



UNIVERSITÄT ZU LÜBECK

Aus der Klinik für Neurologie der Universität zu Lübeck

Direktor: Herr Prof. Dr. med. Jens Minnerup

**Spektroskopische Untersuchung des zerebralen Energiestoffwechsels bei
idiopathischer und monogener Parkinsonerkrankung**

Inauguraldissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Universität zu Lübeck
- Aus der Sektion Medizin -

vorgelegt von
Sofia Kourou
aus Ioannina, Griechenland

Lübeck 2024

1. Berichterstatter*in:

Prof. Dr. med. Norbert Brüggemann

Ko-Betreuer*in:

Dr. med. Jannik Prasuhn

2. Berichterstatter*in:

PD Dr. med. Moritz Meusel

Tag der mündlichen Prüfung:

08.10.2024

Zum Druck genehmigt:

Lübeck, den 10.10.2024

- Promotionskommission der Sektion Medizin -

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	<i>Die Parkinsonerkrankung</i>	1
1.1.1	Definition und Klassifikation	1
1.1.2	Multifaktorielle Ätiologie der Parkinsonerkrankung: genetische Ursachen als molekularbiologisch-definiertes Krankheitsmodell	1
1.1.2.1	Mitochondriale Dysfunktion in der Parkinsonerkrankung	2
1.1.2.2	Monogene Parkinsonerkrankung	3
1.1.2.2.1	Mitochondriale Dysfunktion als Folge biallelischer Mutationen im <i>Parkin</i> - oder <i>PINK1</i> -Gen	3
1.2	<i>Die ³¹Phosphor-Magnetresonanztomographie- ein technisches Verfahren zur Darstellung zerebraler Energieverhältnisse</i>	5
1.2.1	³¹ Phosphor-Magnetresonanztomographie	6
1.2.1.1	Metabolite der ³¹ Phosphor-Magnetresonanztomographie	8
1.3	<i>Ziele der wissenschaftlichen Arbeit</i>	10
2	Material und Methoden	12
2.1	<i>Studienteilnehmer:innen</i>	12
2.1.1	Rekrutierung und klinische Charakterisierung	12
2.1.2	Einschluss- und Ausschlusskriterien der Studie	14
2.2	<i>Ethikvotum</i>	15
2.3	<i>Studiendesign</i>	15
2.4	<i>Studienablauf und konsekutive Datenerhebung</i>	15
2.4.1	Ablauf der Studie	15
2.4.2	Eingesetzte Fragebögen und Untersuchungsmethoden	16
2.4.2.1	<i>Movement Disorder Society Unified Parkinson's Disease Rating Scale</i>	16
2.4.2.1.1	<i>Movement Disorder Society Unified Parkinson's Disease Rating Scale (Teil I-IV)</i>	17
2.4.2.1.2	Hoehn und Yahr-Skala	18
2.4.2.2	Levodopaäquivalenzdosis	18
2.4.3	Studienrelevante bildgebende Verfahren	19
2.4.3.1	T1-Bildgebung- Einstellungen nach Studienprotokoll	19
2.4.3.2	Protokolleinstellung ³¹ Phosphor-Magnetresonanztomographie-Bildgebung	19
2.4.4	Analyse der neuroradiologischen Bildgebung	21
2.4.4.1	Analyse der zerebralen Volumina	21
2.4.4.2	Analyse der ³¹ Phosphor-Magnetresonanztomographie-Bilder	22

2.5	Statistik.....	22
3	Ergebnisse	24
3.1	<i>Klinisch-demographische Daten der Studienteilnehmer:innen.....</i>	24
3.2	<i>Bioenergetische Unterschiede in den hochenergetischen Phosphatverbindungen der Basalganglien</i>	25
3.3	<i>Gruppenspezifische Analyse der hochenergetischen Phosphatverbindungen im Frontalhirn</i>	26
3.4	<i>Verhältnis der hochenergetischen Phosphatverbindungen in den einzelnen Hemisphären.....</i>	26
3.4.1	<i>Hemisphärischer Vergleich der hochenergetischen Phosphatverbindungen in den Basalganglien</i>	26
3.4.2	<i>Hemisphärischer Vergleich der hochenergetischen Phosphatverbindungen im Frontalhirn....</i>	28
3.5	<i>Zusammenhang zwischen krankheitsspezifischen Befunden und zerebraler Bioenergetik.....</i>	29
3.5.1	<i>Patient:innen mit idiopathischer Parkinsonerkrankung.....</i>	29
3.5.2	<i>Patient:innen mit monogener Parkinsonerkrankung und gesunde Kontrollproband:innen.....</i>	30
4	Diskussion	32
4.1	<i>Mitochondriale Dysfunktionen führen zu zerebralen energetischen Defiziten bei Patient:innen mit Parkinsonerkrankung.....</i>	33
4.2	<i>Asymmetrie des Energiemetabolismus: höhere hochenergetische Phosphatverbindungen in der linksseitigen Hemisphäre der untersuchten Gruppen</i>	37
4.3	<i>Hochenergetische Phosphatverbindungen in den Basalganglien und der Zusammenhang mit klinisch-demographischen Daten.....</i>	38
4.4	<i>Bioenergetik im Frontalhirn: Vergleich der Patient:innen mit Parkinsonerkrankung und der gesunden Kontrollproband:innen</i>	39
4.5	<i>Das Potenzial der ³¹Phosphor-Magnetresonanztomographie-Bildgebung in der weiteren Erforschung der Ursachen und individualisierten Therapiemöglichkeiten bei Patient:innen mit Parkinsonerkrankung.....</i>	40
4.6	<i>Die Stärken unserer Studie und der ³¹Phosphor-Magnetresonanztomographie.....</i>	41
4.7	<i>Limitationen dieser Studie und mögliche Perspektiven für zukünftige Studienvorhaben.....</i>	43
4.8	<i>Schlussfolgerung.....</i>	44
5	Zusammenfassung.....	46
6	Literaturverzeichnis.....	48

7	Anhänge.....	57
7.1	<i>Ethikvotum</i>	57
7.1.1	MitoPD.....	57
7.1.2	MetaMD	58
7.2	<i>Movement Disorder Society Unified Parkinson´s Disease Rating Scale Teil III</i>	59
7.3	<i>Fragebogen Magnetresonanztomographie-Untersuchung.....</i>	69
8	Danksagung.....	71
9	Lebenslauf.....	72

Abbildungsverzeichnis

<i>Abb. 1: ³¹Phosphor-Magnetresonanzspektroskopie-Spektrum.</i>	9
<i>Abb. 2: Schematische Darstellung der Gruppeneinteilung.</i>	12
<i>Abb. 3: Studienspezifische Einstellung der ³¹Phosphor-Magnetresonanzspektroskopie.</i>	21
<i>Abb. 4: Gruppenunterschiede in den hochenergetischen Phosphatverbindungen im Bereich der Basalganglien.</i>	25
<i>Abb. 5: Seitendifferenzen der hochenergetischen Phosphatverbindungen in den Basalganglien der untersuchten Gruppen.</i>	27
<i>Abb. 6: Korrelations-Heatmap krankheitsspezifischer Befunde und der hochenergetischen Phosphatverbindungen der Patient:innen mit idiopathischer Parkinsonerkrankung.</i>	29
<i>Abb. 7: Zusammenhang Alter und hochenergetische Phosphatverbindungen.</i>	31

Tabellenverzeichnis

<i>Tab. 1: Einschluss- und Ausschlusskriterien.</i>	<i>14</i>
<i>Tab. 2: Tabellarische Darstellung klinisch-demographischer Daten.</i>	<i>24</i>
<i>Tab. 3: Vergleich der hochenergetischen Phosphatverbindungen beider Hemisphären im Frontalhirn..</i>	<i>28</i>

Abkürzungsverzeichnis

^1H	$^1\text{Proton}$
$^1\text{H-MRSI}$	$^1\text{Protonen-Magnetresonanzspektroskopie}$
^{31}P	$^{31}\text{Phosphor}$
$^{31}\text{P-MRSI}$	$^{31}\text{Phosphor-Magnetresonanzspektroskopie}$
Abb.	Abbildung
ADP	Adenosindiphosphat
AMARES	<i>advanced method for accurate, robust, and efficient spectral fitting</i>
<i>arb.units</i>	dimensions- und einheitlose Einheiten, arbitrary units
ATP	Adenosintriphosphat
CSI	<i>chemical shift imaging</i>
CSI-FID	<i>chemical shift imaging-free induction decay</i>
FID	<i>free induction decay</i>
GCP	<i>good clinical practice</i>
GRAPPA	<i>Generalized Autocalibrating Partially Parallel Acquisitions</i>
HCS	<i>healthy controls, gesunde</i> Kontrollproband:innen
HEP	hochenergetische Phosphatverbindungen
Hertz	Hz
iP	anorganisches Phosphat
IPD	idiopathische Parkinsonerkrankung
kDA	Kilodalton
LEDD	Levodopaäquivalenzdosis
m	männlich
MDS	<i>Movement Disorder Society</i>
MDS-UPDRS	<i>Movement Disorder Society Unified Parkinson's Disease Rating Scale</i>

MDS-UPDRS-III	<i>Movement Disorder Society Unified Parkinson's Disease Rating Scale</i> Teil III
MPRAGE	<i>Magnetization Prepared-Rapid Gradient Echo</i>
MPTP	1-Methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin
MRSI	Magnetresonanzspektroskopie
MRT	Magnetresonanztomographie
mt-DNA	mitochondriale Desoxyribonukleinsäure
n	Anzahl
n/a	nicht anwendbar
P++	monogene Parkinsonerkrankung aufgrund bi-allelischer Mutationen (homozygot oder <i>compound</i> heterozygot) im <i>Parkin-</i> oder <i>PINK1-</i> Gen
PCr	Kreatinphosphat
PD	Parkinsonerkrankung, <i>Parkinson's disease</i>
PDE	Phosphordiestergruppe
PINK1-PD	heterozygote Parkinsonerkrankung mit <i>PINK1</i> -Genmutation
PME	Phosphormonoestergruppe
PSP	progressive supranukleäre Blickparese
ppm	<i>parts per million</i>
ROS	reaktive Sauerstoffspezies
SN	Substantia nigra
SNR	Signal-Rausch-Verhältnis
Tab.	Tabelle
TE	Echozeit
TI	Inversionszeit
TR	Repetitionszeit
UPDRS	<i>Unified Parkinson's Disease Rating Scale</i>
VOIs	volumes-of-interest
w	weiblich

WALTZ-4

Wideband alternating-phase low-power technique for zero-residual splitting 4

1 Einleitung

1.1 Die Parkinsonerkrankung

1.1.1 Definition und Klassifikation

Die Parkinsonerkrankung (*Parkinson's disease*, PD) wurde erstmals 1817 von James Parkinson in „*an Essay on the Shaking Palsy*“ beschrieben (1). Es handelt sich um eine neurodegenerative Erkrankung, die sich durch das Vorhandensein motorischer und nicht-motorischer Symptome auszeichnet. Die PD ist nach der Alzheimer-Krankheit die zweithäufigste neurodegenerative Erkrankung (2). Etwa 1-3 % der über 60-Jährigen weltweit sind von der Erkrankung betroffen (3). Durch die sich verändernde Altersstruktur in postindustriellen Gesellschaften stellt die PD eine bedeutende Herausforderung an unsere Gesundheitssysteme dar (4).

Zur klinischen Diagnostik der PD können standardisierte Diagnosekriterien der *Movement Disorder Society* (MDS) zur Hilfe genommen werden. Dabei werden absolute Ausschlusskriterien, unterstützende Kriterien und sogenannte *red flags*, die gegen das Vorliegen einer PD sprechen würden, betrachtet und evaluiert (5).

Derzeit werden, neben den klinischen Bewertungsskalen, Biomarker, die für diagnostische Zwecke, aber auch zur Definition präsymptomatischer Stadien oder zur Beurteilung der Krankheitsprogredienz genutzt werden könnten, entwickelt (6). Bei der Einteilung der PD kann zwischen der idiopathischen PD (IPD) und verschiedenen monogenen PD-Formen unterschieden werden (7). Für die Dissertation relevant ist die monogene PD aufgrund biallelischer Mutationen (homozygot oder *compound* heterozygot) im *Parkin*- oder *PINK1*-Gen, nachfolgend als P++ beschrieben.

1.1.2 Multifaktorielle Ätiologie der Parkinsonerkrankung: genetische Ursachen als molekularbiologisch-definiertes Krankheitsmodell

Die Ätiologie der PD ist hochkomplex, wobei das Zusammenspiel unterschiedlicher Faktoren die Krankheitsentstehung fördert. Ein für diese Arbeit relevanter Faktor in der Pathophysiologie ist die Dysregulation der mitochondrialen Homöostase (8,9). Diese mitochondriale Dysfunktion findet sich sowohl in der IPD als auch in der P++ wieder und wird in den nachfolgenden Abschnitten genauer erläutert.

1.1.2.1 Mitochondriale Dysfunktion in der Parkinsonerkrankung

Ein konsistenter Befund in der Pathogenese sowohl der IPD als auch der P++ ist der Nachweis einer beeinträchtigten mitochondrialen Funktion (8,9). Die Dysfunktion dieser Zellorganellen hat verschiedene Auslöser, wie beispielsweise Störungen in der Mitochondrien-Biogenese, eine gesteigerte Produktion reaktiver Sauerstoffspezies (ROS), defekte Mitophagie, beeinträchtigter Transport, Störungen in der Elektronentransportkette, Veränderungen in der mitochondrialen Dynamik, ein Kalzium-Ungleichgewicht und potenziell anderen indirekten Einflüssen (9). Wenn diese Schädigungen nicht kompensiert werden können, entsteht eine anhaltende Dysfunktion, die Zellschäden und letztlich Zelltod verursacht. Neben der Hauptfunktion der Energieproduktion sind Mitochondrien auch in der Regulation von Zelltod durch Apoptose, Kalzium-Homöostase, Hämbiosynthese sowie der Bildung und dem Export von Eisen-Schwefel-Clustern involviert (9). Diese Prozesse sind bei der IPD und P++ beeinträchtigt. Die Energiegewinnung durch oxidative Phosphorylierung ist ein weiteres, herausragendes Merkmal von Mitochondrien. Dysfunktionen in diesem Prozess sind bei der IPD und P++ ebenfalls vertreten (9). In den 1980er Jahren wurde die erste Verbindung zwischen mitochondrialer Dysfunktion und PD hergestellt. Bei der Untersuchung von Drogenkonsument:innen, die nach Injektion einer synthetischen Droge, die dem Opiatderivat Meperidin ähnelte, der Substanz 1-Methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin (MPTP) ausgesetzt waren, konnte die *in vivo* Bildung des Komplex I-Inhibitors 1-Methyl-4-phenylpyridinium-Ion beobachtet werden (9,10). Dieser Inhibitor löste ein sekundäres Parkinsonsyndrom aus und führte zur Bildung von ROS und zum Verlust der Neurone der Substantia nigra (SN) (9,10). Neben MPTP konnte gezeigt werden, dass auch Rotenon, Paraquat, Stickstoffoxid und der Dopamin-Metabolit Aminochrom ein sekundäres Parkinsonsyndrom auslösen können (9,10). Im Verlauf weiterer Studien konnten weitere Aspekte einer gestörten mitochondrialen Funktion nachgewiesen werden (9). So konnte gezeigt werden, dass Patient:innen mit IPD eine verminderte Komplex I-Aktivität in der SN aufweisen (11). In *post mortem* SN-Proben von Patient:innen mit IPD wurde eine um 35 % verringerte Aktivität des Komplexes I festgestellt (12). Zu den Folgen einer gestörten Komplex I-Funktion gehört ein verminderter Adenosintriphosphat (ATP)-Spiegel, die Bildung von ROS und ein gestörtes mitochondriales Membranpotential, das zu Kalzium-vermittelten neuronalen Schäden führt (13). Es scheint, dass oxidativ geschädigte Untereinheiten von Komplex I zu einem gestörten Zusammenbau des Komplexes führen

und seinen Mangel fördern (13). Neben Komplex I konnte bei Patient:innen mit IPD auch eine verminderte Komplex II, III und IV-Aktivität beobachtet werden (14,15).

Im höheren Alter zeigt sich eine Abnahme der Qualität sowie der Funktion der Mitochondrien (16). Dadurch kommt es zur Anhäufung von Mutationen in der mitochondriale Desoxyribonukleinsäure (mt-DNA). Im Vergleich zur nukleären DNA ist die mt-DNA anfälliger für beispielsweise oxidative Schäden und weist eine 10 - 20 fache höhere Mutationsrate auf (16). Die Anhäufung von mt-DNA-Mutationen beschleunigt zelluläre Alterungsprozesse, führt zu neuronalen oxidativen Schäden durch Bildung von ROS und zu konsekutiven bioenergetischen Defiziten (16).

Auch konnten Beeinträchtigungen in der mitochondrialen Biogenese und in der Mitophagie sowie ein Kalzium-Ungleichgewicht mit mitochondrialen Dysfunktionen in Verbindung gebracht werden (17). Bei Patient:innen mit monogener PD sind insbesondere die *Parkin*- und *PINK1*-Genmutationen mit einer Störung der mitochondrialen Homöostase assoziiert (17).

1.1.2.2 Monogene Parkinsonerkrankung

Genetische Ursachen spielen in der Ätiologie der PD eine wichtige Rolle. Bis zu 5 % der beobachteten Fälle können als monogen bezeichnet werden, sind also durch klassische Erbgutveränderungen verursacht (18). Hinzu kommt ein weiterer genetischer Risikofaktor im Glucocerebrosidase-Gen, der sich bei etwa 10 % aller Patient:innen mit PD identifizieren lässt (19).

In dieser Arbeit liegt der Fokus insbesondere auf den beiden Genen *Parkin* und *PINK1*, um den Einfluss einer genetisch determinierten mitochondrialen Störung zu veranschaulichen.

1.1.2.2.1 Mitochondriale Dysfunktion als Folge biallelischer Mutationen im *Parkin*- oder *PINK1* -Gen

In Japan wurde Ende der 90er Jahre ein Zusammenhang in der Entstehung der autosomal-rezessiven juvenilen PD und des auf dem Chromosom 6q25.2-27 liegenden *PARK2*-Gens (*Parkin*-Gen) entdeckt (20,21). Mutationen im *Parkin*-Gen sind weltweit eine führende Ursache der früh einsetzenden PD (18). *Parkin* ist eines der größten Gene im menschlichen Genom (22). Das 465 Aminosäuren lange Parkin-Protein gehört zur Gruppe der E3-Ubiquitin-Ligasen und besitzt ein Molekulargewicht von 52 Kilodalton (kDa) (22). Parkin

befindet sich hauptsächlich im Zytosol, jedoch teilweise auch in der Mitochondrienmembran (20). Das Protein übt funktionell einen Einfluss auf den mitochondrialen Haushalt aus und steuert hier vor allem die Reparatur von Mitochondrien sowie die sogenannte Mitophagie (20). Parkin hat eine breite neuroprotektive Wirkung (20). So konnte zum Beispiel gezeigt werden, dass die Überexpression von Wildtyp-*Parkin* in einem transgenen Mausmodell die MPTP-induzierte dopaminerge Neurodegeneration durch den Schutz der Mitochondrien und die Verringerung des striatalen α -Synucleins reduziert (9). Mutationen im *Parkin*-Gen haben einen negativen Einfluss auf den Ubiquitin-Proteasom-Abbauweg, den oxidativen/dopaminergen Stress sowie den mitochondrialen Haushalt und beschleunigen den neurodegenerativen Prozess (23). Klinisch ist die Krankheitsprogredienz zu meist jedoch trotzdem langsamer als bei Patient:innen mit IPD (24). Ein weiteres typisches Merkmal ist das gute Ansprechen auf Levodopa (24). Unter der Levodopa-Therapie können dabei jedoch früh und häufig Fluktuationen und Dyskinesien beobachtet werden (25). Das *PINK1*-Gen, auch als *PARK6*-Gen bekannt, befindet sich auf dem menschlichen Chromosom 1p36.12 (26). *PINK1* ist hauptsächlich in den Mitochondrien und zytosolischen Kompartimenten zu finden (26). Mutationen im *PINK1*-Gen sind der zweithäufigste Grund für das Auftreten der autosomal-rezessiv vererbten, früh einsetzenden PD (27). Es wurden etwa 50 Mutationstypen in unterschiedlichen Populationen festgestellt (28). Die meisten dieser Mutationen befinden sich in der bereits beschriebenen Serin-/Threonin-Kinase-Domäne (29). Die Funktionen von *PINK1* umfassen den Schutz von Neuronen vor Apoptose (30), Stabilisierung der mitochondriale Atmungskette sowie Vermittlung der Mitophagie, in Zusammenarbeit und synergistisch mit *Parkin* (31,32). Während *PINK1* in gesunden Mitochondrien rasch abgebaut wird, akkumuliert es auf der äußeren Mitochondrienmembran geschädigter Mitochondrien und rekrutiert daraufhin *Parkin* (20). *Parkin* bindet und markiert bestimmte Oberflächenproteine der defekten Mitochondrien mit Ubiquitin (23,32). Diese Ubiquitin-Markierung dient als Signal für den Abbau der geschädigten Mitochondrien (23,32). Die ubiquitinierten Mitochondrien werden dann durch den Prozess der Mitophagie erkannt und abgebaut (23,32). Dieser Mechanismus ermöglicht es der Zelle, die beschädigten Mitochondrien zu eliminieren und sicherzustellen, dass neue und funktionelle Mitochondrien gebildet werden können (23,32). Mutationen in den Genen, die für *PINK1* und *Parkin* kodieren, können zu Störungen dieses Signalwegs führen und die Entstehung neurodegenerativer Erkrankungen wie die PD begünstigen (23,32).

Eine Studie an *Drosophila*-Fliegen erforschte zudem, dass ein PINK1-Mangel eine verminderte Aktivität der Komplexe I und IV bewirkt und somit mit einer erniedrigten ATP-Synthese einhergeht (33). Gleichzeitig kommt es dadurch zu einer gestörten mitochondrialen Dynamik (33). Es reichern sich nicht funktionsfähige Komplexe der Atmungskette an, welche zu einer weiteren Beeinträchtigung der Bioenergetik führen (33). Des Weiteren führen *PINK1*-Genmutationen in *Drosophila*-Versuchen zu einer erhöhten Sensibilität gegenüber oxidativem Stress mit damit einhergehendem Verlust von dopaminergen Neuronen (9). Typischerweise manifestiert sich die Erkrankung bei den betroffenen Patient:innen im dritten oder vierten Lebensjahrzehnt (34). Patient:innen mit *PINK1*-Genmutationen zeigen eine ähnliche positive Reaktion auf niedrigere Dosen von Levodopa wie Patient:innen mit *Parkin*-Genmutationen (34). Der Verlauf der Erkrankung ist gekennzeichnet durch eine langwierige Entwicklung, wobei die bei der IPD oft prominenten olfaktorischen, autonomen und kognitiven Symptome häufig im Hintergrund bestehen (34). Patient:innen mit *PINK1*-Genmutationen weisen jedoch wahrscheinlich häufiger psychiatrische Manifestationen auf, einschließlich vermehrter Impulsivität, antisozialem Verhalten sowie Impulskontrollstörungen (34).

1.2 Die ³¹Phosphor-Magnetresonanztomographie- ein technisches Verfahren zur Darstellung zerebraler Energieverhältnisse

Hirnbildgebende Verfahren wie die Magnetresonanztomographie (MRT) und Computertomographie dienen dem Ausschluss konkurrierender Ursachen für eine PD. Auch wenn bislang kein etablierter Bildgebungsmarker für die PD existiert, gibt es eine Vielzahl von meistens MRT-basierten Untersuchungen, um die Neuropathologie der PD darzustellen. So konnten bereits verschiedene bildgebende Verfahren, wie die Diffusionsgewichtete- und Diffusionstensor-MRT, funktionelle MRT, die Protonen-Magnetresonanztomographie (¹H-MRSI), die transkranielle B-Mode-Sonographie, Einzelphotonen-Emissions-Computertomographie und die Positronen-Emissions-Tomographie, zur Erfassung von strukturellen, funktionellen und molekularen Veränderungen des Gehirns bei Patient:innen mit PD *in vivo* eingesetzt werden (35).

Die Magnetresonanztomographie (MRSI) hingegen hat noch keinen Eingang in die klinische Diagnostik der PD gefunden. Hingegen werden in der Parkinsonforschung insbesondere die ³¹Phosphor-Magnetresonanztomographie (³¹P-MRSI) sowie ¹H-MRSI eingesetzt (36). Trotz einiger Belege für den Nutzen der genannten bildgebenden Verfahren bei der

Beurteilung zerebraler Verhältnisse von Patient:innen mit PD gestaltet sich die Etablierung eines routinemäßigen Einsatzes in der klinischen Praxis schwierig (37).

Ziel ist es nun, anhand der ^{31}P -MRSI ein tieferes Krankheitsverständnis, insbesondere hinsichtlich des zerebralen mitochondrialen Stoffwechsels, zu schaffen und den Stellenwert dieser Methode für die Parkinsondiagnostik zu evaluieren.

Zerebrale Stoffwechselfvorgänge wurden in der vorliegenden Arbeit mittels der ^{31}P -MRSI bewertet. Dabei lag der Fokus in der Interpretation hochenergetischer Phosphatverbindungen (HEP), um somit Rückschlüsse über den zerebralen ATP-Gehalt zu ziehen und mögliche mitochondriale Schäden darzustellen.

1.2.1 ^{31}P Phosphor-Magnetresonanzspektroskopie

Die ^{31}P -MRSI ist eine nicht-invasive Methode, um Stoffwechselfvorgänge in unterschiedlichen Geweben analysieren zu können. Insbesondere in der neurowissenschaftlichen Forschung kommt die ^{31}P -MRSI zum Einsatz. Neben der Anwendung der ^{31}P -MRSI können auch weitere Kerne zur so genannten heteronuklearen MRT-Bildgebung genutzt werden (38). Dabei nutzt die MRSI die gleichen physikalischen Abläufe wie die MRT. Die MRSI basiert somit ebenfalls auf den Signalen, die Kernspins in einem magnetischen Feld abgeben, sobald sie durch einen Radioimpuls angeregt werden (40). Die durch die Signale erzeugte Resonanzfrequenz wird auch als Larmor-Frequenz bezeichnet (40). Diese ist linear abhängig von der Magnetfeldstärke (40). Daraus resultiert, dass Änderungen des Magnetfelds auch Änderungen der Resonanzfrequenz bewirken (39). Somit ist die Resonanzfrequenz eines Atomkerns von seinem chemischen sowie magnetischem Umfeld abhängig (39). In einem ideal homogenen äußeren Magnetfeld und einer ideal homogenen Substanz haben alle Kernspins dieselbe Frequenz (40). Zeigt ein Gewebe jedoch heterogene biochemische Komponenten, so ändert sich auch die erzeugte Frequenz (40). Diese Gegebenheit wird als Frequenzverschiebung (*chemical shift*) bezeichnet (40). Die Maßeinheit des *chemical shifts* ist *parts per million* (ppm) (40).

Bei den MRSI-Signalen spricht man auch von exponentiell abnehmenden Hochfrequenzschwingungen, die als *free induction decay* (FID) bezeichnet werden. Durch die bereits erwähnte Frequenzverschiebung kann das MRSI-Signal durch eine Fourier-Transformation in seine einzelnen Frequenzanteile separiert und abschließend in einem Spektrum abgebildet werden. Diese Spektren werden als *Peaks* dargestellt. Die Fläche unter den

einzelnen *Peaks* stellt die relative Konzentration der Metabolite dar. Die relativen Konzentrationen werden durch das Nutzen einer Substanz als Referenzwert, mit der alle Werte der chemischen Verschiebung ins Verhältnis gesetzt werden, bestimmt (40–42). Aufgrund vorbekannter *Peak*-Positionen innerhalb eines Spektrums kann jeder *Peak* einem Metaboliten zugewiesen werden. Enthält ein Metabolit mehrere Kerne einer Sorte, so lässt sich ein Multilinienspektrum abbilden. Auch kann eine Feinaufspaltung zur Darstellung gebracht werden. Es zeigt sich anstelle einer Einzellinie eine Multiplettstruktur. Ursache dafür ist die magnetische Wechselwirkung zwischen den einzelnen Kernen in einem ganzen Molekül. Diese Gegebenheit wird als Spin-Spin-Kopplung oder auch als J-Kopplung bezeichnet. Diese ist unabhängig von der Stärke des äußeren magnetischen Feldes. Die Stärke der Linienaufspaltung wird durch die Kopplungskonstante J in der Einheit Hertz (Hz) abgebildet (43,44).

Die Aufnahmen werden als Intensitätsspektren von Frequenzsignalen abgebildet. In dem entstandenen Spektraldiagramm hat jeder Metabolit seine spezifische Position, die der Veränderung der chemischen Verschiebung entspricht (39). Auf der x-Achse wird dies, wie bereits erwähnt, in ppm präsentiert (39). Auf der y-Achse ist die Amplitude jedes Metaboliten aufgetragen (39). Diese Frequenzen spiegeln die zu messenden Metabolit-Konzentrationen wider (44). Diese sind sehr gering und um den Faktor 10.000 geringer als die Wasser- und Fettkonzentration (44). Um jedoch die Konzentration der interessierenden Biomoleküle darzustellen, wird das viel stärkere Wassersignal unterdrückt (44).

Es sollten gewisse Bedingungen für eine gute Spektren-Qualität beachtet werden. Zum einen müssen Inhomogenitäten im Magnetfeld möglichst vermieden werden, um die einzelnen Metabolite anhand ihrer geringen Frequenzunterschiede zu separieren. Dieser Vorgang wird als *shimming* bezeichnet. Dabei werden schwache Zusatzmagnetfelder eingestellt (40,44); zum anderen hängt die Qualität der Spektren von der Magnetfeldstärke ab. Je höher die Magnetfeldstärke, desto größere absolute Frequenzverschiebungen können aufgezeigt werden, welche wiederum die Auflösung der Spektren optimieren (40,44). Gleichzeitig erzielt man durch das mit der Magnetfeldstärke linear wachsende Signal-Rausch-Verhältnis (SNR) höhere Signalintensitäten (40,44). Das SNR wird im Wesentlichen durch zwei Faktoren beeinflusst: sich auf das SNR positiv auswirkend ist eine längere Messzeit, hervorgerufen durch wiederholte Messungen sowie ein größeres Zielvolumen (40,44). Auch die Verwendung von Oberflächenspulen oder eine höhere Magnetfeldstärke durch eine stärkere Magnetisierung des Zielvolumens führen zu einem erhöhten

SNR (40,44). Die Volumenselektion wird durch den Einsatz von Oberflächenspulen und Gradienten begünstigt (40,44). Die Oberflächenspulen sind in der Lage das abgegebene Signal aus ihrer Umgebung zu empfangen und eine hohe Signalausbeute zu erreichen (40,44). Außerdem werden Schichtselektions- sowie Phasenkodierungsgradienten eingesetzt, wodurch auch tiefer gelegene Volumina detektiert werden können (40,44).

Zur Visualisierung der Lokalisierung der Spektren werden zwei Techniken unterschieden. Eine für die Dissertationsschrift relevante Technik ist die Multivoxelspektroskopie (*chemical shift imaging*, CSI) (44). Diese ermöglicht die Aufnahme mehrerer in einer Matrix angeordneter Spektren aus einem Untersuchungsvolumen sowie die räumliche Verteilung von Metabolit-Konzentrationen (44). Die Auflösung der Volumina in den Voxeln erfolgt durch die Durchführung mehrerer Fourier-Transformationen (44). Die CSI überzeugt durch ihre Möglichkeit in einer Messzeit mehrere Spektren gleichzeitig zu erfassen (44). Außerdem ist die Positionierung der Voxel flexibler gestaltet und kann sogar noch nach Messung variiert werden (44). Negativ fällt jedoch auf, dass ein größerer homogener Bereich abgedeckt werden muss, wodurch es zur Abnahme der spektralen Qualität kommt und die Akquisitionszeit verlängert ist (38,44).

1.2.1.1 Metabolite der ³¹P-Phosphor-Magnetresonanzspektroskopie

Mit Hilfe der ³¹P-MRSI können phosphorhaltige Metabolite im Gehirn gemessen werden. Dabei kann die Phosphormonoester (PME)- und die Phosphordiestergruppe (PDE), das anorganische Phosphat (iP), das Kreatinphosphat (PCr) und weiterhin können die drei in α -, β -, γ - Stellung befindlichen Phosphatgruppen des ATP bestimmt werden. ATP und PCr werden als hochenergetische Phosphate bezeichnet. Die genannten Stoffwechselmetabolite des Gehirns werden in der Regel als sieben separate *Peaks* dargestellt (45). Die für die vorliegende Dissertationsschrift relevanten Metabolite sind die HEP β ATP, PCr und iP. Diese werden im nachfolgenden Abschnitt genauer beschrieben.

iP ist an zahlreichen Phosphor-Stoffwechselwegen beteiligt. Das durch die Kreatinphosphokinase gebildete energiereiche PCr ist insbesondere in Geweben mit erhöhtem Energiebedarf, wie beispielsweise dem Gehirn und der Muskulatur, aufzufinden (45). Der PCr-*Peak* ist der auffälligste im ³¹P-MRSI-Spektrum des Gehirns, schwingt bei 0 ppm und ist daher die Referenz für die Lokalisierung der anderen Metabolite (45). PCr liefert eine Phosphatgruppe für die ATP-Produktion aus Adenosindiphosphat (ADP) über die Kreatin-

phosphokinase, fungiert dabei als Puffer und stellt die wichtigste kurzfristige Energiere-
 serve dar (45,46). Diese Reaktion wird im Falle eines erhöhten ATP-Bedarfs aufgrund einer
 verringerten Sauerstoffverfügbarkeit, eines erhöhten Energiebedarfs oder einer unzu-
 reichenden ATP-Produktion durch oxidative Phosphorylierung katalysiert. Die ^{31}P -MRSI
 zeigt während dieser Reaktion verminderte PCr-Werte, erhöhte iP-Werte und gleichblei-
 bende ATP-Werte, in der Erholungsphase füllen sich die PCr-Speicher wieder auf und ein
 Anstieg des PCr-Peaks kann beobachtet werden (47). Weiterhin zählt ADP als Hauptregu-
 lator der mitochondrialen Atmung (47). Die drei ATP-Peaks (α -, β -, γ - Peak) geben die Kon-
 zentration von ATP im Gehirn wieder. Hierbei gilt insbesondere β ATP als Marker für die
 gesamte ATP-Konzentration (47). Außerdem ist die Erhebung von β ATP im Vergleich zu α -
 und γ ATP begünstigt. Durch ein klares Signal mit kaum vorhandenen Überlagerungen
 durch andere Metabolite ist die Quantifizierung aus dem Spektrum erleichtert (48). All die
 genannten Verbindungen sind wichtige Marker für die Funktionalität der Mitochondrien
 (47).

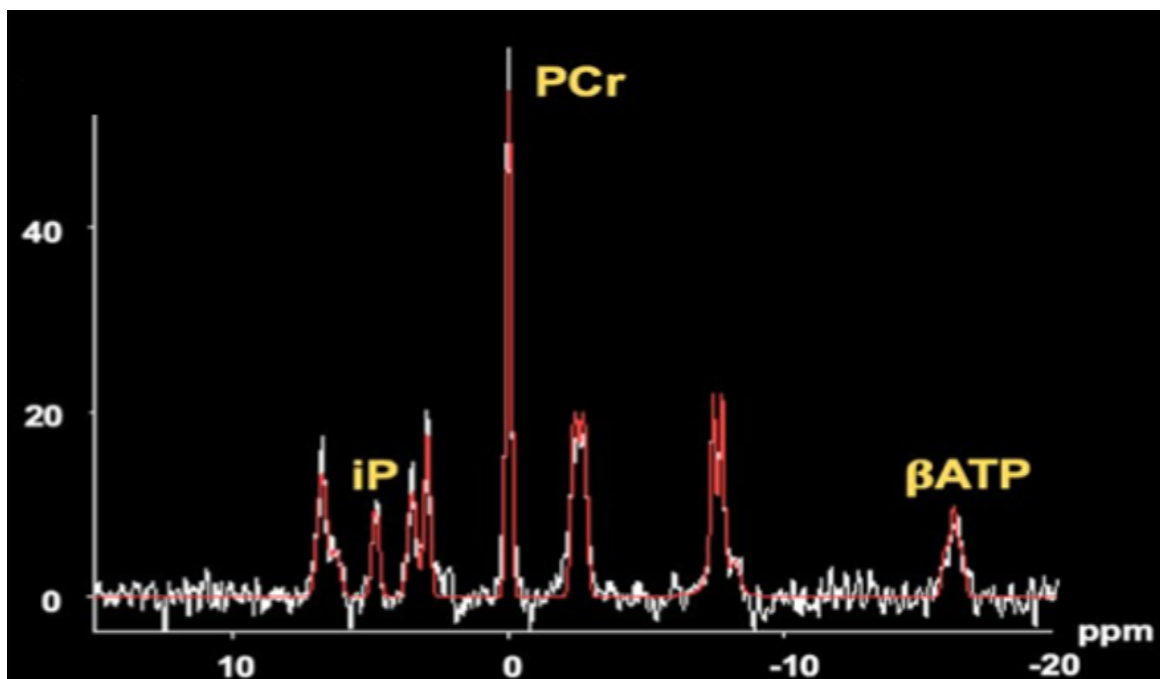


Abb. 1: ^{31}P Phosphor-Magnetresonanzspektroskopie-Spektrum.

Beispiel eines 3 T ^{31}P -MRSI-Spektrums mit den studienrelevanten drei Peaks. Auf der x-Achse ist die Maß-
 einheit der chemischen Verschiebung in *parts per million* (ppm) angegeben. Die weiße Linie zeigt ein bei-
 spielhaftes ^{31}P -MRSI-Spektrum. Die rote Linie stellt die Modellierung des Spektrums durch die Einbeziehung
 bekannter Peak-Positionen und -Formen dar. Die für diese Studie relevanten Metaboliten sind gelb markiert
 (Abbildung aus Prasuhn et al. (57)). ^{31}P -MRSI = ^{31}P Phosphor-Magnetresonanzspektroskopie; β ATP = β Ade-
 nosintri-phosphat; iP = anorganisches Phosphat; PCr= Kreatinphosphat.

1.3 Ziele der wissenschaftlichen Arbeit

Mittels ^{31}P -MRSI kann der bioenergetische Haushalt im Gehirn untersucht werden. Aktuell existiert eine nur geringe Anzahl an Studien, die die ^{31}P -MRSI zur Untersuchung von Patient:innen mit PD eingesetzt haben und eine umso geringere Anzahl bei monogener PD, die durch Mutationen verursacht sind, die den mitochondrialen Haushalt unmittelbar beeinflussen (47).

Die Ergebnisse dieser Studien, hinsichtlich der zerebralen Verhältnisse der HEP dieser Patient:innen, sind zudem inhomogen. So dokumentieren Studien erhöhte oder erniedrigte Energielevel in den zerebralen HEP der Patient:innen mit PD oder keine Unterschiede im Vergleich zu Gesunden (47).

Durch Betrachtung unterschiedlicher zerebraler Bereiche und Nutzung unterschiedlicher Magnetfeldstärken ist eine homogene Auswertung erschwert. Im Rahmen dieser wissenschaftlichen Arbeit sollen die bisherigen Studiendaten ausgeweitet und neue Erkenntnisse geschaffen werden, die das Potential der ^{31}P -MRSI als ein vielversprechendes Messinstrument unterstreichen sollen.

Insbesondere die Identifizierung mitochondrialer Endophänotypen zur spezifischeren Stratifizierung von Patient:innen mit PD steht hierbei im Vordergrund. Durch die Rekrutierung biallelischer Mutationsträger:innen, in denen mitochondriale zerebrale Defizite erwartet werden, soll die Identifizierung erleichtert werden.

Zur Darstellung bioenergetischer Defizite bei Patient:innen mit IPD und Patient:innen mit P++ im Vergleich zu *healthy controls*, gesunden Kontrollproband:innen (HCs) wird die ^{31}P -MRSI genutzt.

Der Fokus liegt auf den phosphorhaltigen HEP in den Verhältnissen ($\beta\text{ATP}+\text{PCr}$)/iP, PCr/iP und βATP /iP, welche im Bereich der Basalganglien und des Frontalhirns bestimmt wurden. Diese neuroanatomischen Bereiche wurden bewusst gewählt, da sie im Zusammenhang mit der Pathophysiologie der PD stehen. Durch den Verlust dopaminergener Neurone in der SN kann es zu Beeinträchtigungen in den Basalganglien-thalamokortikalen-Schaltkreisen kommen (49,50).

Es werden folgende Hypothesen aufgestellt:

1. Patient:innen mit IPD und P++ weisen im Vergleich zu den HCs einen erniedrigten zerebralen Energiehaushalt in den bestimmten HEP auf.
2. Die Veränderungen im zerebralen Energiehaushalt sind bei Patient:innen mit P++ ausgeprägter als bei Patient:innen mit IPD.
3. Es ergibt sich ein Zusammenhang zwischen bioenergetischem Defizit und den klinisch-demographischen Parametern.

2 Material und Methoden

2.1 Studienteilnehmer:innen

2.1.1 Rekrutierung und klinische Charakterisierung

Die Rekrutierung der Studienteilnehmer:innen erfolgte im Rahmen der klinischen Studie „MitoPD- Eine Untersuchung zum Nutzen von Coenzym Q₁₀ für Patient:innen mit Parkinsonerkrankung, eingeteilt nach genetischen Profilen: Beurteilung des Konzepts in einer doppel-blinden, randomisierten, Placebo-kontrollierten Studie im Parallelgruppen-Design“ (51).

In dieser Arbeit liegt der Fokus auf die durchgeführten *Baseline*-Untersuchungen. In der Studie wurden zwischen Dezember 2018 und Dezember 2020 54 Proband:innen eingeschlossen. Es erfolgte die Einteilung in drei Gruppen (siehe Abbildung (Abb.) 2):

1. Patient:innen mit IPD
2. Patient:innen mit P++
3. die HCs

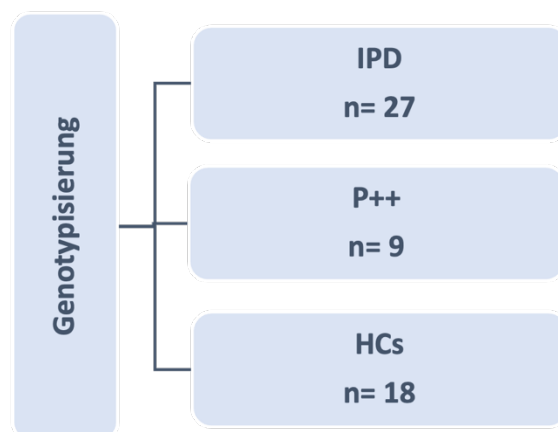


Abb. 2: Schematische Darstellung der Gruppeneinteilung.

IPD symbolisiert Patient:innen mit idiopathischer Parkinsonerkrankung und P++ die Gruppe von Proband:innen mit monogener Parkinsonerkrankung aufgrund biallelischer Mutationen (homozygot oder *compound* heterozygot) im *Parkin*- oder *PINK1*- Gen . HCs zeigt die *healthy controls*, gesunde Kontrollproband:innen. n entspricht der Anzahl der Studienteilnehmer:innen.

Alle Studienteilnehmer:innen gaben vor der Studienteilnahme eine schriftliche Einverständniserklärung ab.

Die Diagnose einer PD wurde von Fachärzt:innen der Klinik für Neurologie anhand der klinischen Diagnosekriterien der MDS bestätigt. Außerdem wurde die Krankenvorgeschichte erfragt, Ein- und Ausschlusskriterien (siehe Tabelle (Tab.) 1) überprüft, demographische Basisdaten erhoben sowie die Medikation einschließlich der Levodopaäquivalenzdosis (LEDD) erfasst und potenzielle MRT-Kontraindikationen abgefragt.

Alle Patient:innen nahmen regelmäßig ihre dopaminerge Medikation ein. Die Patient:innen äußerten gute Beweglichkeit und befanden sich somit im *ON*-Status. Vor Beginn der Bildgebung waren die Teilnehmer:innen nicht nüchtern und haben sich mindestens eine Stunde vor Messungsstart liegend ausgeruht.

Die beiden Parkinsongruppen wurden hinsichtlich ihres genetischen Profils stratifiziert. Die genetische Diagnostik erfolgte unabhängig von dieser Arbeit in Zusammenarbeit mit dem Institut für Neurogenetik der Universität zu Lübeck (Direktorin: Prof. Christine Klein). Bei den Patient:innen mit IPD und HCs wurden Mutationen im *Parkin*- und *PINK1*-Gen ausgeschlossen. In allen drei Gruppen wurden im Vorfeld zudem bereits Mutationen in anderen krankheitsverursachenden Parkinsongenen ausgeschlossen.

2.1.2 Einschluss- und Ausschlusskriterien der Studie

Tab. 1: Einschluss- und Ausschlusskriterien.

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
<ul style="list-style-type: none"> • Mindestalter von 18 Jahren • PD nach MDS-Kriterien (52) • seit vier Wochen unveränderte Parkinsonmedikation • schriftliche Einverständniserklärung 	<ul style="list-style-type: none"> • Eingeschränkte Einwilligungsfähigkeit (schwere Demenz, floride Psychose, akute Depression) • Sekundäre/atypische PD • Schwangerschaft, aktueller Kinderwunsch oder Verzicht auf Kontrazeptiva • Einnahme von Coenzym Q₁₀ in den drei Monaten vor Studienbeginn • Einnahme von Schilddrüsenhormonen, Vitamin-K-Antagonisten (Phenprocoumon, Warfarin), Beta-blockern • Epilepsie, strukturelle Hirnerkrankungen • Soja-Allergie • gleichzeitige Teilnahme oder eine Teilnahme an einer anderen klinischen Studie in den vergangenen 30 Tagen vor Studienteilnahme, ausgenommen reine Fragebogenstudien oder Studien, bei denen Vitamin K verabreicht wurde • bekannte schwere Leber- oder Nierenfunktionsstörung • Unverträglichkeit von Coenzym Q₁₀ • zerebrale Vorschäden • fortgeschrittene kognitive Störungen • schwere internistische oder psychiatrische Erkrankungen • Alkohol-, Drogen-, Medikamentenabusus

Die aufgeführte Tab. (Tabelle) zeigt auf der linken Seite die studienspezifischen Einschlusskriterien und auf der rechten Seite die Ausschlusskriterien. HCs = *healthy controls*, gesunde Kontrollproband:innen; MDS = *Movement Disorder Society*; PD = Parkinsonerkrankung.

2.2 Ethikvotum

Die vorliegende Studie und alle nachfolgenden experimentellen Verfahren wurden in Übereinstimmung mit der überarbeiteten Fassung der Deklaration von Helsinki durchgeführt. Vor der Rekrutierung der ersten Studienteilnehmer:innen wurde diese Studie der Ethikkommission der Universität Lübeck vorgelegt und bewilligt (AZ 18-945; siehe Anhang). Alle Studienteilnehmer:innen wurden vor Beginn der Untersuchungen über den Studienablauf sowie über das Ziel der Studie aufgeklärt und gaben ihr schriftliches Einverständnis. Die Durchführung der Studie erfolgte *good clinical practice* (GCP)-konform. Die Rekrutierung der HCs erfolgte zusätzlich über die Studie „MetaMD- *Metabolic imaging in patients with neurodegenerative movement disorders*“, welche nach oben genanntem Prinzip von der Ethikkommission der Universität zu Lübeck bewilligt wurde (AZ- 18-196; siehe Anhang).

2.3 Studiendesign

Die Untersuchungen, die als Gegenstand dieser Dissertationsschrift dienen, wurden im Zeitraum zwischen Dezember 2018 bis Dezember 2020 durchgeführt. Bei der Studie handelt es sich um eine Querschnittstudie. Die telefonische Rekrutierung wurde von Frau Friederike Gerkan, einer zweiten medizinischen Doktorandin, der *Study Nurse* Frau Elena Löwin und von Frau Sofia Kourou, der Verfasserin dieser Arbeit, durchgeführt. Die Durchführung der *Baseline*-Untersuchung, bestehend aus der Erfragung der für die Studie wichtigen klinisch-demographischen Parametern, der Erhebung von standardisierten Skalen anhand von Fragebögen und der Durchführung der ^{31}P -MRSI, erfolgten durch Frau Gerkan und Frau Kourou. Der ärztliche Anteil der Studienuntersuchungen (neurologische Untersuchung und die Erhebung des MDS-UPDRS-III (*Movement Disorder Society Unified Parkinson's Disease Rating Scale* Teil III) (siehe Anhang)) wurde von Frau Dr. med. Henrike Hanßen und Herrn Dr. med. Jannik Prasuhn durchgeführt.

2.4 Studienablauf und konsekutive Datenerhebung

2.4.1 Ablauf der Studie

Für Proband:innen, die nach telefonischer Überprüfung der Ein- und Ausschlusskriterien mit hoher Wahrscheinlichkeit an der klinischen Studie teilnehmen konnten, wurden *Screening*-Visiten vereinbart. Es wurde mit der Studienaufklärung aller Teilnehmer:innen

begonnen. Wurden die dort abgefragten Teilnahmebedingungen erfüllt und waren die Proband:innen mit der Teilnahme einverstanden, wurde ein Termin für die *Baseline*-Untersuchung ausgemacht. In der vorliegenden Arbeit wird die *Baseline*-Untersuchung dieser ansonsten interventionellen Studie betrachtet. Zum Zeitpunkt der *Baseline*-Untersuchung wurde kein Prüfpräparat (Coenzym Q₁₀ oder Placebo) eingenommen. Zu Beginn der Untersuchung wurden die klinisch-demographischen Daten (Alter, Erkrankungsdauer, MDS-UPDRS-III, Hoehn und Yahr-Stadium und LEDD) sowie die allgemeine Anamnese der Teilnehmer:innen erfasst. Die Parkinsonzeichen sowie Merkmale der Erkrankung wurden individuell betrachtet und charakterisiert. Das Vorliegen möglicher Begleiterkrankungen sowie die Einnahme von Medikamenten wurden ebenfalls erfragt. Um die anschließende ³¹P-MRSI-Untersuchung durchführen zu können, wurden die MRT-Kriterien (siehe Anhang) durchgegangen.

Waren die MRT-Kriterien erfüllt, wurden die Teilnehmer:innen gebeten sich eine Stunde vor Beginn der ³¹P-MRSI-Untersuchung in entspannter Position auf eine Untersuchungs-
liege zu legen. Durch die Liegezeit wurde angestrebt, den Energieverbrauch der Proband:innen auf ein Minimum herunterzufahren. Nach Ablauf der einstündigen Liegezeit wurde mit der Durchführung der radiologischen Bildgebung begonnen und anschließend der MDS-UPDRS-III der Patient:innen mit PD erhoben.

2.4.2 Eingesetzte Fragebögen und Untersuchungsmethoden

2.4.2.1 *Movement Disorder Society Unified Parkinson's Disease Rating Scale*

Die *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* (UPDRS) wurde ursprünglich in den 1980er Jahren als Bewertungsskala der PD etabliert. Diese wurde von der MDS revidiert und unter der Bezeichnung *Movement Disorder Society Unified Parkinson's Disease Rating Scale* (MDS-UPDRS) als Bewertungsskala der PD anerkannt. Sie ist mittlerweile die am weitesten verbreitete Bewertungsskala der PD. Die MDS-UPDRS besteht aus vier Teilen mit einem maximalen Gesamtsummenwert von 272 Punkten und erfasst sowohl motorische Elemente der PD als auch nicht motorische Symptome. Die Gesamtzeit der Erhebung beträgt etwa 30 min. Die Skala bewertet insgesamt 65 *Items*. Neben den beschriebenen Teilen gehört auch die Hoehn und Yahr-Skala (Stadieneinteilung der Krankheitsschwere) zum Repertoire der MDS-UPDRS. Der MDS-UPDRS liegt eine ausführliche Anleitung zur Unter-

suchungsmethode und ein Bewertungsblatt bei, um eine einheitliche Auswertung zu gewährleisten. Es sind mehrere Sprachversionen vorhanden (52). In dieser Studie wurde Teil III der MDS-UPDRS und das Hoehn und Yahr-Stadium (siehe Anhang) von erfahrenen Untersucher:innen mit klinischem Schwerpunkt im Bereich der Bewegungsstörungen erhoben. In der Regel wurden die Studienteilnehmer:innen von den selben Untersucher:innen untersucht, um eine mögliche *Interobserver*-Variabilität zu reduzieren.

2.4.2.1.1 *Movement Disorder Society Unified Parkinson's Disease Rating Scale* (Teil I-IV)

Teil I der MDS-UPDRS bewertet den Einfluss von nicht-motorischen Störungen in den vergangenen sieben Tagen im Alltag der Patient:innen mit PD und wird in einen Teil A und B aufgeteilt. In Teil A werden folgende Unterpunkte erfragt: kognitive Beeinträchtigung, Halluzinationen und Psychose, depressive und ängstliche Verstimmung, Apathie und Merkmale eines Dopamin-Dysregulationssyndroms. Das Auftreten von nicht-motorischen Störungen im täglichen Leben der Patient:innen werden in Teil B eruiert. Dieser Teil ist als Selbstfragebogen konzipiert und soll von den Patient:innen entweder allein oder gemeinsam mit der Betreuungsperson ausgefüllt werden. Die Fragen können jedoch mit dem ärztlichen Personal oder dem Studienpersonal durchgegangen werden. Hierbei wird das Auftreten von Schlafstörungen, Tagesschläfrigkeit, Schmerz und anderen Empfindungen, Blasenstörungen, Obstipation, Schwindelgefühle im Stehen sowie Mattigkeit abgefragt (52).

Teil II evaluiert die motorischen Symptome im Alltag der Patient:innen und beinhaltet dabei Sprechen, Schlucken und Kauen, Handschrift, Speichelfluss, Essen, Ankleiden, Körperpflege, Ausführen von Hobbies und täglichen Aktivitäten, Drehen im Bett, Aufstehen aus einer sitzenden Position, Gehen und Gleichgewicht sowie *Freezing* (ein plötzliches Blockieren beim Gehen) (52).

Teil III erfasst klinische Auffälligkeiten im Rahmen einer standardisierten körperlich-neurologischen Untersuchung durch geschultes Fachpersonal. Das Erklären und Demonstrieren der korrekten Bewegungsausführung ist Aufgabe des ärztlichen Personals. Es werden Sprache, Gesichtsausdruck, Rigor, posturale Instabilität, Körperhaltung sowie Bradykinesie bewertet. Zudem werden verschiedene Bewegungsabläufe wie Vorfußtippen, Beweglichkeit der Beine, Handbewegung, Fingertippen, Pronations- und Supinationsbewegun-

gen der Hände, Gangbild, Blockaden beim Gehen und Aufstehen vom Stuhl beurteilt. Medikamenteneinnahme zur Behandlung der PD sowie das Auftreten von Dyskinesien während der Untersuchung werden in der Evaluation mit respektiert (52).

Teil IV beschäftigt sich mit dem Auftreten von Dyskinesien, schmerzhaften Dystonien im *OFF*-Stadium und motorischen Fluktuationen. Evaluiert wird die Dauer des Auftretens der einzelnen Bewegungsstörungen, die funktionelle Beeinträchtigung durch diese und deren Komplexität (52).

2.4.2.1.2 Hoehn und Yahr-Skala

Die im Jahr 1967 veröffentlichte Hoehn und Yahr-Skala ist Bestandteil der MDS-UPDRS und dient der Einschätzung des Schweregrades der PD. Die Skala besteht aus fünf Graden. Dabei beschreiben die Grade I-V folgende Symptomatiken (53):

- I. Einseitige Symptomatik mit fehlender oder nur gering funktioneller Behinderung
- II. Beidseitige Symptomatik, keine Haltungsinstabilität
- III. Beidseitige Symptomatik, geringe bis mäßige Behinderung mit leichter Haltungsinstabilität, noch körperlich selbstständig
- IV. Starke Behinderung, Patient:innen aber ohne Hilfe steh- und gehfähig
- V. Ohne Hilfe an Rollstuhl oder Bett gebunden.

2.4.2.2 Levodopaäquivalenzdosis

Im Rahmen der Studie notierten alle Untersucher:innen die einzunehmende Medikation der Studienteilnehmer:innen einschließlich der LEDD. Die LEDD ist ein Wert, welcher die Wirkstärke von Levodopa und anderen dopaminergen Medikamenten (beispielsweise Dopaminagonisten, Catechol-O-Methyltransferase-Inhibitoren und Monoaminoxidase-B-Hemmern) untereinander vergleicht (54). Durch die Verwendung der LEDD-Formel konnte die Interpretation klinischer Studien, in denen verschiedene dopaminerge Medikamente verglichen wurden, verbessert werden. Die LEDD definiert die Dosis eines Medikaments, welche eingenommen werden muss, um die gleiche therapeutische Wirkung wie 100 mg Levodopa (in Kombination mit einem Decarboxylasehemmer) zu erreichen (54).

2.4.3 Studienrelevante bildgebende Verfahren

Alle MRT-Messungen wurden in der *Center of Brain, Behavior and Metabolism Core Facility* MRT der Universität zu Lübeck an einem 3-T-Siemens-MRT (MAGNETOM Skyra) durchgeführt.

2.4.3.1 T1-Bildgebung- Einstellungen nach Studienprotokoll

Für die strukturelle Bildgebung wurde eine dreidimensionale T1-gewichtete *Magnetization Prepared-Rapid Gradient Echo* (MP-RAGE)-Sequenz (64-Kanal-Kopf-Hals-Spule) genutzt. Die Sequenz bietet einen hohen Gewebekontrast und eine hohe räumliche Auflösung mit Abdeckung des gesamten Gehirns bei kurzer Scanzeit (55). Es wurden folgenden Bildgebungsparameter verwendet: Die Voxelgröße betrug $1 \times 1 \times 1 \text{ mm}^3$, um äußerst kleine Bildelemente und somit hohe räumliche Auflösungen zu erzielen. Das Gesichtsfeld betrug $192 \times 256 \times 256 \text{ mm}^3$ und umfasste den aufgenommenen Bereich. Die Repetitionszeit (TR) betrug 1900 ms. Diese gibt die Zeit zwischen Anregungspulsen an. Die Echozeit (TE) lag bei 2,44 ms und erfasst die Zeitspanne, die zwischen dem Aussenden des Anregungspulses und dem Erfassen des MRT-Signals benötigt wird. Die Inversionszeit (TI) betrug 900 ms und wurde eingesetzt, um das zerebrale Gewebe hervorzuheben und zu kontrastieren (56). Der *Flip*-Winkel belief sich auf 9 Grad und illustriert den Winkel, um den die Kernspins gedreht werden, um das MRT-Signal zu generieren. Zur Beschleunigung der Bildgebung wurde ein *Generalized Autocalibrating Partially Parallel Acquisitions* (GRAPPA)-Beschleunigungsfaktor von 2 in der anterioren/posterioren Phasenkodierungsrichtung angewandt (57). GRAPPA ist eine moderne Methode zur parallelen Rekonstruktion von MRT-Bildern und ermöglicht die Erfassung von Daten unter Verwendung mehrerer Empfangsspulen, um die erforderliche MRT-Messungsdauer zu verkürzen und gleichzeitig qualitativ hochwertige Bilder zu rekonstruieren (58). Ein Beschleunigungsfaktor von 2 halbiert somit die Messungsdauer. Um relevante Hirnschädigungen ausschließen zu können, wurden die Datensätze zusätzlich hinsichtlich dem Vorliegen etwaiger Komorbiditäten von neuroradiologischen Fachärzt:innen befundet (57).

2.4.3.2 Protokolleinstellung ³¹Phosphor-Magnetresonanzspektroskopie-Bildgebung

Um die ³¹P-MRSI Daten zu erfassen, wurde eine doppelt abgestimmte Quadratur-Kopfspule ¹Proton (¹H)/³¹Phosphor (³¹P) (RAPID *Biomedical*) für 3 T genutzt und eine 3D CSI-

Free Induction Decay Sequenz (CSI-FID) angewendet. Die Protokollparameter lauteten wie folgt:

die Voxelgröße wurde auf $30 \times 30 \times 30 \text{ mm}^3$ festgelegt und das Sichtfeld erstreckte sich über $240 \times 240 \times 240 \text{ mm}^3$. Die TR betrug 2000 ms und die TE wurde auf 2,3 ms festgelegt. Um die Signalqualität zu verbessern, wurde eine sechsfache gewichtete Mittelwertbildung angewandt. Dies bedeutet, dass die Daten sechsmal gemittelt wurden, um das SNR zu erhöhen und zuverlässige Ergebnisse zu erhalten. Der *Flip*-Winkel wurde auf 50 Grad eingestellt. Die spektrale Bandbreite betrug 2000 Hz. Eine breite Bandbreite ermöglichte die Erfassung einer Vielzahl von Phosphorverbindungen. Die Vektorgröße wurde auf 1024 festgelegt, was die Anzahl der Datenpunkte in jeder Dimension beschreibt. Eine höhere Vektorgröße ermöglicht eine präzisere Darstellung der Spektralinformationen (57). Zur Verbesserung der Qualität des Spektrums wurde eine *Hamming*-Filterung mit einer Breite von 100 % verwendet (57,59). Der nukleare Overhauser-Effekt, der normalerweise die Wechselwirkung zwischen Protonen und Phosphorkernen bewertet, wurde in dieser Studie deaktiviert, um reine Phosphorspektren zu erhalten. Schließlich wurde die *Wideband alternating-phase low-power technique for zero-residual splitting 4* (WALTZ-4) von Kernen angewandt, um die Qualität des Spektrums zu erhöhen und unerwünschte Interferenzen zu reduzieren (40,57). Die Gesamtscanzeit betrug 8 min und 4 s. Die Platzierung des CSI-Gitters und die Untersuchungsvolumina (*volumes-of-interest*, VOIs) werden in Abb. 3 dargestellt. Die zu erfassenden Strukturen schließen die Basalganglien und das Frontalhirn mit ein. Das CSI-Gitter wurde entlang der Mittellinie platziert. Die frontale Grenze der Basalganglien-Voxel wurde in den axialen Schnitten an den ventrikulären Vorderhörnern ausgerichtet, während in den sagittalen Schnitten die koronare Grenze des Corpus callosum als Anhaltspunkt für die Platzierung des CSI-Gitters und der Voxel diente. Für jedes der VOIs wurde nach Anpassung der Spektren die Fläche unter jedem Signal und die HEP ($(\beta\text{ATP}+\text{PCr})/\text{iP}$, $\beta\text{ATP}/\text{iP}$ und PCr/iP) berechnet. Um das hohe Maß an Autokorrelation der Metabolite innerhalb der Spektren zu berücksichtigen und die potenziell variierende Nahrungsaufnahme von phosphathaltigen Inhaltsstoffen zu standardisieren, wurden ATP und PCr mit iP ins Verhältnis gesetzt und zusammen betrachtet. Es wurden rostral benachbarte, aber hemisphärisch unterschiedliche VOIs für die Analysen gemittelt. So konnten die unterschiedlichen rostralen Hirnlängen und die daraus resultierenden unpräzisen Lokalisationen verschiedener subkortikaler Hirnstrukturen innerhalb des CSI-Gitters umgangen werden. Zur Reduktion von Inhomogenitäten des Magnetfeldes wurden an einem

manuell ausgewählten Volumen Anpassungen und *shimmings* vorgenommen. Dieses Volumen war dabei größer als die VOIs (57,60).

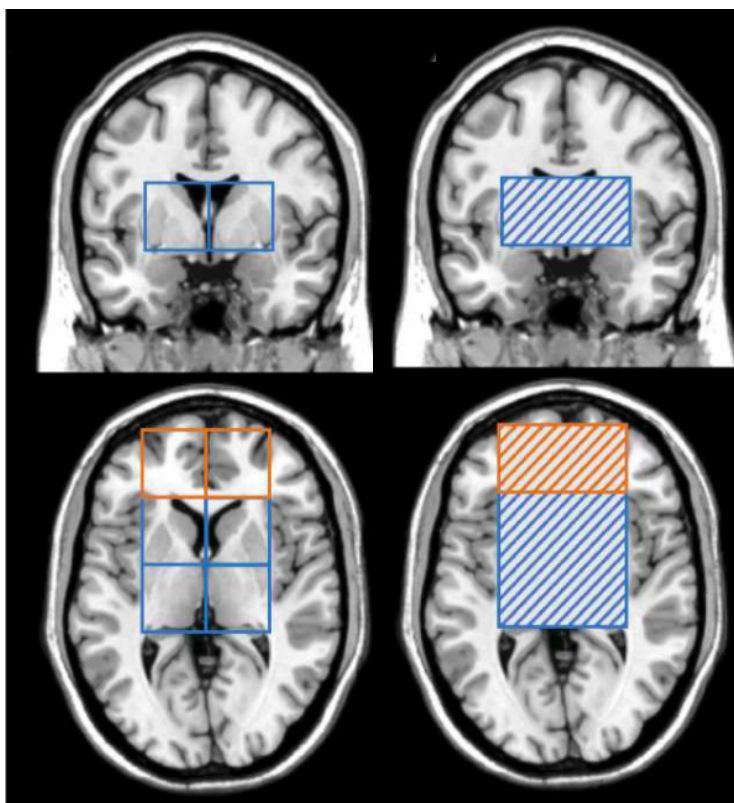


Abb. 3: Studienspezifische Einstellung der ³¹Phosphor-Magnetresonanztomographie.

Die Platzierung des *chemical shift imaging* (CSI)-Gitters/der Voxel wurde in der koronaren und sagittalen Ebene dargestellt. In Orange sind die Voxel des Frontalhirns, in Blau die Voxel der Basalganglien hervorgehoben. Schraffiert sind die VOIs der entsprechenden zerebralen Bereiche. (Abbildung aus Prasuhn et al. 2022) (60). VOIs = *volumes-of-interest*.

2.4.4 Analyse der neuroradiologischen Bildgebung

2.4.4.1 Analyse der zerebralen Volumina

Die volumetrischen Analysen wurden mittels nativer T1-Bilder erfasst, nachdem eine Segmentierung mit der *volBrain-Pipeline* (Version V1) vorgenommen wurde, basierend auf der *Multi-Atlas-Label-Fusion-Technologie*. Die *volBrain-Pipeline* ist eine vollautomatisierte Prozessierung struktureller Bildgebungsdaten zur volumetrischen Auswertung von Hirnstrukturen (61). Sie ist in der Lage innerhalb kürzester Zeit präzise volumetrische Informationen über unterschiedliche zerebrale Segmente zu liefern (61). Durch die Segmentierung ist es möglich, das Gehirnparenchym von nicht hirneigenem Gewebe zu trennen und so das Gehirnvolumen zu berechnen (61). Dieser Vorgang wird auch als Extraktion des intrakraniellen Volumens bezeichnet (61). Das *volBrain*-System ermöglicht die Bestimmung einzelner Volumina und hemisphärischer Unterschiede (61). Insbesondere die

subkortikalen Strukturen und das Frontalhirn sind in der vorliegenden Arbeit von Relevanz. Mittels *volBrain-Pipeline* konnten die einzelnen Hemisphären separat betrachtet und analysiert werden. Die T1-Bildgebungsdatensätze wurden manuell kontrolliert und dienten primär zum Ausschluss potenzieller Störvariablen, die die ^{31}P -MRSI beeinflussen könnten. So konnten gegebenenfalls Studienteilnehmer:innen vor Beginn der hier relevanten ^{31}P -MRSI ausgeschlossen werden. Dies war jedoch nicht der Fall.

2.4.4.2 Analyse der ^{31}P Phosphor-Magnetresonanzspektroskopie-Bilder

Die ^{31}P -MRSI-Spektren wurden mit Hilfe des *advanced method for accurate, robust, and efficient spectral fitting* (AMARES)-Algorithmus quantifiziert und ausgewertet, der in der *Oxford Spectroscopy Analysis Toolbox* für *Matlab*[®] implementiert ist (57). Der AMARES-Algorithmus wurde für die Auswertung von MRSI-Spektren entwickelt und ermöglicht durch die Nutzung von bereits bekannten Verhältnissen der erwartenden *Peaks* eine genaue und effiziente Parameterbestimmung der MRSI-Signale (62,63). Für jeden *Peak* wurde eine Gaußsche Linienform verwendet. Die Metabolite βATP , PCr und iP wurden berücksichtigt. Aufgrund des hochdynamischen Gleichgewichts zwischen PCr und ATP wurde das Verhältnis $(\beta\text{ATP} + \text{PCr})/\text{iP}$ als Hauptverhältnis pro Voxel berechnet. $\beta\text{ATP}/\text{iP}$ und PCr/iP wurden als sekundäre HEP betrachtet (57). Die Positionen der Metabolit-*Peaks*, bezogen auf PCr bei 0,00 ppm, wurden aus einer früheren Studie von Ren et al. übernommen (64). Mit Hilfe der ^{31}P - ^{31}P -J-Kopplung wurde das βATP -Signal in ein 1-2-1-Triplett separiert. Die J-Kopplungskonstante beschränkt sich auf 16 Hz (57).

2.5 Statistik

Die statistischen Analysen wurden in SPSS 26 und GraphPad Prism 10 (Version 10.1.1) implementiert und auf einem MacOS Sonoma (Version 14.2.1) basierendem Betriebssystem durchgeführt. Mittels GraphPad Prism wurden graphische Darstellungen erstellt. Normalverteilte demographische und klinische Merkmale wurden durch den Mittelwert \pm Standardabweichung angegeben. Das Hoehn und Yahr-Stadium wird als Median-Wert und 25%/75% Perzentile angegeben. Für die Gruppenrelationen zwischen Patient:innen mit IPD und P++ sowie HCs wurden einfaktorielle Varianzanalysen (Welch ANOVA) durchgeführt. Dabei wurden die Werte der drei HEP zwischen den einzelnen Gruppen verglichen und erfasst. Diese wurden graphisch mittels *Boxplots* dargestellt. Anschließend wurde mit

Hilfe von t-Tests für gepaarte Stichproben analysiert, ob hemisphärische Seitenunterschiede für bestimmte frontale und subkortikale HEP in der ^{31}P -MRSI vorhanden waren. Durch Nutzung von *Boxplots* wurden hemisphärische Unterschiede visualisiert. Da das Vorhandensein von hemisphärischen Seitenunterschieden die Interpretierbarkeit der Ergebnisse begünstigen kann, waren diese Analysen explorativ und wurden als unkorrigierte p-Werte angegeben (57). Die Signifikanzen der p-Werte wurden in den graphischen Darstellungen mittels Sternchen symbolisiert. Dabei bedeutet: * = $p < 0,05$, ** = $p < 0,01$ und *** = $p < 0,001$. Alle HEP werden als dimensions- und einheitenlose Einheiten, *arbitrary units (arb.units)* angegeben. Zur Darstellung potenzieller Beziehungen zwischen klinischen Parametern und krankheitsbedingten zerebralen Veränderungen in den energetischen Messungen wurden Pearson-Korrelationsanalysen erstellt. Diese wurden zwischen Alter, Erkrankungsdauer, MDS-UPDRS-III, Hoehn und Yahr-Stadium, LEDD und den HEP ($\beta\text{ATP}+\text{PCr}$)/iP, PCr/iP und βATP /iP der ^{31}P -MRSI-Messungen bestimmt. Zur Illustrierung der Korrelationen wurden Korrelationsanalysen (bestehend aus Korrelationskoeffizienten) erstellt. Graphisch wurden diese mittels Korrelations-*Heatmaps* dargestellt. Dabei werden Korrelationskoeffizienten zwischen mehreren Variablen, welche die Stärke und Richtung der Beziehung zwischen zwei oder mehr Variablen beschreiben, abgebildet (65). Korrelationskoeffizienten werden in einer Farbmatrix dargestellt. Der Korrelationsgrad wird durch Farbintensitäten angegeben. Bläuliche Farben veranschaulichen negative und rötliche positive Korrelationen. Zusätzlich wurden lineare Regressionsanalysen zur Darstellung potenzieller Zusammenhänge zwischen zwei Variablen genutzt. Sie stellen eine statistische Methode dar, um die Beziehung zwischen zwei kontinuierlichen Variablen, einer unabhängigen und einer abhängigen, zu untersuchen. Dadurch lässt sich zusätzlich zum Korrelationskoeffizienten und Signifikanzniveau das Bestimmtheitsmaß R^2 bestimmen. Dieses liegt zwischen 0 und 1 und gibt an, wie gut die Regressionsgerade die Variation der abhängigen Variable erklärt (66). Ein höheres R^2 bedeutet eine bessere Anpassung der Daten an die Regressionsgerade. Die abhängige Variable wurde auf der y-Achse, die unabhängige Variable auf der x-Achse abgebildet. Zur besseren Interpretierbarkeit der Ergebnisse wurden oben genannte Werte über beide Hemisphären gemittelt (57).

3 Ergebnisse

3.1 Klinisch-demographische Daten der Studienteilnehmer:innen

In der vorliegenden Studie wurden insgesamt 54 Teilnehmer:innen rekrutiert, von denen 36 männlich (m) und 18 weiblich (w) waren. Das Durchschnittsalter ergab in der Gruppe der Patient:innen mit IPD $64,2 \pm 8,5$ Jahre und bei den Patient:innen mit P++ $44,4 \pm 14,7$ Jahre, während es bei den HCs $65,8 \pm 8,2$ Jahre betrug. Die durchschnittliche Erkrankungsdauer bei den Patient:innen mit IPD belief sich auf $6,7 \pm 3,9$ Jahre, während sie bei den Patient:innen mit P++ bei $15,6 \pm 11,2$ Jahren lag. Der Schweregrad der Erkrankung wurde anhand der MDS-UPDRS-III im medikamentösen ON-Zustand bewertet. Die Patient:innen mit IPD hatten einen Wert von $23,0 \pm 11,6$, während die Patient:innen mit P++ einen Wert von $24,1 \pm 13,3$ aufwiesen. Das Hoehn und Yahr-Stadium wurde ebenfalls zur Beurteilung des Schweregrads verwendet. Bei den Patient:innen mit IPD lag der Medianwert bei 2, das 25. Perzentil bei 2 und das 75. Perzentil bei 3. In der P++-Gruppe lag der Medianwert des Hoehn und Yahr-Stadiums bei 3, das 25. Perzentil bei 2 und das 75. Perzentil bei 3. Die von den Teilnehmer:innen eingenommene LEDD erreichte 699 ± 482 mg/d für die Patient:innen mit IPD und 466 ± 241 mg/d für die Patient:innen mit P++.

Tab. 2: Tabellarische Darstellung klinisch-demographischer Daten.

Gruppe	IPD (n = 27)	P++ (n = 9)	HCS (n = 18)
Geschlecht (w)	9	3	6
Geschlecht (m)	18	6	12
Alter (Jahre)	$64,2 \pm 8,5$	$44,4 \pm 14,7$	$65,8 \pm 8,2$
MDS-UPDRS-III	$23,0 \pm 11,6$	$24,1 \pm 13,3$	n/a
Hoehn und Yahr-Stadium	2 (2; 3)	3 (2; 3)	n/a
LEDD (mg)	699 ± 482	466 ± 241	n/a
Erkrankungsdauer (Jahre)	$6,7 \pm 3,9$	$15,6 \pm 11,2$	n/a

Abgebildet sind die erhobenen klinisch-demographischen Daten der Proband:innen. HCs = *healthy controls*, gesunde Kontrollproband:innen; IPD = idiopathische Parkinsonerkrankung; LEDD = Levodopaäquivalenzdosis; m = männlich; MDS-UPDRS-III = *Movement Disorder Society-Unified Parkinson Disease Rating Scale* Teil III; n = Anzahl; n/a = nicht anwendbar; P++ = monogene Parkinsonerkrankung aufgrund biallelicher Mutationen (homozygot oder *compound* heterozygot) im *Parkin*- oder *PINK1*- Gen; w = weiblich. Alle Werte, bis auf das Hoehn und Yahr-Stadium, sind als Mittelwert \pm Standardabweichung angegeben. Das Hoehn und Yahr-Stadium wird als Median-Wert und 25%/75% Perzentile angegeben.

3.2 Bioenergetische Unterschiede in den hochenergetischen Phosphatverbindungen der Basalganglien

In den Basalganglien wurde ein signifikanter Unterschied in den HEP-Konzentrationen festgestellt. Das $(\beta\text{ATP}+\text{PCr})/\text{iP}$ -Verhältnis ($F(2, 52) = 4,3; p = 0,019$) zeigte Gruppenunterschiede, wobei die Patient:innen mit IPD ($7,3 \pm 4,6$) signifikant ($p = 0,047$) niedrigere Werte im Vergleich zu den HCs ($10,5 \pm 4,3$) aufwiesen. Ebenfalls wurden im $(\beta\text{ATP}+\text{PCr})/\text{iP}$ -Verhältnis ($F(2, 52) = 4,3; p = 0,019$) signifikant ($p = 0,038$) niedrigere Werte für die Patient:innen mit P++ ($6,1 \pm 2,2$) im Vergleich zu den HCs ($10,5 \pm 4,3$) beobachtet. Das PCr/iP -Verhältnis ($F(2, 53) = 4,8; p = 0,012$) zeigte signifikant ($p = 0,019$) niedrigere Werte für die Patient:innen mit P++ ($3,3 \pm 1,0$) im Vergleich zu den HCs ($5,0 \pm 1,5$), während kein signifikanter ($p = 0,052$) Unterschied zwischen den Gruppen IPD ($3,9 \pm 1,6$) und HCs ($5,0 \pm 1,5$) festgestellt wurde. Im $\beta\text{ATP}/\text{iP}$ -Verhältnis ($F(2, 51) = 5,1; p = 0,010$) wurden signifikant ($p = 0,013$) niedrigere Werte für Patient:innen mit IPD ($3,0 \pm 2,7$) im Vergleich zu den HCs ($5,6 \pm 3,2$) gefunden, während zwischen den HCs ($5,6 \pm 3,2$) und P++ ($2,8 \pm 2,0$) kein signifikanter ($p = 0,054$) Unterschied verzeichnet wurde. Es konnte kein relevanter Unterschied in den HEP der Basalganglien zwischen den Patient:innen mit IPD und P++ nachgewiesen werden ($(\beta\text{ATP}+\text{PCr})/\text{iP}$: ($F(2, 52) = 4,3; p = 0,019$), IPD vs. P++: $p = 0,827$; PCr/iP ($F(2, 53) = 4,8; p = 0,012$), IPD vs. P++: $p = 0,624$; $\beta\text{ATP}/\text{iP}$ ($F(2, 51) = 5,1; p = 0,010$), IPD vs. P++: $p = 0,998$).

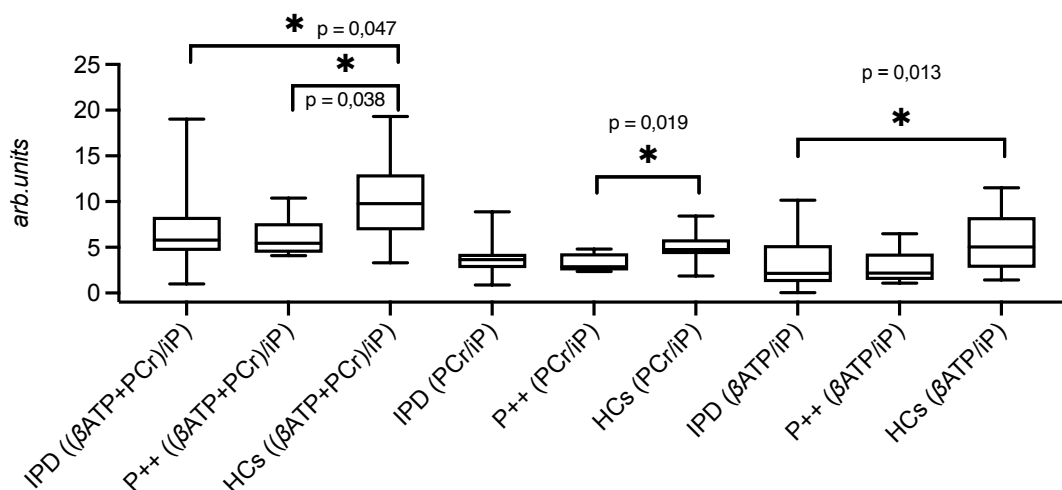


Abb. 4: Gruppenunterschiede in den hochenergetischen Phosphatverbindungen im Bereich der Basalganglien.

Signifikante Gruppenunterschiede in allen drei HEP. Dabei besitzen die Patient:innen mit IPD und P++ niedrigere energetische Verhältnisse als die HCs. *: $p \leq 0,05$.

βATP = β Adenosintriphosphat; *arb.units* = dimensions- und einheitenlose Einheiten; HCs = *healthy controls*, gesunde Kontrollproband:innen; HEP = hochenergetische Phosphatverbindungen; iP = anorganisches Phosphat; IPD = idiopathische Parkinsonerkrankung; P++ = monogene Parkinsonerkrankung aufgrund biallelischer Mutationen (homozygot oder *compound* heterozygot) im *Parkin*- oder *PINK1*- Gen; PCr = Kreatinphosphat.

3.3 Gruppenspezifische Analyse der hochenergetischen Phosphatverbindungen im Frontalhirn

Im Bereich des Frontalhirns konnten in den HEP (β ATP+PCr)/iP, PCr/iP, und β ATP/iP keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen verzeichnet werden ((β ATP+PCr)/iP: $F(2, 50) = 2,6$; $p = 0,087$), HCs vs. IPD: $p = 0,444$; HCs vs. P++: $p = 0,080$; IPD vs. P++: $p = 0,448$), PCr/iP: $F(2, 46) = 1,9$; $p = 0,159$), HCs vs. IPD: $p = 0,922$; HCs vs. P++: $p = 0,172$; IPD vs. P++ $p = 0,282$) und β ATP/iP: ($F(2, 49) = 2,4$; $p = 0,099$), HCs vs. IPD: $p = 0,176$; HCs vs. P++: $p = 0,176$; IPD vs. P++: $p = 0,951$).

3.4 Verhältnis der hochenergetischen Phosphatverbindungen in den einzelnen Hemisphären

3.4.1 Hemisphärischer Vergleich der hochenergetischen Phosphatverbindungen in den Basalganglien

Außerdem wurde die rechte und linke Hemisphäre in ihrem Gehalt an HEP unter den einzelnen Gruppen im Bereich der Basalganglien verglichen. Dabei ließ sich eine Seitendifferenz feststellen. In allen drei untersuchten Gruppen konnten signifikant höhere Energieäquivalente in der linken als in der rechten Hemisphäre gesehen werden.

Die Werte für (β ATP+PCr)/iP ($t(25) = -7,4$, $p < 0,001$, rechts: $4,2 \pm 2,6$; links: $9,5 \pm 5,7$), PCr/iP ($t(25) = 7,5$, $p < 0,001$, rechts: $2,4 \pm 0,8$; links: $5,0 \pm 2,1$) und β ATP/iP ($t(25) = 4,5$, $p < 0,001$, rechts: $1,7 \pm 1,7$; links: $4,3 \pm 4,0$) ließen sich für die Patient:innen mit IPD darstellen.

Die Werte der Patient:innen mit P++ lauteten für (β ATP+PCr)/iP ($t(8) = 4,4$, $p = 0,002$, rechts: $4,4 \pm 2,7$; links: $7,8 \pm 2,2$) und für PCr/iP ($t(8) = 13,2$, $p < 0,001$, rechts: $2,4 \pm 0,9$; links: $4,2 \pm 1,1$). Es zeigte sich kein signifikanter hemisphärischer Unterschied im β ATP/iP-Verhältnis ($t(8) = 1,9$, $p = 0,088$, rechts: $2,0 \pm 2,3$; links: $3,6 \pm 2,5$) der P++ Gruppe.

Bei den HCs ließen sich folgende HEP-Werte dokumentieren: (β ATP+PCr)/iP ($t(14) = 5,6$, $p < 0,001$, rechts: $6,4 \pm 2,4$; links: $12,7 \pm 5,3$), PCr/iP ($t(15) = 9,4$, $p < 0,001$, rechts: $3,2 \pm 0,8$; links: $6,1 \pm 1,6$) und β ATP/iP ($t(15) = 4,8$, $p < 0,001$, rechts: $3,6 \pm 2,2$; links: $6,8 \pm 3,9$).

Das Zusammenführen der Gruppen HCs, Patient:innen mit IPD und Patient:innen mit P++ in eine Gesamtgruppe zeigte folgende Werte, die die Seitendifferenz, mit höheren Werten für HEP in der linken Hemisphäre, bestätigen: (β ATP+PCr)/iP ($t(49) = 9,9$, $p < 0,001$,

rechts: $4,9 \pm 2,7$; links: $10,1 \pm 5,3$), PCr/iP ($t(50) = 12,3$, $p < 0,001$, rechts: $2,6 \pm 0,9$; links: $5,2 \pm 1,9$) und β ATP/iP ($t(50) = 6,6$, $p < 0,001$, rechts: $2,4 \pm 2,1$; links: $5,0 \pm 3,9$).

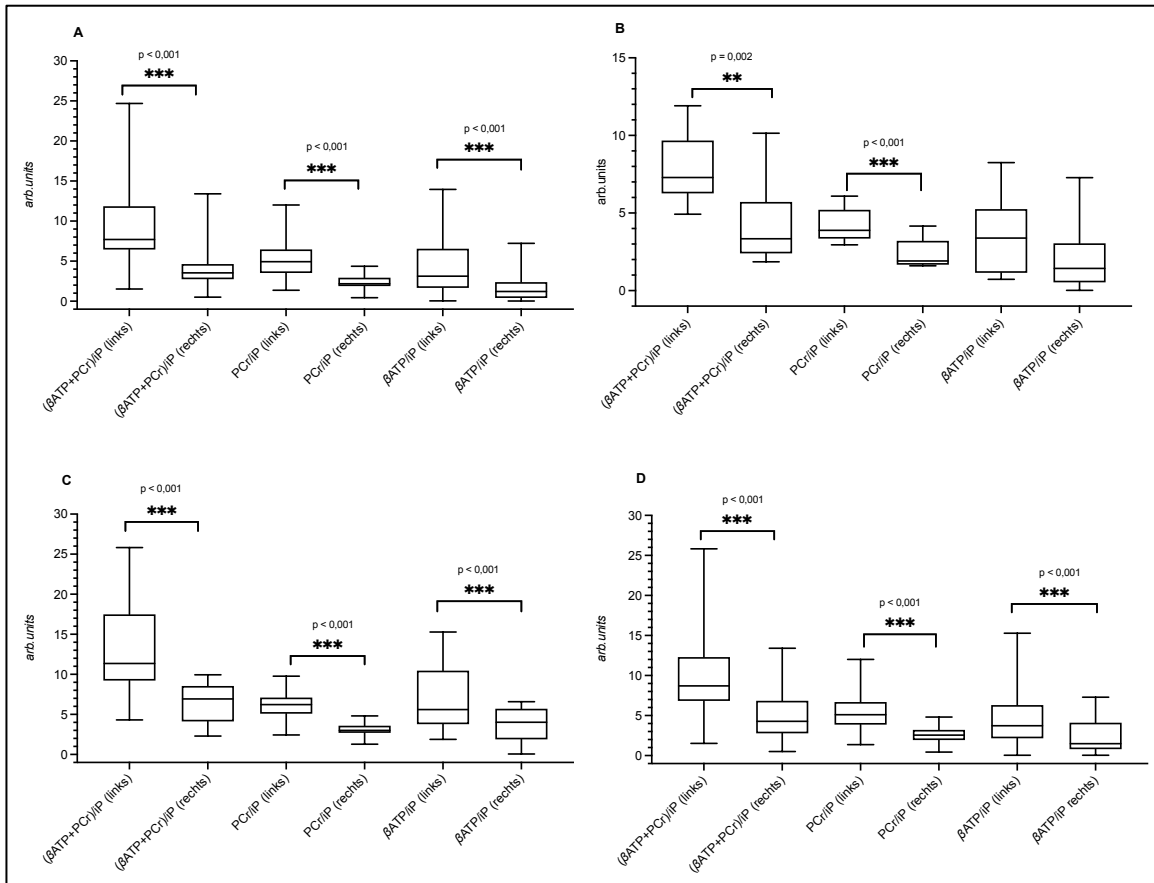


Abb. 5: Seitendifferenzen der hochenergetischen Phosphatverbindungen in den Basalganglien der untersuchten Gruppen.

Signifikante Asymmetrie der HEP mit höheren Verhältnissen in den linksseitigen Basalganglien. Signifikanzniveau in allen 3 HEP von $p < 0,001$ in A: für Patient:innen mit IPD, in C: für die HCs, in D: für die Gesamtgruppe. Signifikante Asymmetrie in zwei der drei HEP in B: für Patient:innen mit P++ mit einem Signifikanzniveau von $p = 0,002$ für $(\beta$ ATP+PCr)/iP und $p < 0,001$ für PCr/iP.

β ATP = β Adenosintri-phosphat; *arb.units* = dimensions- und einheitenlose Einheiten, *arbitrary units*; HCs = *healthy controls*, gesunde Kontrollproband:innen; HEP = hochenergetische Phosphatverbindungen; iP = anorganisches Phosphat; IPD = idiopathische Parkinsonerkrankung; P++ = monogene Parkinsonerkrankung aufgrund biallelischer Mutationen (homozygot oder *compound* heterozygot) im *Parkin*- oder *PINK1*- Gen; PCr = Kreatinphosphat.

3.4.2 Hemisphärischer Vergleich der hochenergetischen Phosphatverbindungen im Frontalhirn

Im Frontalhirn fanden sich in den für die Studie interessanten HEP keine signifikanten Unterschiede zwischen der rechten und linken Hemisphäre aller teilnehmenden Gruppen (siehe Tab. 3).

Tab. 3: Vergleich der hochenergetischen Phosphatverbindungen beider Hemisphären im Frontalhirn.

Frontalhirn	IPD			P++			HCs			Gesamt		
	links	rechts	t-Test	links	rechts	t-Test	links	rechts	t-Test	links	rechts	t-Test
(β ATP+PCr)/iP	7,3 ± 4,8	7,7 ± 3,5	t(23) = -0,5; p = 0,653	6,1 ± 4,1	6,3 ± 2,8	t(8) = -0,2; p = 0,837	9,8 ± 5,1	8,2 ± 4,3	t(13) = 0,9; p = 0,390	7,8 ± 4,9	7,6 ± 3,6	t(46) = 0,3; p = 0,766
PCr/iP	2,6 ± 1,3	2,9 ± 1,0	t(21) = -1,0; p = 0,348	2,2 ± 0,5	2,4 ± 0,6	t(8) = -0,9; p = 0,418	3,1 ± 1,3	2,7 ± 1,4	t(11) = 0,6; p = 0,535	2,6 ± 1,2	2,7 ± 1,0	t(42) = -0,4; p = 0,667
β ATP/iP	4,0 ± 3,5	4,1 ± 2,3	t(23) = -0,1; p = 0,912	3,9 ± 3,7	3,9 ± 2,9	t(8) = -0,1; p = 0,941	6,3 ± 3,8	5,0 ± 2,7	t(14) = 1,0; p = 0,356	4,7 ± 3,7	4,4 ± 2,5	t(47) = 0,6; p = 0,562

Die aufgeführte Tab. (Tabelle) zeigt die Ergebnisse der erhobenen t-Tests der einzelnen Gruppen. Betrachtet werden dabei die HEP der einzelnen Hemisphären im Frontalhirn. Es lassen sich keine signifikanten Differenzen der HEP zwischen den Hemisphären des Frontalhirns aufzeigen. β ATP = β Adenosintriphosphat ; HCs = *healthy controls*, gesunde Kontrollproband:innen; iP = anorganisches Phosphat; IPD = idiopathische Parkinsonerkrankung; P++ = monogene Parkinsonerkrankung aufgrund biallelischer Mutationen (homozygot oder *compound* heterozygot) im *Parkin*- oder *PINK1*- Gen; PCr= Kreatinphosphat.

3.5 Zusammenhang zwischen krankheitsspezifischen Befunden und zerebraler Bioenergetik

3.5.1 Patient:innen mit idiopathischer Parkinsonerkrankung

In der Studie wurden Pearson-Korrelationen zwischen den bestimmten HEP und dem Alter, der MDS-UPDRS-III, dem Hoehn und Yahr-Stadium, der LEDD und der Erkrankungsdauer berechnet. Für die Patient:innen mit IPD existiert eine Korrelation zwischen der MDS-UPDRS-III und dem $(\beta\text{ATP}+\text{PCr})/\text{iP}$ -Verhältnis ($r = -0,39$; $p = 0,042$) sowie dem PCr/iP -Verhältnis ($r = -0,44$; $p = 0,042$) im Bereich der Basalganglien. Zudem konnten negative Korrelationen zwischen den HEP der Basalganglien und der Erkrankungsdauer verzeichnet werden ($(\beta\text{ATP}+\text{PCr})/\text{iP}$ ($r = -0,42$; $p = 0,028$), PCr/iP ($r = -0,43$; $p = 0,025$), $\beta\text{ATP}/\text{iP}$ ($r = -0,49$; $p = 0,012$)). Es zeigten sich im Bereich der Basalganglien keine weiteren Korrelationen (Alter: $(\beta\text{ATP}+\text{PCr})/\text{iP}$ ($r = 0,06$; $p = 0,773$), PCr/iP ($r = 0,12$; $p = 0,549$), $\beta\text{ATP}/\text{iP}$ ($r = -0,09$; $p = 0,674$); MDS-UPDRS-III: $\beta\text{ATP}/\text{iP}$ ($r = -0,37$; $p = 0,064$); Hoehn und Yahr-Stadium: $(\beta\text{ATP}+\text{PCr})/\text{iP}$ ($r = -0,33$; $p = 0,092$), PCr/iP ($r = -0,32$; $p = 0,197$), $\beta\text{ATP}/\text{iP}$ ($r = -0,35$; $p = 0,078$); LEDD: $(\beta\text{ATP}+\text{PCr})/\text{iP}$ ($r = -0,14$; $p = 0,471$), PCr/iP ($r = -0,15$; $p = 0,470$), $\beta\text{ATP}/\text{iP}$ ($r = -0,11$; $p = 0,586$)).

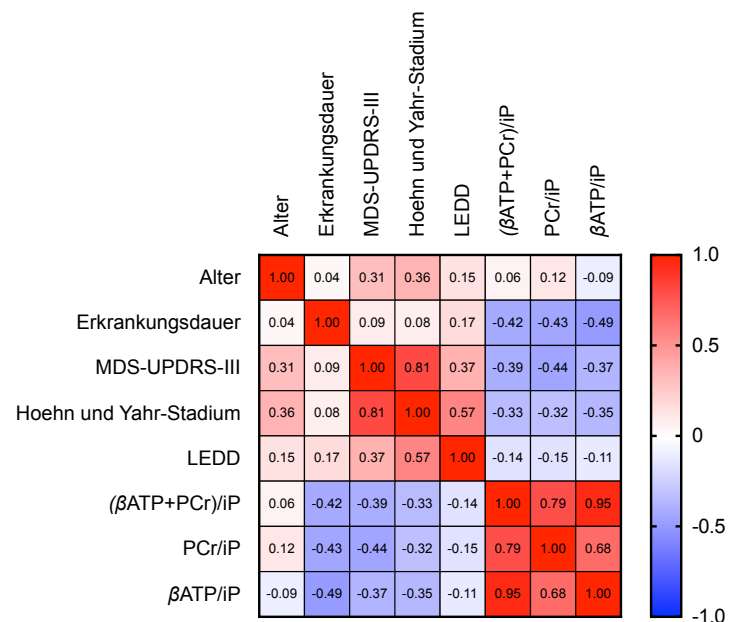


Abb. 6: Korrelations-Heatmap krankheitsspezifischer Befunde und der hochenergetischen Phosphatverbindungen der Patient:innen mit idiopathischer Parkinsonerkrankung.

Abgebildet sind die Korrelationskoeffizienten. Der Grad der Korrelation wird durch Farbintensitäten angegeben. Bläuliche Farben = negative Korrelationen, rötliche Farben = positive Korrelationen. Signifikante Korrelation ($r = -0,039$; $p = 0,042$) des MDS-UPDRS Teil III mit dem $(\beta\text{ATP}+\text{PCr})/\text{iP}$ -Verhältnis und dem PCr/iP -Verhältnis ($r = -0,44$; $p = 0,042$) und zwischen der Erkrankungsdauer und $(\beta\text{ATP}+\text{PCr})/\text{iP}$ ($r = -0,42$; $p = 0,028$), PCr/iP ($r = -0,43$; $p = 0,025$) und $\beta\text{ATP}/\text{iP}$ ($r = -0,49$; $p = 0,012$). βATP = β Adenosintriphosphat; iP = anorganisches Phosphat; LEDD = Levodopaäquivalenzdosis; MDS-UPDRS-III = Movement Disorder Society-Unified Parkinson Disease Rating Scale Teil III; PCr = Kreatinphosphat.

Es konnten keine Korrelationen im Frontalhirn der Patient:innen mit IPD verzeichnet werden (Alter: (β ATP+PCr)/iP ($r = 0,08$; $p = 0,690$), PCr/iP ($r = 0,08$; $p = 0,711$), β ATP/iP ($r = -0,06$; $p = 0,790$); MDS-UPDRS-III: (β ATP+PCr)/iP ($r = 0,13$; $p = 0,516$), PCr/iP ($r = 0,13$; $p = 0,531$), β ATP/iP ($r = -0,03$; $p = 0,516$); Hoehn und Yahr-Stadium: (β ATP+PCr)/iP ($r = -0,01$; $p = 0,952$), PCr/iP ($r = 0,14$; $p = 0,503$), β ATP/iP ($r = -0,09$; $p = 0,679$); LEDD: (β ATP+PCr)/iP ($r = 0,00$; $p = 0,995$), PCr/iP ($r = 0,31$; $p = 0,136$), β ATP/iP ($r = -0,18$; $p = 0,397$) ; Erkrankungsdauer: (β ATP+PCr)/iP ($r = -0,22$; $p = 0,276$), PCr/iP ($r = 0,03$; $p = 0,883$), β ATP/iP ($r = -0,14$; $p = 0,491$)).

3.5.2 Patient:innen mit monogener Parkinsonerkrankung und gesunde Kontrollproband:innen

Eine einfache lineare Regressionsanalyse wurde durchgeführt, um die Beziehung zwischen dem Alter und den HEP zu untersuchen. Die Analyse ergab einen signifikanten positiven Zusammenhang zwischen dem Alter und dem (β ATP+PCr)/iP-Verhältnis ($r = 0,70$; $p = 0,038$) in den Basalganglien der P++ Gruppe. R^2 beträgt 0,48.

Es zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang der HEP mit der MDS-UPDRS-III, dem Hoehn und Yahr-Stadium, der LEDD und der Erkrankungsdauer in den Basalganglien der P++ Gruppe (MDS-UPDRS-III: (β ATP+PCr)/iP ($r = 0,25$; $p = 0,517$), PCr/iP ($r = -0,35$; $p = 0,356$), β ATP/iP ($r = 0,43$; $p = 0,245$); Hoehn und Yahr-Stadium: (β ATP+PCr)/iP ($r = 0,21$; $p = 0,584$), PCr/iP ($r = 0,51$; $p = 0,161$), β ATP/iP ($r = 0,47$; $p = 0,202$); LEDD: (β ATP+PCr)/iP ($r = 0,45$; $p = 0,220$), PCr/iP ($r = 0,15$; $p = 0,696$), β ATP/iP ($r = 0,41$; $p = 0,274$) ; Erkrankungsdauer: (β ATP+PCr)/iP ($r = 0,28$; $p = 0,459$), PCr/iP ($r = 0,31$; $p = 0,416$), β ATP/iP ($r = 0,15$; $p = 0,696$)).

Zudem weisen die Patient:innen mit P++ im Frontalhirn keine Korrelation zwischen den HEP und dem Alter, der MDS-UPDRS-III, dem Hoehn und Yahr-Stadium, der LEDD und der Erkrankungsdauer auf (Alter: (β ATP+PCr)/iP ($r = 0,07$; $p = 0,866$), PCr/iP ($r = 0,07$; $p = 0,867$), β ATP/iP ($r = 0,06$; $p = 0,877$); MDS-UPDRS-III: (β ATP+PCr)/iP ($r = 0,31$; $p = 0,419$), PCr/iP ($r = 0,51$; $p = 0,159$), β ATP/iP ($r = 0,25$; $p = 0,519$); Hoehn und Yahr-Stadium: (β ATP+PCr)/iP ($r = 0,29$; $p = 0,443$), PCr/iP ($r = 0,55$; $p = 0,125$), β ATP/iP ($r = 0,23$; $p = 0,557$); LEDD: (β ATP+PCr)/iP ($r = 0,19$; $p = 0,618$), PCr/iP ($r = -0,08$; $p = 0,839$), β ATP/iP ($r = -0,19$; $p = 0,617$) ; Erkrankungsdauer: (β ATP+PCr)/iP ($r = -0,41$; $p = 0,279$), PCr/iP ($r = 0,02$; $p = 0,959$), β ATP/iP ($r = -0,44$; $p = 0,237$)).

In den Basalganglien der HCs zeigte sich ein positiver Zusammenhang zwischen den HEP (β ATP+PCr)/iP ($r = 0,62$; $p = 0,007$; $R^2 = 0,39$), PCr/iP ($r = 0,47$; $p = 0,050$; $R^2 = 0,22$) und β ATP/iP ($r = 0,62$; $p = 0,008$; $R^2 = 0,38$) und dem Alter. Es konnten keine statistisch signifikanten Zusammenhänge zwischen dem Alter und den HEP im Frontalhirn von HCs festgestellt werden (Alter: (β ATP+PCr)/iP ($r = 0,01$; $p = 0,960$), PCr/iP ($r = 0,28$; $p = 0,340$), β ATP/iP ($r = -0,10$; $p = 0,718$)).

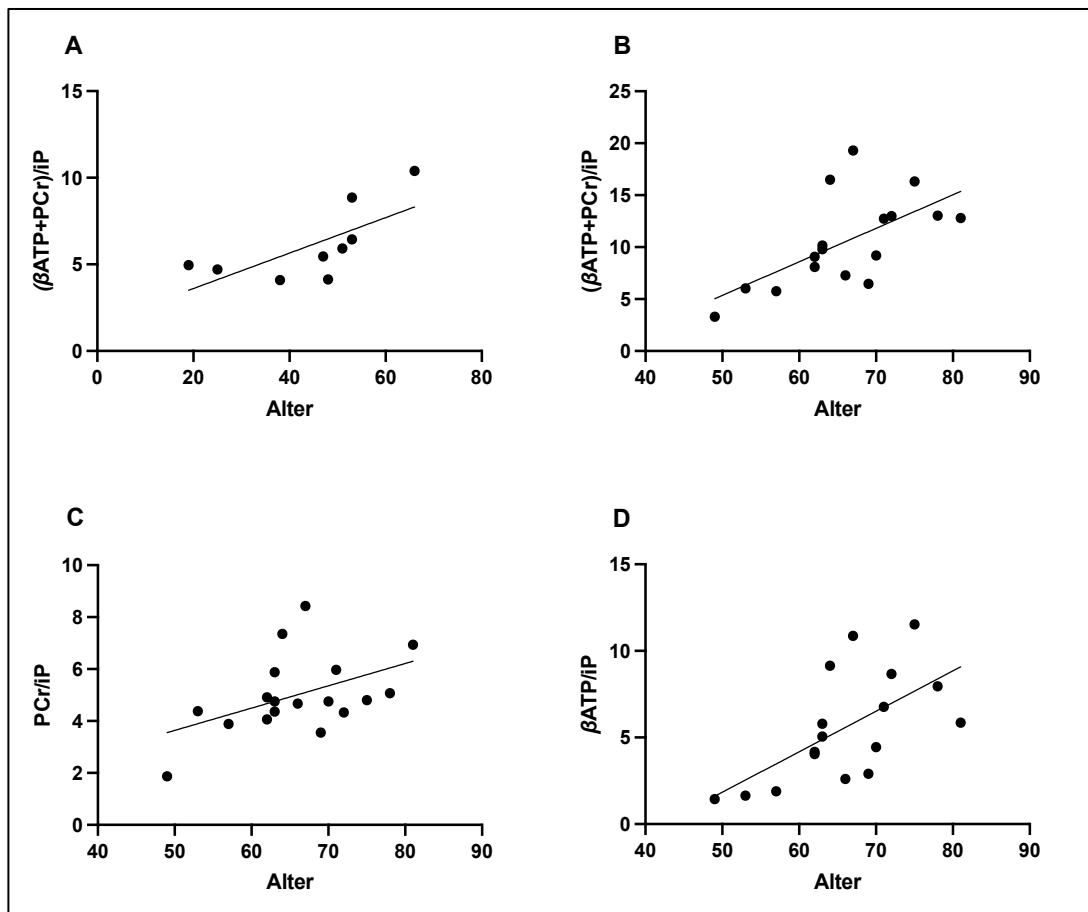


Abb. 7: Zusammenhang Alter und hochenergetische Phosphatverbindungen.

Abgebildet sind die einzelnen Regressionsgrade mit signifikant positiven Korrelationen zwischen dem Alter und den HEP. A) bezieht sich auf die Analyse Alter vs. $(\beta\text{ATP}+\text{PCr})/\text{iP}$ ($r = 0,70$; $p = 0,038$; $R^2 = 0,48$) der Patient:innen mit P++, B) auf Alter vs. $(\beta\text{ATP}+\text{PCr})/\text{iP}$ ($r = 0,62$; $p = 0,007$; $R^2 = 0,39$) der HCs, C) Alter vs. PCr/iP ($r = 0,47$; $p = 0,050$; $R^2 = 0,22$) der HCs und D) Alter vs. $\beta\text{ATP}/\text{iP}$ ebenfalls der HCs ($r = 0,62$; $p = 0,008$; $R^2 = 0,38$). βATP = β Adenosintri-phosphat; HCs = *healthy controls*, gesunde Kontrollproband:innen; HEP = hochenergetische Phosphatverbindungen; iP = anorganisches Phosphat; P++ = monogene Parkinsonerkrankung aufgrund biallelischer Mutationen (homozygot oder *compound heterozygot*) im *Parkin*- oder *PINK1*-Gen; PCr= Kreatinphosphat.

4 Diskussion

In der vorliegenden Dissertationsschrift wurde der Hauptfrage nachgegangen, ob bei der *Parkin/PINK1*-assoziierten PD aufgrund der genetisch bedingten mitochondrialen Dysfunktion ein besonders stark ausgeprägtes energetisches Defizit in den Basalganglien vorliegt. Eine Beeinträchtigung der mitochondrialen Funktion liegt auch bei der IPD vor, so dass auch hier von einer Störung der Energiebereitstellung im Vergleich zu den HCs ausgegangen wird, die jedoch, so die zweite Hypothese der vorliegenden Dissertation, nicht das Ausmaß der *Parkin/PINK1*-assoziierten PD hat. Sowohl Patient:innen mit IPD als auch diejenigen mit P++ wiesen im Vergleich zu den HCs niedrigere energetische Werte in den bestimmten HEP auf. Dies legt nahe, dass es eine Beeinträchtigung der zerebralen Bioenergetik bei Patient:innen mit PD gibt. Es zeigt sich jedoch, wie eigentlich angenommen, kein signifikanter Unterschied in den HEP der Patient:innen mit P++ im Vergleich zu denen mit IPD. Dennoch besaßen die Patient:innen mit P++ in allen drei HEP ein energetisches Defizit im Vergleich zu den HCs, hingegen jene mit IPD nur in zwei der drei bestimmten HEP.

Darüber hinaus wurden in dieser Studie Korrelationen zwischen den zerebralen HEP und den klinisch-demographischen Parametern identifiziert und somit konnte die dritte Hypothese teilweise bestätigt werden. So konnte dargestellt werden, dass das Alter mit den HEP der HCs sowie mit dem $(\beta\text{ATP}+\text{PCr})/\text{iP}$ -Verhältnis der Patient:innen mit P++ positiv korreliert, bei den Patient:innen mit IPD lassen sich negative Korrelationen mit dem MDS-UPDRS-III und den HEP $(\beta\text{ATP}+\text{PCr})/\text{iP}$ und PCr/iP sowie der Erkrankungsdauer und allen bestimmten HEP der Basalganglien identifizieren. Es ließ sich keine signifikante Korrelation mit der LEDD feststellen. Eine unerwartete Beobachtung ergab sich bezüglich der energetischen Seitendifferenz im Gehirn. Es zeigte sich, dass die linke Hemisphäre im Vergleich zur rechten Hemisphäre höhere bioenergetische Werte im Bereich der Basalganglien aufweist. Eine finale Erklärung diesbezüglich konnte jedoch nicht beschrieben werden. Eine mögliche plausible Begründung könnte die Hemisphärendominanz des Gehirns sein (67).

In der folgenden Diskussion werden die Ergebnisse in Hinblick auf die zuvor formulierten Hypothesen diskutiert. Außerdem werden die Vor- und Nachteile der ^{31}P -MRSI als Messprinzip und des Studienaufbaus erörtert, Zukunftsaussichten formuliert und abschließend eine Schlussfolgerung beschrieben.

4.1 Mitochondriale Dysfunktionen führen zu zerebralen energetischen Defiziten bei Patient:innen mit Parkinsonerkrankung

Die hier aufgeführten Ergebnisse zeigen, dass Patient:innen mit IPD und P++ niedrigere HEP verglichen mit den HCs im Bereich der Basalganglien aufweisen. Zu bemerken ist, dass die Patient:innen mit P++ in allen HEP ein energetisches Defizit aufweisen, wohingegen die Patient:innen mit IPD im Vergleich zu den HCs keinen Unterschied im hochenergetischen PCr/iP-Verhältnis zeigen. Es könnte somit angenommen werden, dass die Patient:innen mit P++ in diesem Parameter möglicherweise ein höheres energetisches Defizit aufweisen. Zwischen den Patient:innen mit IPD und P++ lässt sich jedoch kein signifikanter bioenergetischer Unterschied in den Basalganglien verzeichnen, sodass dies nicht eindeutig nachgewiesen werden kann.

In einer anderen Arbeit hat unsere Gruppe kürzlich die energetischen Verhältnisse in den Basalganglien bei IPD, atypischer Parkinsonerkrankung, hier die progressive supranukleäre Blickparese (PSP), und der HCs verglichen. Dabei konnte gezeigt werden, dass in der Gruppe der Patient:innen mit IPD im Vergleich zu den anderen beiden genannten Gruppen erniedrigte HEP-Werte bestehen (60).

Auch ältere Studien weiterer Forschungsgruppen konnten Veränderungen im zerebralen Energiehaushalt bei Patient:innen mit PD feststellen. Dabei wurden verschiedene Regionen wie das Frontalhirn, die Temporoparietalregion, der Okzipitallappen, das Mittelhirn und die Basalganglien untersucht (47). Für die Datenerhebung wurden sowohl Ruhe-Messungen als auch dynamische ^{31}P -MRSI-Messungen analysiert (47). Es wurden sowohl MRT-Scanner mit 3 als auch mit 1,5 T Magnetfeldstärke verwendet (47). Die Ergebnisse dieser Studien sind untereinander jedoch teils heterogen (47). So verzeichnet die Forschungsgruppe von Hu et al. signifikant erhöhte Werte des mittleren iP/ β ATP-Verhältnisses temporoparietal, insbesondere auf der rechten Seite. Eine Abnahme von β ATP-Werten im Thalamus, Globus pallidus und Hirnstamm korrelierten dabei invers mit den Werten der Verhältnisse PME/ β ATP, PDE/ β ATP, PCr/ β ATP und iP/ β ATP (47,68).

Eine weitere Studie zeigte ähnliche PCr- und ADP-Werte im Gehirn von Patient:innen mit IPD und HCs (69). Eine weitere Arbeit wies verringerte ATP- und PCr-Werte im Thalamus, in den Basalganglien und im Mittelhirn auf. Die reduzierten ATP-Werte im Mittelhirn und im Putamen waren dabei unabhängig von der Erkrankungsdauer. Die PCr + β ATP-Werte zeigten eine Reduktion auf der kontralateralen Seite zu jener, die von den Symptomen der PD am stärksten betroffen war. In der ipsilateralen Hemisphäre

hingegen war die Abnahme nur im Putamen zu erfassen. Andere Studien ergaben keine signifikanten energetischen Unterschiede in den HEP zwischen Patient:innen mit IPD und HCs im Bereich des Striatums und der temporoparietalen grauen Substanz (47,70–72). Die zerebrale Bioenergetik von Patient:innen mit monogener Parkinsonerkrankung wurde ebenfalls in ersten kleineren Studien untersucht (73). Patient:innen mit heterozygoter PD mit *PINK1*-Genmutation (PINK1-PD) und deutlichen klinischen Symptomen zeigten erhöhte putaminale β ATP- und PCr-Werte im Vergleich zu den HCs. Jene mit milden Symptomen wiesen keine energetischen Unterschiede im Vergleich zu den HCs auf (47,73).

Messungen unter dynamischen Bedingungen im Bereich des Okzipitallappens durch Nutzung eines visuellen Reizes ergaben, dass Patient:innen mit IPD Schwierigkeiten haben, einen hohen Energiebedarf aufrechtzuerhalten und Energiemetabolite bedarfsabhängig zu rekonstituierten (74). Eine solche dynamische Messung zeigte bei PINK1-PD erniedrigte PCr+ β ATP-Werte sowohl im Ruhezustand, während Aktivierung als auch nach Aktivität auf. Dies stand im Gegensatz zur IPD, wo sich solche Beeinträchtigungen nur während der Erholungsphase nachweisen ließen (47,75). Eine genauere Aufarbeitung konnte zeigen, dass bei PINK1-PD im Ruhezustand niedrigere PCr+ β ATP-Verhältnisse vorlagen, die während visueller Aktivität dann weiter abnahmen und in der Erholungsphase wieder leicht zunahmen. Die PCr+ β ATP-Werte sowie das PCr+ β ATP-Verhältnis bei IPD waren im Ruhezustand normwertig, unverändert in Aktivität und vermindert in der Erholungsphase (47,76). Die Studiengruppe erforschte somit, dass bei PINK1-PD stärkere mitochondriale Defizite aufgezeigt werden können als bei den anderen beiden Gruppen. Zudem lässt sich aus den Ergebnissen der Studie schließen, dass die zerebralen Energiereserven der Patient:innen mit PINK1-PD bei Aktivität stärker in Anspruch genommen werden als bei jenen mit IPD. Dies weist darauf hin, dass Patient:innen mit PINK1-PD stärker von unmittelbarer mitochondrialer Funktionalität abhängig sind.

In der Dissertationsschrift wurden vorrangig die Basalganglien hinsichtlich ihres bioenergetischen Haushaltes untersucht, da eine Funktionsstörung der Basalganglien zur Krankheitsentstehung der PD beiträgt (49). In unserer Studie konnte dargestellt werden, dass ein bioenergetisches Defizit durch das Vorliegen erniedrigter HEP im Bereich der Basalganglien der Patient:innen mit IPD und P++ existiert. Die signifikante Verringerung der energiereichen Phosphate spricht für eine unzureichende ATP-Produktion, am ehesten bedingt durch eine gestörte oxidative Phosphorylierung, da diese den Großteil der ATP-

Synthese ausmacht (77). Der Stoffwechsel von ATP und PCr wird über das Enzym Kreatinphosphokinase gesteuert (70). Durch die Übertragung einer Phosphatgruppe von PCr auf ADP kann durch oxidative Phosphorylierung ATP erzeugt werden (70). PCr ist dabei eine energiereiche Quelle für die rasche Gewinnung von ATP und stellt einen empfindlichen Marker für die mitochondriale Funktion dar (70). Die verminderte PCr- und ATP-Konzentration bei Patient:innen mit PD könnte auf eine eingeschränkte Fähigkeit der Mitochondrien hinweisen, die neuronalen Energieanforderungen adäquat zu bewältigen und genügend Energie bereitzustellen (70). Durch diese mitochondriale Dysfunktion, die bei der PD eine wichtige Rolle spielt und wie bereits erwähnt mit den Mutationen im *Parkin*- und *PINK1*-Gen in Verbindung gebracht wird, könnten die niedrigeren HEP in den Basalganglien erklärt werden. Des Weiteren könnten Entzündungsprozesse und oxidativer Stress eine Rolle spielen (9). Diese könnten die Dysfunktion der Mitochondrien beeinflussen und die ausreichende Energieproduktion erschweren.

Neben der mitochondrialen Dysfunktion könnten noch andere Aspekte die erniedrigten zerebralen HEP erklären. Eine weitere mögliche Erklärung könnte der Verlust von Nervenzellen in den Basalganglien darstellen. Forschungsgruppen konnten zeigen, dass Patient:innen mit PD eine Atrophie in den subkortikalen Strukturen aufweisen (78). Zu vermuten wäre, dass es dadurch zu einer Reduzierung der energetischen Kapazität der betroffenen Areale kommen könnte. Mit weniger funktionsfähigen Zellen steht auch weniger Material für die Energieproduktion zur Verfügung, was sich in den niedrigen HEP widerspiegeln könnte. In einer weiteren Studie unserer Studiengruppe, in der die zerebralen HEP-Werte zwischen Patient:innen mit PSP und IPD sowie HCs verglichen wurden, konnte trotz ausgeprägter zerebraler Atrophie der subkortikalen Strukturen der Patient:innen mit PSP keine energetische Differenz in den HEP im Vergleich zu den HCs dokumentiert werden (60). Diese Forschungsergebnisse würden gegen die Annahme sprechen, dass der zerebrale Gehalt an HEP abhängig vom zerebralen Volumen ist. Zusätzliche Erklärungsansätze können in der Dysregulation anderer zellulärer Signalwege liegen. Im Rahmen der PD sind diverse zelluläre Signaltransduktionswege und metabolische Prozesse involviert (2). Eine beeinträchtigte Regulation dieser Prozesse könnte potenziell indirekt zu einer Reduktion der HEP beitragen. Ein weiterer wichtiger Aspekt ist möglicherweise der Einfluss von Umweltfaktoren auf die PD (79). Beispielsweise konnte nachgewiesen werden,

dass Umweltstoffe insbesondere die Mitochondrien beeinträchtigen können (80). Mögliche Expositionen dieser könnten den zerebralen Energiestoffwechsel negativ beeinflussen.

Zusammengefasst legen auch die überwiegenden Forschungsergebnisse der genannten Studien und die in der Dissertation thematisierten Studie nahe, dass sowohl der IPD als auch der P++ eine mitochondriale Dysfunktion zugrunde liegt, welche in ein bioenergetisches zerebrales Defizit resultiert und prinzipiell mit Hilfe der ^{31}P -MRSI gemessen werden kann. Die Anzahl der Studien ist jedoch sehr gering und die erhobenen Ergebnisse sind in sich teils widersprüchlich. Die genauen Mechanismen sind weiterhin noch nicht vollständig geklärt. Insgesamt zeigt sich, dass die niedrigeren HEP in den Basalganglien von Patient:innen mit PD auf komplexe Weise verursacht werden können. Es erfordert somit weitere Forschung, um ein besseres Krankheitsverständnis und perspektivisch mögliche therapeutische Ansätze zu gewinnen.

Die Inhomogenität der Ergebnisse zwischen den Studien macht es schwierig, endgültige Aussagen zu treffen. Diese kann durch unterschiedliche Faktoren zu Stande gekommen sein. Die unterschiedliche Anzahl an Proband:innen innerhalb der einzelnen Gruppen, die kleine Gesamtanzahl an Proband:innen und die unterschiedlichen klinisch-demographischen Daten der Studien-Gruppen können Gründe für die Inhomogenität der Studienergebnisse darstellen. Es müssen außerdem die methodischen Unterschiede berücksichtigt werden. So nutzten manche Studien ein 1,5 T Gerät, hingegen andere ein 3 T Gerät (47). Eine höhere Magnetfeldstärke erlaubt auch eine höhere spektrale Qualität. Zur besseren Beurteilung mitochondrialer Dysfunktionen in der Pathogenese und im Verlauf der PD müssten homogenere Studienverhältnisse geschaffen werden. Dabei sollten die einzelnen Gruppen eine hohe Anzahl an Teilnehmer:innen aufweisen, die sich in ihren klinisch-demographischen Daten ähneln. Auch wäre die allgemeine Nutzung eines 3 T (oder höherer statischer Magnetfeldstärken) MRTs für spektroskopische Untersuchungen von Vorteil. Außerdem müsste die Nahrungsaufnahme beachtet werden, um Verfälschungen hinsichtlich der energetischen Ausgangssituation der Proband:innen zu vermeiden. Die Studien betrachten außerdem unterschiedliche zerebrale Bereiche, wodurch sich die Ergebnisse der energetischen Messungen schwer untereinander vergleichen lassen. Die Betrachtung mancher zerebralen Bereiche, wie beispielsweise des Okzipitallappens, erschei-

nen außerdem im Zusammenhang mit der PD nicht sinnvoll. Dadurch ist eine aussagekräftige Bewertung der erhobenen Ergebnisse der anderen Forschungsgruppen hinsichtlich der zerebralen HEP-Werte erschwert.

Es wäre von Vorteil eine Kooperation zwischen den Forschungsgruppen, die sich mit der ^{31}P -MRSI in der Parkinson-Forschung auseinandersetzen, zusammenzuführen und standardisierte Messverfahren (bspw. entsprechender Konsensus-Empfehlungen folgend) einzuführen. Zudem sollten in Zukunft dynamische Messungen im Vergleich zu Ruhemessungen bevorzugt werden, um mögliche Veränderungen der Stoffwechselprozesse der Atmungskette in Aktivität zu erfassen. Ein weiterer wichtiger Aspekt ist der Einfluss der dopaminergen Medikation auf die mitochondriale Dysfunktion im Rahmen der PD. Eine *in vitro* Studie konnte aufzeigen, dass ein erhöhtes zytosolisches Dopamin zu erhöhtem mitochondrialem Oxidationsstress beiträgt (81). Der erhöhte mitochondriale oxidative Stress löst in den humanen dopaminergen SN-Neuronen eine dopaminabhängige schädliche Reaktionsabfolge aus, die zu einer lysosomalen Dysfunktion führt, welche mit einer gestörten Mitophagie und einem vermehrten Aufbau geschädigter Mitochondrien einhergeht und zu einer Anhäufung von α -Synuclein beiträgt (81). Somit ist anzunehmen, dass die dopaminerge Medikation unsere Forschungsergebnisse hinsichtlich der HEP möglicherweise negativ beeinflusst haben könnte. Um eine mögliche Variabilität in den Ergebnissen bestmöglich zu vermeiden, wäre es sinnvoll Studien durchzuführen in denen sich die Studienteilnehmer:innen im Medikamenten-*OFF*-Status befinden.

4.2 Asymmetrie des Energiemetabolismus: höhere hochenergetische Phosphatverbindungen in der linksseitigen Hemisphäre der untersuchten Gruppen

In der Dissertation thematisierten Studie konnte dargestellt werden, dass alle Gruppen im Bereich der linken Basalganglien signifikant höhere Energiewerte für die HEP als in der rechten Hemisphäre aufweisen. Diese Ergebnisse wurden nicht erwartet. Eine weitere ^{31}P -MRSI-Studie einer anderen Studiengruppe, die die Hemisphären separat betrachtet hatte, berichtet von einem höheren PCr/iP Verhältnis in den rechtsseitigen Basalganglien (82). Die meisten Studien haben sich auf einen globaleren zerebralen Bereich beschränkt und die einzelnen Hemisphären nicht separat untersucht, zudem Oberflächenspulen genutzt, die keine räumliche Auflösung ermöglichen (57). Dadurch ist es schwierig, eine konkrete Argumentation für diese Ergebnisse zu formulieren.

Eine mögliche Begründung für die energetische Seitendifferenz könnte ein hemisphärisches Ungleichgewicht in der Verteilung des striatalen Dopamingehalts sein. Es ist bekannt, dass eine asymmetrische Verteilung von Dopamin bereits im Prodromalstadium der PD existiert (83). Dies könnte zu unterschiedlicher Energiebereitstellung und Energieanforderung führen. Das dopaminerge Ungleichgewicht der Hemisphären zeigt sich klinisch in der Lateralisation der PD, so dass der Energieverbrauch aufgrund der unterschiedlichen motorischen Defizite verändert sein könnte (83). Um die Annahme des Dopaminungleichgewichtes zu überprüfen, müssten in einer weiteren Studie Auswertungen in Hinblick auf die klinisch schwerer betroffene Seite erhoben werden. Das Gehirn zeigt außerdem eine funktionelle Asymmetrie, wobei die linke und rechte Hemisphäre unterschiedliche Rollen bei der Verarbeitung von Informationen und der Steuerung von Funktionen haben (67). Hierfür spricht vor allen Dingen, dass ebenfalls die HCs erhöhte Werte der HEP auf der linksseitigen Hemisphäre aufweisen. Diese funktionelle Asymmetrie könnte zu unterschiedlichen Energieanforderungen in den Basalganglien auf jeder Seite führen. Aufgrund der hier aufgezeigten energetischen Seitendifferenz wäre es weiterhin interessant zu untersuchen, ob ein Zusammenhang zwischen dem Energiemetabolismus in den rechten sowie linken Basalganglien und der Händigkeit der Proband:innen existiert. Es könnte angenommen werden, dass durch die höhere Anzahl an rechtshändigen Personen (84) in der Allgemeinbevölkerung und der zerebralen Lateralisierung (85) in den linksseitigen Basalganglien höhere Werte der HEP bestehen sollten.

4.3 Hochenergetische Phosphatverbindungen in den Basalganglien und der Zusammenhang mit klinisch-demographischen Daten

In den durchgeführten Korrelationsanalysen konnten Zusammenhänge zwischen dem Gehalt an HEP in den Basalganglien und den klinisch-demographischen Daten verzeichnet werden. Es handelte sich um einen explorativen Ansatz, bei dem nicht für multiples Testen korrigiert wurde. In den beiden Gruppen HCs und Patient:innen mit P++ konnte mit steigendem Alter ein Anstieg der HEP in den Basalganglien beobachtet werden, was im Bezug zu den HCs gegensätzlich zu früheren Arbeit steht, wo die ATP-, PCr- und iP-Werte mit zunehmenden Alter global abnahmen (86). Dies war auch ursprünglich unsere Annahme, da das zerebrale Volumen, die HEP als auch die Funktionalität der Mitochondrien mit steigendem Alter geringer werden (16). Andere Arbeiten hingegen beobachteten keine Unterschiede mit steigendem Alter bei den HCs oder variierende HEP je nach Alter,

Geschlecht und Gehirnregion (82). Die Patient:innen mit P++ wiesen im Vergleich zu den HCs im Durchschnitt ein jüngeres Alter auf. Die in den Regressionsanalysen festgestellten R^2 -Werte zwischen dem Alter und der HEP der Patient:innen mit P++ und der HCs waren jedoch eher niedrig, was darauf hindeutet, dass das Alter allein keine starke Erklärung für diese Werte liefert. Es ist somit zu betonen, dass die mitochondriale Dysfunktion als Haupterklärung für die beobachteten Unterschiede in den HEP zwischen den Gruppen, anstatt lediglich das jüngere Alter der Patient:innen mit P++, dient. Zusätzlich konnte nur in einer der HEP eine Korrelation mit dem Alter der Patient:innen mit P++ aufgezeigt werden.

Durch die unterschiedlichen Gruppengrößen sowie Altersstufen und die unterschiedlichen Hirnvolumina, die bestimmt wurden, könnten zudem Diskrepanzen zustande gekommen sein. Ein weiterer potenzieller Einfluss könnte die Medikation mit dopaminergen Substanzen, zumindest in der P++ und der IPD-Gruppe, darstellen.

Unsere Ergebnisse demonstrierten außerdem, dass Patient:innen mit IPD und stärkerer klinischer Krankheitsausprägung niedrigere Werte in den HEP aufweisen. Zudem zeigte sich, dass mit zunehmender Erkrankungsdauer bei Patient:innen mit IPD der Gehalt an HEP in den Basalganglien abnahm. Dies könnte darauf hinweisen, dass der Krankheitsverlauf mit einer Verschlechterung der metabolischen Prozesse in den Basalganglien einhergeht. Eine mögliche Erklärung für diese Beobachtung könnte in der fortschreitenden Degeneration dopaminergener Neuronen liegen. Diese Ergebnisse könnten den Einfluss der mitochondrialen Dysfunktion im Verlauf und in der Ausprägung der PD begründen. Erniedrigte Werte für HEP eingehend mit einer stärkeren Krankheitssymptomatik oder längeren Erkrankungsdauer konnten jedoch nicht für die Patient:innen mit P++ dokumentiert werden. Eine mögliche Begründung könnte die unbekannte zeitliche Dynamik der mitochondrialen Dysfunktion im individuellen Verlauf der PD oder die zu geringe Gruppengröße sein (60).

4.4 Bioenergetik im Frontalhirn: Vergleich der Patient:innen mit Parkinsonerkrankung und der gesunden Kontrollproband:innen

Es konnte dargestellt werden, dass im Bereich des Frontalhirns keine Unterschiede des Energiemetabolismus zwischen den Patient:innen mit IPD/P++ sowie den HCs existieren. Auch konnten keine signifikanten Korrelationen zwischen den energetischen Werten und

klinisch-demographischen Parametern erfasst werden. Zu erwarten wäre, dass Patient:innen mit PD erniedrigte HEP aufweisen, da im Rahmen der Erkrankung strukturelle und histologische Veränderungen im Frontalhirn auftreten können (50,87). Auch diesbezüglich wären weitere Studien, die den möglichen Einfluss von Levodopa auf die HEP im Frontalhirn bewerten, sinnvoll.

4.5 Das Potenzial der ³¹Phosphor-Magnetresonanztomographie-Bildgebung in der weiteren Erforschung der Ursachen und individualisierten Therapiemöglichkeiten bei Patient:innen mit Parkinsonerkrankung

In der hier vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass mit Hilfe der ³¹P-MRSI mitochondriale Endophänotypen der PD identifiziert werden können. Dadurch könnte in Zukunft eine spezifischere Stratifizierung von Patient:innen mit PD erfolgen. Perspektivisch könnten dann an das Individuum angepasste Therapien gewährleistet werden, indem potenzielle Änderungen im Energiestoffwechsel mittels ³¹P-MRSI beobachtet werden könnten. Ein interessanter therapeutischer Anknüpfungspunkt ist beispielsweise die Behandlung der PD mit antioxidativen Substanzen, wie L-Carnitin, CoenzymQ₁₀, MitoQ₁₀[®], N-Acetylcystein, Vitamin C, Vitamin E, Vitamin K1, Vitamin B, Natriumpyruvat oder α -Liponsäure, zur Unterstützung der oxidativen Phosphorylierung und Hemmung der ROS-Bildung (88). Weitere potenzielle therapeutische Anhaltspunkte können die Mitophagie, die mitochondriale Dynamik sowie der mitochondriale Transport, die mitochondriale Metalionen-Homöostase, die Sirtuine und das endoplasmatische Retikulum sein (9). Auch Bewegung, microRNAs, mitochondriale Transplantation, Stammzelltherapien und Photobiomodulation sind aktuelle Themen in der biomedizinischen Forschung (9). In den Studien konnte jedoch nur begrenzt ein therapeutischer Effekt beobachtet werden (9). Eine mögliche Begründung könnte sein, dass sich die Dosierung der Medikation zur korrekten Wirkleistung am gewünschten Wirkort schwierig gestaltet (9). Zudem können nicht alle zahlreichen miteinander verbundenen Signalwege in den neuronalen Systemen beachtet werden (9). Außerdem kann die PD zu weit fortgeschritten sein, um eine ausreichende mitochondriale und damit zielgerichtete zelluläre Funktion aufzubauen (9). Es wäre von Nutzen, Patient:innen frühzeitig zu identifizieren und eine rechtzeitige Behandlung, vor dem Fortschreiten der Erkrankung mit einhergehendem Verlust von Nervenzellen, zu beginnen. Aufgrund der heterogenen Datenlage ist zu überlegen, ein größeres Patient:in-

nen-Kollektiv mit P++ und Mutationen, die erstens, die mitochondriale Homöostase beeinflussen und zweitens, am stärksten von den gezielten Behandlungsansätzen profitieren sollten, zu rekrutieren. Dabei könnte die ^{31}P -MRSI als Forschungsmethodik genutzt und der bioenergetische Haushalt im Verlauf vor und nach Medikations-Applikation gemessen werden. Es ist jedoch zu betonen, dass der Fokus insbesondere auf dynamische Messungen unter Beteiligung sensorischer, motorischer und kognitiver Hirnareale gelegt werden sollte, um somit mögliche Veränderungen im Energieumsatz festzustellen. Anhand der dynamischen Messungen können Informationen über die metabolischen Stoffwechselprozesse während spezifischer Aufgaben in Echtzeit im Gehirn geliefert werden. Dadurch ließen sich mögliche Veränderungen des Stoffwechsels der Atmungskette aufzeichnen. Es könnte somit helfen, die zugrunde liegenden Prozesse bei der PD genauer zu verstehen. Ein möglicher Nachteil der dynamischen Messung könnte jedoch das Benötigen zusätzlicher Protokolle und Messtechniken darstellen und die damit verbundenen zusätzlichen Kosten. Außerdem würden längere Messzeiten aufkommen.

In Zukunft müssten zudem technische Voraussetzungen angestrebt werden, die es ermöglichen, mehrere anatomische Bereiche zu beurteilen, ohne dabei einen hohen Qualitätsverlust der Spektren zu riskieren und die Durchführung multizentrischer Studienvorhaben gewährleisten. Dadurch könnte ein hohes Patient:innen-Kollektiv untersucht sowie eine verbesserte Evidenz geschaffen werden, die die Patient:innen-Versorgung verbessern und individuell anpassen soll.

4.6 Die Stärken unserer Studie und der ^{31}P Phosphor-Magnetresonanzspektroskopie

Eine Stärke dieser Studie ist die Erhebung der Studiendaten an einem 3 T MRT-Gerät. Die bereits erwähnten Studien nutzten in der Regel ein 1,5 T Gerät (47). Durch die Verwendung eines Gerätes mit höherer Feldstärke ist die Signal- und Frequenzintensität höher. Dadurch können die einzelnen Frequenzen besser dargestellt werden. Außerdem ist es dadurch möglich, die einzelnen Metabolite genauer zu erheben, auch wenn deren Konzentration sehr gering sein sollte. Zudem stellt die ^{31}P -MRSI ein nicht-invasives Diagnostikum dar, wodurch die Patient:innen keinem diagnostischen Risiko ausgesetzt sind und so besonders für longitudinale Studienmodelle geeignet ist.

Unsere Studiendaten wurden *in vivo* generiert. *In vivo* erfasste Studien bringen gewisse Vorteile mit sich. Zum einen ist der direkte Kontakt zum Menschen gestellt, zum anderen

ist die Durchführbarkeit der Studie erleichtert, da nicht erst Laborversuche durchgeführt werden müssen. Durch den unmittelbaren Bezug zum menschlichen Organismus ist es möglich, physiologische Abläufe und Reaktionen direkt im menschlichen Kontext zu erforschen.

Die ^{31}P -MRSI ist zudem im Vergleich zu anderen bildgebenden Verfahren wie der Positronen-Emissions-Tomographie und der Einzelphotonen-Emissions-Tomographie kostengünstiger und erfordert gleichzeitig keine Gabe von Kontrastmittel oder radioaktiven Substanzen (36).

Zudem bemühten wir uns standardisierte Studienverhältnisse und Messungen zu schaffen. Einerseits erfolgte die Erhebung der MDS-UPDRS-III sowie die technische Einstellung der MRSI-Sequenzen von demselben Studienpersonal, um eine mögliche Variabilität zu minimieren; des Weiteren wurde mit Hilfe der einstündigen Liegezeit eine energetische Erholung angestrebt, um somit Verfälschungen in der Bestimmung der zerebralen Energielevel durch vorhergegangene körperliche Aktivität zu reduzieren.

Ein weiterer positiver Aspekt ist, dass trotz einer geringen räumlichen Auflösung der ^{31}P -MRSI Messungen zwei neuroanatomische Bereiche erhoben und verglichen wurden. Dabei ist insbesondere die Basalganglien-Region und das Frontalhirn für die Pathogenese der PD interessant, da über diese Bereiche motorische Aktionen kontrolliert werden (49,50). Andere Studien hingegen konzentrierten sich auf unspezifische und globalere ^{31}P -MRSI-Signale durch Verwendung von Oberflächen-Kopfspulen (60). Diese besitzen räumlich begrenzte Empfindlichkeitsbereiche, wodurch Signale insbesondere aus der unmittelbaren Umgebung der Spule empfangen werden können. Diese Art der Lokalisierung ist allerdings recht grob und limitierend, zudem können bei Verwendung von kleinen Spulen auch nur oberflächennahe Körperregionen erfasst werden. Das in der beschriebenen Studie genutzte CSI-Verfahren hingegen ermöglicht die gleichzeitige Aufnahme mehrerer Spektren aus einer Schicht oder mehreren Schichten, wodurch viele Spektren aus einem großen Volumen in derselben Messzeit untersucht werden können (40,44).

Weiterhin wurden in anderen Arbeiten zerebrale Bereiche, wie beispielsweise der Okzipitallappen, betrachtet, die nicht im direkten Zusammenhang mit der PD stehen. In einer weiteren Studie konnte nämlich gezeigt werden, dass die zerebrale Energieverarmung in verschiedenen Bereichen unterschiedlich stark ausgeprägt ist (60).

4.7 Limitationen dieser Studie und mögliche Perspektiven für zukünftige Studienvorhaben

Neben den erwähnten Vorteilen sind jedoch auch Limitationen der aufgeführten Studie zu erwähnen, insbesondere die kleine Anzahl an Proband:innen mit P++. Die Rekrutierung dieser gestaltet sich jedoch aufgrund der geringen Häufigkeit, im Vergleich zur IPD, schwierig.

Die Studie folgt dem Modell der Querschnittstudie. Dadurch lässt sich eine Momentaufnahme des energetischen Zustandes der Teilnehmer:innen eruieren. Es ist anzunehmen, dass dieser von unterschiedlichen Faktoren, welche Einfluss auf die hier aufgeführten Ergebnisse nehmen können, wie beispielsweise körperliche Aktivität, Nahrung, Körpergewicht etc., abhängig ist. Die Studienteilnehmer:innen kamen aufgrund der Anreise zudem nicht nüchtern zur Untersuchung, waren aber angehalten, nur ein Frühstück von Standardgröße zu sich zu nehmen. Die variierende energetische Potenz der Nahrungsmittel kann ebenfalls die Studienergebnisse hinsichtlich der zerebralen bioenergetischen Verhältnisse beeinflussen. Um dieser Limitation zu begegnen, wurde auch iP gemessen, was eine Aussage über die nahrungsabhängige Aufnahme von Phosphatverbindungen erlaubt, weshalb hierfür entsprechend korrigiert werden konnte. In Anbetracht dieser Gesichtspunkte wäre es sinnvoll eine Längsschnittstudie durchzuführen, um zu evaluieren, wie sich der Gehalt an HEP kontextabhängig verändert. Dabei sollten das Alter, äußere Lebensumstände und die Veränderung der parkinsonspezifischen Symptomatik betrachtet werden.

Weiterhin wurden nur Ruhemessungen erhoben. Ruhemessungen erfassen konstante Informationen über die Stoffwechselprozesse des Gehirns. Im Vergleich konzentrieren sich dynamische Messungen, wie bereits erwähnt, darauf, das Gehirn während bestimmter Aktivitäten zu messen, um Veränderungen im Energieverbrauch zu erfassen.

Eine weitere Limitation ergibt sich aus den technischen Grundlagen der ^{31}P -MRSI, die nur eine eingeschränkte räumliche Auflösung erlauben. So ließen sich zum Zeitpunkt der Messungen beispielsweise keine sinnvollen spektroskopischen Aufnahmen im Bereich des Mittelhirns oder des Hirnstamms erheben (60). Durch die dortige Heterogenität der einzelnen Gewebebestandteile und die unterschiedlichen Eigenschaften der angrenzenden Gewebeflächen treten veränderte *shimming*-Bedingungen auf, welche mit einer beeinträchtigten Qualität der erhobenen Spektren einhergehen (60). Es könnten zudem Ungenauigkeiten in der Positionierung des CSI-Gitters zur Ergebnisbeeinflussung führen (60).

Ein weiterer bereits diskutierter Einflussfaktor ist die fortgesetzte dopaminerge Behandlung, welche ebenfalls einen Einfluss auf den Energiestoffwechsel der Proband:innen und somit auch auf die Ergebnisse haben kann. Insbesondere die Einnahmedauer und der zeitliche Einnahmeabstand zur ^{31}P -MRSI-Messung können die Auswertbarkeit der Ergebnisse beeinflusst haben. Somit sind weitere Studien erforderlich, um die möglichen Auswirkungen dieser Medikamentenklassen als potenzielle Störvariablen bei der Untersuchung der mitochondrialen Bioenergetik zu analysieren. Sinnvoll wären beispielsweise Messungen im Medikamenten-*OFF*-Stadium und eine standardisierte Untersuchung des Einflusses von Levodopa mit einem verblindeten, Placebo-kontrollierten Protokoll.

Während der ^{31}P -MRSI-Messung ist es notwendig, dass die Patient:innen ruhig liegen bleiben, um eine ausreichende Bildqualität zu gewährleisten. Dies kann sich bei Patient:innen mit PD und starker klinischer Symptomatik schwierig gestalten.

Die benötigte *Hardware* sowie *Software* sind zudem kostspielig und dadurch nicht für jede Klinik in Betracht zu ziehen. Außerdem ist die Nutzung einer 3 T MRT (oder höher) zur höheren Auflösung sinnvoll, welche ebenfalls mit höheren Kosten in Verbindung steht.

4.8 Schlussfolgerung

Mit Hilfe der ^{31}P -MRSI konnten die in der Dissertation aufgestellten Hypothesen untersucht und teilweise bestätigt werden. Es konnte der zerebrale Energiegehalt in Bezug auf die HEP bei Patient:innen mit IPD und denen mit P++ im Vergleich zu den HCs dargestellt werden.

Die erfolgten Ruhemessungen zeigen Defizite im Energiemetabolismus der Basalganglien bei den Patient:innen mit IPD und P++ im Vergleich zu den HCs auf. Diese könnten einen Biomarker für die bei der PD postulierte mitochondriale Dysfunktion mit daraus resultierenden Problemen in der Energiebereitstellung darstellen. Um die vorliegenden Ergebnisse in Zukunft besser interpretieren zu können, sollte auf die Wichtigkeit dynamischer ^{31}P -MRSI Messungen hingewiesen werden. In Ergänzung zu Ruhemessungen wäre es vorteilhaft, dynamische Messmethoden zu implementieren, um den Energiegehalt während Aktivität genauer zu erfassen.

Darüber hinaus könnte die Einbeziehung longitudinaler Messungen eine bessere Einsicht in den Verlauf der PD und deren Auswirkungen auf den Energiehaushalt bieten. Dies könnte essenziell sein, um Zusammenhänge zwischen Krankheitsprogression und Energiebereitstellung in den Basalganglien zu verstehen.

Zusammenfassend kann die ^{31}P -MRSI wertvolle Einblicke in den zerebralen Energiegehalt der Patient:innen mit PD liefern. Zukünftige Studien sollten jedoch insbesondere dynamische und longitudinale Messungen berücksichtigen, um eine umfassendere Beurteilung des Energiegehalts während Aktivität und im Verlauf der Erkrankung zu ermöglichen. Diese könnten wichtige Erkenntnisse für das Verständnis und die Behandlung der PD bieten.

5 Zusammenfassung

Die vorliegende Dissertation widmete sich der Untersuchung der mitochondrialen Funktion bei Patient:innen mit idiopathischer Parkinsonerkrankung (IPD) und monogener Parkinsonerkrankung aufgrund biallelischer Mutationen (homozygot oder *compound* heterozygot) im *Parkin*- oder *PINK1*- Gen (P++) im Vergleich zu *healthy controls*, gesunden Kontrollproband:innen (HCs) mit Hilfe der ³¹P-Phosphor-Magnetresonanzspektroskopie (³¹P-MRSI).

Der Fokus lag auf dem Vergleich des zerebralen Energiehaushalts, speziell der hochenergetischen Phosphatverbindungen (HEP) β -Adenosintriphosphat (β ATP), Kreatinphosphat (PCr) und dem anorganischen Phosphat (iP). Diese wurden in den Verhältnissen (β ATP+PCr)/iP, PCr/iP und β ATP/iP in den Basalganglien und im Frontalhirn analysiert.

Dabei wurden drei Hypothesen aufgestellt und untersucht: 1.) Patient:innen mit IPD und P++ weisen im Vergleich zu den HCs reduzierte HEP-Werte auf. 2.) Patient:innen mit P++ zeigen aufgrund der vorliegenden Mutationen in mitochondrialen Genen ein stärker ausgeprägtes bioenergetisches Defizit als jene mit IPD. 3.) Es besteht ein Zusammenhang zwischen zerebralem Energiehaushalt und krankheitsspezifischen Merkmalen.

Die Messungen zeigten, dass Patient:innen mit PD im Vergleich zu den HCs eine Reduktion an HEP in den Basalganglien, nicht aber im Frontalhirn aufwiesen. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Patient:innen mit P++ zu jenen mit IPD, jedoch zeigten die Patient:innen mit P++ in allen drei untersuchten HEP einen signifikanten Unterschied zu den HCs, wohingegen dies für IPD nur für zwei HEP der Fall war. Es ist somit möglich, dass Patient:innen mit P++ ein stärkeres bioenergetisches Defizit in den Basalganglien aufweisen. Weiterhin ergab sich ein Zusammenhang zwischen dem Alter und den HEP der Patient:innen mit P++ und den HCs. Ebenso wurde eine negative Korrelation zwischen dem motorischen Schweregrad, welcher mit Hilfe der *Movement Disorder Society Unified Parkinson's Disease Rating Scale* Teil III (MDS-UPDRS III) erhoben wurde, der Erkrankungsdauer und den HEP der Patient:innen mit IPD festgestellt. Interessanterweise wies die linke Hirnhälfte in allen drei Gruppen höhere HEP-Werte im Vergleich zur rechten Hirnhälfte auf.

Es wurde verdeutlicht, dass die ³¹P-MRSI ein geeignetes technisches Verfahren zur nicht-invasiven Erfassung mitochondrialer Endophänotypen darstellt. In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass sich bioenergetische Defizite des Gehirns bei der PD

nicht-invasiv messen lassen und dass diese regionenspezifisch sind. In zukünftigen Studien sollten neben unterschiedlichen Regionen auch longitudinale Daten unter Ruhe- und dynamischen Bedingungen erhoben werden, um die Bioenergetik des Gehirns im Krankheitsverlauf und in Abhängigkeit vom tatsächlichen Energiebedarf zu untersuchen.

6 Litertaturverzeichnis

1. Jankovic J, Tan EK. Parkinson's disease: Etiopathogenesis and treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2020 Aug 1;91(8):795–808.
2. Dong-Chen X, Yong C, Yang X, Chen-Yu ST, Li-Hua P. Signaling pathways in Parkinson's disease: molecular mechanisms and therapeutic interventions. *Signal Transduct Target Ther*. 2023;8(1).
3. Lamberty BG, Estrella LD, Mattingly JE, Emanuel K, Trease A, Totusek S, Sheldon L, George J, Almikhlafi M, Farmer T, Stauch K. Parkinson's disease relevant pathological features are manifested in male Pink1/Parkin deficient rats. *Brain, Behav Immun - Heal*. 2023 Aug;31:100656.
4. Trempe JF, Gehring K. Molecular Mechanisms of Neurodegeneration in Parkinson's Disease. *J Mol Biol*. 2023;435(12).
5. Postuma RB, Berg D, Stern M, Poewe W, Olanow CW, Oertel W, Obeso J, Marek K, Litvan I, Lang A, Halliday G, Goetz C, Gasser T, Dubois B, Chan P, Bloem B, Adler C, Deuschl G. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2015;30(12):1591–601.
6. Coughlin DG, Irwin DJ. Fluid and Biopsy Based Biomarkers in Parkinson's Disease. *Neurother J Am Soc Exp Neurother*. 2023 Jul;20(4):932–54.
7. Lill CM, Klein C. Epidemiologie und Ursachen der Parkinson-Erkrankung. *Nervenarzt*. 2017 Apr 1;88(4):345–55.
8. Moradi S, Nasrolahi A, Ghaderi S, Belali R, Rashno M, Farzaneh M, Khoshnam SE. Mitochondrial Dysfunction and Parkinson's Disease: Pathogenesis and Therapeutic Strategies. *Neurochem Res*. 2023 Mar 21;48.
9. Prasuhn J, Davis RL, Kumar KR. Targeting Mitochondrial Impairment in Parkinson's Disease: Challenges and Opportunities. *Front Cell Dev Biol*. 2021;8(January):1–18.
10. Park JS, Davis RL, Sue CM. Mitochondrial Dysfunction in Parkinson's Disease: New Mechanistic Insights and Therapeutic Perspectives. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2018 May 1;18(5).
11. Tryphena KP, Nikhil US, Pinjala P, Srivastava S, Singh SB, Khatri DK. Mitochondrial Complex I as a Pathologic and Therapeutic Target for Parkinson's Disease. *ACS Chem*

Neurosci. 2023 Mar;

12. Rouaud T, Corbillé AG, Leclair-Visonneau L, de Guilhem de Lataillade A, Lionnet A, Preterre C, Damier P, Derkinderen P. Pathophysiology of Parkinson's disease: Mitochondria, alpha-synuclein and much more.... *Rev Neurol (Paris)*. 2021;177(3):260–71.
13. Macdonald R, Barnes K, Hastings C, Mortiboys H. Mitochondrial abnormalities in Parkinson's disease and Alzheimer's disease: can mitochondria be targeted therapeutically? *Biochem Soc Trans*. 2018 Aug;46(4):891–909.
14. Pilsl A, Winklhofer KF. Parkin, PINK1 and mitochondrial integrity: Emerging concepts of mitochondrial dysfunction in Parkinson's disease [Internet]. Vol. 123, *Acta Neuropathologica*. 2012 [cited 2020 Jul 25]. p. 173–88. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00401-011-0902-3>
15. Petrozzi L, Ricci G, Giglioli NJ, Siciliano G, Mancuso M. Mitochondria and neurodegeneration. *Biosci Rep*. 2007;27(1–3):87–104.
16. Annesley SJ, Fisher PR. Mitochondria in health and disease. *Cells*. 2019 Jul 1;8(7).
17. Borsche M, Pereira SL, Klein C, Grünewald A. Mitochondria and Parkinson's disease: Clinical, molecular, and translational aspects. *J Parkinsons Dis*. 2021;11(1):45–60.
18. Bloem BR, Okun MS, Klein C. Parkinson's disease. *Lancet* [Internet]. 2021;397(10291):2284–303. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00218-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00218-X)
19. Skrahina V, Gaber H, Vollstedt EJ, Förster TM, Usnich T, Curado F, Brüggemann N, Paul J, Bogdanovic X, Zülbahar S, Olmedillas M, Skobalj S, Ameziane N, Bauer P, Csoti I, Koleva-Alazeh N, Grittner U, Westenberger A, Kasten M, Beetz C, Klein C, Rolfs A. The Rostock International Parkinson's Disease (ROPAD) Study: Protocol and Initial Findings. *Mov Disord*. 2021 Apr;36(4):1005–10.
20. Pickrell AM, Youle RJ. The roles of PINK1, Parkin, and mitochondrial fidelity in parkinson's disease [Internet]. Vol. 85, *Neuron*. Cell Press; 2015 [cited 2020 Jul 25]. p. 257–73. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0896627314010885>
21. Funayama M, Nishioka K, Li Y, Hattori N. Molecular genetics of Parkinson's disease:

- Contributions and global trends. *J Hum Genet.* 2023 Mar;68(3):125–30.
22. Biswas S, Bagchi A. Mutational Impact on “in-Between-Ring” (IBR) Domain of PARKIN on Protein Stability and Function. *Appl Biochem Biotechnol.* 2021;193(6):1603–16.
 23. Quinn PMJ, Moreira PI, Ambrósio AF, Alves CH. PINK1/PARKIN signalling in neurodegeneration and neuroinflammation. *Acta Neuropathol Commun* [Internet]. 2020;8(1):189. Available from: <https://doi.org/10.1186/s40478-020-01062-w>
 24. Cherian A, Divya KP. Genetics of Parkinson’s disease. *Acta Neurol Belg* [Internet]. 2020;120(6):1297–305. Available from: <https://doi.org/10.1007/s13760-020-01473-5>
 25. Singleton AB, Farrer MJ, Bonifati V. The genetics of Parkinson’s disease: Progress and therapeutic implications. Vol. 28, *Movement Disorders.* 2013. p. 14–23.
 26. Gonçalves FB, Morais VA. Pink1: A bridge between mitochondria and Parkinson’s disease. *Life.* 2021 May 1;11(5).
 27. Kawajiri S, Saiki S, Sato S, Hattori N. Genetic mutations and functions of PINK1. *Trends Pharmacol Sci* [Internet]. 2011;32(10):573–80. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tips.2011.06.001>
 28. Siuda J, Jasinska-Myga B, Boczarska-Jedynak M, Opala G, Fiesel FC, Moussaud-Lamodière EL, Scarffe LA, Dawson VL, Ross OA, Springer W, Dawson TM, Wszolek ZK. Early-onset Parkinson’s disease due to PINK1 p.Q456X mutation - Clinical and functional study. *Park Relat Disord.* 2014;20(11):1274–8.
 29. Panicker N, Ge P, Dawson VL, Dawson TM. The cell biology of Parkinson’s disease. *J Cell Biol.* 2021 Apr;220(4).
 30. Barodia SK, Creed RB, Goldberg MS. Parkin and PINK1 functions in oxidative stress and neurodegeneration. *Brain Res Bull* [Internet]. 2017;133:51–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.brainresbull.2016.12.004>
 31. Barazzuol L, Giamogante F, Brini M, Calì T. PINK1/Parkin Mediated Mitophagy, Ca(2+) Signalling, and ER-Mitochondria Contacts in Parkinson’s Disease. *Int J Mol Sci.* 2020 Mar;21(5).
 32. Li J, Yang D, Li Z, Zhao M, Wang D, Sun Z, Wen P, Dai Y, Gou F, Ji Y, Zhao D, Yang L. PINK1/Parkin-mediated mitophagy in neurodegenerative diseases. *Ageing Res Rev.*

2023 Feb;84:101817.

33. Liu W, Acín-Peréz R, Geghman KD, Manfredi G, Lu B, Li C. Pink1 regulates the oxidative phosphorylation machinery via mitochondrial fission. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011 Aug 2;108(31):12920–4.
34. Lopez G, Sidransky E. Autosomal recessive mutations in the development of Parkinsons disease. *Biomark Med*. 2010;4(5):713–21.
35. Golan H, Volkov O, Shalom E. Nuclear imaging in Parkinson’s disease: The past, the present, and the future. *J Neurol Sci*. 2022 May;436:120220.
36. Ciurleo R, Di Lorenzo G, Bramanti P, Marino S. Magnetic Resonance Spectroscopy: An in Vivo Molecular Imaging Biomarker for Parkinson’s Disease? *Biomed Res Int*. 2014;2014.
37. Pagano G, Niccolini F, Politis M. Imaging in Parkinson’s disease. *Clin Med J R Coll Physicians London*. 2016 Aug 1;16(4):371–5.
38. Buonocore MH, Maddock RJ. Magnetic resonance spectroscopy of the brain: a review of physical principles and technical methods. *Rev Neurosci*. 2015;26(6):609–32.
39. Andrade CS, G Otaduy MC, Park EJ, Leite CC. Phosphorus-31 Mr Spectroscopy of the Human Brain: Technical Aspects and Biomedical Applications. *Int J Cur Res Rev*. 2014;(09):6.
40. Backens M. Technik der Protonen- und Phosphor-MR-Spektroskopie. *Radiologe*. 2017 Jun 1;57(6):428–37.
41. Bachert P, Schröder L. Magnetresonanzspektroskopie. Teil 1: Grundlagen [Internet]. Vol. 43, *Radiologe*. 2003 [cited 2020 Aug 6]. p. 1113–28. Available from: <http://cme.springer.de>
42. Bachert P, Lichy MP. Magnetresonanzspektroskopie. Teil 2: Anwendung in Diagnostik und klinischer forschung. *Radiologe*. 2004;44(1):81–97.
43. Mlynárik V. Introduction to nuclear magnetic resonance. *Anal Biochem* [Internet]. 2017;529:4–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ab.2016.05.006>
44. Backens M. Grundlagen der MR-spektroskopie. *Radiologe*. 2010;50(9):767–74.

45. Peter SB, Nandhan VR. 31-Phosphorus Magnetic Resonance Spectroscopy in Evaluation of Glioma and Metastases in 3T MRI. *Indian J Radiol Imaging*. 2021 Oct;31(4):873–81.
46. Schmitz B, Wang X, Barker PB, Pilatus U, Bronzlik P, Dadak M, Kahl KG, Lanfermann H, Ding XQ. Effects of Aging on the Human Brain: A Proton and Phosphorus MR Spectroscopy Study at 3T. *J Neuroimaging*. 2018;28(4):416–21.
47. Dossi G, Squarcina L, Rango M. In vivo mitochondrial function in idiopathic and genetic parkinson's disease [Internet]. Vol. 10, *Metabolites*. MDPI AG; 2020 [cited 2020 Jul 25]. p. 19. Available from: <https://www.mdpi.com/2218-1989/10/1/19>
48. Stubbs M, Van Den Boogaart A, Bashford CL, Miranda PMC, Rodrigues LM, Howe FA, Griffiths JR. 31P-Magnetic resonance spectroscopy studies of nucleated and non-nucleated erythrocytes; time domain data analysis (VARPRO) incorporating prior knowledge can give information on the binding of ADP. *Biochim Biophys Acta - Gen Subj*. 1996;1291(2):143–8.
49. Charroud C, Turella L. Subcortical grey matter changes associated with motor symptoms evaluated by the Unified Parkinson's disease Rating Scale (part III): A longitudinal study in Parkinson's disease. *NeuroImage Clin*. 2021 Jan 1;31.
50. Fu Y, Zhou L, Li H, Hsiao JHT, Li B, Tanglay O, Auwyang AD, Wang E, Feng J, Kim WS, Liu J, Halliday GM. Adaptive structural changes in the motor cortex and white matter in Parkinson's disease. *Acta Neuropathol*. 2022 Nov;144(5):861–79.
51. Prasuhn J, Brüggemann N, Hessler N, Berg D, Gasser T, Brockmann K, Olbrich D, Ziegler A, König IR, Klein C, Kasten M. An omics-based strategy using coenzyme Q10 in patients with Parkinson's disease: concept evaluation in a double-blind randomized placebo-controlled parallel group trial. *Neurol Res Pract*. 2019;1(1):1–7.
52. Goetz CG, Tilley BC, Shaftman SR, Stebbins GT, Fahn S, Martinez-Martin P, Poewe W, Sampaio C, Stern MB, Dodel R, Dubois B, Holloway R, Jankovic J, Kulisevsky J, Lang AE, Lees A, Leurgans S, LeWitt PA, Nyenhuis D, Olanow CW, Rascol O, Schrag A, Teresi JA, van Hilten JJ, LaPelle N, Agarwal P, Athar S, Bordelan Y, Bronte-Stewart HM, Camicioli R, Chou K, Cole W, Dalvi A, Delgado H, Diamond A, Dick JP, Duda J, Elble RJ, Evans C, Evidente VG, Fernandez HH, Fox S, Friedman JH, Fross RD, Gallagher D, Goetz CG, Hall D, Hermanowicz N, Hinson V, Horn S, Hurtig H, Kang UJ, Kleiner-Fisman G,

- Klepitskaya O, Kompoliti K, Lai EC, Leehey ML, Leroi I, Lyons KE, McClain T, Metzger SW, Miyasaki J, Morgan JC, Nance M, Nemeth J, Pahwa R, Parashos SA, Schneider JS, Schrag A, Sethi K, Shulman LM, Siderowf A, Silverdale M, Simuni T, Stacy M, Stern MB, Stewart RM, Sullivan K, Swope DM, Wadia PM, Walker RW, Walker R, Weiner WJ, Wiener J, Wilkinson J, Wojcieszek JM, Wolfrath S, Wooten F, Wu A, Zesiewicz TA, Zweig RM. Movement Disorder Society-Sponsored Revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): Scale presentation and clinimetric testing results. *Mov Disord*. 2008 Nov 15;23(15):2129–70.
53. Goetz CG, Poewe W, Rascol O, Sampaio C, Stebbins GT, Counsell C, Giladi N, Holloway RG, Moore CG, Wenning GK, Yahr MD, Seidl L. Movement Disorder Society Task Force report on the Hoehn and Yahr staging scale: Status and recommendations. *Mov Disord*. 2004;19(9):1020–8.
54. Tomlinson CL, Stowe R, Patel S, Rick C, Gray R, Clarke CE. Systematic review of levodopa dose equivalency reporting in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2010;25(15):2649–53.
55. Wang J, He L, Zheng H, Lu ZL. Optimizing the magnetization-prepared rapid gradient-echo (MP-RAGE) sequence. *PLoS One*. 2014;9(5):e96899.
56. Bydder GM, Young IR. MR imaging: clinical use of the inversion recovery sequence. *J Comput Assist Tomogr*. 1985;9(4):659–75.
57. Prasuhn J, Göttlich M, Gerkan F, Kourou S, Ebeling B, Kasten M, Hanssen H, Klein C, Brüggemann N. Relationship between brain iron deposition and mitochondrial dysfunction in idiopathic Parkinson's disease. *Mol Med [Internet]*. 2022;28(1). Available from: <https://doi.org/10.1186/s10020-021-00426-9>
58. Inam O, Qureshi M, Laraib Z, Akram H, Omer H. GPU accelerated Cartesian GRAPPA reconstruction using CUDA. *J Magn Reson*. 2022 Apr;337:107175.
59. Deicken RF, Calabrese G, Merrin EL, Meyerhoff DJ, Dillon WP, Weiner MW, Fein G. ³¹Phosphorus magnetic resonance spectroscopy of the frontal and parietal lobes in chronic schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 1994;36(8):503–10.
60. Prasuhn J, Göttlich M, Ebeling B, Kourou S, Gerkan F, Bodemann C, Großer SS, Reuther K, Hanssen H, Brüggemann N. Assessment of Bioenergetic Deficits in Patients With Parkinson Disease and Progressive Supranuclear Palsy Using ³¹P-

- MRSI. *Neurology*. 2022;99(24):E2683–92.
61. Manjón J V., Coupé P. Volbrain: An online MRI brain volumetry system. *Front Neuroinform*. 2016 Jul 27;10(JUL).
 62. Vanhamme L, Van Den Boogaart A, Van Huffel S. Improved Method for Accurate and Efficient Quantification of MRS Data with Use of Prior Knowledge. *J Magn Reson*. 1997;129(1):35–43.
 63. Purvis LAB, Clarke WT, Biasioli L, Valkovič L, Robson MD, Rodgers CT. OXSA: An open-source magnetic resonance spectroscopy analysis toolbox in MATLAB. 2017 [cited 2022 Nov 18]; Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0185356.g001>
 64. Ren J, Sherry AD, Malloy CR. 31P-MRS of healthy human brain: ATP synthesis, metabolite concentrations, pH, and T1 relaxation times. *NMR Biomed*. 2015;28(11):1455–62.
 65. Akoglu H. User's guide to correlation coefficients. *Turkish J Emerg Med*. 2018;18(3):91–3.
 66. Pak S II, Oh TH. Correlation and simple linear regression. *J Vet Clin*. 2010;27(4):427–34.
 67. Wang J. Evolution of Human Brain Left – Right Asymmetry : Old Genes with New Functions. *Mol Biol Evol* [Internet]. 2023;40(9):1–15. Available from: <https://doi.org/10.1093/molbev/msad181>
 68. Hu MTM, Taylor-Robinson SD, Chaudhuri KR, Bell JD, Labbé C, Cunningham VJ, Koeppe MJ, Hammers A, Morris RG, Turjanski N, Brooks DJ. Cortical dysfunction in non-demented Parkinson's disease patients. A combined 31P-MRS and 18FDG-PET study. *Brain*. 2000;123(2):340–52.
 69. Montagna P, Pierangeli G, Cortelli P, Zaniol P, Funicello R, Lugaresi E, Barbiroli B. Brain oxidative metabolism in Parkinson's disease studied by phosphorus 31 magnetic resonance spectroscopy. *J Neuroimaging*. 1993;3(4):225–8.
 70. Hattingen E, Magerkurth J, Pilatus U, Mozer A, Seifried C, Steinmetz H, Zanella F, Hilker R. Phosphorus and proton magnetic resonance spectroscopy demonstrates mitochondrial dysfunction in early and advanced Parkinson's disease. *Brain*. 2009 Dec;132(12):3285–97.

71. Weiduschat N, Mao X, Beal MF, Nirenberg MJ, Shungu DC, Henchcliffe C. Usefulness of Proton and Phosphorus MR Spectroscopic Imaging for Early Diagnosis of Parkinson's Disease. *J Neuroimaging*. 2015;25(1):105–10.
72. Weiduschat N, Mao X, Beal MF, Nirenberg MJ, Shungu DC, Henchcliffe C. Sex differences in cerebral energy metabolism in Parkinson's disease: A phosphorus magnetic resonance spectroscopic imaging study. *Park Relat Disord* [Internet]. 2014;20(5):545–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.parkreldis.2014.02.003>
73. Hilker R, Pilatus U, Eggers C, Hagenah J, Roggendorf J, Baudrexel S, Klein JC, Neumaier B, Fink GR, Steinmetz H, Klein C, Hattingen E. The Bioenergetic Status Relates to Dopamine Neuron Loss in Familial PD with PINK1 Mutations. *PLoS One*. 2012 Dec 10;7(12).
74. Rango M, Bonifati C, Bresolin N. Parkinson's disease and brain mitochondrial dysfunction: A functional phosphorus magnetic resonance spectroscopy study. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2006 Feb;26(2):283–90.
75. Rango M, Arighi A, Marotta G, Ronchi D, Bresolin N. PINK1 parkinsonism and Parkinson disease: Distinguishable brain mitochondrial function and metabolomics. *Mitochondrion* [Internet]. 2013;13(1):59–61. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mito.2012.10.004>
76. Rango M, Dossi G, Squarcina L, Bonifati C. Brain mitochondrial impairment in early-onset Parkinson's disease with or without PINK1 mutation. *Mov Disord*. 2020;35(3):504–7.
77. Bonora M, Patergnani S, Rimessi A, de Marchi E, Suski JM, Bononi A, Giorgi C, Marchi S, Missiroli S, Poletti F, Wieckowski MR, Pinton P. ATP synthesis and storage. *Purinergic Signal*. 2012;8(3):343–57.
78. Li R, Zou T, Wang X, Wang H, Hu X, Xie F, Meng L, Chen H. Basal ganglia atrophy-associated causal structural network degeneration in Parkinson's disease. *Hum Brain Mapp*. 2022 Feb 15;43(3):1145–56.
79. Tsalenchuk M, Gentleman SM, Marzi SJ. Linking environmental risk factors with epigenetic mechanisms in Parkinson's disease. *npj Park Dis*. 2023;9(1).
80. Huang M, Barges-Carot A, Riaz Z, Wickham H, Zenitsky G, Jin H, Anantharam V,

- Kanthasamy A, Kanthasamy AG. Impact of Environmental Risk Factors on Mitochondrial Dysfunction, Neuroinflammation, Protein Misfolding, and Oxidative Stress in the Etiopathogenesis of Parkinson's Disease. *Int J Mol Sci.* 2022;23(18).
81. Disease PS, Burbulla LF, Song P, Mazzulli JR, Zampese E, Wong YC, Jeon S, Santos DP, Blanz J, Obermaier CD, Strojny C, Savas JN, Kiskinis E, Zhuang X, Krüger R, Surmeier DJ, Krainc D. Dopamine oxidation mediates mitochondrial and lysosomal dysfunction in Parkinson's disease. 2017;1261(September):1255–61.
82. Rietzler A, Steiger R, Mangesius S, Walchhofer LM, Gothe RM, Schocke M, Gizewski ER, Grams AE. Energy metabolism measured by ³¹P magnetic resonance spectroscopy in the healthy human brain. *J Neuroradiol [Internet].* 2022;49(5):370–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.neurad.2021.11.006>
83. Lin W, Zuo CT, Wu JJ, Yang LK, Zhu J, Wang YH. Striatal asymmetry index and its correlation with the Hoehn & Yahr stage in Parkinson's disease. *Int J Neurosci [Internet].* 2021;132(2):165–70. Available from: <https://doi.org/10.1080/00207454.2020.1806265>
84. Papadatou-Pastou M, Ntolka E, Schmitz J, Martin M, Munafò MR, Ocklenburg S, Paracchini S. Human handedness: A meta-analysis. *Psychol Bull.* 2020;146(6):481–524.
85. Güntürkün O, Ströckens F, Ocklenburg S. Brain lateralization: A comparative perspective. *Physiol Rev.* 2020;100(3):1019–63.
86. Schmitz B, Wang X, Barker PB, Pilatus U, Bronzlik P, Dadak M, Kahl KG, Lanfermann H, Ding XQ. Effects of Aging on the Human Brain: A Proton and Phosphorus MR Spectroscopy Study at 3T. *J Neuroimaging.* 2018;28(4):416–21.
87. Underwood CF, Parr-Brownlie LC. Primary motor cortex in Parkinson's disease: Functional changes and opportunities for neurostimulation. *Neurobiol Dis.* 2021 Jan;147:105159.
88. Valero T. Editorial: Mitochondrial Biogenesis: Pharmacological Approaches. *Curr Pharm Des.* 2015;21(999):1–1.

7 Anhänge

7.1 Ethikvotum

7.1.1 MitoPD



UNIVERSITÄT ZU LÜBECK

Universität zu Lübeck · Ratzeburger Allee 160 · 23538 Lübeck

Herrn
Prof. Dr. med. Brüggemann
Klinik für Neurologie

im Hause

nachrichtlich:
Herrn Prof. Dr. Münte
Direktor der Klinik für Neurologie

Ethik-Kommission

Vorsitzender:
Herr Prof. Dr. med. Alexander Katalinic
Universität zu Lübeck
Stellv. Vorsitzender:
Herr Prof. Dr. med. Frank Gieseler
Ratzeburger Allee 160
23538 Lübeck

Sachbearbeitung: Frau Janine Erdmann
Tel.: +49 451 3101 1008
Fax: +49 451 3101 1024

ethikkommission@uni-luebeck.de

Aktenzeichen: 18-294

Datum: 06. November 2018

Sitzung der Ethik-Kommission am 01. November 2018

Antragsteller: Herr Prof. Dr. Brüggemann

Titel: Eine Untersuchung zum Nutzen von Coenzym Q10 für Parkinsonpatienten, eingeteilt nach genetischen Profilen: Beurteilung des Konzepts in einer doppel-blinden, randomisierten, Placebo-kontrollierten Studie im Parallelgruppen-Design

Sehr geehrter Herr Dr. Prof. Brüggemann,

der Antrag wurde unter berufsethischen, medizinisch-wissenschaftlichen und berufsrechtlichen Gesichtspunkten geprüft.

Die Kommission hat **nach der Berücksichtigung** des folgenden **Hinweises** keine Bedenken: Vereinzelt wird im Studienprotokoll noch das AMG-Vokabular verwendet (z.B. Leiter Klinischer Prüfung), ist zu ersetzen.

Bei Änderung des Studiendesigns sollte der Antrag erneut vorgelegt werden.

Über alle schwerwiegenden oder unerwarteten und unerwünschten Ereignisse, die während der Studie auftreten, ist die Kommission umgehend zu benachrichtigen. Die Deklaration von Helsinki in der aktuellen Fassung fordert in § 35 dazu auf, jedes medizinische Forschungsvorhaben mit Menschen zu registrieren. Daher empfiehlt die Kommission grundsätzlich die Studienregistrierung in einem öffentlichen Register (z.B. unter www.clinicaltrials.gov).

Die ärztliche und juristische Verantwortung des Studienleiters und der an der Studie teilnehmenden Ärzte bleibt entsprechend der Beratungsfunktion der Ethikkommission durch unsere Stellungnahme unberührt.

Datenschutzrechtliche Aspekte von Forschungsvorhaben werden durch die Ethikkommission grundsätzlich nur kursorisch geprüft. Dieses Votum / diese Bewertung ersetzt mithin nicht die Konsultation des zuständigen Datenschutzbeauftragten.

Mit freundlichen Grüßen

Prof. Dr. med. Alexander Katalinic
Vorsitzender

Herr Prof. Dr. Katalinic (Soz.med. u. Epidemiologie, Vorsitzender)
 Hr. Prof. Dr. Gieseler (Medizinische Klinik I, Stellv. Vorsitzender)
 Hr. Prof. Habermann (Chirurgie, Biobank)
 Hr. PD Dr. Bausch (Chirurgie)
 Hr. Prof. Dr. Borck (Medizingeschichte u. Wissenschaftsforschung)
 Fr. Farries (Amtsgericht Eutin)
 Herr Prof. Dr. Köpke (Pflegerforschung)
 Hr. Prof. Dr. Lauten (Kinder- u. Jugendmedizin)

Frau Martini (Caritas)
 Hr. Prof. Dr. Moser (Neurologie)
 Herr Prof. Obleser (Psychologie)
 Hr. Prof. Dr. Raasch (Pharmakologie)
 Hr. Prof. Dr. Rehmann-Sutter (MGWF)
 Hr. Schneider (Landgericht Lübeck)

Fr. Prof. em. Dr. Schrader (Plastische Chirurgie)
 Hr. Dr. Vonthein (Med. Biometrie u. Statistik)



UNIVERSITÄT ZU LÜBECK

Universität zu Lübeck · Ratzeburger Allee 160 · 23538 Lübeck

Herrn
Prof. Dr. med. Brüggemann
Klinik für Neurologie

Im Hause

nachrichtlich:
Herrn Prof. Dr. med. Münte, Direktor der Klinik für Neurologie

Ethik-Kommission

Vorsitzender:
Herr Prof. Dr. med. Alexander Katalinic
Universität zu Lübeck
Stellv. Vorsitzender:
Herr Prof. Dr. med. Frank Gieseler
Ratzeburger Allee 160
23538 Lübeck

Sachbearbeitung: Frau Janine Erdmann
Tel.: +49 451 3101 1008
Fax: +49 451 3101 1024

ethikkommission@uni-luebeck.de

Aktenzeichen: 18-196
Datum: 23. August 2018

Sitzung der Ethik-Kommission am 31. Juli 2018
Antragsteller: Herr Prof. Dr. Brüggemann
Titel: Metabolische MR-Bildgebung zur Differenzierung neurodegenerativer Bewegungsstörungen

Sehr geehrter Herr Prof. Brüggemann,

vielen Dank für Ihr Schreiben vom 21. August 2018, in dem Sie den Hinweisen aus unserer Sitzung vom 31. Juli 2018 nachkommen.


Folgende Unterlagen lagen vor:

- Aufklärung
- Einwilligung.

Die Kommission hat gegen die Durchführung der Studie keine Bedenken.

Bei Änderung des Studiendesigns sollte der Antrag erneut vorgelegt werden.
Über alle schwerwiegenden oder unerwarteten und unerwünschten Ereignisse, die während der Studie auftreten, ist die Kommission umgehend zu benachrichtigen.
Die Deklaration von Helsinki in der aktuellen Fassung fordert in § 35 dazu auf, jedes medizinische Forschungsvorhaben mit Menschen zu registrieren. Daher empfiehlt die Kommission grundsätzlich die Studienregistrierung in einem öffentlichen Register (z.B. unter www.drks.de).
Die ärztliche und juristische Verantwortung des Studienleiters und der an der Studie teilnehmenden Ärzte bleibt entsprechend der Beratungsfunktion der Ethikkommission durch unsere Stellungnahme unberührt.
Datenschutzrechtliche Aspekte von Forschungsvorhaben werden durch die Ethikkommission grundsätzlich nur kursivisch geprüft. Dieses Votum / diese Bewertung ersetzt mithin nicht die Konsultation des zuständigen Datenschutzbeauftragten.

Mit freundlichen Grüßen



Prof. Dr. med. Alexander Katalinic
Vorsitzender

7.2 Movement Disorder Society Unified Parkinson's Disease Rating Scale Teil III

Teil III: Motorische Untersuchung	
<p>Übersicht: Dieser Skalenabschnitt evaluiert die motorischen Symptome der Parkinson-Krankheit. Bei der Anwendung des Teils III der MDS-UPDRS soll der Untersucher folgende Richtlinien einhalten:</p> <p>Auf der oberen Seite des Formulars notieren Sie bitte, ob der Patient Medikamente zur Behandlung der Symptome der Parkinson-Krankheit erhält. Falls Levodopa eingenommen wird, geben Sie bitte die Zeit seit der letzten Dosisgabe an.</p> <p>Falls der Patient Medikamente zur Behandlung der Symptome der Parkinson-Krankheit erhält, notieren Sie bitte den klinischen Status des Patienten unter Verwendung folgender Begriffe:</p> <p>ON ist der typische funktionelle Status, wenn die Patienten Medikamente bekommen und gut auf sie ansprechen. OFF ist der typische funktionelle Status, wenn die Patienten trotz Medikamenteneinnahme schlecht auf sie ansprechen.</p> <p>Der Untersucher soll genau das „bewerten, was er sieht“ („rate what you see“). Allerdings können einzelne Bereiche der motorischen Untersuchung durch gleichzeitig vorhandene medizinische Probleme wie Schlaganfall, Lähmung, Arthritis, Kontrakturen und orthopädische Probleme wie Hüftgelenks- oder Knie-Ersatz und Skoliose beeinflusst werden. In Situationen, in denen eine Bewertung absolut unmöglich ist (z.B. Amputationen, vollständige Lähmung, Extremität im Gipsverband), verwenden Sie bitte den Vermerk „UR“ für „Nicht zu Bewerten (unable to rate)“. Ansonsten bewerten Sie die Ausführung jeder Aufgabe so, wie sie der Patient im Kontext der Begleiterkrankungen verrichtet.</p> <p>Alle Fragen müssen eine ganzzahlige Bewertung aufweisen (keine halben Punkte, keine fehlenden Werte).</p> <p>Spezifische Instruktionen stehen für die Durchführung jedes Items zur Verfügung. Diese sollten in allen Fällen befolgt werden. Während der Untersuchung dem Patienten die Erklärung der zu erfüllenden Aufgaben vorliest, demonstriert er deren Ausführung. Die Funktionsbewertung erfolgt unmittelbar danach. Die Items zu „Globaler Spontanität der Bewegungen“ und „Ruhetremor“ (3.14 und 3.17) wurden absichtlich an das Ende der Skala gestellt, da die klinische Information, die für die Bewertung erforderlich ist, im Verlauf der gesamten Untersuchung erhoben wird.</p> <p>Am Ende der Bewertung geben Sie bitte an, ob Dyskinesien (Chorea oder Dystonie) während der Untersuchung aufgetreten sind, und falls dem so ist, ob diese Bewegungen einen Einfluss auf die motorische Untersuchung hatten</p>	
3a	Erhält der Patient Medikamente zur Behandlung der Symptome der Parkinsonerkrankung? <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja
3b	Falls der Patient Medikamente zur Behandlung der Symptome der Parkinson-Krankheit bekommt, geben Sie bitte den klinischen Status des Patienten unter Verwendung folgender Begriffe an: <input type="checkbox"/> ON: ON ist der typische funktionelle Status, wenn die Patienten Medikamente bekommen und gut auf sie ansprechen. <input type="checkbox"/> OFF: OFF ist der typische funktionelle Status, wenn die Patienten trotz Medikamenteneinnahme schlecht auf sie ansprechen.
3c	Nimmt der Patient Levodopa ein? <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja 3.C1 Falls ja, geben Sie bitte die Minuten seit der letzten Levodopa-Dosis an: ___Minuten

Official MDS Translation | Last Updated February 23, 2023





Copyright © 2015 International Parkinson and Movement Disorder Society (MDS). All rights reserved.

18

<p>3.1. SPRACHE</p> <p><u>Instruktionen für den Untersucher:</u> Beurteilen Sie die spontane Sprachproduktion des Patienten und beginnen Sie, falls erforderlich, ein Gespräch. Mögliche Themenvorschläge: Fragen Sie nach der Arbeit des Patienten, Hobbys, Sport oder danach, wie er in die Arztpraxis gekommen ist. Beurteilen Sie Umfang, Modulation (Prosodie) und Deutlichkeit, einschließlich undeutlicher Artikulation, Palilalie (Silbenwiederholung) und Tachyphemie (Sprachbeschleunigung, Zusammenfassen von Silben).</p> <p>0: Normal: Keine Sprachprobleme.</p> <p>1: Angedeutet vorhanden: Verlust von Modulation, Diktion oder Lautstärke, alle Wörter sind aber noch leicht zu verstehen.</p> <p>2: Leicht ausgeprägt: Verlust von Modulation, Diktion oder Lautstärke mit einigen unklaren Wörtern, aber insgesamt leicht verständlichen Sätzen.</p> <p>3: Mäßig ausgeprägt: Sprache ist schwer zu verstehen, da einige, jedoch nicht die meisten Sätze schlecht zu verstehen sind.</p> <p>4: Schwer ausgeprägt: Der Großteil des Gesprochenen ist schwer zu verstehen oder unverständlich.</p>	<p>WERT</p> <p style="text-align: center;"><input type="text"/></p>
<p>3.2. GESICHTSAUSDRUCK</p> <p><u>Instruktionen für den Untersucher:</u> Beobachten Sie den in Ruhe sitzenden Patienten für 10 Sekunden sowohl wenn er nicht spricht als auch im Gespräch. Beobachten Sie die Frequenz seines Augenblinzeln, maskenhaften Gesichtsausdruck oder den Verlust der mimischen Expression, spontanes Lächeln und offenstehenden Mund.</p> <p>0: Normal: Normaler Gesichtsausdruck.</p> <p>1: Angedeutet vorhanden: Minimaler maskenhafter Gesichtsausdruck, der sich nur durch die reduzierte Frequenz des Augenblinzeln manifestiert.</p> <p>2: Leicht ausgeprägt: Zusätzlich zu der reduzierten Frequenz des Augenblinzeln zeigt sich ein maskenhafter Gesichtsausdruck auch im unteren Teil des Gesichts mit spärlichen Bewegungen im Mundbereich, wie etwa weniger spontanes Lächeln. Der Mund steht jedoch nicht offen.</p> <p>3: Mäßig ausgeprägt: Maskenhafter Gesichtsausdruck mit zeitweise geöffnetem Mund, wenn nicht gesprochen wird.</p> <p>4: Schwer ausgeprägt: Maskenhafter Gesichtsausdruck mit überwiegend geöffnetem Mund, wenn nicht gesprochen wird.</p>	<p style="text-align: center;"><input type="text"/></p>

3.3. RIGOR	WERT
<p><u>Instruktionen für den Untersucher:</u> Rigor wird bei langsamer passiver Bewegung der großen Gelenke geprüft, während sich der Patient in entspannter Position befindet und der Untersucher dabei Extremitäten und Nacken bewegt. Zu Beginn wird ohne ein Bahnungsmanöver geprüft. Prüfen und bewerten Sie Nacken und jede Extremität gesondert. An den Armen prüfen Sie gleichzeitig Hand- und Ellenbogengelenke. An den Beinen prüfen Sie gleichzeitig Hüft- und Kniegelenke. Falls Sie keinen Rigor feststellen, benutzen Sie ein Bahnungsmanöver wie Fingertippen, Faustöffnen/-schließen oder Fersentippen in der kontralateralen Extremität. Bitten Sie den Patienten, sich während der Rigorprüfung so gut wie möglich zu entspannen.</p> <p>0: Normal: Kein Rigor.</p> <p>1: Angedeutet vorhanden: Rigor lässt sich nur durch ein Bahnungsmanöver feststellen.</p> <p>2: Leicht ausgeprägt: Rigor ist ohne Bahnungsmanöver feststellbar, der volle Bewegungsumfang ist jedoch erhalten.</p> <p>3: Mäßig ausgeprägt: Rigor ist ohne Bahnungsmanöver feststellbar, voller Bewegungsumfang wird nur durch Anstrengung erreicht.</p> <p>4: Schwer ausgeprägt: Rigor ist ohne Bahnungsmanöver feststellbar und ein voller Bewegungsumfang wird nicht erreicht.</p>	<div style="text-align: center;"> <input type="checkbox"/> Nacken </div> <div style="text-align: center;"> <input type="checkbox"/> ROE </div> <div style="text-align: center;"> <input type="checkbox"/> LOE </div> <div style="text-align: center;"> <input type="checkbox"/> RUE </div> <div style="text-align: center;"> <input type="checkbox"/> LUE </div>
<p>3.4 FINGERTIPPEN</p> <p><u>Instruktionen für den Untersucher:</u> Jede Hand wird einzeln geprüft. Führen Sie die Aufgabe vor, jedoch setzen Sie die Demonstration nicht fort, während der Patient getestet wird. Erklären Sie dem Patienten, dass er seinen Zeigefinger schnellstmöglich UND mit der größtmöglichen Amplitude 10 Mal gegen den Daumen führen soll. Bewerten Sie jede Seite gesondert, unter Berücksichtigung von Geschwindigkeit, Amplitude, Verzögerungen, Unterbrechungen und Amplitudendekrement.</p> <p>0: Normal: Kein Probleme.</p> <p>1: Angedeutet vorhanden: Mindestens eine der folgenden Schwierigkeiten: a) Regulärer Rhythmus ist gestört durch eine oder zwei Unterbrechungen oder Verzögerungen während des Fingertippens; b) angedeutete Verlangsamung; c) Amplitudendekrement kurz vor dem 10ten Tippen.</p> <p>2: Leicht ausgeprägt: Mindestens eine der folgenden Schwierigkeiten: a) 3 bis 5 Unterbrechungen beim Fingertippen; b) leichte Verlangsamung; c) Amplitudendekrement mitten in der 10er Tippsequenz.</p> <p>3: Mäßig ausgeprägt: Mindestens eine der folgenden Schwierigkeiten: a) mehr als 5 Unterbrechungen beim Fingertippen oder mindestens eine längere Pause („Einfrieren“) in der Ausführung; b) mäßige Verlangsamung; c) Amplitudendekrement bereits nach dem ersten Tippen.</p> <p>4: Schwer ausgeprägt: Patient kann die Aufgabe nicht oder nur schwerlich durchführen aufgrund von Verlangsamung, Unterbrechungen oder Dekrement.</p>	<div style="text-align: center;"> <input type="checkbox"/> R </div> <div style="text-align: center;"> <input type="checkbox"/> L </div>

3.5 HANDBEWEGUNGEN	WERT
<p><u>Instruktionen für den Untersucher:</u> Jede Hand wird einzeln geprüft. Führen Sie die Aufgabe vor, jedoch setzen Sie die Demonstration nicht fort, während der Patient getestet wird. Erklären Sie dem Patienten, dass er seine Faust fest schließen muss, während sein Arm im Ellenbogen gebeugt ist, so dass die Handfläche zum Untersucher gerichtet ist. Fordern Sie den Patienten auf, die Hand 10 Mal mit größtmöglicher Amplitude UND schnellstmöglich zu öffnen. Falls der Patient die Faust nicht richtig ballt oder die Hand nicht vollständig öffnet, erinnern Sie ihn/sie an die korrekte Ausführung. Bewerten Sie jede Seite gesondert, unter Berücksichtigung von Geschwindigkeit, Amplitude, Verzögerungen, Unterbrechungen und Amplitudendekrement.</p> <p>0: Normal: Kein Probleme.</p> <p>1: Angedeutet vorhanden: Mindestens eine der folgenden Schwierigkeiten: a) Regulärer Rhythmus ist gestört durch eine oder zwei Unterbrechungen oder Bewegungsverzögerungen; b) angedeutete Verlangsamung; c) Amplitudendekrement zum Ende der Aufgabe.</p> <p>2: Leicht ausgeprägt: Mindestens eine der folgenden Schwierigkeiten: a) 3 bis 5 Bewegungsunterbrechungen; b) leichte Verlangsamung; c) Amplitudendekrement mitten in der Durchführung.</p> <p>3: Mäßig ausgeprägt: Mindestens eine der folgenden Schwierigkeiten: a) mehr als 5 Bewegungsunterbrechungen oder mindestens eine längere Pause („Einfrieren“) in der fortlaufenden Bewegung; b) mäßige Verlangsamung; c) Amplitudendekrement nach erster „Öffnen und Schließen“- Sequenz.</p> <p>4: Schwer ausgeprägt: Patient kann die Aufgabe nicht oder nur schwerlich durchführen aufgrund von Verlangsamung, Unterbrechungen oder Dekrement.</p>	<div style="text-align: center;"> <input data-bbox="1241 459 1305 526" type="checkbox"/> R <input data-bbox="1241 616 1305 683" type="checkbox"/> L </div>
<p>3.6 PRONATIONS- SUPINATIONSBEWEGUNGEN DER HÄNDE</p> <p><u>Instruktionen für den Untersucher:</u> Jede Hand wird einzeln geprüft. Führen Sie die Aufgabe vor, jedoch setzen Sie die Demonstration nicht fort, während der Patient getestet wird. Erklären Sie dem Patienten, seinen Arm vor dem Körper mit der Handfläche nach unten auszustrecken und dann die Handfläche schnellstmöglich und mit größtmöglicher Amplitude alternierend 10 Mal nach oben und nach unten zu wenden. Bewerten Sie jede Seite gesondert, unter Berücksichtigung von Geschwindigkeit, Amplitude, Verzögerungen, Unterbrechungen und Amplitudendekrement</p> <p>0: Normal: Kein Probleme.</p> <p>1: Angedeutet vorhanden: Mindestens eine der folgenden Schwierigkeiten: a) Regulärer Rhythmus ist gestört durch eine oder zwei Unterbrechungen oder Bewegungsverzögerungen; b) angedeutete Verlangsamung; c) Amplitudendekrement zum Ende der Aufgabe.</p> <p>2: Leicht ausgeprägt: Mindestens eine der folgenden Schwierigkeiten: a) 3 bis 5 Bewegungsunterbrechungen; b) leichte Verlangsamung; c) Amplitudendekrement mitten in der Übung.</p> <p>3: Mäßig ausgeprägt: Mindestens eine der folgenden Schwierigkeiten: a) mehr als 5 Bewegungsunterbrechungen oder mindestens eine längere Pause („Einfrieren“) in der fortlaufenden Bewegung; b) mäßige Verlangsamung; c) Amplitudendekrement nach erster „Supination-Pronation“ Sequenz.</p> <p>4: Schwer ausgeprägt: Patient kann die Aufgabe nicht oder nur schwerlich durchführen aufgrund von Verlangsamung, Unterbrechungen oder Dekrement.</p>	<div style="text-align: center;"> <input data-bbox="1241 1164 1305 1232" type="checkbox"/> R <input data-bbox="1241 1321 1305 1388" type="checkbox"/> L </div>

3.7 VORFUSSTIPPEN	WERT
<p>Instruktionen für den Untersucher: Der Patient sitzt auf einem Stuhl mit gerader Rückenlehne, beide Füße stehen auf dem Boden. Prüfen Sie jeden Fuß gesondert. Führen Sie die Aufgabe vor, jedoch setzen Sie die Demonstration nicht fort, während der Patient getestet wird. Erklären Sie dem Patienten, die Ferse in bequemer Position auf den Boden zu stellen und dann mit den Zehen 10 Mal mit größtmöglicher Amplitude und schnellstmöglich auf den Boden zu tippen. Bewerten Sie jede Seite gesondert, unter Berücksichtigung von Geschwindigkeit, Amplitude, Verzögerungen, Unterbrechungen und Amplitudendekrement.</p> <p>0: Normal: Kein Probleme.</p> <p>1: Angedeutet vorhanden: Mindestens eine der folgenden Schwierigkeiten: a) Regulärer Rhythmus ist gestört durch eine oder zwei Unterbrechungen oder Verzögerungen der Tippbewegungen; b) angedeutete Verlangsamung; c) Amplitudendekrement kurz vor dem 10ten Tippen.</p> <p>2: Leicht ausgeprägt: Mindestens eine der folgenden Schwierigkeiten: a) 3 bis 5 Bewegungsunterbrechungen; b) leichte Verlangsamung; c) Amplitudendekrement mitten in der Übung.</p> <p>3: Mäßig ausgeprägt: Mindestens eine der folgenden Schwierigkeiten: a) mehr als 5 Bewegungsunterbrechungen oder mindestens eine längere Pause („Einfrieren“) in der fortlaufenden Bewegung; b) mäßige Verlangsamung; c) Amplitudendekrement nach dem ersten Tippen</p> <p>4: Schwer ausgeprägt: Patient kann die Aufgabe nicht oder nur schwerlich durchführen aufgrund von Verlangsamung, Unterbrechungen oder Dekrement.</p>	<div style="text-align: center;">  R </div> <div style="text-align: center;">  L </div>
<p>3.8 BEWEGLICHKEIT DER BEINE</p> <p>Instruktionen für den Untersucher: Der Patient sitzt auf einem Stuhl mit gerader Rückenlehne und Armlehnen. Die Füße des Patienten stehen bequem auf dem Boden. Prüfen Sie jedes Bein gesondert. Führen Sie die Aufgabe vor, jedoch setzen Sie die Demonstration nicht fort, während der Patient getestet wird. Erklären Sie dem Patienten, den Fuß in bequemer Position auf den Boden zu stellen und dann den Fuß 10 Mal mit größtmöglicher Amplitude und schnellstmöglich zu heben und auf den Boden zu stampfen. Bewerten Sie jede Seite gesondert, unter Berücksichtigung von Geschwindigkeit, Amplitude, Verzögerungen, Unterbrechungen und Amplitudendekrement.</p> <p>0: Normal: Kein Probleme.</p> <p>1: Angedeutet vorhanden: Mindestens eine der folgenden Schwierigkeiten: a) Regulärer Rhythmus ist gestört durch eine oder zwei Unterbrechungen oder Bewegungsverzögerungen; b) angedeutete Verlangsamung; c) Amplitudendekrement zum Ende der Aufgabe.</p> <p>2: Leicht ausgeprägt: Mindestens eine der folgenden Schwierigkeiten: a) 3 bis 5 Bewegungsunterbrechungen; b) leichte Verlangsamung; c) Amplitudendekrement mitten in der Übung.</p> <p>3: Mäßig ausgeprägt: Mindestens eine der folgenden Schwierigkeiten: a) mehr als 5 Bewegungsunterbrechungen oder mindestens eine längere Pause („Einfrieren“) in der fortlaufenden Bewegung; b) mäßige Verlangsamung; c) Amplitudendekrement nach dem ersten Aufstampfen.</p> <p>4: Schwer ausgeprägt: Patient kann die Aufgabe nicht oder nur schwerlich durchführen aufgrund von Verlangsamung, Unterbrechungen oder Dekrement.</p>	<div style="text-align: center;">  R </div> <div style="text-align: center;">  L </div>

3.9 AUFSTEHEN VOM STUHL	WERT
<p><u>Instruktionen für den Untersucher:</u> Der Patient sitzt auf einem Stuhl mit gerader Rückenlehne und Armlehnen, beide Füße stehen auf dem Boden und der Rücken berührt die Stuhllehne (Letzteres nur falls der Patient nicht zu klein ist). Fordern Sie den Patienten auf, seine/ihre Arme vor der Brust zu verschränken und aufzustehen. Falls es dem Patienten nicht gelingt, wird der Versuch maximal zweimal wiederholt. Gelingt es dem Patienten immer noch nicht, bitten Sie den Patienten, sich auf die Stuhlkante zu setzen und mit vor der Brust verschränkten Armen aufzustehen. In diesem Fall erlauben Sie nur einen Versuch. Bleibt der Patient weiterhin erfolglos, erlauben Sie dem Patienten, sich an den Armlehnen aufzustützen. Dabei sind maximal drei Versuche erlaubt. Bleibt auch dieser Versuch erfolglos, helfen Sie dem Patienten aufzustehen. Nachdem der Patient aufgestanden ist, beobachten Sie die Körperhaltung für das Item 3.13.</p> <p>0: Normal: Keine Schwierigkeiten. Patient kann schnell und ohne Verzögerung aufstehen.</p> <p>1: Angedeutet vorhanden: Das Aufstehen erfolgt langsamer als normal oder es wird mehr als ein Versuch dazu benötigt; oder eine Bewegung zum Stuhlrand ist erforderlich, um aufstehen zu können. Benutzung der Armlehnen ist jedoch nicht nötig.</p> <p>2: Leicht ausgeprägt: Patient drückt sich mit Hilfe der Armlehnen ohne Schwierigkeiten hoch.</p> <p>3: Mäßig ausgeprägt: Patient drückt sich hoch, aber neigt zum Zurückfallen; oder er muss es mehrmals unter Benutzung der Armlehnen versuchen; Aufstehen ist jedoch ohne fremde Hilfe möglich.</p> <p>4: Schwer ausgeprägt: Kann nicht ohne Hilfe aufstehen.</p>	<input data-bbox="1236 571 1305 638" type="checkbox"/>
<p>3.10 GEHEN/GANGBILD</p> <p><u>Instruktionen für den Untersucher:</u> Die Überprüfung des Gangs führt man am besten durch, indem man den Patienten vom Untersucher zuerst weg und dann wieder auf ihn/sie zu gehen lässt, so dass die rechte und linke Körperseite des Patienten gleichzeitig beobachtet werden können. Der Patient soll mindestens 10 Meter gehen, sich dann umdrehen und zum Untersucher zurückkehren. In diesem Item werden unterschiedliche Gangeigenschaften bewertet: Schrittamplitude, Schrittgeschwindigkeit, Höhe der Fußhebung, Schlurfen beim Gehen, Umdrehen, Mitschwingen der Arme, jedoch nicht ein „Freezing“. Bewerten Sie das „Freezing“ beim Gehen für die nächste Frage 3.11. Beobachten Sie die Körperhaltung für das Item 3.13.</p> <p>0: Normal: Keine Probleme.</p> <p>1: Angedeutet vorhanden: Patient geht ohne Hilfe mit leichter Gangstörung.</p> <p>2: Leicht ausgeprägt: Patient geht ohne Hilfe, jedoch mit erheblicher Gangstörung.</p> <p>3: Mäßig ausgeprägt: Patient benötigt eine Gehhilfe für sicheres Gehen (Gehstock, Gehwagen). Ist aber in der Lage, ohne fremde Hilfe zu gehen .</p> <p>4: Schwer ausgeprägt: Patient kann gar nicht gehen oder nur mit fremder Hilfe.</p>	<input data-bbox="1236 1209 1305 1276" type="checkbox"/>

<p>3.11 BLOCKADEN BEIM GEHEN</p> <p><u>Instruktionen für den Untersucher:</u> Während der Überprüfung des Gangbildes beurteilen Sie parallel das Auftreten von „Blockaden beim Gehen“-Episoden beim Gehen. Achten Sie auf das Auftreten von Starthemmung und Trippelschritten, insbesondere beim Umdrehen und am Ende der Prüfung. Soweit es die Sicherheit zulässt, dürfen die Patienten KEINE sensorischen Hilfestellungen bei der Untersuchung anwenden.</p> <p>0: Normal: Keine Blockade beim Gehen.</p> <p>1: Angedeutet vorhanden: Eine Blockade beim Gehen tritt entweder beim Starten, Umdrehen oder Gehen durch den Türeingang auf und zeigt sich als nur eine Bewegungsunterbrechung bei einer dieser Bewegungsabläufe; danach werden fortlaufende fließende Bewegungen ohne Blockade beim Geradeausgehen ausgeführt.</p> <p>2: Leicht ausgeprägt: Eine Blockade beim Gehen tritt beim Starten, Umdrehen oder Gehen durch den Türeingang auf, hierbei kommt es zu mehr als einer Bewegungsunterbrechung bei diesen Bewegungsabläufen, danach werden fortlaufende fließende Bewegungen ohne Blockaden beim Geradeausgehen ausgeführt.</p> <p>3: Mäßig ausgeprägt: Eine Blockade tritt einmal beim Geradeausgehen auf.</p> <p>4: Schwer ausgeprägt: Patient kann gar nicht gehen oder nur mit fremder Hilfe.</p>	<p>WERT</p> <div style="border: 1px solid black; width: 40px; height: 40px; margin: 20px auto;"></div>
<p>3.12 POSTURALE STABILITÄT</p> <p><u>Instruktionen für den Untersucher:</u> Es wird die Reaktion auf ein plötzliches Verlagern des Körpers durch ein <u>schnelles, kräftiges</u> Ziehen an den Schultern des Patienten geprüft. Der Patient steht dabei aufrecht mit geöffneten Augen und bequem leicht gespreizten und parallel ausgerichteten Beinen. Untersuchen Sie auch die Retropulsion. Stellen Sie sich hinter den Patienten und erklären Sie ihm, was passieren wird. Erklären Sie, dass er/sie einen Schritt nach hinten machen darf, um einen Sturz zu vermeiden. Hinter dem Untersucher soll sich in mindestens 1-2 Meter Entfernung eine feste Wand befinden, um die Schritte rückwärts bei Retropulsion zu beobachten. Das erste Ziehen soll als eine beispielhafte Vorführung dienen und wird absichtlich schwächer ausgeführt und wird nicht bewertet. Beim zweiten Mal zieht man schnell und kräftig an den Schultern zum Untersucher hin, die Kraft muss ausreichen, um den Körperschwerpunkt so zu verlagern, dass der Patient einen Schritt nach hinten machen MUSS. Der Untersucher sollte bereit sein, den Patienten aufzufangen, muss jedoch weit genug hinten stehen, damit der Patient ausreichend Platz hat, um einige Schritte zu machen und das Gleichgewicht selbst wiederzuerlangen. Lassen Sie den Patienten seinen Körper nicht absichtlich nach vorne beugen, in Vorbereitung auf den Zug. Beobachten Sie die Anzahl der Schritte oder die Fallneigung. Bis zu zwei Schritte rückwärts als Ausgleich werden als normal betrachtet, so dass die Bewertung als „nicht normal“ ab dem dritten Schritt beginnt. Wenn der Patient die Aufgabe nicht verstanden hat, kann der Untersucher den Versuch wiederholen, so dass die Bewertung auf demjenigen Eindruck des Untersuchers basiert, der die Einschränkungen des Patienten und nicht eine missverständliche oder unzureichende Vorbereitung als Ursache dafür darstellt. Beobachten Sie die Körperhaltung für das Item 3.13.</p> <p>0: Normal: Keine Probleme: Patient fängt sich nach einem oder zwei Schritten auf.</p> <p>1: Angedeutet vorhanden: 3-5 Schritte, Patient fängt sich jedoch ohne Hilfe auf.</p> <p>2: Leicht ausgeprägt: Mehr als 5 Schritte, Patient fängt sich jedoch ohne Hilfe auf.</p> <p>3: Mäßig ausgeprägt: Sicherer Stand, posturale Antwort ist jedoch nicht vorhanden; fällt, wenn er nicht vom Untersucher aufgefangen wird.</p> <p>4: Schwer ausgeprägt: Sehr instabil; neigt dazu, das Gleichgewicht spontan bzw. auf ein leichtes Ziehen an den Schultern hin zu verlieren.</p>	<div style="border: 1px solid black; width: 40px; height: 40px; margin: 20px auto;"></div>

3.16 BEWEGUNGSTREMOR DER HÄNDE	WERT
<p><u>Instruktionen für den Untersucher:</u> Die Prüfung erfolgt als Finger-Nase-Versuch. Der Patient beginnt den Versuch mit ausgestreckten Armen und führt den Finger-Nase-Versuch mit jeder Hand mindestens dreimal durch. Hierbei soll jede Hand so weit wie möglich gestreckt werden, um den Finger des Untersuchers zu berühren. Der Finger-Nase-Versuch soll langsam durchgeführt werden, um einen möglichen Tremor nicht durch zu schnelle Armbewegungen zu unterdrücken. Wiederholen Sie den Versuch mit der anderen Hand und beurteilen Sie jede Hand gesondert. Der Tremor kann durchgehend während der Bewegung vorhanden sein oder bei der Berührung des Ziels (Nase oder Finger) auftreten. Bewerten Sie die größte Amplitude.</p> <p>0: Normal: Kein Tremor.</p> <p>1: Angedeutet vorhanden: Tremor ist vorhanden, die Amplitude ist jedoch kleiner als 1 cm.</p> <p>2: Leicht ausgeprägt: Tremor mit einer Amplitude von 1 cm oder mehr, aber geringer als 3 cm.</p> <p>3: Mäßig ausgeprägt: Tremor mit einer Amplitude von 3 cm oder mehr, jedoch geringer als 10 cm.</p> <p>4: Schwer ausgeprägt: Tremor mit einer Amplitude von mindestens 10 cm.</p>	<div style="text-align: center;"> <input data-bbox="1214 398 1284 465" type="checkbox"/> R </div> <div style="text-align: center;"> <input data-bbox="1214 555 1284 622" type="checkbox"/> L </div>
<p>3.17 AMPLITUDE DES RUHETREMORS</p> <p><u>Instruktion für den Untersucher:</u> Dieses und das folgende Item wurden absichtlich an das Ende der Untersuchung gestellt, um dem Untersucher die Möglichkeit zu geben, die Beobachtungen zum Ruhetremor zu sammeln, die jederzeit während der Untersuchung auftreten können, wie etwa beim ruhigen Sitzen, beim Gehen und bei Aktivitäten, bei denen sich nur bestimmte Körperteile bewegen, während andere hingegen in Ruhe bleiben. Bewerten Sie die maximale Amplitude, die während der Untersuchung aufgetreten ist, als Endwert. Bewerten Sie nur die Amplitude und nicht die Persistenz bzw. die Periodizität des Tremors.</p> <p>Als Teil der Bewertung soll der Patient ruhig auf einem Stuhl sitzen mit den Händen auf den Armlehnen (nicht auf dem Schoß) und bequem auf dem Boden stehenden Füßen für 10 Sekunden ohne weitere Anweisungen. Der Ruhetremor wird gesondert an allen vier Extremitäten und an den Lippen/am Kiefer beurteilt. Bewerten Sie als Endwert nur die maximale Amplitude, die gesehen wurde.</p> <p>Bewertung der Extremitäten</p> <p>0: Normal: Kein Tremor.</p> <p>1: Angedeutet vorhanden: < 1 cm maximale Amplitude.</p> <p>2: Leicht ausgeprägt: ≥ 1 cm, aber < 3 cm maximale Amplitude.</p> <p>3: Mäßig ausgeprägt: ≥ 3 cm, aber < 10 cm maximale Amplitude.</p> <p>4: Schwer ausgeprägt: ≥ 10 cm maximale Amplitude.</p> <p>Bewertung der Lippen/des Kiefers</p> <p>0: Normal: Kein Tremor.</p> <p>1: Angedeutet vorhanden: < 1 cm maximale Amplitude.</p> <p>2: Leicht ausgeprägt: ≥ 1 cm, aber < 2 cm maximale Amplitude.</p> <p>3: Mäßig ausgeprägt: ≥ 2 cm, aber < 3 cm maximale Amplitude.</p> <p>4: Schwer ausgeprägt: ≥ 3 cm maximale Amplitude.</p>	<div style="text-align: center;"> <input data-bbox="1214 790 1284 857" type="checkbox"/> ROE </div> <div style="text-align: center;"> <input data-bbox="1214 947 1284 1014" type="checkbox"/> LOE </div> <div style="text-align: center;"> <input data-bbox="1214 1104 1284 1171" type="checkbox"/> RUE </div> <div style="text-align: center;"> <input data-bbox="1214 1261 1284 1328" type="checkbox"/> LUE </div> <div style="text-align: center;"> <input data-bbox="1214 1406 1284 1473" type="checkbox"/> Lippe/ Kiefer </div>

7.3 Fragebogen Magnetresonanztomographie-Untersuchung



Fragebogen zur MR-Untersuchung

Name, Vorname:

Geburtsdatum: Gewicht: kg

Lieber Teilnehmer, liebe Teilnehmerin,

für bestimmte Risikogruppen, z.B. Personen mit Implantaten, besteht bei der MR-Untersuchung eine z.T. erhebliche Gefahr, beispielsweise könnten Herzschrittmacher dauerhaft in ihrer Funktion gestört werden.

Lesen Sie sich deshalb zu Ihrer eigenen Sicherheit diesen Fragebogen gründlich durch und beantworten Sie gewissenhaft alle Fragen der Sie betreffenden Abschnitte. Wenn Sie sich nicht sicher sind oder eine Frage nicht verstehen, wenden Sie sich bitte an eine/n Mitarbeiter/in. Unterschreiben Sie anschließend den Fragebogen und lassen Sie sich von einem Mitarbeiter einweisen, bevor Sie den Magnet-Bereich betreten.

Magnetische Datenträger (z.B. Disketten) und Karten mit Magnetstreifen (z.B. Kreditkarte) sollten nicht mit in den Magnet-Bereich genommen werden, da sie gelöscht werden können. Sie haben die Möglichkeit, Wertsachen in einem Schließfach zu hinterlegen, dessen Schlüssel Sie mit in den Magnet-Bereich nehmen dürfen.

Achtung: der Magnet ist immer an!

Wichtig: Aufgrund des starken Magnetfeldes dürfen keinerlei Gegenstände oder Geräte, die aus Metall sind oder Metall enthalten könnten, mit in den Untersuchungsraum genommen werden. Legen Sie solche Gegenstände und Geräte (z.B. Mobiltelefon, Münzen, Kugelschreiber, Schlüssel, Uhren, Schmuck, Brillen, Hörgeräte, Funkrufempfänger, Haarnadeln) unbedingt vorher ab, da sie in der Nähe des Magneten zu gefährlichen Geschossen werden können! Ein 5-Cent-Stück würde z.B. mit mehr als 100 km/h durch die Röhre des Magneten fliegen! Sollten Sie metallische oder metallhaltige Gegenstände mit in den Raum nehmen wollen, z.B. Gehhilfen, besprechen Sie dies unbedingt vorher mit einem Mitarbeiter!

Betreten Sie den Untersuchungsraum nur nach Aufforderung!

1.	Sind Sie Träger eines elektromagnetisch beeinflussbaren Implantats oder Körperhilfsmittels, z.B. Herzschrittmacher, Defibrillator, implantiertes Hörgerät, Neurostimulator, Implantat mit Magnetventil (z.B. künstlicher Darmausgang), Medikamentenpumpe (z.B. für Insulin)? Wenn ja: welche?.....	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>
2.	Wurden Sie schon einmal an Kopf oder Herz operiert? Wenn ja: warum?.....	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>
3.	Befinden sich in Ihrem Körper Metallteile oder Implantate, die z.B. bei einer Operation oder Verletzung mit einem metallischen Fremdkörper in Ihren Körper gelangt sind, z.B. Prothesen, künstliche Gelenke oder Herzklappen, Gefäßverschlüsse oder -erweiterungen (sog. Stents), Spirale, chirurgische Clips, Knochenschrauben oder -platten, Granatsplitter, Projektile, Shunts, Katheter, Elektroden, Spulen oder Bestrahlungsquellen? Wenn ja: welche?.....	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>
4.	Befinden sich an oder auf Ihrem Körper Metallteile oder metallhaltige Geräte, z.B. Piercing, Akupunkturnadeln, Prothesen, Elektroden, Langzeit-EKG, Katheter, Bestrahlungsquellen? Wenn ja: ab- oder herausnehmbar?.....	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>
5.	Haben Sie / hatten Sie schon einmal einen Fremdkörper im Auge oder eine Augenverletzung?.....	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>
6.	Tragen Sie (außer Amalgam-Füllungen) Zahnersatz, Brücken oder Zahnklammern/-spangen? Wenn ja: herausnehmbar?.....	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>
7.	Besteht die Möglichkeit, dass Sie schwanger sind?	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>
8.	Leiden Sie unter einer schweren Krankheit der Atemwege, des Herz-Kreislauf-Systems oder des Bewegungssystems, z.B. Asthma, Herzschwäche, Herzrhythmusstörungen, Lähmungen? Wenn ja: welche?.....	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>
9.	Leiden Sie unter Diabetes oder einem Anfallsleiden, z.B. Epilepsie?	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>
10.	Neigen Sie zu Klaustrophobie (Angst in engen Räumen), Schwindel- oder Panikanfällen?	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>
11.	Sind Sie auf lebenswichtige Medikamente angewiesen? Wenn ja: welche?.....	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>

--- Fortsetzung auf der Rückseite ---

12.	Nehmen Sie z.Zt. regelmäßig Medikamente, z.B. Aspirin, Insulin, Anabolika? Wenn ja: welche?	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>
13.	Sind Sie tätowiert, haben Sie ein permanentes Makeup oder tragen Sie ein Nikotinplaster?	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>
14.	Haben Sie sonstige Erkrankungen oder Leiden, die für die geplante Untersuchung relevant sein könnten, z.B. Tinnitus, Migräne etc.?	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>

Wichtig: Wenn Sie schon einmal bei uns untersucht wurden oder diesen Fragebogen ausgefüllt haben, beantworten Sie bitte auch die folgenden Fragen.

15.	Sie sind zuletzt am von einem unserer Mitarbeiter befragt worden, um festzustellen, ob eine MR-Untersuchung bei Ihnen gefahrlos möglich ist.	
A.	Sind Sie sich sicher, dass sich seit dem im Hinblick auf die Fragen 1–14 keine Änderungen bei Ihnen ergeben haben, beispielsweise zusätzlicher Zahnersatz, eine Augenverletzung, neue Tätowierungen, Implantate (z.B. Herzschrittmacher oder Prothesen), zwischenzeitlich durchgeführte Operationen oder eine mögliche Schwangerschaft?	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>
B.	Möchten Sie nochmals mit einem unserer Mitarbeiter sprechen?	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>

Unterschrift

Ich habe alle mich betreffenden Fragen verstanden und nach bestem Wissen wahrheitsgemäß beantwortet.

Datum: Unterschrift:

8 Danksagung

Ich möchte mich herzlich bei Allen bedanken, die mich bei der Verfassung der Dissertationsschrift unterstützt haben.

Als Erstes möchte ich meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. med. Norbert Brüggemann, für die wunderbare Betreuung danken. Ich bedanke mich vielmals für die regelmäßigen Treffen, für seine Ratschläge, seine Erfahrung sowie Hilfe. Zudem danke ich ihm für die Bereitstellung der Arbeitsplätze zur Erhebung der Studiendaten der Dissertationsschrift.

Ein großes Dankeschön geht an Frau Dr. med. Henrike Hanßen und insbesondere an Herrn Dr. med. Jannik Prasuhn, die mich die Zeit über betreut haben. Sie haben mir gezeigt, wie korrektes klinisches und wissenschaftliches Arbeiten funktioniert. Ich danke ihnen für ihre ständige Erreichbarkeit und Hilfe.

Vielen Dank an Frau Elena Löwin, die mir als Study-Nurse tatkräftig zur Seite stand. Für ihre Hilfe bei den Vorbereitungen, Telefonaten und bei jeglicher Organisation.

Außerdem bedanke ich mich bei Frau Susanne Schellbach und Herrn Dr. Martin Göttlich für die Betreuung der MRT-Messungen sowie bei den Proband:innen, die das Stattfinden der Studie ermöglicht haben.

Ich danke meiner Promotionspartnerin Frau Friederike Gerkan für Ihre Hilfe, Unterstützung und für die Zusammenarbeit.

Ich danke meiner besten Freundin Eloise von Gienanth für ihren humorvollen und liebevollen Beistand, meiner Freundin Jodie Paffrath für ihre unermüdliche Unterstützung und meiner Tante Sofia Schwartz für all ihre Ratschläge und ihren Zuspruch.

Zu guter Letzt bedanke ich mich herzlich bei meinen Eltern, meinem Bruder und meiner Großmutter, die mir immer zugehört, Mut gemacht und mir das Studium ermöglicht haben. Ihr seid die beste und größte Unterstützung.

9 Lebenslauf

- Persönliche Daten

Name

Sofia Kourou

Geburtsjahr, -ort

1997, Ioannina,
Griechenland



- Hochschulstudium

10/2015 - 06/2022

Studium der Humanmedizin an der Universität zu Lübeck

06/2022

Drittes Staatsexamen

04/2021

Zweites Staatsexamen

08/2017

Erstes Staatsexamen

- Beruflicher Werdegang

01/2023 - dato

Assistenzärztin in Weiterbildung in der Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Medizinische Hochschule Hannover

- Dissertation

12/2018 - 01/2024

Datenerhebung (bis 12/2020) und Verschriftlichung der Dissertation zum Thema „Spektroskopische Untersuchung des zerebralen Energiestoffwechsels bei idiopathischer und monogener Parkinsonerkrankung“ aus der Klinik für Neurologie (Kommissarischer Direktor: Prof. Dr. med. Norbert Brüggemann), betreut durch Herrn Dr. med. Jannik Prasuhn

- Publikationen

Artikel:

- Prasuhn J, Göttlich M, Gerkan F, **Kourou S**, Ebeling B, Kasten M, Hanssen H, Klein C, Brüggemann N. Relationship between brain iron deposition and mitochondrial dysfunction in idiopathic Parkinson's disease. Mol Med [Internet]. 2022;28(1). Available from: <https://doi.org/10.1186/s10020-021-00426-9>
- Prasuhn J, Göttlich M, Ebeling B, **Kourou S**, Gerkan F, Bodemann C, Großer SS, Reuther K, Hanssen H, Brüggemann N. Assessment of Bioenergetic Deficits in Patients With Parkinson Disease and Progressive Supranuclear Palsy Using 31P-MRSI. Neurology. 2022;99(24):E2683–92.

Poster:

- Prasuhn J, Gölich M, Ebeling B, **Kourou S**, Gerkan F. Reduzierter Hirnstoffwechsel ist spezifisch für die idiopathische Parkinson-Krankheit im Vergleich zu Patienten mit progressiver supranukleärer Paralyse. 2020;(November):2488.
- Prasuhn J, Gölich M, Gerkan F, **Kourou S**, Ebeling B, Kasten M. Die in-vivo Beziehung subkortikaler Eisenablagerungen und mitochondrialer Dysfunktion bei Patienten mit idiopathischer Parkinsonerkrankung. 2020;(November):2488.
- Prasuhn J, Göttlich M, Ebeling B, **Kourou S**, Gerkan F, Bodemann C, Großer SS, Reuther K, Hanssen H, Brüggemann N. Reduced cerebral energy metabolism in Parkinson's disease in contrast to Progressive Supranuclear Palsy. 2020;2488.
- Prasuhn J, Göttlich M, Gerkan F, **Kourou S**, Ebeling B, Kasten M, Hanssen H, Klein C, Brüggemann N. Relationship of subcortical iron deposition and mitochondrial dysfunction in patients with idiopathic Parkinson's disease. 2018;2488.