierbarem Parkinsonismus im Vergleich mit klinischen Tests (Morelli et al. 2011a, Morelli et al. 2011b). In der funktionellen MRT lassen sich bei der PSP Atrophiebedingte Einschränkungen in der Vernetzung von Strukturen des Mesencephalons darstellen, die mit unterschiedlichen klinischen Merkmalen korrelieren (Gardner et al. 2013). Der Nachweis mikrostruktureller Veränderungen vornehmlich des Pedunculus cerebellaris

superior anhand diffusionsabhängiger MRT-Sequenzen als indirekter Hinweis auf die Degeneration der weißen Hirnsubstanz ist ein sensitiver und zugleich spezifischer Marker für PSP-RS (Knake et al. 2010). Zur Verlaufsbeobachtung bei der PSP eignen sich diffusionsabhängige MRT-Sequenzen ebenfalls, da sie die zugrundeliegende Neurodegeneration auch innerhalb kurzer Zeiträume reproduzieren können (Zhang et al. 2016). Unter Zuhilfenahme von mit dem Radionuklid Fluor-18 markierter Fluordesoxyglukose (FDG) kann anhand der PET ein Hypometabolismus unterschiedlicher zerebraler Strukturen, vor allem in Frontalhirn und Mesencephalon, bei PSP-RS dargestellt werden (Teune et al. 2010). Die mittels PET und SPECT visualisierte Reduktion der striatalen präsynaptischen Dopamintransporter sowie der striatalen postsynaptischen Dopaminrezeptoren ist ebenfalls Gegenstand aktueller Untersuchungen in Hinblick auf ihre diagnostische Validität (Whitwell et al. 2017). Bei der Erforschung unterschiedlicher Tau-PET-Liganden handelt es sich um eine relativ neue Entwicklung mit dem Ziel, neuronale Tau-Akkumulationen sichtbar zu machen (Dani et al. 2016). In die MDS-PSP-Kriterien haben zur Unterstützung der klinischen Diagnose zwei bildgebende Befunde Eingang gefunden. Diese sind 1) prädominante Mittelhirnatrophie oder Hypometabolismus im cMRT oder PET und 2) postsynaptische striatale dopaminerge Degeneration im SPECT oder PET (Höglinger et al. 2017). Zusammenfassend zeigen zum jetzigen Zeitpunkt vornehmlich die MRT-basierten Messungen des Mesencephalons, darunter vor allem die Fläche des Mesencephalons, das Verhältnis der Flächen von Mesencephalon und Pons und der MRPI, eine hohe Sensitivität und Spezifität in der Differentialdiagnose einer PSP, wobei dies v. a. auf PSP-RS und fortgeschrittene Krankheitsstadien zutrifft (Whitwell et al. 2017). Vorteil des MRPI ist die Unabhängigkeit der Ergebnisse vom Alter der Probanden im Vergleich mit dem Verhältnis von Mesencephalon zur Pons (Morelli et al. 2014). Nachteile sind die Messunterschiede zwischen verschiedenen Zentren. Dem soll anhand automatisierter Messmethoden Abhilfe geschaffen werden (Iglesias et al. 2015). In mehreren Studien konnte die Kombination unterschiedlicher bildgebender Parameter, erstellt anhand von Maschinenlernen oder Vorhersagemodellen, die Diagnosestellung unterstützen (Huppertz et al. 2016, Scherfler et al. 2016).

Abbildung 3. Morphologische Charakteristika des PSP-RS in der MRT (Whitwell et al. 2017)



Abbildung 4. Mittelhirnatrophie (*) bei PSP im Vergleich mit IPS (PD, Parkinson's disease) (Levin et al. 2016)



3.1.5.2.2 Genetische Marker

Wie bereits erläutert, können nach aktuellem Forschungsstand genetische Aberrationen nicht alleinig für das Auftreten der PSP verantwortlich gemacht werden. Bei Hinweisen auf eine hereditäre neurodegenerative Erkrankung können genetische Untersuchungen zur Differentialdiagnostik, nicht jedoch zum Nachweis einer PSP, erfolgen (Höglinger et al. 2017).

3.1.5.2.3 Blut und Liquor

Zahlreiche Studien untersuchten bereits verschiedene Biomarker in Serum und Liquor (Gehirn-Rückenmarks-Flüssigkeit) hinsichtlich der Diagnostik der PSP, Unterscheidung der APS untereinander, Abgrenzung der APS von dem IPS und Differenzierung der APS von dementiellen Syndromen (Höglinger et al. 2017, Respondek 2017). Keiner der Biomarker, weder allein noch in Kombination, demonstrierte bislang ausreichende Sensitivität oder Spezifität in Bezug auf die Fragestellungen. Es konnte jedoch eine Erhöhung von Neurofilament-Leichtketten im Liquor bei PSP-Erkrankten festgestellt werden, die nach weiteren Untersuchungen in Zukunft womöglich zur Diagnose und, v. a. in Kombination mit weiteren Parametern, Prognose herangezogen werden kann (Boxer et al. 2017).

3.1.5.2.4 Neurophysiologie

Bislang gibt es keinen Nachweis einer ausreichenden diagnostischen Validität unterschiedlicher neurophysiologischer Untersuchungen (Valls-Sole 2000, Respondek et al. 2017). Evaluiert wurden u. a. Elektrokulographie (Rivaud-Pechoux et al. 2000), Videokulographie (Pinkhardt und Kassubek 2011), visuell evozierte Potenziale (Wang et al. 2000), somatosensibel evozierte Potenziale (Kofler et al. 2000), Posturographie (testet zentral gesteuerte Haltung und Balance) (Ondo et al. 2000) und Parameter des vegetativen Nervensystems (Kimber et al. 2000).

3.1.6 Therapie der PSP

3.1.6.1 Aktuelle Therapiemöglichkeiten

Momentan stehen lediglich symptomatische Behandlungen, wie z. B. L-Dopa, Antidepressiva, Schlafmittel, Anticholinergika und Botulinumtoxin zur Verfügung (Levin et al. 2016). Coenzym Q wies darüber hinaus in einer Studie mit kurzem Beobachtungszeitraum einen krankheitsmodulierenden Effekt auf (Stamelou et al. 2008). Die Standardmedikation für

IPS-Erkrankte, L-Dopa und Dopaminagonisten, verbessern die Symptomatik der PSP-Erkrankten typischerweise nicht oder in viel geringerem Ausmaß und gehen mit einem höheren Maß an Nebenwirkungen einher im Vergleich mit IPS-Erkrankten (Levin et al. 2016). Supportive Maßnahmen, wie z. B. Physiotherapie, Ergotherapie und Logopädie haben bei der Therapie der PSP einen hohen Stellenwert.

3.1.6.2 Mögliche zukünftige Therapiemöglichkeiten

Zwar existiert noch keine kausale Therapie für die PSP, es befinden sich jedoch zahlreiche unterschiedliche Substanzen in der Prüfung, darunter solche, die auf Mitochondrien, das Tau-Protein und den neuronalen Stoffwechsel abzielen (Golbe 2001). Gegenstand aktueller Phase-I- und Phase-II-Studien sind Antikörper gegen pathologisches Tau-Protein (Panza et al. 2016, Novak et al. 2018). Zudem konnte gezeigt werden, dass ein Aktivator des PERK, welches wie zuvor beschrieben pathogenetisch mit der PSP assoziiert ist, einige Symptome der Erkrankung im Mausmodell vermindert (Bruch et al. 2017). Weitere Studien zur Beurteilung der Wirksamkeit des PERK-Aktivators stehen noch aus. Auch die Tiefenhirnstimulation ist Gegenstand aktueller Forschung, zeigte aber bislang keine erwünschten Effekte und intolerable Nebenwirkungen (Scelzo et al. 2017). Bisherige großangelegte Medikamentenstudien scheiterten u. a. an einem pharmakodynamischen Biomarker zur Validierung der hypothetischen Wirkungsmechanismen (Boxer et al. 2017).

3.1.6.3 Prognose

Im Gegensatz zum IPS verkürzt die PSP die Lebenserwartung deutlich. Während IPS-Erkrankte eine normale Lebenserwartung haben (Golbe und Leyton 2018), sterben PSP-Erkrankte durchschnittlich acht Jahre nach Symptombeginn (Respondek et al. 2014). Als negative prognostische Parameter werden u. a. der frühe Beginn von Schluckstörungen, kognitiven Einschränkungen, Stürzen und Schlafstörungen angesehen (Arena et al. 2016, Glasmacher et al. 2017).

3.2 Flüssigkeitshaushalt des Körpers

Für ein besseres Verständnis des in der vorliegenden Arbeit untersuchten Durstgefühls wird im folgenden Kapitel auf den Flüssigkeitshaushalt des Körpers eingegangen.

3.2.1 Osmolalität (Rassow 2006, Pape 2009, Behrends 2012)

Der Wasserhaushalt des menschlichen Körpers wird über die Osmolalität der Körperflüssigkeiten reguliert. Die Osmolalität beschreibt die Konzentration osmotisch aktiver Teilchen in einer Lösung. Physiologisch beträgt die Osmolalität der Körperflüssigkeiten und des Blutserums 290–295 mosmol/l. Zwischen Extra- und Intrazellularraum wird durch die Konzentrationen unterschiedlicher Substanzen ein osmotisches Gleichgewicht hergestellt. Natrium stellt hierbei den wichtigsten Osmolyten dar, da es mit 140 mmol/l ca. 50% der osmotisch aktiven Teilchen ausmacht und in kritischem Zusammenhang mit der intrazellulären Kalium-Konzentration steht, welche u. a. zur Aufrechterhaltung des Ruhepotenzials in engem Rahmen gehalten werden muss. Sobald ein Ungleichgewicht zwischen den intra- und extrazellulären Kompartimenten entsteht, strömt kompensatorisch Wasser von einem Kompartiment in das andere und generiert somit Volumenverschiebungen.

3.2.2 Antidiuretisches Hormon (Rassow 2006, Pape 2009, Behrends 2012)

Das ADH wird in den Nuclei paraventricularis und supraopticus des Hypothalamus synthetisiert und fungiert als zentraler Regulator der Osmolalität. Eine Erhöhung der Osmolalität, z. B. durch Wasserverlust bei körperlicher Betätigung, wird durch die Osmorezeptoren im zentralen Nervensystem (ZNS) registriert. Daraufhin erfolgt die Ausschüttung von ADH aus dem Hinterlappen der Hypophyse. Das ADH fördert die Wasseraufnahme über die Vermittlung des Durstgefühls und ermöglicht durch den Einbau von Aquaporinen über V(Vasopressin)₂-Rezeptoren in den Sammelrohren der Nieren die Rückresorption von Wasser aus dem Niereninterstitium, so dass die Wasserausscheidung reduziert wird. Zudem bewirkt das ADH über V₁-Rezeptoren auch eine Vasokonstriktion, wodurch der arterielle Blutdruck erhöht wird. Der menschliche Körper reagiert sehr sensitiv und rasch auf einen Anstieg der Osmolalität. Schon bei einer Erhöhung um ca. ein mosmol/l wird das ADH vermehrt sezerniert. Ab einer Serumosmolalität von 295 mosmol/l ist die maximale Freisetzung erreicht. Zu diesem Zeitpunkt ist die Wasserretention in den Nieren maximal und ein Ausgleich der Homöostase nur noch über das Durstgefühl und die konsekutive Wasseraufnahme möglich. Neben einem Anstieg der Osmolalität existieren weitere Mechanismen, welche die ADH-Freisetzung veranlassen. Bei einem Blutverlust von etwa 10–20% des Blutvolumens registrieren Dehnungsrezeptoren in Herz und Aorta eine verringerte Dehnung. Über den sogenannten Gauer-Henry-Reflex wird daraufhin das ADH ausgeschüttet, um durch die Vasokonstriktion den Blutdruck trotz des Blutverlustes aufrecht

zu erhalten. Des Weiteren fördern Nikotin und Narkotika die ADH-Freisetzung, während Alkohol sie vermindert. Agonistisch zu dem ADH wirkt das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS). Bei einem Blutdruckabfall oder erhöhten Sympathikotonus bewirkt das RAAS eine Vasokonstriktion, die vermehrte Rückresorption von Natrium, die Freisetzung von dem ADH, Durst und Salzappetit. Antagonist des ADH ist das atriale natriuretische Peptid (ANP). Das ANP wird synthetisiert, sobald das Herz (v. a. der rechte Vorhof) und/oder der Aortenbogen durch ein erhöhtes Blutvolumen verstärkt gedehnt werden. Das ANP bewirkt eine Vasodilatation der Arteriolen. Dadurch nimmt die Durchblutung der Nieren zu und es werden Wasser, Natrium und Chlorid ausgeschieden.

3.2.3 Durst (Dipsie)

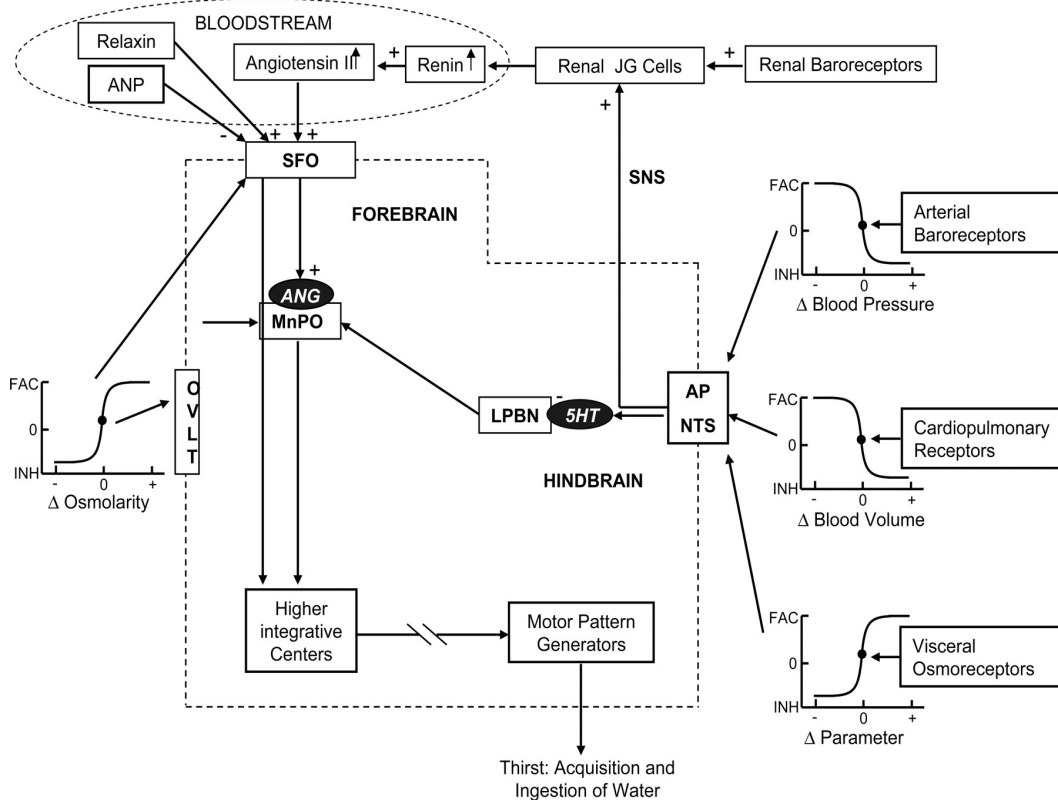
Der menschliche Körper ist auf die Zufuhr von Wasser angewiesen, um seinen Wasserhaushalt im Gleichgewicht halten zu können. Zu diesem Zweck empfindet der Mensch „Dipsie“ (griechisch Durst). Tatsächlich gibt es viele weitere Mechanismen, die das Durstgefühl beeinflussen, darunter sowohl weitere Hormone als auch habituelle, kulturelle und psychische Einflüsse (McKinley 2004). Ebenfalls wurden bereits einige Hirnregionen identifiziert, die mit der Genese bzw. der Inhibition von Durst in Zusammenhang stehen.

3.2.3.1 Durstkreislauf (McKinley 2004)

Anhand zahlreicher Versuche an Menschen und anderen Primaten konnten verschiedene Hirnregionen identifiziert werden, denen unterschiedliche Funktionen in der Physiologie des Durstgefühls zugesprochen werden. So befinden sich sehr sensible Osmorezeptoren in dem Organum vasculosum der Lamina terminalis (OVLT), dem Subfornicalorgan (SFO) und dem medianen präoptischen Nucleus (MnPO) (McKinley et al. 2003). Das OVLT und das SFO sind um den dritten Ventrikel herum (zirkumventrikulär) lokalisiert. Durch das Fehlen der Blut-Hirn-Schranke (BHS) ist an den zirkumventrikulären Organen (ZVO) der Austausch von Substanzen zwischen Blut und ZNS möglich. Hier können also die erhöhte Serumosmolalität und die Hormone ihre Wirkung entfalten. Der MnPO liegt zwischen den beiden Regionen und integriert Afferenzen der ZVO mit denen anderer Körperorgane (viszerale Osmorezeptoren befinden sich z. B. in Niere, Magen und Leber). Andere Hirnregionen erhalten daraufhin Efferenzen von diesen Strukturen, darunter der Hypothalamus, das periaquäductale Grau und das Cingulum (Denton et al. 1999b). Schließlich werden integrative Zentren des Hirns aktiviert, welche die Ausführung des Trinkaktes ermöglichen. Gehemmt wird das Durstgefühl durch ANP, arterielle Barorezeptoren, die Hirnnerven IX (Nervus glossopharyngeus) und X

(Nervus vagus) und den Nucleus tractus solitarii (NTS). Es wird vermutet, dass ein inhibitorischer Regelkreislauf im Rhombencephalon existiert, der sich aus der Area postrema (AP), dem NTS und dem lateralen parabrachialen Nucleus (LPBN) zusammensetzt. Der exakte neuronale Kreislauf der Durstentstehung ist noch unbekannt. Einen Überblick über die etablierten Annahmen liefert Abbildung 5.

Abbildung 5. Durstkreislauf (McKinley und Johnson 2004). *Legende: Inhibitorische (INH, -) und exzitatorische (FAC, +) Afferenzen von arteriellen, kardiopulmonalen und viszeralen Rezeptoren erreichen die AP und den NTS. Das RAAS wirkt über das in der Niere produzierte Renin, Angiotensin II (ANG) und Angiotensin I (ATI) am SFO, wie auch ANP und das Hormon Relaxin. Das OVLT beherbergt Osmorezeptoren und steht in Verbindung mit dem SFO im Vorderhirn (forebrain). Das SFO leitet die Information an höhere Zentren weiter, wozu es teilweise ANG als Neurotransmitter benutzt. Im Rhombencephalon (hindbrain) beginnt ein inhibitorischer Signalweg in AP und NTS, welcher über Serotonin (5-HT) auf den LPBN wirkt. Dort befinden sich auch sympathische Efferenzen (SNS) zu renalen juxtaglomerulären (JG) Zellen, in denen Renin produziert wird.*



3.2.3.2 Durstprovokation

Durst lässt sich z. B. durch die intravenöse Verabreichung hypertoner NaCl-Lösung provozieren. Im klinischen Gebrauch werden 0,9%ige NaCl-Lösungen verwendet, um Flüssigkeitsverluste auszugleichen. Diese werden auch als isoton bezeichnet, da sie dieselbe Elektrolytkonzentration enthalten wie das menschliche Blut. Hypertone Lösungen andererseits bewirken eine erhöhte Serumosmolalität und beeinflussen somit die Homöostase

des Wasserhaushalts. Es konnte gezeigt werden wie sich durch hypertone NaCl-Infusionen gesteigerte ADH-Konzentrationen im Blut auf die Erhöhung des Blutdrucks auswirken (Shimizu et al. 2012). Ebenfalls wurden Hirnareale identifiziert, die, provoziert durch Durst getriggert von einer hypertonen NaCl-Infusion, gesteigerte Aktivität aufweisen (Denton et al. 1999b). Farrell und Kollegen beschrieben, dass die Aktivierung verschiedener Hirnareale mit der ADH-Konzentration im Blut korreliert (Farrell et al. 2008). Umgekehrt vermerkten sie, dass ein fehlender ADH-Anstieg nach der Infusion mit weniger Durst einhergeht.

3.2.3.3 Durst im Alter

Zahlreiche Untersuchungen haben sich mit der weitverbreiteten Annahme beschäftigt, dass der Mensch im höheren Alter weniger Durst hat und konsekutiv weniger Flüssigkeiten zu sich nimmt. Eine Metastudie zu diesem Thema kam zu dem Schluss, dass ältere Menschen tatsächlich sowohl weniger Durst empfinden als auch weniger trinken (Kenney und Chiu 2001). Diese Beobachtung war unabhängig von der Art der Provokation des Durstempfindens (z. B. durch Sport oder hypertone Infusionen). Die Flüssigkeitsaufnahme und die Wiederherstellung eines Gleichgewichts im Flüssigkeitshaushalt finden demnach verzögert statt. Kenney und Kollegen vermuten, dass die Osmo- und Barorezeptoren älterer Menschen erst auf einen höheren Druck reagieren als dies bei jüngeren Menschen der Fall ist.

3.3 Magnetresonanztomographie

Da in der vorliegenden Arbeit aufwendige MRT-Untersuchungen zum Einsatz kommen, soll in diesem Kapitel näher auf verschiedene MRT-Techniken eingegangen werden.

3.3.1 Allgemein

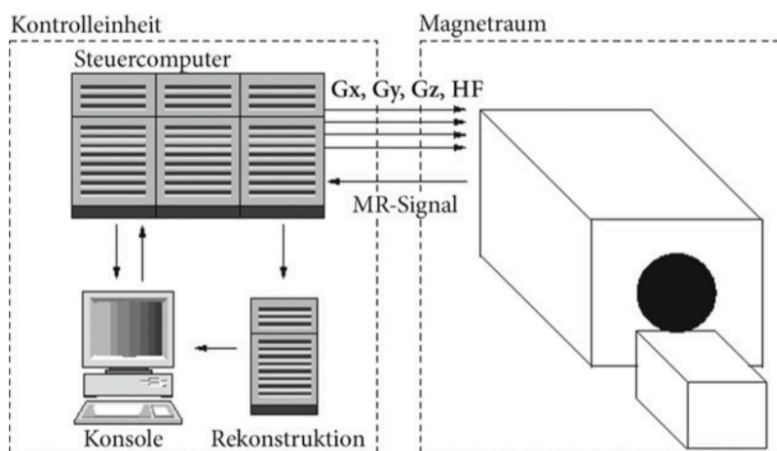
Die MRT ist seit den 1980er Jahren in klinischem Gebrauch und stellt seit der Erfindung des Röntgens 1895 den wichtigsten Fortschritt in der bildgebenden Medizin für sowohl Klinik als auch Forschung dar (Logothetis 2008). Der Chemiker Paul Christian Lauterbur und der Physiker Sir Peter Mansfield entwickelten die MRT unabhängig voneinander und erhielten dafür 2003 den Nobelpreis für Physiologie oder Medizin (Lauterbur 1973, Mansfield P 1973, Schneider 2013, Nobel Media 2015). Anhand der MRT können zeitlich und räumlich hoch aufgelöste Schnittbilder des gesamten Körpers angefertigt werden, ohne dabei Risiken durch invasive Eingriffe oder ionisierende Strahlung einzugehen (Logothetis 2008). Seit den 1990er Jahren ermöglicht eine Erweiterung der Methodik, die funktionelle MRT (fMRT), die

Darstellung von hämodynamischen Veränderungen in Folge neuronaler Aktivierung und somit die Unterscheidung aktiver und inaktiver Hirnareale (Logothetis 2008).

3.3.2 Aufbau (Siemens 2008, Schneider 2013)

In Abbildung 6 ist der Aufbau eines Kernspintomographen schematisch dargestellt, wobei G für die Gradientensignale der jeweiligen Achsen steht und HF für die Hochfrequenzsignale. Anknüpfend befindet sich eine Erläuterung der wichtigsten Bestandteile eines MRT und der assoziierten Vorrichtungen sowie grundlegender Begriffe und Parameter.

Abbildung 6. Aufbau eines Kernspintomographen (Schneider 2013)



Wichtigste Bestandteile eines MRT und der assoziierten Vorrichtungen:

- **Supraleitender Magnet:** Das starke Magnetfeld wird durch eine Spule erzeugt. Der Widerstand der Spule wird durch Supraleitung maximal reduziert, damit ausreichend starke Ströme generiert werden können. Dazu muss die Spule (meist aus Niob-Titan) in flüssigem Helium auf -269 °C abgekühlt werden.
- **Abschirmung:** Um die Magnetfeldhomogenität sicherzustellen und den Spulen zu ermöglichen, das schwache MR-Signal wahrzunehmen, gleicht der Magnetraum einem Faraday'schen Käfig. Das bedeutet, dass der Raum mit Metall isoliert ist und elektrische Signale von außen nur über einen Filter in den Raum eindringen können. Der Magnet selbst wird durch ein entgegengesetztes Magnetfeld abgeschirmt.
- **Shim-Spulen:** Sobald eine Person den Tomographen betritt ist das Magnetfeld nicht mehr homogen. Um diese Inhomogenitäten auszugleichen erzeugt ein Spulensystem automatisch Gegenfelder.

- **Gradientenspulen:** Die Spulen sind dezidiert in Hinblick auf das Magnetfeld ausgerichtet. Das Ein- und Ausschalten der Spulen während der Messung verursacht die Lärmbelastung der MRT, da jeweils eine mechanische Kraft auf das Gradientensystem wirkt.
- **Hochfrequenzspulen:** Sendespulen übermitteln den HF-Puls, während Empfangsspulen die MR-Signale registrieren.
- **Kontrolleinheit:** Die Kontrolleinheit besteht aus Konsole (Einstellung Sequenz, Darstellung MR-Bild für Schicht-Positionierung), Steuerungscomputer (Durchführung der Messung) und Rekonstruktionsrechner (Bildberechnung und -speicherung).

Grundlegende Begriffe und Parameter der MRT:

- **Abtast-Frequenz:** Eigenschaft des Analog-Digital-Wandlers; Anzahl der Bildpunkte des digitalisierten MR-Signals, das während der Frequenzkodierung aufgenommen wird
- **Analog-Digital-Wandler:** digitalisiert das MR-Signal
- **Bandbreite:** registriertes Frequenzspektrum einer Pulssequenz
- **(Bild-)Matrix:** auch Grauwertmatrix; Bilddarstellung in Pixeln
- **Field of View (FoV):** Sichtfeld aus maximal messbarem Bereich in Millimetern; abhängig von Gradientenspulen
- **Flipwinkel:** Amplitude der Magnetisierung nach HF-Puls
- **Familywise error rate (FWE):** Formel für die Fehlerwahrscheinlichkeit pro Voxel über alle Tests bei unabhängigen Tests
- **K:** Clustergröße
- **Protonendichte:** Maß für die Anzahl der Protonen in einem bestimmten Volumen
- **T1:** Längsrelaxationszeit; Zeit nach HF-Puls, nach der sich der e-te (Exponentialfunktion) Teil der Längsmagnetisierung neugebildet hat; fettreiches Gewebe hell und flüssigkeitsreiches Gewebe dunkel dargestellt; graue und weiße Hirnsubstanz kontrastreich abgebildet
- **T2:** Querrelaxationszeit; Zeit nach HF-Puls, nach der noch der e-te Teil der Quermagnetisierung vorhanden ist; fettreiches Gewebe intermediär und flüssigkeitsreiches Gewebe hell dargestellt

- **T2***: Querrelaxationszeit; Zeitkonstante des exponentiellen Signalabfalls; sensitiv gegenüber lokalen Magnetfeldänderungen
- **TE**: Echozeit; Zeit zwischen HF-Puls und maximalem MR-Signal
- **Tesla**: SI-Einheit für magnetische Flussdichte; je höher die Flussdichte, desto höher die Signalintensität
- **TI**: Inversionszeit; Zeit zwischen 180° HF-Puls und Signalauslesung
- **TR**: Repetitionszeit; zeitliche Abfolge der HF-Pulse
- **Schichtanzahl**: Anzahl der Schichten in Pulssequenz
- **Schichtdicke**: Dicke der Schichten
- **Schichtlücke**: Zwischenraum zwischen zwei benachbarten Schichten

3.3.3 Besonderheiten der funktionellen Magnetresonanztomographie (Schneider 2013)

3.3.3.1 Verfahren der fMRT

Es existieren drei Verfahren der fMRT: die Darstellung mittels intravenösen Kontrastmitteln, perfusionsbasierte Verfahren und die blood oxygen level dependent (BOLD)-Methode. Die meistverwendete Technik ist hierbei die BOLD-Methode, da sie die stärksten Kontraste erzeugt.

3.3.3.2 Intravenöse Kontrastmittel

Als intravenöses Kontrastmittel dient meist die paramagnetische Gadolinium-Diethyl-Pentaessigsäure (Gd-DTPA), welche die Darstellung des regionalen zerebralen Blutflusses (rCBF) ermöglicht.

3.3.3.3 Perfusionsbasierte Verfahren

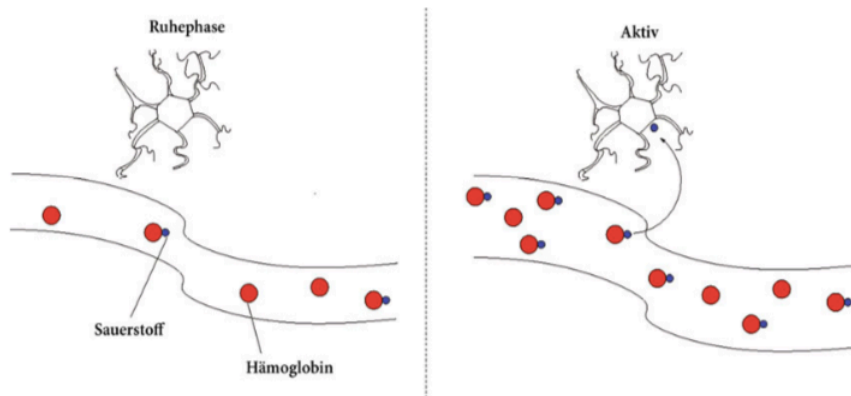
Ziel perfusionsbasierter Verfahren ist die Darstellung des rCBF anhand einer arteriellen Spinmarkierung, die durch einen HF-Puls senkrecht zum Perfusionsfluss hergestellt wird.

3.3.3.4 BOLD-Methode

Die BOLD-Methode macht von dem rCBF als Kontrastgeber Gebrauch. Sauerstoff nutzt das Hämoglobin der Erythrozyten als Transportmittel. Hämoglobin besteht aus einem Eisen-Komplex, der in Abhängigkeit von seiner Sauerstoff-Beladung unterschiedliche magnetische Eigenschaften aufweist. Wenn kein Sauerstoff an das Hämoglobin bindet, ist dieses paramagnetisch und beeinflusst somit die Querrelaxationszeit T2*. Aktive Neuronen

verbrauchen mehr Sauerstoff. Der erhöhte Verbrauch wird durch eine Steigerung des rCBF kompensiert (Abbildung 7), so dass das MR-Signal in aktiven Arealen vergleichsweise erhöht ist. Nachdem das Signal wieder gesunken ist, stellt sich ein Gleichgewicht zwischen Oxy(sauerstoffbeladenem)- und Desoxy(nicht-sauerstoffbeladenem)-Hämoglobin ein. Dieser Vorgang wird als hämodynamische Antwort-Funktion bezeichnet.

Abbildung 7. Funktionsweise des BOLD-Effekts (Schneider 2013)



3.3.4 Weitere Verfahren (Schneider 2013)

3.3.4.1 Echoplanare Bildgebung

Mittels echo planar imaging (EPI) können einzelne Schichten in höherer zeitlicher Auflösung abgebildet werden. Diese Technik findet in der fMRT Anwendung. Der Nachteil besteht in einer verminderten räumlichen Auflösung.

3.3.4.2 3D-Sequenzen

3D-Sequenzen wie z. B. die magnetization prepared rapid acquisition gradient echo(MP-RAGE)-Sequenz werden häufig bei der EPI angewandt. Sie dienen der Beseitigung von Artefakten und der genaueren anatomischen Darstellung.

3.3.5 MRT bei PSP

Siehe dazu 3.1.5.2.1.

3.3.6 fMRT bei Durst

Wie oben dargestellt lassen sich anhand der fMRT Aktivierungen in bestimmten Hirnarealen nachweisen. Durch die Provokation des Durstgefühls konnten bereits einige Durst-assozierte

Hirnareale identifiziert werden, darunter das Cingulum, der Gyrus parahippocampalis, die Insel, frontale Gyri und das Cerebellum (siehe dazu 3.2.3.1) (Egan et al. 2003). Jedoch sind die beteiligten Areale noch nicht hinreichend exploriert worden (Farrell et al. 2006).

4 Zielsetzung

Die Ziele dieser Studie waren erstens, die von Stamelou und Kollegen aufgestellte Hypothese, dass PSP-Erkrankte ein vermindertes Durstgefühl empfinden (Stamelou et al. 2011), in einer unabhängigen Kohorte zu bestätigen, und zweitens, mittels der fMRT zu explorieren, welches pathologische Substrat für diese Hypodipsie bei PSP-Erkrankten verantwortlich sein könnte.

5 Methoden und Material

5.1 Studienpopulation

Die Rekrutierung der Probanden (PSP- und IPS-Erkrankte sowie KP) erfolgte zwischen Juli 2013 und März 2017 über die ambulante und stationäre Versorgung der Neurologischen Klinik und Poliklinik der Technischen Universität München. Weitere Probanden wurden uns durch die Neurologische Klinik und Poliklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München und das Klinikum Haag in Oberbayern vermittelt. Die Mehrheit der KP wurde durch eine Anzeige in der monatlichen Klinikzeitschrift des Klinikums rechts der Isar auf unsere Studie aufmerksam. Die Probandendaten wurden pseudonymisiert gespeichert und ausgewertet.

5.1.1 Einschlusskriterien

Alle Probanden mussten in der Lage und willens sein, an der etwa vierstündigen Untersuchung teilzunehmen und dies durch eine schriftliche Einverständniserklärung zu dokumentieren. PSP-Probanden mussten die Diagnose einer wahrscheinlichen PSP nach den NINDS-SPSP-Kriterien (Litvan et al. 1996a) erfüllen. Retrospektiv trafen auch die neuen MDS-PSP-Kriterien zur Diagnose einer PSP auf sie zu (Höglinger et al. 2017). Die IPS-Probanden erfüllten die Kriterien für ein klinisch wahrscheinliches IPS (Gibb und Lees 1988). Diese Probanden erhielten auch nach den neuen Diagnosekriterien für IPS die Diagnose eines IPS (Postuma et al. 2015).

5.1.2 Ausschlusskriterien

Alter über 85 Jahre, andere als in den Einschlusskriterien genannte progrediente neurologische Erkrankungen, dementielle Erkrankungen (Mini-Mental State Examination (MMSE) (Folstein et al. 1975) < 24 Punkte), aktuell bestehende psychiatrische Erkrankungen, geistige Behinderungen oder Sprachbehinderungen, Epilepsie, strukturelle Hirnläsionen, Zustand nach Hirnoperation, Zustand nach Schlaganfall, erhöhtes Blutungsrisiko bzw. intrakranielle Blutungen in der Vorgeschichte, Konsum illegaler Drogen, chronischer Alkoholabusus, arterielle Hypertonie mit Blutdruckwerten > 139/89 mmHg, Herzinsuffizienz (ab New York Heart Association (NYHA) II (NYHA 1994)), Niereninsuffizienz, Vorliegen einer anderen schweren Erkrankung, Einnahme von Medikamenten mit Einfluss auf den Wasserhaushalt, Diabetes mellitus, Diabetes insipidus, Herzschrittmacher, Innenohrimplantate, unter der Haut eingesetzte Injektionssysteme, eisenhaltige Fremdkörper

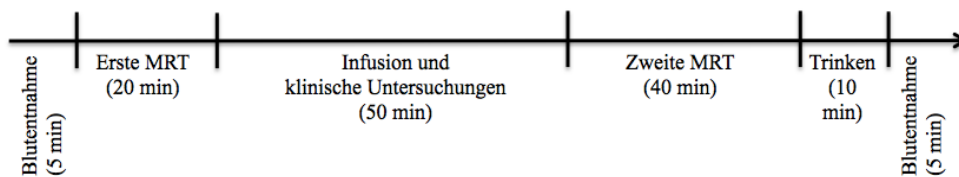
im Körperinneren und evtl. lange zurückliegende eingebrachte Clips im Gehirn oder am Rückenmark (vor 1995), erstes Schwangerschaftsdrittel, ferromagnetische Gelenkimplantate, Schrauben/Platten und Stents innerhalb der ersten vier Wochen nach Implantation (moderne Titanimplantate stellen in der Regel keine Einschränkung zur MRT mehr dar), Zahnspangen, Piercings, Klaustrophobie, evtl. Tattoos. In diesen Fällen erfolgte jeweils eine individuelle Prüfung. Für die KP galt zusätzlich als Ausschlusskriterium eine neurologische oder psychiatrische Erkrankung.

5.2 Untersuchungsablauf

5.2.1 Zeitlicher Ablauf

Zur Veranschaulichung des Untersuchungsablaufes dient die folgende Abbildung:

Abbildung 8. Zeitlicher Ablauf der Untersuchung



5.2.2 Vorbereitung

Am Vortag der Untersuchung durften die Probanden keinen Alkohol konsumieren. Am Morgen der Untersuchung durften die Probanden maximal 150 ml Wasser oder Saft zu sich nehmen, nicht jedoch diuretisch wirksame Getränke wie Kaffee und Tee. Die Probanden mussten in Bezug auf Nahrung nüchtern erscheinen und wurden gebeten, ihre morgendliche Medikation zu pausieren, sofern diese diuretisch wirksam war. Antiparkinsonika (L-Dopa, Dopamin-Agonisten, Catechol-O-Methyltransferase(COMT)-Hemmer, N-Methyl-D-Aspartat(NMDA)-Antagonisten, Monoaminoxidase(MAO)-B-Hemmer, Anticholinergika) sollten wie gewohnt eingenommen werden.

5.2.3 Umgebung

Die Untersuchungen fanden in einem ruhigen Untersuchungsraum in den Räumlichkeiten um den 3.0 Tesla Forschungs-Magnetresonanztomographen in der Abteilung für Neuroradiologie im Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München statt.

5.2.4 Erste cMRT-Untersuchung

Die Köpfe der Probanden wurden in einer Kopfspule gepolstert und die Probanden sollten sich entspannen, indem sie sich einen blauen Nachthimmel vorstellten, ohne jedoch einzuschlafen. Neben einer Standard-fMRT-Sequenz ohne Kontrastmittel wurden auch anatomische Sequenzen gemessen (T1-gewichtete 3D-Aufnahmen des Schädels (MP-RAGE-) und Diffusion Tensor Imaging(DTI)-Sequenzen), um die Aktivierung in der fMRT mit den anatomischen Aufnahmen korrelieren zu können. Zusätzlich wurden weitere anatomische Sequenzen durchgeführt, um Pathologien und Nebenbefunde besser beurteilen zu können (axiale Flair, 3D T2, axiale T2*).

5.2.5 Untersuchungen vor der Infusion

Nach der ersten cMRT-Untersuchung wurden die Vitalparameter (Herzfrequenz, arterieller Blutdruck, periphere Sauerstoffsättigung) erhoben und Blut entnommen. Das Blut wurde auf Elektrolytkonzentrationen (Natrium, Kalium, Calcium), Leukozyten, Erythrozyten, Hämoglobin, Hämatokrit, Harnstoff, Kreatinin, Blutzucker, Serumosmolalität und ADH untersucht.

5.2.6 NaCl-Infusion

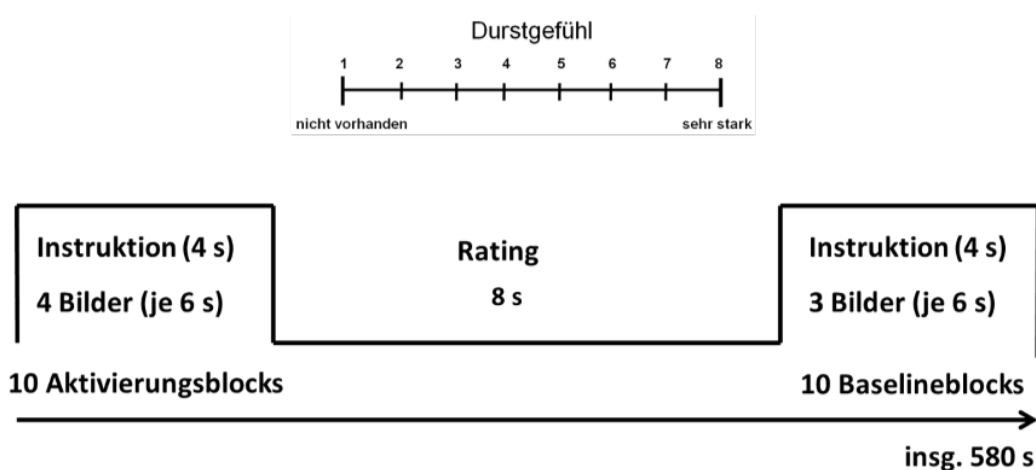
Im Anschluss erhielten die Probanden über einen peripher-venösen Zugang mittels Perfusor eine 0,51 M (molare Masse, g/mol) NaCl-Lösung (entspricht einer 3%igen NaCl-Lösung) mit einer Rate von 11,4 ml/kg Körpergewicht über die Dauer von 50 Minuten. Während dieser 50 Minuten wurden in unterschiedlichen zeitlichen Abständen auf dem Dokumentationsbogen (siehe Anhang) Herzfrequenz, arterieller Blutdruck, periphere Sauerstoffsättigung, Serumosmolalität und ADH (vor der Infusion, bei Auftreten des ersten Durstgefühls, nach der Infusion), Durstgefühl (auf Visueller Analog Skala (VAS) von null (kein Durst) bis acht (maximaler Durst)) und das Volumen des getrunkenen Wassers (in ml) nach der zweiten cMRT-Untersuchung vermerkt. Anhand des Dokumentationsbogens konnten einerseits die Vitalparameter überwacht und andererseits die Entwicklung des Durstgefühls graphisch nachvollzogen werden.

5.2.7 Zweite cMRT-Untersuchung

Nach Beenden der hyperosmolaren NaCl-Infusion erfolgte die zweite cMRT-Untersuchung. Bei dieser wurden Aktivierungsparadigmata durchgeführt. Dazu wurden in das Sichtfeld der

Probanden abwechselnd Durst-bezogene (Aktivierungs-Blocks) und neutrale Stimuli (Baseline-Blocks) anhand von Fotografien projiziert, während sich die Probanden im MRT-Scanner befanden (Abbildung 9). Die Stimuli wurden in zehn Blöcken von jeweils vier Bildern derselben Gruppe (aktivierende bzw. neutrale Stimuli) dargeboten. Im Anschluss wurden die Probanden aufgefordert, die aktuelle Intensität des Durstgefühls von null bis acht zu bewerten. Zu diesem Zweck erhielten die Probanden im Vorfeld der zweiten cMRT-Untersuchung eine spezielle Tastatur. Vor der zweiten cMRT-Untersuchung erfolgte dazu eine Demonstration der Aufgabe anhand von Bildbeispielen am Laptop. Außerdem wurde die Sehfähigkeit der Probanden untersucht, damit gegebenenfalls spezielle, nicht-magnetische Brillengläser angepasst werden konnten. Zweck der Paradigmata war es einerseits, die Hirnaktivierung während der Aktivierungs- und Baseline-Blocks zu vergleichen, und andererseits, das subjektive Durstempfinden mit der Hirnaktivierung zu korrelieren.

Abbildung 9. Zeitliche Abfolge Bilder und Ratings während cMRT-Untersuchung



5.2.8 Trinken und zweite Blutentnahme

Nach der zweiten cMRT-Untersuchung durften die Probanden beliebig viel stilles Wasser zu sich nehmen. Das aufgenommene Volumen wurde auf dem Protokoll vermerkt. Im Anschluss erfolgte die zweite Blutentnahme.

5.2.9 Klinische Untersuchungen

Die klinischen Untersuchungen (s. u.) erfolgten während der Infusion und nach Beenden der cMRT-Untersuchungen.

5.3 Klinische Tests

5.3.1 PSP Rating Scale und PSP-Staging System

Bei den PSP-Probanden erfolgte eine Beurteilung mittels PSP Rating Scale (PSPRS) and Staging System (PSP-SS) (Golbe 1997). Diese von Golbe und Ohman-Strickland entworfene, ca. fünfzehn Minuten dauernde Untersuchung wird klinisch zur Verlaufskontrolle und zur Prognoseabschätzung verwendet. Anhand von 28 Elementen in sechs Kategorien kann ein Punktwert von 0 bis 100 erreicht werden, wobei 100 Punkte das nachteiligste Ergebnis darstellen. Bei den Kategorien handelt es sich um Aktivitäten des täglichen Lebens, Verhalten, bulbäre Symptome (z. B. Dysarthrie, Dysphonie, Dysphagie, pathologisches Lachen und Weinen (Masuhr 2007)), okulomotorische Symptome, Motorik der Extremitäten und Gang. Zusätzlich wird bei dem von der Gesamtwertung separierten PSP-SS ein Punktwert zwischen eins und fünf abhängig von Gang und Stabilität vergeben.

5.3.2 UPDRS und Hoehn & Yahr Skala

Die IPS-Probanden wurden mittels der Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) (Fahn 1987) beurteilt, die klinisch v. a. zur Verlaufskontrolle herangezogen wird. Die UPDRS gliedert sich in vier Teile und evaluiert motorische und nicht-motorische Aspekte der Erfahrungen des täglichen Lebens (u. a. Verhaltensauffälligkeiten, autonome Dysregulation), die motorische Untersuchung und motorische Komplikationen. Durch Anamnese und Untersuchung ergeben sich somit Punktwerte von 0 (keine Behinderung) bis 199 (ungünstigstes Ergebnis). Für unsere Zwecke evaluierten wir ausschließlich Teil III (motorische Untersuchung), womit ein maximaler Punktwert von 108 erreicht werden konnte. Darüber hinaus erfolgte eine Abschätzung des Schweregrades anhand der Hoehn & Yahr Skala, die einen Punktwert von eins bis fünf vergibt in Abhängigkeit von den krankheitsbedingten motorischen Einschränkungen, wobei fünf Punkte einer Bettlägerigkeit bzw. Rollstuhlgebundenheit entsprechen (Hoehn und Yahr 1967).

5.4 Labormethoden

Nach den jeweiligen Blutentnahmen wurden die Serumproben für die Bestimmung des ADH-Wertes durch Eis gekühlt. Die Weiterverarbeitung der Proben erfolgte, mit Ausnahme des ADH, in der Abteilung für Klinische Chemie des Klinikums rechts der Isar. Die ADH-Bestimmung wurde durch das Labor Limbach in Heidelberg vorgenommen. Im Folgenden

befindet sich eine Übersicht zu den jeweiligen Labormethoden und Richtwerten (Institut für Klinische Chemie und Pathobiochemie 2011, Labor Limbach 2015).

Tabelle 3. Labormethoden und Normwerte

KenngroÙe	Probenmaterial	Methode	Normwert
Osmolalität	Serum	Gefrierpunkterniedrigung	275–300 mosmol/kg
ADH	Ethylendiamintetraessigsäure(EDTA)-Plasma tiefgefroren	Radioimmunassay (RIA)	< 8 ng/l
Natrium	Serum	ionenselektive Elektrode (ISE)	135–145 mmol/l
Kalium	Serum	ISE	3,5–5,0 mmol/l
Calcium	Serum	Photometrie	2,20–2,65 mmol/l
Kreatinin	Serum	Photometrie	0,5–1,3 mg/dl
Glukose	Serum	Photometrie	70–110 mg/dl
Harnstoff-N	Serum	Photometrie	7–18 mg/dl
Leukozyten	EDTA-Blut	optoelektronisch	4,0–9,0 G/l
Erythrozyten	EDTA-Blut	Impedanzmessung	4,1–6,0 T/l
Hämoglobin	EDTA-Blut	Photometrie	12–18 g/dl
Hämatokrit (Hkt)	EDTA-Blut	rechnerisch/Hkt-Zentrifuge	37–48%

5.5 NaCl-Infusion

Zum Zweck der Durstprovokation erhielten alle Probanden eine 3%ige NaCl-Infusion. Vergleichbare NaCl-Konzentrationen und -Infusionsraten wurden in vorherigen Studien bei Kontrollprobanden zur Durstprovokation etabliert (Denton et al. 1999a, Stamelou et al. 2011).

5.6 Magnetresonanztomographie

5.6.1 Standard-fMRT-Sequenz-Parameter

TR: 3000 ms; TE: 50 ms; Flipwinkel α : 90°; FoV: 210 x 210; Matrix: 64 x 64; Schichtanzahl: 36; Schichtdicke: 3 mm; Schichtlücke: 25%; Bandbreite: 2604 Hz/pixel; Akquirierung entlang der anterioren Kommissur zur posterioren Kommissur (AC-PC-Linie)

5.6.2 MP-RAGE-Parameter

TR: 9 ms; TE: 4 ms; Flipwinkel α : 15°; FoV: 250 x 250; Matrix: 256 x 256; Schichtanzahl: 144; Schichtdicke: 1 mm; Schichtlücke: 50%; Bandbreite: 170 Hz/pixel

5.6.3 DTI-Parameter

TR: 9000 ms; TE: 57 ms; TI: -1 ms; Flipwinkel α : 90°; FoV: 256 x 256; Matrix: 128 x 128 x 60; Bandbreite: 1000 Hz/pixel

5.6.4 Auswertung

Die Auswertung der Messdaten erfolgte verblindet anhand von Statistical Parametric Mapping (SPM) 8, Analysis of Variance (ANOVA) und der Group Independent Component Analysis (ICA) fMRI Toolbox (GIFT).

5.7 Abbruchkriterien

Wunsch des Probanden, Anstieg des arteriellen Blutdrucks auf $> 170/95$ mmHg, Symptome einer Herzinsuffizienz (Dyspnoe, Tachykardie, Zyanose, Stauung der Halsvenen), Symptome eines zerebralen Flüssigkeitsentzugs (Kopfschmerz, Unruhe, Erregung).

5.8 Statistische Methoden

Die statistischen Methoden wurden anhand von Fachliteratur (Weiß 2010, Held 2013) und unter Einbeziehung des Instituts für Medizinische Statistik und Epidemiologie der Technischen Universität München erarbeitet und orientieren sich an der Vorgängerstudie (Stamelou et al. 2011). Für kontinuierliche Variablen wurden abhängig von der Anzahl der verglichenen Kohorten und dem Vorliegen einer Normalverteilung unterschiedliche Signifikanztests und sofern erforderlich entsprechende post-hoc-Tests (Bonferroni-Test) angewendet. Das Vorliegen einer Normalverteilung wurde graphisch anhand von Histogrammen überprüft. Anhand einer Mixed Model Analysis wurde überprüft, ob Wechselwirkungen zwischen Diagnose und Zeit in Bezug auf den Durst bestehen. Es wurde ein Signifikanzniveau von $\alpha = 0,05$ gewählt. Aufgrund der Größe der Kohorten wurde im Mann-Whitney-U-Test der exakte kritische Wert berechnet und bei einseitigem Test in diesem Fall ein Signifikanzniveau von $\alpha = 0,025$ gewählt. In Abhängigkeit von den verglichenen Kohorten wurden den Signifikanztests die Ziffern eins bis vier zugeordnet. Sofern keine Normalverteilung vorlag, handelt es sich um die mit einem * gekennzeichneten Ziffern eins bis vier (siehe Tabelle 4). Signifikante Werte wurden in den Tabellen fett markiert.

Tabelle 4. Signifikanztests

Kohorten im Vergleich	Normalverteilung	Keine Normalverteilung
PSP vs. IPS vs. KP vs. PSP und IPS	One-way ANOVA (1)	Kruskal-Wallis-Test (1*)
PSP vs. IPS	t-Test (2)	Mann-Whitney-U-Test (2*)
PSP vs. KP	t-Test (3)	Mann-Whitney-U-Test (3*)
PSP und IPS vs. KP	t-Test (4)	Mann-Whitney-U-Test (4*)

PSP: Progressive Supranukleäre Blickparese, IPS: Idiopathisches Parkinson-Syndrom, KP: Kontrollprobanden

5.9 Ethikvotum

Die Ethikkommission der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München erteilte die Erlaubnis zur Durchführung unserer Studie mit der Projektnummer 5204/12 am 13. April 2012.

6 Ergebnisse

6.1 Studienpopulation

Es wurden 29 Probanden untersucht, darunter 9 mit klinisch wahrscheinlichem PSP-RS (NINDS-SPSP-Kriterien (Litvan et al. 1996a)), 9 mit klinisch wahrscheinlichem IPS (Gibb und Lees 1988) und 11 KP. Insgesamt wurden 13 Frauen und 16 Männer untersucht, wobei in der PSP-Kohorte mit 77,8% der Männer-, und in der KP-Kohorte mit 63,6% der Frauenanteil überwogen. Die Probanden waren zum Zeitpunkt der Untersuchung zwischen 50 und 84 Jahren alt, wobei sich das Alter zwischen den Kohorten signifikant unterschied ($p = 0,007$). Die PSP-Kohorte war signifikant älter als die KP-Kohorte ($p = 0,030$), nicht jedoch als die IPS-Kohorte ($p = 0,514$). PSP- und IPS-Kohorte gemeinsam waren im Vergleich mit der KP-Kohorte durchschnittlich signifikant älter ($p = 0,002$). Die Krankheitsdauer betrug in den erkrankten Kohorten durchschnittlich vier (PSP) bzw. neun Jahre (IPS) und unterschied sich nicht signifikant ($p = 0,056$).

Tabelle 5. Studienpopulation [Mittelwert \pm Standardfehler (Spannweite)]

Parameter	PSP	IPS	KP	P-Wert
N	9	9	11	-
Männlich in %	77,8	55,6	36,4	-
Alter in Jahren	70,3 \pm 2,97 (50–81)	72,7 \pm 1,84 (66–84)	62,6 \pm 1,69 (57–74)	1) 0,007 2) 0,514 3) 0,030 4) 0,002
Krankheitsdauer in Jahren	3,7 \pm 0,44 (2–6)	9,2 \pm 2,23 (2–18)	-	2) 0,056

Kohorten im Vergleich	Normalverteilung	Keine Normalverteilung
PSP vs. IPS vs. KP vs. PSP und IPS	One-way ANOVA (1)	Kruskal-Wallis-Test (1*)
PSP vs. IPS	t-Test (2)	Mann-Whitney-U-Test (2*)
PSP vs. KP	t-Test (3)	Mann-Whitney-U-Test (3*)
PSP und IPS vs. KP	t-Test (4)	Mann-Whitney-U-Test (4*)

PSP: Progressive Supranukleäre Blickparese, IPS: Idiopathisches Parkinson-Syndrom, KP: Kontrollprobanden

6.2 Klinische Tests

Die PSP-Kohorte erreichte in der PSPRS eine durchschnittliche Punktzahl von $42,75 \pm 3,56$ (29–59) Punkten und im PSP-SS eine durchschnittliche Punktzahl von $3,4 \pm 0,26$ (2–4) Punkten. Die IPS-Kohorte schnitt in der UPDRS Teil III durchschnittlich mit $22,4 \pm 3,53$ (14–48) Punkten ab und erreichte eine durchschnittliche Punktzahl von $2,5 \pm 0,52$ (1,5–5,0) auf der Hoehn & Yahr Skala.

Tabelle 6. *Klinische Tests [Mittelwert \pm Standardfehler (Spannweite)]*

Parameter	PSP	IPS	KP	P-Wert
PSPRS Punktzahl	$42,75 \pm 3,56$ (29–59)	-	-	-
PSP-SS Punktzahl	$3,4 \pm 0,26$ (2–4)	-	-	-
UPDRS III Punktzahl	-	$22,4 \pm 3,53$ (14–48)	-	-
Hoehn & Yahr Skala Punktzahl	-	$2,5 \pm 0,52$ (1,5–5,0)	-	-

PSP: Progressive Supranukleäre Blickparese, IPS: Idiopathisches Parkinson-Syndrom, KP: Kontrollprobanden

6.3 Durst

Es zeigte sich, ermittelt anhand der VAS mit Werten von null (kein Durst) bis acht (maximaler Durst), über den gesamten Erhebungszeitraum ein Trend zu einem geringeren Durstgefühl in der PSP-Kohorte verglichen mit den IPS- und KP-Kohorten (Abbildung 10). Das Durstgefühl unterschied sich zu den Zeitpunkten null ($p = 0,021$) und fünf Minuten ($p = 0,023$) signifikant zwischen den Kohorten. Es war dabei in der PSP-Kohorte signifikant geringer im Vergleich mit der IPS-Kohorte zu den Erhebungszeitpunkten null ($p = 0,005$) und fünf Minuten ($p = 0,017$). Zudem war das Durstgefühl in der PSP-Kohorte im Vergleich zu der KP-Kohorte nach fünf Minuten signifikant geringer ($p = 0,008$). Darüber hinaus unterschied sich das Durstgefühl zu keinem der Erhebungszeitpunkte signifikant zwischen den Kohorten. Es zeigte sich ein deutlicher Trend zu einer längeren Zeit bis zum ersten Durstgefühl in der PSP-Kohorte im Vergleich mit der KP-Kohorte ($p = 0,025$). Die Zeit bis zum maximalen Durstgefühl der PSP- und IPS-Probanden zusammen war signifikant länger als bei den gesunden Probanden ($p = 0,019$). Das maximale Durstgefühl war in der PSP-Kohorte signifikant geringer als in der KP-Kohorte ($p = 0,020$). Die Mixed Model Analysis ergab keinen Hinweis auf Wechselwirkungen zwischen Diagnose und Zeit in Bezug auf den Durst ($p = 0,297$).

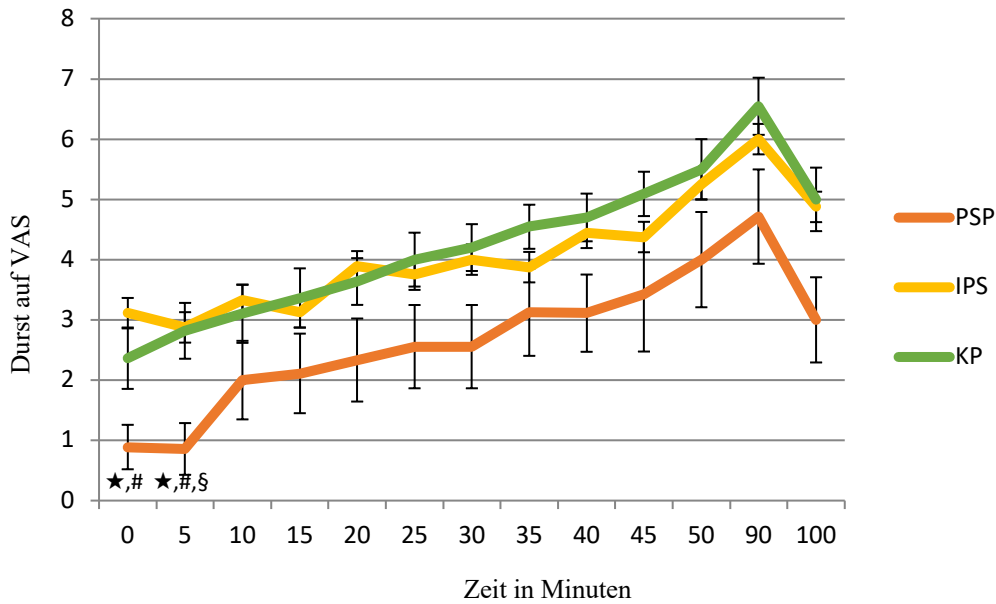
Table 7. Thirst on VAS and Time to first or maximal thirst [Mean \pm Standard Error (Range)]

Parameter	PSP	IPS	KP	P-Wert
Durst auf VAS bei 0 Minuten (0-8)	0,9 \pm 0,39 (0-3)	3,1 \pm 0,59 (0-6)	2,4 \pm 0,51 (0-5)	1*) 0,021
				2*) 0,005
				3*) 0,030
				4*) 0,291
Durst auf VAS bei 5 Minuten (0-8)	0,9 \pm 0,46 (0-3)	2,9 \pm 0,61 (0-6)	2,8 \pm 0,46 (0-5)	1*) 0,023
				2*) 0,017
				3*) 0,008
				4*) 0,083
Durst auf VAS bei 90 Minuten (0-8)	4,7 \pm 0,84 (2-8)	6,0 \pm 0,65 (3-8)	6,5 \pm 0,47 (3-8)	1*) 0,191
				2*) 0,140
				3*) 0,052
				4*) 0,088
Durst auf VAS bei 100 Minuten (0-8)	3,0 \pm 0,76 (0-6)	4,9 \pm 0,79 (1-8)	5,0 \pm 0,53 (2-7)	1*) 0,136
				2*) 0,061
				3*) 0,032
				4*) 0,147
Zeit bis erster Durst in Minuten	22,2 \pm 10,51 (0-90)	5,6 \pm 5,56 (0-50)	1,4 \pm 0,97 (0-10)	1*) 0,060
				2*) 0,055
				3*) 0,025
				4*) 0,117
Zeit bis maximaler Durst in Minuten	55,5 \pm 9,98 (5-90)	56,1 \pm 11,72 (5-90)	80,0 \pm 5,88 (50-100)	1*) 0,097
				2*) 0,522
				3*) 0,036
				4*) 0,019
Maximaler Durst auf VAS (0-8)	4,6 \pm 0,82 (1-8)	6,2 \pm 0,52 (4-8)	6,8 \pm 0,33 (5-8)	1*) 0,082
				2*) 0,075
				3*) 0,020
				4*) 0,044
Mixed Model Analysis				0,297

Kohorten im Vergleich	Normalverteilung	Keine Normalverteilung
PSP vs. IPS vs. KP vs. PSP und IPS	One-way ANOVA (1)	Kruskal-Wallis-Test (1*)
PSP vs. IPS	t-Test (2)	Mann-Whitney-U-Test (2*)
PSP vs. KP	t-Test (3)	Mann-Whitney-U-Test (3*)
PSP und IPS vs. KP	t-Test (4)	Mann-Whitney-U-Test (4*)

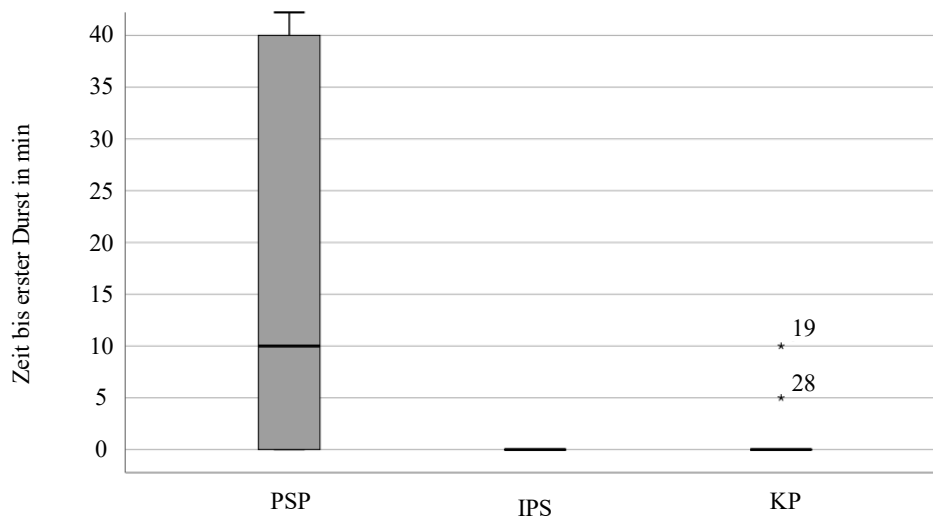
PSP: Progressive Supranukleäre Blickparese, IPS: Idiopathisches Parkinson-Syndrom, KP: Kontrollprobanden

Abbildung 10. Durstgefühl auf VAS von 0–8 über die Zeit in Minuten mit Standardfehler; PSP: Progressive Supranukleäre Blickparese, IPS: Idiopathisches Parkinson-Syndrom, KP: Kontrollprobanden



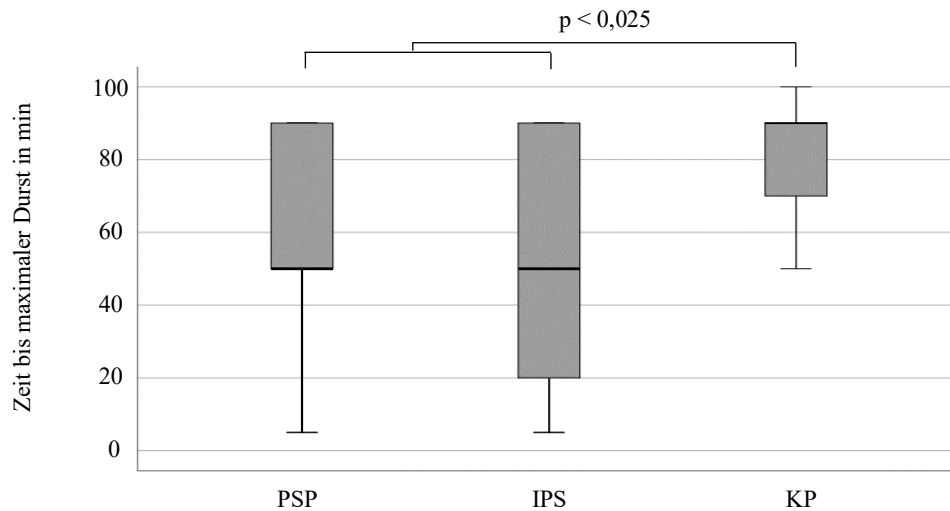
Zu den Zeitpunkten null und fünf Minuten unterschied sich das Durstgefühl auf der VAS signifikant zwischen den Kohorten. P-Werte: ★ PSP vs. IPS vs. KP vs. PSP und IPS < 0,05; # PSP vs. IPS < 0,025; § PSP vs. KP < 0,025.

Abbildung 11. Zeit bis zum ersten Durstgefühl in Minuten; Balkenhöhe entsprechend dem Bereich von erstem bis drittem Quartil, horizontale Markierung entsprechend Median, Antennen entsprechend Maximum bzw. Minimum bis maximal 1,5-faches des Interquartilsabstands, Ausreißer mit * (mehr als 2,5-facher Interquartilsabstand vom ersten bzw. dritten Quartil) gekennzeichnet; PSP: Progressive Supranukleäre Blickparese, IPS: Idiopathisches Parkinson-Syndrom, KP: Kontrollprobanden



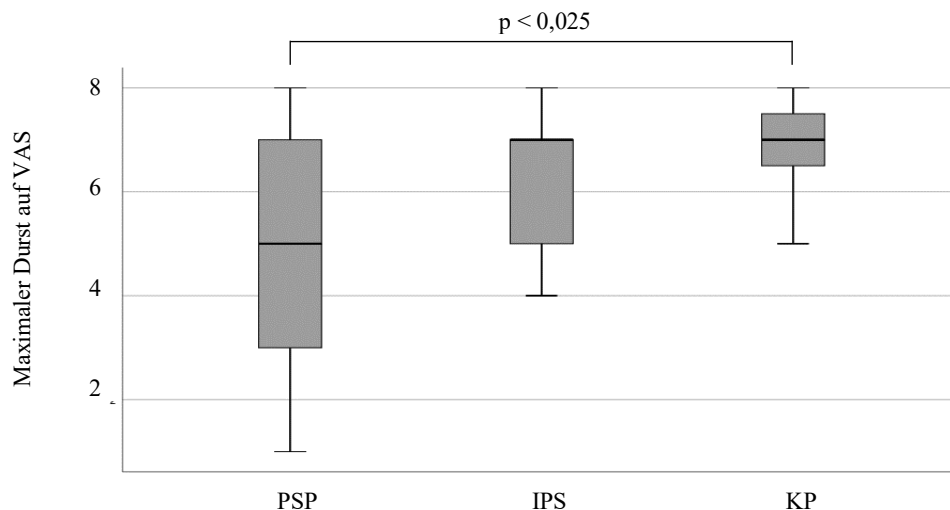
Die Zeit bis zum ersten Durstgefühl unterschied sich nicht signifikant zwischen den Kohorten. Da die Mehrzahl der Probanden aus IPS- und PSP-Kohorte bereits zu Beginn der Infusion Durst hatte, sind dort die Interquartilsabstände bei der gewählten Skala nicht darstellbar.

Abbildung 12. Zeit bis zum maximalen Durstgefühl in Minuten; Balkenhöhe entsprechend dem Bereich von erstem bis drittem Quartil, horizontale Markierung entsprechend Median, Antennen entsprechend Maximum bzw. Minimum bis maximal 1,5-faches des Interquartilsabstands; PSP: Progressive Supranukleäre Blickparese, IPS: Idiopathisches Parkinson-Syndrom, KP: Kontrollprobanden



Die Zeit bis zum maximalen Durstgefühl unterschied sich signifikant zwischen den Kohorten. P-Wert: PSP und IPS vs. KP < 0,025.

Abbildung 13. Maximales Durstgefühl auf VAS; Balkenhöhe entsprechend dem Bereich von erstem bis drittem Quartil, horizontale Markierung entsprechend Median, Antennen entsprechend Maximum bzw. Minimum bis maximal 1,5-faches des Interquartilsabstands; PSP: Progressive Supranukleäre Blickparese, IPS: Idiopathisches Parkinson-Syndrom, KP: Kontrollprobanden



Das maximale Durstgefühl unterschied sich signifikant zwischen den Kohorten. P-Wert: PSP vs. KP < 0,025.

6.4 Trinkvolumen

Das Volumen des getrunkenen Wassers unterschied sich signifikant zwischen den Kohorten ($p = 0,001$). Durchschnittlich tranken die Probanden in der PSP-Kohorte $191,3 \pm 33,35$ (0–350) ml, die Probanden der IPS-Kohorte $422,2 \pm 79,54$ (200–1000) ml und die

Kontrollprobanden $545,0 \pm 46,22$ (250–800) ml Wasser. Die PSP-Kohorte trank signifikant weniger im Vergleich mit der KP- ($p = 0,022$) und der IPS-Kohorte ($p = 0,000$), wobei die Trinkmenge nicht mit dem Grad der Dysphagie in der PSPRS korrelierte. Zudem tranken PSP- und IPS-Kohorte gemeinsam signifikant weniger verglichen mit der KP-Kohorte ($p = 0,006$).

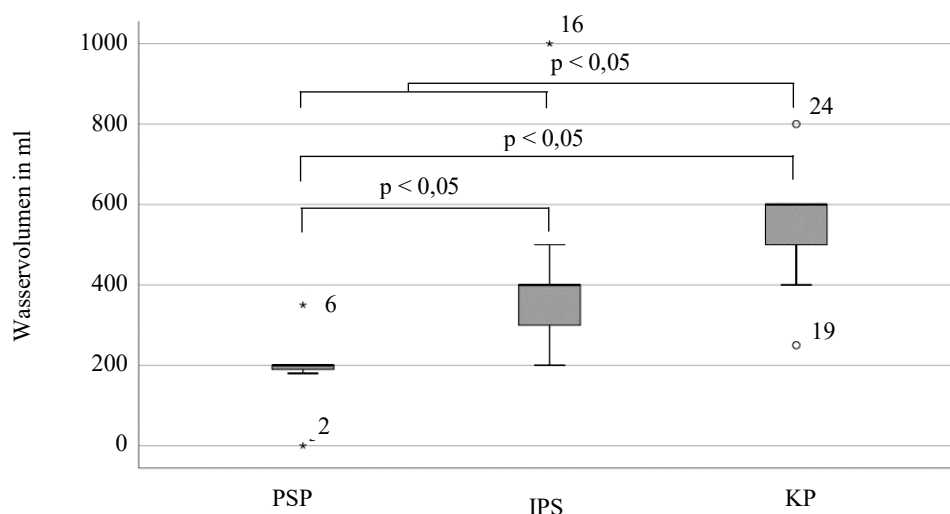
Tabelle 8. Wassertrinkvolumen nach der Infusion [Mittelwert \pm Standardfehler (Spannweite)]

Parameter	PSP	IPS	KP	P-Wert
Wassertrinkvolumen in ml	$191,3 \pm 33,35$ (0–350)	$422,2 \pm 79,54$ (200–1000)	$545,0 \pm 46,22$ (250–800)	1) 0,001
				2) 0,022
				3) 0,000
				4) 0,006

Kohorten im Vergleich	Normalverteilung	Keine Normalverteilung
PSP vs. IPS vs. KP vs. PSP und IPS	One-way ANOVA (1)	Kruskal-Wallis-Test (1*)
PSP vs. IPS	t-Test (2)	Mann-Whitney-U-Test (2*)
PSP vs. KP	t-Test (3)	Mann-Whitney-U-Test (3*)
PSP und IPS vs. KP	t-Test (4)	Mann-Whitney-U-Test (4*)

PSP: Progressive Supranukleäre Blickparese, IPS: Idiopathisches Parkinson-Syndrom, KP: Kontrollprobanden

Abbildung 14. Volumen des getrunkenen Wassers am Ende der Durstprovokation in ml, Balkenhöhe entsprechend dem Bereich von erstem bis drittem Quartil, horizontale Markierung entsprechend Median, Antennen entsprechend Maximum bzw. Minimum bis maximal 1,5-faches des Interquartilsabstands, Ausreißer mit * (mehr als 2,5-facher Interquartilsabstand vom ersten bzw. dritten Quartil) und ° (mehr als 1,5-facher Interquartilsabstand vom ersten bzw. dritten Quartil) gekennzeichnet; PSP: Progressive Supranukleäre Blickparese, IPS: Idiopathisches Parkinson-Syndrom, KP: Kontrollprobanden



Das Volumen des getrunkenen Wassers unterschied sich signifikant zwischen den Kohorten. P-Werte: PSP vs. IPS vs. KP vs. PSP und IPS $< 0,05$; PSP vs. IPS $< 0,05$; PSP vs. KP $< 0,05$; PSP und IPS vs. KP $< 0,05$.

6.5 ADH

Die ADH-Konzentration im Serum unterschied sich weder vor noch nach der Infusion oder im Vergleich mit den Ausgangswerten signifikant zwischen den Kohorten. In der PSP-Kohorte betrug die Differenz der Mittelwerte vor und nach der Infusion 3,7 ng/L bei einer Spannweite von -1,4–12,2 ng/L im Vergleich mit 4,6 ng/L (Spannweite -4,3–12,0 ng/L) in der IPS- und 1,5 ng/L (Spannweite -4,0–7,3 ng/L) in der KP-Kohorte.

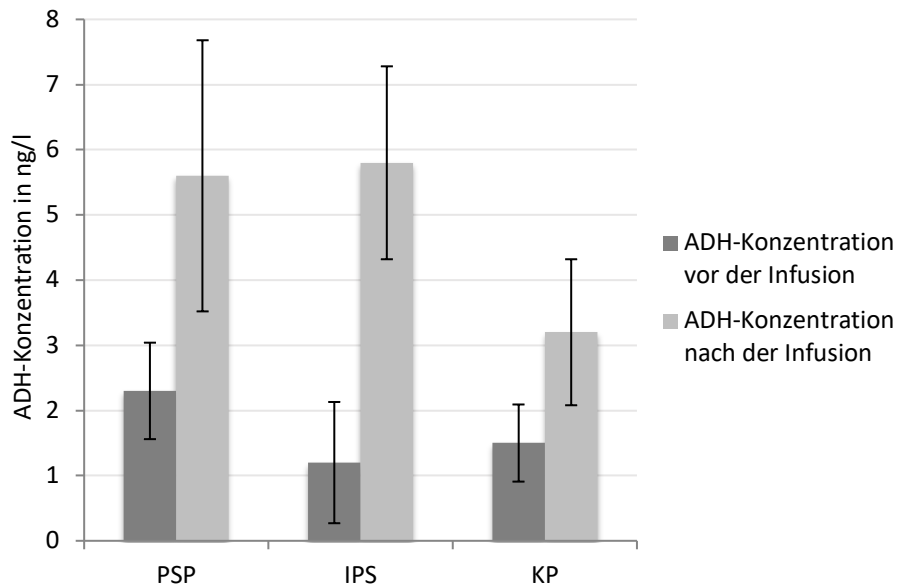
Tabelle 9. ADH-Konzentration im Serum vor und nach der Infusion sowie Differenz [Mittelwert \pm Standardfehler (Spannweite)]

Parameter	PSP	IPS	KP	P-Wert
Δ Serum ADH vor und nach der Infusion in ng/L	3,7 \pm 1,71 (-1,4–12,2)	4,6 \pm 2,09 (-4,3–12,0)	1,5 \pm 1,09 (-4,0–7,3)	1) 0,383 2) 0,745 3) 0,277 4) 0,177
ADH vor der Infusion in ng/L	2,3 \pm 0,74 (0,0–5,7)	1,2 \pm 2,45 (0,0–6,5)	1,5 \pm 0,59 (0,0–4,6)	1*) 0,419 2*) 0,140 3*) 0,185 4*) 0,391
ADH nach der Infusion in ng/L	5,6 \pm 2,08 (0,0–17,0)	5,8 \pm 3,93 (2,2–12,0)	3,2 \pm 1,12 (0,0–9,3)	1*) 0,342 2*) 0,464 3*) 0,197 4*) 0,080

Kohorten im Vergleich	Normalverteilung	Keine Normalverteilung
PSP vs. IPS vs. KP vs. PSP und IPS	One-way ANOVA (1)	Kruskal-Wallis-Test (1*)
PSP vs. IPS	t-Test (2)	Mann-Whitney-U-Test (2*)
PSP vs. KP	t-Test (3)	Mann-Whitney-U-Test (3*)
PSP und IPS vs. KP	t-Test (4)	Mann-Whitney-U-Test (4*)

PSP: Progressive Supranukleäre Blickparese, IPS: Idiopathisches Parkinson-Syndrom, KP: Kontrollprobanden

Abbildung 15. ADH-Konzentration vor und nach der Infusion in ng/l mit Standardfehler, Balkenhöhe entsprechend Mittelwert; PSP: Progressive Supranukleäre Blickparese, IPS: Idiopathisches Parkinson-Syndrom, KP: Kontrollprobanden



Die ADH-Konzentration unterschied sich nicht signifikant zwischen den Kohorten.

6.6 Serumosmolalität

Die Osmolalität im Serum unterschied sich weder vor noch nach der Infusion oder im Vergleich mit den Ausgangswerten signifikant zwischen den Kohorten. In der PSP-Kohorte betrug die Differenz der Mittelwerte vor und nach der Infusion 8,8 mosmol/kg bei einer Spannweite von -16–17 mosmol/kg im Vergleich mit 14,5 mosmol/kg (Spannweite 11–22 mosmol/kg) in der IPS- und 13,9 mosmol/kg (Spannweite -4–20 mosmol/kg) in der KP-Kohorte.

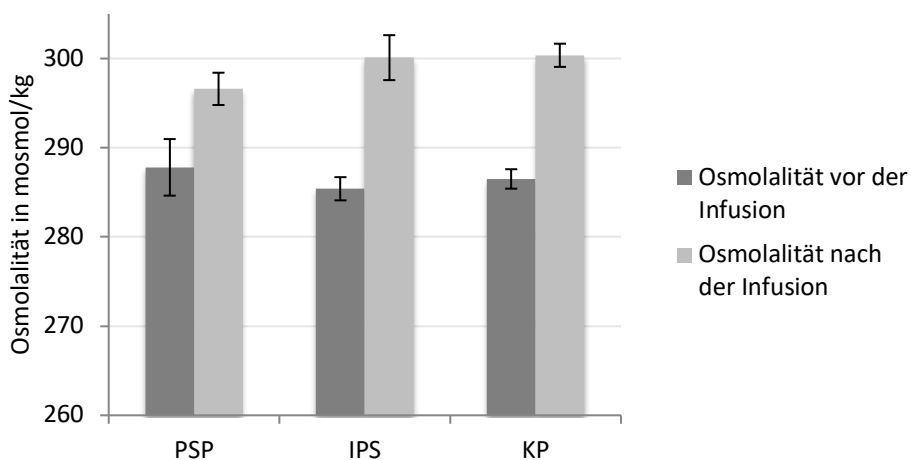
Tabelle 10. Osmolalität im Serum vor und nach der Infusion sowie Differenz [Mittelwert ± Standardfehler (Spannweite)]

Parameter	PSP	IPS	KP	P-Wert
Δ Serumosmolalität vor und nach der Infusion in mosmol/kg	8,8 ± 3,47 (-16–17)	14,5 ± 1,38 (11–22)	13,9 ± 1,44 (4–20)	1) 0,723
				2) 0,164
				3) 0,161
				4) 0,388
Serumosmolalität vor der Infusion in mosmol/kg	287,8 ± 3,17 (277–310)	285,4 ± 1,30 (278–290)	286,5 ± 1,09 (279–290)	1) 0,276 2) 0,505 3) 0,674 4) 0,947
Serumosmolalität nach der Infusion in mosmol/kg	296,6 ± 1,81 (289–305)	300,1 ± 2,52 (289–312)	300,4 ± 1,30 (293–307)	1) 0,177 2) 0,260 3) 0,097 4) 0,339

Kohorten im Vergleich	Normalverteilung	Keine Normalverteilung
PSP vs. IPS vs. KP vs. PSP und IPS	One-way ANOVA (1)	Kruskal-Wallis-Test (1*)
PSP vs. IPS	t-Test (2)	Mann-Whitney-U-Test (2*)
PSP vs. KP	t-Test (3)	Mann-Whitney-U-Test (3*)
PSP und IPS vs. KP	t-Test (4)	Mann-Whitney-U-Test (4*)

PSP: Progressive Supranukleäre Blickparese, IPS: Idiopathisches Parkinson-Syndrom, KP: Kontrollprobanden

Abbildung 16. Osmolalität im Serum vor und nach der Infusion in mosmol/kg mit Standardfehler, Balkenhöhe entsprechend Mittelwert; PSP: Progressive Supranukleäre Blickparese, IPS: Idiopathisches Parkinson-Syndrom, KP: Kontrollprobanden



Die Osmolalität im Serum unterschied sich nicht signifikant zwischen den Kohorten.

6.7 Vitalparameter und sonstige Laborwerte

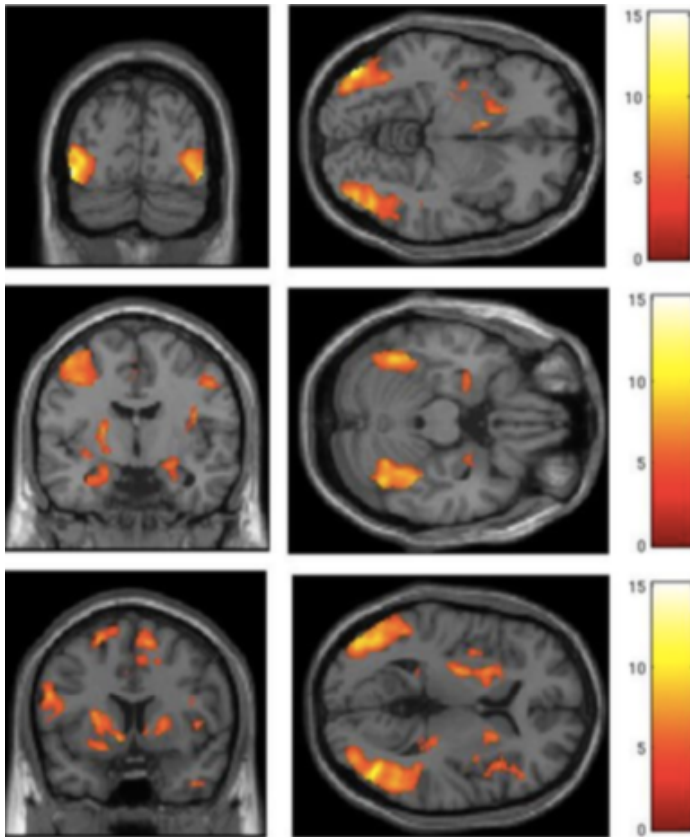
Es konnte kein signifikanter Unterschied im Vergleich der Vitalparameter (Herzfrequenz, arterieller Blutdruck, periphere Sauerstoffsättigung) und sonstigen Laborwerte (Natrium, Kalium, Calcium, Leukozyten, Erythrozyten, Hämoglobin, Hämatokrit, Harnstoff, Kreatinin, Blutzucker) zwischen den Kohorten festgestellt werden.

6.8 Funktionelle Magnetresonanztomographie

In der fMRT zeigten sich in den PSP- und IPS-Kohorten im Vergleich mit der KP-Kohorte keine signifikanten Unterschiede während der Aktivierungsparadigmata. In den anatomischen Sequenzen kamen neben parkinsonspezifischen Atrophiemustern Zufallsbefunde zur Darstellung (ältere postischämische Defekte, Mikroblutungen, mikroangiopathische Veränderungen).

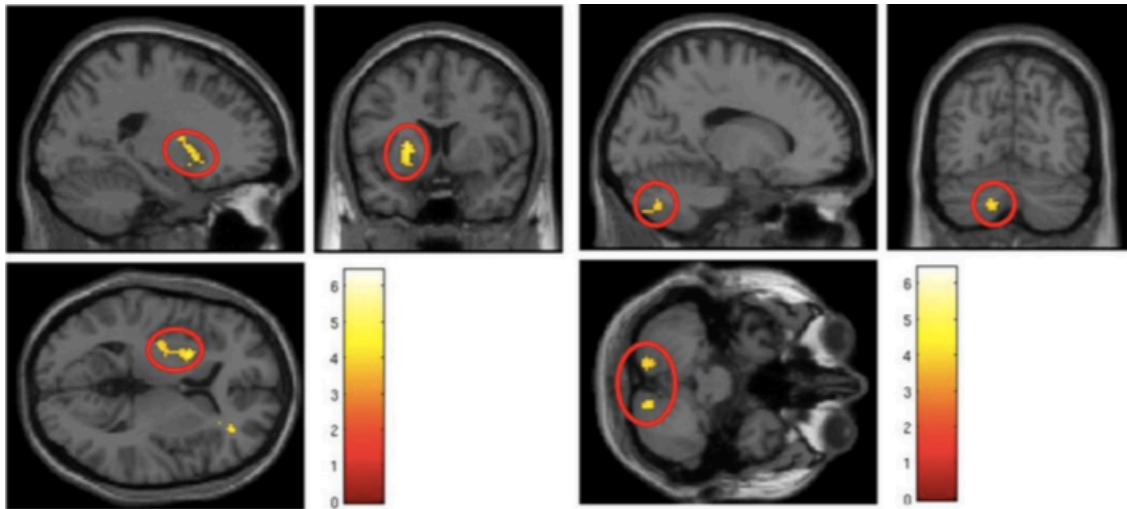
Zur Veranschaulichung der fMRT-Analyse dienen die folgenden Abbildungen, die die in einer Zwischenanalyse signifikanten Aktivierungen bei den KP und zwischen den Kohorten visualisiert. Nach Einschluss aller Probanden zeigten sich in der finalen Auswertung keine signifikanten Unterschiede. Die Farbskala bezeichnet jeweils die T-Werte, wobei höhere T-Werte (Verschiebung des Farbspektrums von rot zu gelb) mit einer höheren statistischen Signifikanz für den Kontrast der jeweiligen Voxel einhergehen (Schneider 2013).

Abbildung 9. Aktivierung in der fMRT während Aktivierungsparadigmata KP-Kohorte (ANOVA, $p < 0,001$ unkorrigiert*, $p < 0,05$ FWE(Familywise error rate)-korrigiert**, k (Clustergröße) > 100 Voxel, alterskorrigiert)



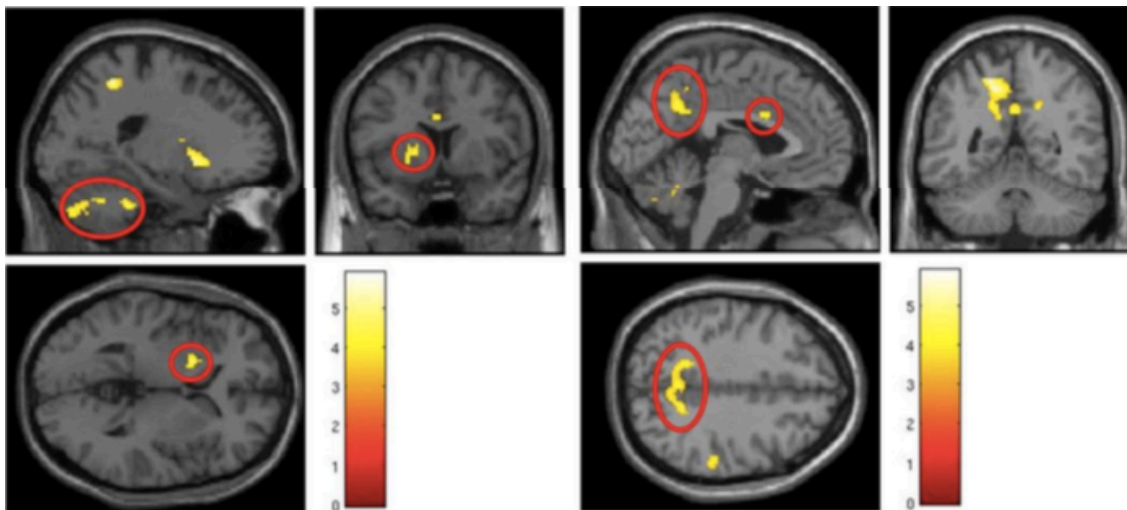
In einer Zwischenanalyse zeigten sich in der KP-Kohorte Aktivierungen beidseits medial temporal**, frontal**, präzentral**, im Bereich der Amygdala*, links putaminal** und rechts insulär**. Nach Einschluss aller Probanden konnten keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden.

Abbildung 10. Aktivierung in der fMRT während Aktivierungsparadigmata KP- > PSP-Kohorte (ANOVA, $p < 0,001$ unkorrigiert*, $p < 0,05$ FWE(Familywise error rate)-korrigiert**, k (Clustergröße) > 30 Voxel, alterskorrigiert)



In einer Zwischenanalyse zeigten sich in der PSP-Kohorte im Vergleich mit der KP-Kohorte geringere Aktivierungen beidseits zerebellär*, links präzentral*, im linken Gyrus supramarginalis*, links frontal* und links putaminal**. Nach Einschluss aller Probanden konnten keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden.

Abbildung 11. Aktivierung in der fMRT während Aktivierungsparadigmata KP- > IPS-Kohorte (ANOVA, $p < 0,001$ unkorrigiert*, $p < 0,05$ FWE(Familywise error rate)-korrigiert**, k (Clustergröße) > 30 Voxel, alterskorrigiert)



In einer Zwischenanalyse zeigten sich in der IPS-Kohorte im Vergleich mit der KP-Kohorte geringere Aktivierungen beidseits zerebellär**, im anterioren Cingulum*, im Gyrus supramarginalis*, links putaminal*, links präzentral*, rechts superior frontal* und beidseits im Precuneus**. Nach Einschluss aller Probanden konnten keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden.

6.9 Nebenwirkungen

Zwei Probanden fühlten sich unspezifisch unwohl, so dass in einem Fall auf Wunsch des Probanden die Infusion fünf Minuten vor regulärem Ende abgebrochen wurde und in dem anderen Fall der Proband Nahrung zu sich nahm. Aufgrund eines erhöhten Blutdrucks von 186/88 mmHg wurde in einem Fall die Infusion fünf Minuten vor regulärem Ende abgebrochen. Bei Schmerzen an der Einstichstelle des venösen Zugangs brachen wir die Infusion in einem Fall sechs Minuten vor regulärem Ende ab. Ein Proband entwickelte vorübergehende Kopfschmerzen gegen Ende der Infusion.

7 Diskussion

Die PSP ist eine neurodegenerative Erkrankung, die aufgrund ihrer Symptomatik oft schwer von dem IPS differenzierbar ist. Eine frühe Unterscheidung der Erkrankungen wäre jedoch erstrebenswert, da Prognose und zukünftige Therapieansätze der PSP sich deutlich von denen des IPS unterscheiden. In einer Pilotstudie beobachteten Stamelou und Kollegen unter PSP-Probanden ein vermindertes Durstgefühl im Vergleich mit Probanden, die an IPS und MSA-P erkrankt waren, sowie im Vergleich mit Kontrollprobanden (Stamelou et al. 2011).

Ziel unserer Studie war es einerseits, die Hypodipsie als diagnostisches Merkmal der PSP in einer unabhängigen Kohorte zu reproduzieren, und andererseits, mit einem explorativen Ansatz das pathologische neuroanatomische Substrat der Hypodipsie zu erforschen.

Zu diesen Zwecken verglichen wir sowohl das spontane, als auch das durch eine hyperosmolare NaCl-Infusion provozierte Durstgefühl zwischen Probanden mit PSP-RS und IPS sowie gesunden Probanden. Außerdem bestimmten wir das ADH und die Osmolalität im Serum vor und nach der Infusion, um Rückschlüsse auf die Osmoregulation der Probanden ziehen zu können. Mithilfe der fMRT visualisierten wir die durch die Durstprovokation aktivierten Hirnareale und verglichen diese zwischen den Kohorten. Die Kohorten waren ungefähr gleich groß (jeweils neun Probanden in PSP- und IPS-Kohorte und elf Probanden in der KP-Kohorte). Die beobachtete Verteilung der demographischen Daten in der PSP- und der IPS-Kohorte spiegeln das vorbeschriebene durchschnittliche Erkrankungsalter wider. Das durchschnittliche Alter der PSP- und IPS-Kohorte bei Durchführung der Studie lag bei 71,5 Jahren. Zwischen PSP- und IPS-Kohorte unterschied sich das Alter nicht signifikant. Das durchschnittliche Alter der gesunden Probanden bei Studiendurchführung lag bei 62,6 Jahren und war damit signifikant geringer als bei den erkrankten Probanden. Die durchschnittliche Krankheitsdauer war mit 9,2 Jahren bei der IPS-Kohorte im Vergleich mit 3,7 Jahren bei der PSP-Kohorte länger, was der vorbeschriebenen rascheren Progredienz der PSP-Erkrankung entspricht (Levin et al. 2016). Dieser Umstand spiegelt sich auch in der höheren Krankheitsschwere der PSP- im Vergleich mit der IPS-Kohorte anhand der krankheitsspezifischen klinischen Tests und Skalen (PSPRS, PSP-SS, UPDRS, Hoehn & Yahr Skala) wider. Das Durstgefühl war signifikant geringer in der PSP-Kohorte im Vergleich mit der IPS-Kohorte zu den Zeitpunkten null und fünf Minuten. Zudem war das Durstgefühl in der PSP-Kohorte im Vergleich mit der KP-Kohorte nach fünf Minuten signifikant geringer. Die Zeit bis zum maximalen Durstgefühl war bei PSP- und IPS-Kohorte

gemeinsam signifikant länger als bei der KP-Kohorte. Der maximale Durst war in der PSP-Kohorte signifikant geringer im Vergleich mit der KP-Kohorte. Die PSP-Kohorte trank signifikant weniger Wasser nach Durstprovokation im Vergleich mit der KP- und der IPS-Kohorte. Die Blutparameter ADH und Serumosmolalität unterschieden sich weder vor noch nach der Infusion oder im Vergleich mit den Ausgangswerten signifikant zwischen den Kohorten. In der fMRT unterschied sich das Aktivierungsmuster in den Kohorten nicht signifikant.

Die Hauptlimitation dieser Studie liegt in der geringen Fallzahl. Diese hängt mit der geringen Prävalenz der Erkrankung zusammen (3–6 pro 100.000 (Coyle-Gilchrist et al. 2016)). Zudem sind viele PSP-Patienten aufgrund der Erkrankungsschwere nicht ausreichend belastbar für die mehrere Stunden andauernde Untersuchung bzw. die Anfahrt. Als klinische Einschlusskriterien verwendeten wir die NINDS-SPSP-Kriterien (Litvan et al. 1996a) für eine „wahrscheinliche PSP“ für die PSP-Probanden und die IPS-Kriterien nach Gibb und Lees (Gibb und Lees 1988) für die IPS-Probanden. Da keine neuropathologische Diagnosesicherung bei den untersuchten Probanden erfolgte, sind Fehldiagnosen dennoch nicht ausgeschlossen. Darüber hinaus kamen strikte Ausschlusskriterien zum Einsatz, um die Vergleichbarkeit der Resultate zu gewährleisten. Eine weitere Limitation ergibt sich aus dem geringeren Durchschnittsalter in der KP-Kohorte im Vergleich mit den erkrankten Kohorten, da ein höheres Alter mit einem geringeren Durstgefühl korreliert werden konnte (Kenney und Chiu 2001). Aufgrund von erkrankungsbedingten, unwillkürlichen Bewegungen einiger Probanden kam es z. T. zu erheblichen Bewegungsartefakten, so dass nicht alle cMRT-Aufnahmen ausgewertet werden konnten. Zudem wurden in einigen Fällen die Tasten zu schwach gedrückt und somit nicht aktiviert. Nachteil der fMRT ist, dass nicht die Hirnaktivität selbst, sondern nur ein Surrogat-Parameter, die hämodynamischen Veränderungen, gemessen werden. Zum einen unterliegen deren zeitlich-räumliche Spezifikationen biologischen und physikalischen Einflüssen und zum anderen gibt die dargestellte Aktivierung immer nur eine Massenaktivierung von Neuronen dar. Eine weitere erkrankungsbedingte Limitation ergibt sich daraus, dass komorbid bestehende dementielle Syndrome das Verständnis für die Aufgabenstellung beeinträchtigt haben könnten. Um diese Limitation einzugrenzen, verwendeten wir als Ausschlusskriterium eine MMSE-Punktzahl von < 24 Punkten.

Die Ergebnisse der Vorgängerstudie von Stamelou et al. in Hinblick auf die Hypodipsie konnten zum Teil reproduziert werden (Stamelou et al. 2011). Es zeigte sich ein geringeres

Durstgefühl in der PSP-Kohorte im Vergleich mit der IPS-Kohorte bei null und fünf Minuten sowie im Vergleich mit den Kontrollprobanden bei fünf Minuten. Stamelou et al. stellten ein reduziertes Durstgefühl in der PSP-Kohorte im Vergleich mit der IPS-Kohorte ab Minute zehn fest. Zudem war die Zeit bis zum maximalen Durst in PSP- und IPS-Kohorte gemeinsam signifikant länger im Vergleich mit den Kontrollprobanden, unterschied sich jedoch nicht zwischen PSP- und IPS-Kohorte, wie es in der Vorgängerstudie zumindest tendenziell dargestellt werden konnte. Der maximale Durst war darüber hinaus signifikant geringer in der PSP-Kohorte im Vergleich mit den Kontrollprobanden. Hier zeigte sich im Vergleich mit der Vorgängerstudie erneut kein Unterschied zwischen PSP- und IPS-Kohorte. Die Latenz bis zum ersten Durstgefühl war bei Stamelou et al. in der PSP-Kohorte signifikant länger, was wir jedoch nicht reproduzieren konnten. Das Volumen des getrunkenen Wassers unterschied sich signifikant zwischen den Gruppen. Die PSP-Kohorte trank weniger im Vergleich mit der IPS-Kohorte, wie auch bei Stamelou et al., sowie den Kontrollprobanden. Ebenfalls wie bei Stamelou et al. zeigten sich auch in dieser Studie keine signifikanten Unterschiede der Serumosmolalität und des ADH vor der Infusion.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass PSP-Probanden ein geringeres Durstempfinden aufwiesen als IPS-Probanden und Kontrollprobanden. Mögliche Ursachen hierfür ließen sich in der vorgestellten Studie leider nicht aufdecken. Der Fokus zukünftiger Studien in Hinblick auf die Differentialdiagnose der PSP sollte parallel zu weiterer Erforschung der Hypodipsie auf den zum jetzigen Zeitpunkt als aussichtsreichsten erachteten Biomarkern, wie z.B. der cMRT, dem Tau-PET und den Neurofilamentleichtketten in Serum und Liquor, liegen (Respondek et al. 2018).

8 Literaturverzeichnis

- Albers, D. S., S. J. Augood, L. C. Park, S. E. Browne, D. M. Martin, J. Adamson, M. Hutton, D. G. Standaert, J. P. Vonsattel, G. E. Gibson und M. F. Beal (2000). „Frontal lobe dysfunction in progressive supranuclear palsy: evidence for oxidative stress and mitochondrial impairment.” J Neurochem **74**(2): 878-881.
- Arena, J. E., S. D. Weigand, J. L. Whitwell, A. Hassan, S. D. Eggers, G. U. Höglinger, I. Litvan und K. A. Josephs (2016). „Progressive supranuclear palsy: progression and survival.” J Neurol **263**(2): 380-389.
- Behrends, J. B., Josef; Deutzmann, Rainer (2012). „Physiologie.“ Stuttgart, Thieme.
- Biomarkers Definitions Working Group (2001). „Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework.” Clin Pharmacol Ther **69**(3): 89-95.
- Boxer, A. L., J.-T. Yu, L. I. Golbe, I. Litvan, A. E. Lang und G. U. Höglinger (2017). „New diagnostics and therapeutics for progressive supranuclear palsy.” The Lancet. Neurology **16**(7): 552-563.
- Bruch, J., H. Xu, T. W. Rösler, A. De Andrade, P. H. Kuhn, S. F. Lichtenthaler, T. Arzberger, K. F. Winklhofer, U. Müller und G. U. Höglinger (2017). „PERK activation mitigates tau pathology in vitro and in vivo.” EMBO Mol Med **9**(3): 371-384.
- Caparros-Lefebvre, D. und A. Elbaz (1999). „Possible relation of atypical parkinsonism in the French West Indies with consumption of tropical plants: a case-control study. Caribbean Parkinsonism Study Group.“ Lancet **354**(9175): 281-286.
- Caparros-Lefebvre, D., L. I. Golbe, V. Deramecourt, C. A. Maurage, V. Huin, V. Buee-Scherrer, H. Obriot, B. Sablonniere, F. Caparros, L. Buee und A. J. Lees (2015). „A geographical cluster of progressive supranuclear palsy in northern France.” Neurology **85**(15): 1293-1300.
- Caparros-Lefebvre, D., N. Sergeant, A. Lees, A. Camuzat, S. Daniel, A. Lannuzel, A. Brice, E. Tolosa, A. Delacourte und C. Duyckaerts (2002). „Guadeloupean parkinsonism: a cluster of progressive supranuclear palsy-like tauopathy.” Brain **125**(Pt 4): 801-811.
- Coyle-Gilchrist, I. T. S., K. M. Dick, K. Patterson, P. Vázquez Rodríguez, E. Wehmann, A. Wilcox, C. J. Lansdall, K. E. Dawson, J. Wiggins, S. Mead, C. Brayne und J. B. Rowe (2016). „Prevalence, characteristics, and survival of frontotemporal lobar degeneration syndromes.” Neurology **86**(18): 1736-1743.
- Dani, M., D. J. Brooks und P. Edison (2016). „Tau imaging in neurodegenerative diseases.” Eur J Nucl Med Mol Imaging **43**(6): 1139-1150.
- Denton, D., R. Shade, F. Zamarippa, G. Egan, J. Blair-West, M. McKinley und P. Fox (1999a). „Correlation of regional cerebral blood flow and change of plasma sodium concentration during genesis and satiation of thirst.” Proc Natl Acad Sci U S A **96**(5): 2532-2537.
- Denton, D., R. Shade, F. Zamarippa, G. Egan, J. Blair-West, M. McKinley, J. Lancaster und P. Fox (1999b). „Neuroimaging of genesis and satiation of thirst and an interoceptor-driven theory of origins of primary consciousness.” Proc Natl Acad Sci U S A **96**(9): 5304-5309.
- Dickson, D. W. (1999). „Neuropathologic differentiation of progressive supranuclear palsy and corticobasal degeneration.” J Neurol **246 Suppl 2**: Ii6-15.
- Dickson, D. W., Z. Ahmed, A. A. Algom, Y. Tsuboi und K. A. Josephs (2010). „Neuropathology of variants of progressive supranuclear palsy.” Curr Opin Neurol **23**(4): 394-400.
- Egan, G., T. Silk, F. Zamarippa, J. Williams, P. Federico, R. Cunnington, L. Carabott, J. Blair-West, R. Shade, M. McKinley, M. Farrell, J. Lancaster, G. Jackson, P. Fox und D. Denton (2003). „Neural correlates of the emergence of consciousness of thirst.” Proc Natl Acad Sci U S A **100**(25): 15241-15246.

- Escobar-Khondiker, M., M. Hollerhage, M. P. Muriel, P. Champy, A. Bach, C. Depienne, G. Respondek, E. S. Yamada, A. Lannuzel, T. Yagi, E. C. Hirsch, W. H. Oertel, R. Jacob, P. P. Michel, M. Ruberg und G. U. Höglinger (2007). „Annonacin, a natural mitochondrial complex I inhibitor, causes tau pathology in cultured neurons.“ J Neurosci **27**(29): 7827-7837.
- Fahn, S. E., R (1987). „UPDRS Program Members. Unified Parkinson's Disease Rating Scale.“ Macmillan Healthcare Information: 153-304.
- Farrell, M. J., G. F. Egan, F. Zamarripa, R. Shade, J. Blair-West, P. Fox und D. A. Denton (2006). „Unique, common, and interacting cortical correlates of thirst and pain.“ Proc Natl Acad Sci U S A **103**(7): 2416-2421.
- Farrell, M. J., F. Zamarripa, R. Shade, P. A. Phillips, M. McKinley, P. T. Fox, J. Blair-West, D. A. Denton und G. F. Egan (2008). „Effect of aging on regional cerebral blood flow responses associated with osmotic thirst and its satiation by water drinking: a PET study.“ Proc Natl Acad Sci U S A **105**(1): 382-387.
- Folstein, M. F., S. E. Folstein und P. R. McHugh (1975). „„Mini-mental state“: A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician.“ Journal of Psychiatric Research **12**(3): 189-198.
- Gardner, R. C., A. L. Boxer, A. Trujillo, J. B. Mirsky, C. C. Guo, E. D. Gennatas, H. W. Heuer, E. Fine, J. Zhou, J. H. Kramer, B. L. Miller und W. W. Seeley (2013). „Intrinsic connectivity network disruption in progressive supranuclear palsy.“ Ann Neurol **73**(5): 603-616.
- Gibb, W. R. und A. J. Lees (1988). „The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease.“ J Neurol Neurosurg Psychiatry **51**(6): 745-752.
- Glasmacher, S. A., P. N. Leigh und R. A. Saha (2017). „Predictors of survival in progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy: a systematic review and meta-analysis.“ J Neurol Neurosurg Psychiatry.
- Golbe, L. I. (2001). „Progressive Supranuclear Palsy.“ Curr Treat Options Neurol **3**(6): 473-477.
- Golbe, L. I und P. A. Ohman-Strickland (2007). „A clinical rating scale for progressive supranuclear palsy.“ Brain **130**(6): 1552-1565.
- Golbe, L. I. (2014). „Progressive supranuclear palsy.“ Semin Neurol **34**(2): 151-159.
- Golbe, L. I. und C. E. Leyton (2018). „Life expectancy in Parkinson disease.“ Neurology **91**(22): 991.
- Golbe, L. I. und P. A. Ohman-Strickland (2007). „A clinical rating scale for progressive supranuclear palsy.“ Brain **130**(Pt 6): 1552-1565.
- Held, L., K. Rufibach und B. Seifert (2013). „Medizinische Statistik.“ Pearson.
- Hoehn, M. M. und M. D. Yahr (1967). „Parkinsonism: onset, progression, and mortality.“ Neurology **17**(5): 427-427.
- Höglinger, G. U., N. M. Melhem, D. W. Dickson, P. M. Sleiman, L. S. Wang, L. Klei, R. Rademakers, R. de Silva, I. Litvan, D. E. Riley, J. C. van Swieten, P. Heutink, Z. K. Wszolek, R. J. Uitti, J. Vandrovцова, H. I. Hurtig, R. G. Gross, W. Maetzler, S. Goldwurm, E. Tolosa, B. Borroni, P. Pastor, P. S. P. G. S. Group, L. B. Cantwell, M. R. Han, A. Dillman, M. P. van der Brug, J. R. Gibbs, M. R. Cookson, D. G. Hernandez, A. B. Singleton, M. J. Farrer, C. E. Yu, L. I. Golbe, T. Revesz, J. Hardy, A. J. Lees, B. Devlin, H. Hakonarson, U. Muller und G. D. Schellenberg (2011). „Identification of common variants influencing risk of the tauopathy progressive supranuclear palsy.“ Nat Genet **43**(7): 699-705.
- Höglinger, G. U., G. Respondek, M. Stamelou, C. Kurz, K. A. Josephs, A. E. Lang, B. Mollenhauer, U. Muller, C. Nilsson, J. L. Whitwell, T. Arzberger, E. Englund, E. Gelpi, A. Giese, D. J. Irwin, W. G. Meissner, A. Pantelyat, A. Rajput, J. C. van Swieten, C. Troakes, A. Antonini, K. P. Bhatia, Y. Bordelon, Y. Compta, J. C. Corvol, C. Colosimo, D. W. Dickson, R. Dodel, L. Ferguson, M. Grossman, J. Kassubek, F. Krismer, J. Levin, S. Lorenzl, H. R. Morris, P. Nestor, W. H. Oertel, W. Poewe, G. Rabinovici, J. B. Rowe, G. D. Schellenberg, K. Seppi, T. van Eimeren, G. K. Wenning, A. L. Boxer, L. I. Golbe und I. Litvan (2017). „Clinical diagnosis of progressive supranuclear palsy: The movement disorder society criteria.“ Mov Disord **32**(6): 853-864.

- Huppertz, H. J., L. Moller, M. Sudmeyer, R. Hilker, E. Hattingen, K. Egger, F. Amtage, G. Respondek, M. Stamelou, A. Schnitzler, E. H. Pinkhardt, W. H. Oertel, S. Knake, J. Kassubek und G. U. Höglinger (2016). „Differentiation of neurodegenerative parkinsonian syndromes by volumetric magnetic resonance imaging analysis and support vector machine classification.“ Mov Disord **31**(10): 1506-1517.
- Iglesias, J. E., K. Van Leemput, P. Bhatt, C. Casillas, S. Dutt, N. Schuff, D. Truran-Sacrey, A. Boxer und B. Fischl (2015). „Bayesian segmentation of brainstem structures in MRI.“ Neuroimage **113**: 184-195.
- Institut für Klinische Chemie und Pathobiochemie, Technische Universität München, Klinikum rechts der Isar (2011). „Leistungsverzeichnis des Instituts für Klinische Chemie und Pathobiochemie mit Blutdepot. Untersuchungsprogramm und Hinweise.“
- Iwasaki, Y., K. Mori, M. Ito, S. Tatsumi, M. Mimuro und M. Yoshida (2013). „An autopsied case of progressive supranuclear palsy presenting with cerebellar ataxia and severe cerebellar involvement.“ Neuropathology **33**(5): 561-567.
- Josephs, K. A. und J. R. Duffy (2008). „Apraxia of speech and nonfluent aphasia: a new clinical marker for corticobasal degeneration and progressive supranuclear palsy.“ Curr Opin Neurol **21**(6): 688-692.
- Josephs, K. A., O. Katsuse, D. A. Beccano-Kelly, W. L. Lin, R. J. Uitti, Y. Fujino, B. F. Boeve, M. L. Hutton, M. C. Baker und D. W. Dickson (2006). „Atypical progressive supranuclear palsy with corticospinal tract degeneration.“ J Neuropathol Exp Neurol **65**(4): 396-405.
- Kenney, W. L. und P. Chiu (2001). „Influence of age on thirst and fluid intake.“ Med Sci Sports Exerc **33**(9): 1524-1532.
- Kimber, J., C. J. Mathias, A. J. Lees, K. Bleasdale-Barr, H. S. Chang, A. Churchyard und L. Watson (2000). „Physiological, pharmacological and neurohormonal assessment of autonomic function in progressive supranuclear palsy.“ Brain **123** (Pt 7): 1422-1430.
- Knake, S., M. Belke, K. Menzler, U. Pilatus, K. M. Eggert, W. H. Oertel, M. Stamelou und G. U. Höglinger (2010). „In vivo demonstration of microstructural brain pathology in progressive supranuclear palsy: a DTI study using TBSS.“ Mov Disord **25**(9): 1232-1238.
- Kofler, M., J. Muller, L. Reggiani und G. K. Wenning (2000). „Somatosensory evoked potentials in progressive supranuclear palsy.“ J Neurol Sci **179**(S 1-2): 85-91.
- Kovacs, G. G. (2015). „Invited review: Neuropathology of tauopathies: principles and practice.“ Neuropathol Appl Neurobiol **41**(1): 3-23.
- Labor Limbach Heidelberg (2015). „Leistungsverzeichnis.“ Abgerufen 04/02/2015, von <http://www.labor-limbach.de/Leistungsverzeichnis>.
- Lauterbur, P. (1973). „Image formation by induced local interactions - Examples employing nuclear magnetic-resonance.“ Nature **242**: 190-192.
- Levin, J., A. Kurz, T. Arzberger, A. Giese und G. U. Höglinger (2016). „Differenzialdiagnose und Therapie der atypischen Parkinson-Syndrome.“ Dtsch Arztebl International **113**(5): 61-69.
- Litvan, I., Y. Agid, D. Calne, G. Campbell, B. Dubois, R. C. Duvoisin, C. G. Goetz, L. I. Golbe, J. Grafman, J. H. Growdon, M. Hallett, J. Jankovic, N. P. Quinn, E. Tolosa und D. S. Zee (1996a). „Clinical research criteria for the diagnosis of progressive supranuclear palsy (Steele-Richardson-Olszewski syndrome): report of the NINDS-SPSP international workshop.“ Neurology **47**(1): 1-9.
- Litvan, I., Y. Agid, J. Jankovic, C. Goetz, J. P. Brandel, E. C. Lai, G. Wenning, L. D'Olhaberriague, M. Verny, K. R. Chaudhuri, A. McKee, K. Jellinger, J. J. Bartko, C. A. Mangone und R. K. Pearce (1996b). „Accuracy of clinical criteria for the diagnosis of progressive supranuclear palsy (Steele-Richardson-Olszewski syndrome).“ Neurology **46**(4): 922-930.

- Litvan, I., P. S. J. Lees, C. R. Cunningham, S. N. Rai, A. C. Cambon, D. G. Standaert, C. Marras, J. Juncos, D. Riley, S. Reich, D. Hall, B. Kluger, Y. Bordelon, D. R. Shprecher für ENGENE-PSP (2016). „Environmental and occupational risk factors for progressive supranuclear palsy: Case-control study.“ Movement Disorders **31**(5): 644-652.
- Litvan, I., C. A. Mangone, A. McKee, M. Verny, A. Parsa, K. Jellinger, L. D'Olhaberriague, K. R. Chaudhuri und R. K. Pearce (1996c). „Natural history of progressive supranuclear palsy (Steele-Richardson-Olszewski syndrome) and clinical predictors of survival: a clinicopathological study.“ J Neurol Neurosurg Psychiatry **60**(6): 615-620.
- Logothetis, N. K. (2008). „What we can do and what we cannot do with fMRI.“ Nature **453**(7197): 869-878.
- Mansfield P, G. P. (1973). „NMR diffraction in solids.“ J Physics C Solid State **6**: L422-L426.
- Massey, L. A., C. Micallef, D. C. Paviour, S. S. O'Sullivan, H. Ling, D. R. Williams, C. Kallis, J. L. Holton, T. Revesz, D. J. Burn, T. Yousry, A. J. Lees, N. C. Fox und H. R. Jager (2012). „Conventional magnetic resonance imaging in confirmed progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy.“ Mov Disord **27**(14): 1754-1762.
- Masuhr, K. F. N., Marianne (2007). „Duale Reihe Neurologie.“ Stuttgart, Thieme **6**: 228.
- McKinley, M. J. und A. K. Johnson (2004). „The physiological regulation of thirst and fluid intake.“ News Physiol Sci **19**: 1-6.
- McKinley, M. J., R. M. McAllen, P. Davern, M. E. Giles, J. Penschow, N. Sunn, A. Uschakov und B. J. Oldfield (2003). „The sensory circumventricular organs of the mammalian brain.“ Adv Anat Embryol Cell Biol **172**: III-XII, 1-122, back cover.
- McKinley, M. J. J., A. K. (2004). „The physiological regulation of thirst and fluid intake.“ News Physiol Sci **19**:1-6.
- Morelli, M., G. Arabia, D. Messina, B. Vescio, M. Salsone, C. Chiriaco, P. Perrotta, F. Rocca, G. L. Cascini, G. Barbagallo, S. Nigro und A. Quattrone (2014). „Effect of aging on magnetic resonance measures differentiating progressive supranuclear palsy from Parkinson's disease.“ Mov Disord **29**(4): 488-495.
- Morelli, M., G. Arabia, F. Novellino, M. Salsone, L. Giofre, F. Condino, D. Messina und A. Quattrone (2011a). „MRI measurements predict PSP in unclassifiable parkinsonisms: a cohort study.“ Neurology **77**(11): 1042-1047.
- Morelli, M., G. Arabia, M. Salsone, F. Novellino, L. Giofre, R. Paletta, D. Messina, G. Nicoletti, F. Condino, O. Gallo, P. Lanza und A. Quattrone (2011b). „Accuracy of magnetic resonance parkinsonism index for differentiation of progressive supranuclear palsy from probable or possible Parkinson disease.“ Mov Disord **26**(3): 527-533.
- Nobel Media (2015). „The Official Web Site of the Nobel Prize.“ Abgerufen 03/20/2015, von <http://www.nobelprize.org/>.
- Novak, P., E. Kontseikova, N. Zilka und M. Novak (2018). „Ten Years of Tau-Targeted Immunotherapy: The Path Walked and the Roads Ahead.“ Front Neurosci **12**(798).
- The Criteria Committee of the New York Heart Association (1994). „Nomenclature and criteria for diagnosis of diseases of the heart and great vessels.“ Little, Brown & Co **9**: 253-256.
- Ondo, W., D. Warrior, A. Overby, J. Calmes, N. Hendersen, S. Olson und J. Jankovic (2000). „Computerized posturography analysis of progressive supranuclear palsy: a case-control comparison with Parkinson's disease and healthy controls.“ Arch Neurol **57**(10): 1464-1469.
- Osaki, Y., Y. Ben-Shlomo, A. J. Lees, S. E. Daniel, C. Colosimo, G. Wenning und N. Quinn (2004). „Accuracy of clinical diagnosis of progressive supranuclear palsy.“ Mov Disord **19**(2): 181-189.

- Panza, F., V. Solfrizzi, D. Seripa, B. P. Imbimbo, M. Lozupone, A. Santamato, R. Tortelli, I. Galizia, C. Prete, A. Daniele, A. Pilotto, A. Greco und G. Logroscino (2016). „Tau-based therapeutics for Alzheimer's disease: active and passive immunotherapy.“ Immunotherapy **8**(9): 1119-1134.
- Pape, H.-C. K., Rainer; Silbernagl, Stefan et al. (2009). „Physiologie.“ Stuttgart, Thieme.
- Pastor, P., M. Ezquerra, J. C. Perez, S. Chakraverty, J. Norton, B. A. Racette, D. McKeel, J. S. Perlmutter, E. Tolosa und A. M. Goate (2004). „Novel haplotypes in 17q21 are associated with progressive supranuclear palsy.“ Ann Neurol **56**(2): 249-258.
- Pinkhardt, E. H. und J. Kassubek (2011). „Ocular motor abnormalities in Parkinsonian syndromes.“ Parkinsonism Relat Disord **17**(4): 223-230.
- Postuma, R. B., D. Berg, M. Stern, W. Poewe, C. W. Olanow, W. Oertel, J. Obeso, K. Marek, I. Litvan, A. E. Lang, G. Halliday, C. G. Goetz, T. Gasser, B. Dubois, P. Chan, B. R. Bloem, C. H. Adler und G. Deuschl (2015). „MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease.“ Mov Disord **30**(12): 1591-1601.
- Quattrone, A., G. Nicoletti, D. Messina, F. Fera, F. Condino, P. Pugliese, P. Lanza, P. Barone, L. Morgante, M. Zappia, U. Aguglia und O. Gallo (2008). „MR imaging index for differentiation of progressive supranuclear palsy from Parkinson disease and the Parkinson variant of multiple system atrophy.“ Radiology **246**(1): 214-221.
- Rassow, J. H., Karin; Netzker, Roland; Deutzmann, Rainer (2006). „Biochemie.“ Stuttgart, Thieme.
- Respondek, G. (2017). „Progressive Supranukleäre Blickparese. Neue Diagnosekriterien für die klinische Praxis.“ DNP Der Neurologe & Psychiater.
- Respondek, G. und G. U. Höglinger (2016). „The phenotypic spectrum of progressive supranuclear palsy.“ Parkinsonism Relat Disord **22 Suppl 1**: S34-36.
- Respondek, G., C. Kurz, T. Arzberger, Y. Compta, E. Englund, L. W. Ferguson, E. Gelpi, A. Giese, D. J. Irwin, W. G. Meissner, C. Nilsson, A. Pantelyat, A. Rajput, J. C. van Swieten, C. Troakes, K. A. Josephs, A. E. Lang, B. Mollenhauer, U. Müller, J. L. Whitwell, A. Antonini, K. P. Bhatia, Y. Bordelon, J.-C. Corvol, C. Colosimo, R. Dodel, M. Grossman, J. Kassubek, F. Krismer, J. Levin, S. Lorenzl, H. Morris, P. Nestor, W. H. Oertel, G. D. Rabinovici, J. B. Rowe, T. van Eimeren, G. K. Wenning, A. Boxer, L. I. Golbe, I. Litvan, M. Stamelou, G. U. Höglinger und P. S. P. S. G. Movement Disorder Society-Endorsed (2017). „Which ante mortem clinical features predict progressive supranuclear palsy pathology?“ Mov Disord **32**(7): 995-1005.
- Respondek, G., J. Levin und G. U. Höglinger (2018). „Progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy: clinicopathological concepts and therapeutic challenges.“ Curr Opin Neurol **31**(4): 448-454.
- Respondek, G., S. Roeber, H. Kretzschmar, C. Troakes, S. Al-Sarraj, E. Gelpi, C. Gaig, W. Z. Chiu, J. C. van Swieten, W. H. Oertel und G. U. Höglinger (2013). „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 **28**(4): 504-509.
- Respondek, G., M. Stamelou, C. Kurz, L. W. Ferguson, A. Rajput, W. Z. Chiu, J. C. van Swieten, C. Troakes, S. Al Sarraj, E. Gelpi, C. Gaig, E. Tolosa, W. H. Oertel, A. Giese, S. Roeber, T. Arzberger, S. Wagenpfeil, G. U. Höglinger und P. S. P. S. G. Movement Disorder Society-endorsed (2014). „The phenotypic spectrum of progressive supranuclear palsy: a retrospective multicenter study of 100 definite cases.“ Mov Disord **29**(14): 1758-1766.
- Rivaud-Pechoux, S., M. Vidailhet, G. Gallouedec, I. Litvan, B. Gaymard und C. Pierrot-Deseilligny (2000). „Longitudinal ocular motor study in corticobasal degeneration and progressive supranuclear palsy.“ Neurology **54**(5): 1029-1032.
- Rösler, T. W., A. Tayanian Marvian, M. Brendel, N.-P. Nykänen, M. Höllerhage, S. C. Schwarz, F. Hopfner, T. Koeglsperger, G. Respondek, K. Schweyer, J. Levin, V. L. Villemagne, H. Barthel, O. Sabri, U. Müller, W. G. Meissner, G. G. Kovacs und G. U. Höglinger (2019). „Four-repeat tauopathies.“ Progress in Neurobiology **180**: 101644.

- Scelzo, E., A. M. Lozano, C. Hamani, Y. Y. Poon, A. Aldakheel, C. Zadikoff, A. E. Lang und E. Moro (2017). „Pedunculopontine nucleus stimulation in progressive supranuclear palsy: a randomised trial.“ J Neuro Neurosurg Psychiatry **88**(7): 613-616.
- Scherfler, C., G. Göbel, C. Müller, M. Nocker, G. K. Wenning, M. Schocke, W. Poewe und K. Seppi (2016). „Diagnostic potential of automated subcortical volume segmentation in atypical parkinsonism.“ Neurology **86**(13): 1242-1249.
- Schneider, F. F. und G. R. Fink (2013). „Funktionelle MRT in Psychiatrie und Neurologie.“ Berlin, Heidelberg, Springer.
- Shimizu, K., T. Kurosawa, R. Ishikawa und T. Sanjo (2012). „Vasopressin secretion by hypertonic saline infusion during hemodialysis: effect of cardiopulmonary recirculation.“ Nephrol Dial Transplant **27**(2): 796-803.
- Siemens (2008). „MR-Glossar.“, Siemens AG.
- Stamelou, M., H. Christ, A. Reuss, W. Oertel und G. Höglinger (2011). „Hypodipsia discriminates progressive supranuclear palsy from other parkinsonian syndromes.“ Mov Disord **26**(5): 901-905.
- Stamelou, M., N. P. Quinn und K. P. Bhatia (2013). „"Atypical" atypical parkinsonism: new genetic conditions presenting with features of progressive supranuclear palsy, corticobasal degeneration, or multiple system atrophy-a diagnostic guide.“ Mov Disord **28**(9): 1184-1199.
- Stamelou, M., A. Reuss, U. Pilatus, J. Magerkurth, P. Niklowitz, K. M. Eggert, A. Krisp, T. Menke, C. Schade-Brittinger, W. H. Oertel und G. U. Höglinger (2008). „Short-term effects of coenzyme Q10 in progressive supranuclear palsy: a randomized, placebo-controlled trial.“ Mov Disord **23**(7): 942-949.
- Strimbu, K. und J. A. Tavel (2010). „What are biomarkers?“ Curr Opin HIV AIDS **5**(6): 463-466.
- Teune, L. K., A. L. Bartels, B. M. de Jong, A. T. Willemsen, S. A. Eshuis, J. J. de Vries, J. C. van Oostrom und K. L. Leenders (2010). „Typical cerebral metabolic patterns in neurodegenerative brain diseases.“ Mov Disord **25**(14): 2395-2404.
- Valls-Sole, J. (2000). „Neurophysiological characterization of parkinsonian syndromes.“ Neurophysiol Clin **30**(6): 352-367.
- Wang, L., Y. Kuroiwa, T. Kamitani, M. Li, T. Takahashi, Y. Suzuki, M. Shimamura und O. Hasegawa (2000). „Visual event-related potentials in progressive supranuclear palsy, corticobasal degeneration, striatonigral degeneration, and Parkinson's disease.“ J Neurol **247**(5): 356-363.
- Weiß, C. (2010). „Basiswissen Medizinische Statistik.“ Berlin, Heidelberg, Springer.
- Whitwell, J. L., G. U. Höglinger, A. Antonini, Y. Bordelon, A. L. Boxer, C. Colosimo, T. van Eimeren, L. I. Golbe, J. Kassubek, C. Kurz, I. Litvan, A. Pantelyat, G. Rabinovici, G. Respondek, A. Rominger, J. B. Rowe, M. Stamelou und K. A. Josephs (2017). „Radiological biomarkers for diagnosis in PSP: Where are we and where do we need to be?“ Mov Disord **32**(7): 955-971.
- Williams, D. R., R. de Silva, D. C. Paviour, A. Pittman, H. C. Watt, L. Kilford, J. L. Holton, T. Revesz und A. J. Lees (2005). „Characteristics of two distinct clinical phenotypes in pathologically proven progressive supranuclear palsy: Richardson's syndrome and PSP-parkinsonism.“ Brain **128**(Pt 6): 1247-1258.
- Williams, D. R., J. L. Holton, K. Strand, T. Revesz und A. J. Lees (2007). „Pure akinesia with gait freezing: a third clinical phenotype of progressive supranuclear palsy.“ Mov Disord **22**(15): 2235-2241.
- Yamada, E. S., G. Respondek, S. Mussner, A. de Andrade, M. Hollerhage, C. Depienne, A. Rastetter, A. Tarze, B. Friguet, M. Salama, P. Champy, W. H. Oertel und G. U. Höglinger (2014). „Annonacin, a natural lipophilic mitochondrial complex I inhibitor, increases phosphorylation of tau in the brain of FTDP-17 transgenic mice.“ Exp Neurol **253**: 113-125.

Yoshida, M. (2006). „Cellular tau pathology and immunohistochemical study of tau isoforms in sporadic tauopathies.“ Neuropathology **26**(5): 457-470.

Zhang, Y., R. Walter, P. Ng, P. N. Luong, S. Dutt, H. Heuer, J. C. Rojas-Rodriguez, R. Tsai, I. Litvan, B. C. Dickerson, M. C. Tartaglia, G. Rabinovici, B. L. Miller, H. J. Rosen, N. Schuff und A. L. Boxer (2016). „Progression of Microstructural Degeneration in Progressive Supranuclear Palsy and Corticobasal Syndrome: A Longitudinal Diffusion Tensor Imaging Study.“ PLoS One **11**(6).

9 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1. Tau-Aggregate.....	9
Abbildung 2. Vertikale Blickparese	10
Abbildung 3. Morphologische Charakteristika des PSP-RS in der MRT	16
Abbildung 4. Mittelhirnatrophie bei PSP im Vergleich mit IPS	16
Abbildung 5. Durstkreislauf.....	21
Abbildung 6. Aufbau eines Kernspintomographen.....	23
Abbildung 7. Funktionsweise des BOLD-Effekts.....	26
Abbildung 8. Zeitlicher Ablauf der Untersuchung.....	30
Abbildung 9. Aktivierung in der fMRT während Aktivierungsparadigmata KP-Kohorte	47
Abbildung 10. Aktivierung in der fMRT während Aktivierungsparadigmata KP- > PSP- Kohorte	48
Abbildung 11. Aktivierung in der fMRT während Aktivierungsparadigmata KP- > IPS- Kohorte	48

10 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1. Symptome des PSP-RS	11
Tabelle 2. Symptomvergleich PSP-RS und IPS.....	12
Tabelle 3. Labormethoden und Normwerte	34
Tabelle 4. Signifikanztests	36
Tabelle 5. Studienpopulation.....	37
Tabelle 6. Klinische Tests	38
Tabelle 7. Durst auf VAS und Zeit bis erster bzw. maximaler Durst	39
Tabelle 8. Wassertrinkvolumen nach der Infusion.....	42
Tabelle 9. ADH-Konzentration im Serum vor und nach der Infusion sowie Differenz	43
Tabelle 10. Osmolalität im Serum vor und nach der Infusion sowie Differenz.....	45

11 Anhang

11.1 Dokumentationsbogen

Dokumentationsbogen

Datum: _____ Uhrzeit: _____ Untersucher: _____ Probandenpseudonym: _____

	8	7	6	5	4	3	2	1	0	0	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60	80	95	
Durstempfinden (Selbstbeurteilung auf visueller Analogskala)																									
Zeit (min)	0	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60	80	95										
Infusion	prä	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	post	post	post	post	post
Messung von Blutdruck, Puls, Sauerstoffsättigung	x		x		x		x		x		x		x		x		x		x		x		x		x
Blutentnahme	x																								x
cMRT	x																								x

12 Danksagung

Mein größter Dank gebührt meiner Betreuerin, Dr. Gesine Respondek, die mir jederzeit mit Rat und Tat zur Seite stand und sowohl die klinischen Arbeiten als auch das Verfassen der Dissertation unterstützend begleitet hat. Ebenso danke ich meinem Doktorvater, Prof. Günter Höglinger, für die Chance, mich an diesem Projekt beteiligen zu dürfen. Des Weiteren danke ich Dr. Isabelle Riederer und Prof. Kathrin Koch für die Auswertung von neuroradiologischer Seite, Dr. Christine Preibisch für die Koordination der MRT-Termine und Prof. Zimmer für die Bereitstellung des MRT. Für die Unterstützung von Seiten der Neuropsychologie möchte ich Dr. Tim Reeß und Dr. Oana Georgiana Rus danken. Den beteiligten MTRA-Assistentinnen und -Assistenten Peggy Fuchs, Monika Heger, Josette Höhn und Daniel Fröbel danke ich für ihre Mitarbeit an unserer Studie. Allen Ärztinnen und Ärzten, die uns freundlicherweise Probanden vermittelt haben, möchte ich für diese freiwillige Arbeit herzlich danken, im Besonderen gilt dies Dr. Madeleine Schuberth und Dr. Johannes Schwarz.

Nicht zuletzt gebührt all den Probanden und Begleitpersonen mein großer Dank und Respekt für die freiwillige und unentgeltliche Teilnahme an unserer Studie.