

**Aus der Klinik für Neurologie
der Universität zu Lübeck**

Kommissarischer Direktor: Prof. Dr. med. Norbert Brüggemann

**³¹Phosphor-Magnetresonanz-Spektroskopie basierte
Untersuchung bioenergetischer Defizite bei der progressiven
supranukleären Blickparese und der idiopathischen
Parkinsonerkrankung**

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

Vorgelegt von
Britt Ebeling
aus Celle

Lübeck 2025

1. Berichterstatter*in: PD Dr. sc. Ana Westenberger

Ko-Betreuer*in: Prof. Dr. med. Jan Gliemroth

2. Berichterstatter/in: 11.06.2025

Tag der mündlichen Prüfung: 12.06.2025

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den Promotionskommission der Sektion
Medizin

Prof. Dr. med. Norbert Brüggemann

Für meine Familie

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung	4
1.1 Progressive Supranukleäre Blickparese	5
1.2 Morbus Parkinson	8
1.3 Bildgebende Diagnostik und Biomarker bei Progressiver Supranukleärer Blickparese und Morbus Parkinson	10
1.4 Mitochondriale Dysfunktion als Surrogatmarker der Progressiven Supranukleären Blickparese und Morbus Parkinson in der ³¹ Phosphor-Magnetresonanz-Spektroskopie	14
1.5 Zielsetzung dieser Arbeit	18
2 Probanden, Patienten und Methoden	19
2.1 Proband*innenrekrutierung	19
2.2 Fragebögen	20
2.2.1 MDS-UPDRS	20
2.2.2 PSP-RS-Beurteilungsskala	20
2.3 Magnetresonanztomographie/-spektroskopie	21
2.3.1 Prinzipien der MRT-Bildgebung	22
2.3.2 ³¹ P-Magnetresonanz-Spektroskopie (³¹ P-MRSI)	25
2.3.3 Gemessene Metabolite	28
2.3.4 Präprozessierung der bildgebenden Daten	31
2.4 Statistische Methoden	32
3 Ergebnisse	35
3.1 Klinische und demographische Daten	35
3.2 Ergebnisse der ³¹ Phosphor-Magnetresonanz-Spektroskopie	36
3.2.1 Frontalhirn	36
3.2.2 Basalganglien	39
3.3 Strukturelle MRT-Bildgebung	42
3.4 Korrelationsanalysen	45
3.4.1 Strukturelle T1-Bildgebung vs. ³¹ Phosphor-Magnetresonanz-Spektroskopie	45
3.4.2 ³¹ Phosphor-Magnetresonanz-Spektroskopie vs. klinisch-demografische Daten	46
3.5 Multinominale logistische Regressionsanalyse und Classifier	47
4 Diskussion	48
4.1 Reduzierte hochenergetische, phosphathaltige Metabolite sind ein Charakteristikum für den Morbus Parkinson	48

4.2 Nachweise der mitochondrialen Dysfunktion in der Pathophysiologie des Morbus Parkinson	51
4.3 Die ³¹ Phosphor-Magnetresonanz-Spektroskopie liefert Einsichten in die Pathophysiologie der Progressiven Supranukleären Blickparese	54
4.4 ³¹ Phosphor-Magnetresonanz-Spektroskopie als geeignetes Bildgebungsverfahren zur Differentialdiagnostik zwischen Progressiver Supranukleärer Blickparese und Morbus Parkinson	59
4.5 Limitationen	62
5 Zusammenfassung	65
6 Literaturverzeichnis	67
7 Anhänge	91
7.1 Abkürzungsverzeichnis	91
7.2 Abbildungsverzeichnis	95
7.3 Tabellenverzeichnis	95
7.4 Veröffentlichungen	96
8 Danksagungen	97
9 Lebenslauf	98
10 Eidesstattliche Erklärung	101

1 Einleitung

Im Jahr 1888 beschrieb Charcot den Patienten Bachère mit den typischen Charakteristika eines Patienten oder Patientin mit Progressiver Supranukleärer Blickparese (PmPSP) (Charcot et al., 1887). Auch wenn die Benennung und Definition der Progressiven Supranukleären Blickparese (PSP) erst ein knappes Jahrhundert später durch John Steele, John Richardson und Jerzy Olszewski in 1963 erfolgen sollte (Steele et al., 1964), erkannte schon Charcot das differentialdiagnostische Spannungsfeld zwischen dem Morbus Parkinson (PD) und der PSP. Die PSP lässt sich pathophysiologisch den Tauopathien zuordnen und ist derzeit nur symptomatisch therapierbar. Die PD hingegen zählt zu den Synukleinopathien, bei der als Erstlinientherapie die Symptomkontrolle mit Levodopa oder Dopaminagonisten im Vordergrund steht (Bloem et al., 2021). Derzeitige Forschungsansätze beschäftigen sich mit der Entwicklung von krankheitsmodifizierenden Therapien, die auf pathophysiologischer Ebene direkt in den Krankheitsprozess eingreifen (Moretti, 2019; O'Hara et al., 2018; Prasuhn & Brüggemann, 2021). Die Unterscheidung der beiden Erkrankungen anhand ihrer Pathophysiologie ist somit von entscheidender Bedeutung, um rechtzeitig vor dem irreversiblen Auftreten von fortschreitender Neurodegeneration den Zugang zu krankmodifizierenden Therapien zu ermöglichen. Die frühzeitige Identifikation und Abgrenzung der PSP zur PD basiert bis zum heutigen Zeitpunkt in der Regel auf rein klinischer Diagnostik, sodass die korrekte Diagnosestellung oft erst drei bis vier Jahre später erfolgt (Golbe, 2014) und die schlussendliche Sicherung der Diagnose nur *post mortem* erbracht werden kann (Ali et al., 2019; Litvan, Agid, et al., 1996; Litvan, Hauw, et al., 1996). Es fehlt die Möglichkeit, auf eine verlässliche Zusammenstellung an Bio- und Bildgebungsmarkern zugreifen zu können. Hierdurch kommt es zu einem kritischen Zeitverlust für eine potenzielle neuroprotektive Therapie, was sich dramatisch auf Lebensqualität und Überlebensdauer der Patient*innen auswirkt. Ein neuerer Ansatz ist die Betrachtung des Energiehaushaltes unter der Prämisse einer mitochondrialen Dysfunktion (Ries et al., 2011). Hier sollen die Unterschiede der beiden Pathophysiologien der Erkrankungen durch die Abbildung der Dysfunktion als Surrogatmarker in der Bildgebung genutzt werden.

1.1 Progressive Supranukleäre Blickparese

Die PSP zählt mit einer geschätzten Prävalenz von 5 - 8,3/100.000 zu den seltenen neurodegenerativen Erkrankungen (Giagkou et al., 2019). Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 63 Jahren mit einer mittleren Überlebensdauer von 7 Jahren (Golbe, 2014). Die PSP ist eine sporadisch auftretende Krankheit. Bisher konnte der Einfluss von Umwelteinflüssen wie Pestiziden aufgrund geringer Fallzahlen nicht bestätigt werden (Giagkou et al., 2019). Pathophysiologisch wird die PSP zu den Tauopathien gerechnet. Das Tau-Protein zählt zu den *microtubule-associated proteins* (MAP), das am Zusammenbau der Mikrotubuli mitwirkt und somit den axodendritischen Transport unterstützt. Hyperphosphoryliertes Tau verliert seine Funktion und kann sich zu neurotoxischen Aggregaten zusammenlagern, die sich als *neurofibrillary tangles* (NFTs), *astrocytic tufts* oder als *oligodendroglial coiled bodies* präsentieren (Kovacs, 2015). Diese Aggregation resultiert schließlich in einer Astrogliose und Nervenzelluntergang. Als erstes ist das *pallido-nigrale* System betroffen, dann das *Striatum*, danach die *Ncl. pontines* und der *Ncl. dentatus*, später das Frontalhirn und zuletzt das Kleinhirn (Kovacs, 2015). Die klinische Heterogenität spiegelt sich pathologisch wieder, da je nach Subtyp verschiedene Regionen betroffen sind (Kovacs, 2015).

Nach den heute geltende Diagnosekriterien der MDS-PSP aus dem Jahr 2017 lassen sich vier Domänen bestehend aus okulomotorischer Dysfunktion, posturaler Instabilität, Akinesie und kognitivem Defizit bei der PSP erkennen (Höglinger et al., 2017). In jeder Domäne können drei *clinical core features* gefunden werden. Die PSP-Ratingscale ist als Skala zur klinischen Verlaufsbeobachtung entwickelt worden. Sie zeigt jedoch als Messinstrument zur punktuellen Darstellung des Krankheitszustands gewisse Schwächen. So sind einige Symptome der PSP durch mehrere Domänen vertreten und dadurch zu stark gewichtet (Grötsch et al., 2021). Erschwerend bei der klinischen Diagnosestellung kommt hinzu, dass die Initialsymptome in ihrer Erscheinung und Ausprägung je nach Subtyp variieren und wenig spezifisch für die PSP sein können. So sollten differentialdiagnostisch neben der PD auch die Multisystematrophie (MSA), das Corticobasale Syndrom (CBS), die

frontotemporale Demenz (FTD) und die Lewy-Body-Demenz (LBD) sowie vaskuläre, strukturelle und genetische Ursachen in Betracht gezogen werden (Rowe et al., 2021). Die klinischen Diagnosekriterien sind zusätzlich in hohem Maße von der Erfahrung und Fachkompetenz der Untersucher*innen abhängig. Eine supportive bildgebende Diagnostik kann die Untersucherabhängigkeit verringern und die Sensitivität bezüglich der Diagnose erhöhen. Eine definitive Diagnose ist bis zum jetzigen Zeitpunkt jedoch nur *post mortem* durch eine neuropathologische Untersuchung zu stellen (Ali et al., 2019; Litvan, Agid, et al., 1996; Litvan, Hauw, et al., 1996).

Tabelle 1: Klinische Hauptmerkmale der Progressiven Supranukleären Blickparese (modifiziert nach Höglinger et al., 2017).

Grad der Sicherheit	Okulomotorische Dysfunktion	Posturale Instabilität	Akinesie	Kognitive Dysfunktion
Level 1	O1: Vertikale Supranukleäre Blickparese	P1: wiederholtes unprovokedes Hinfallen innerhalb 3 Jahren	A1: Einfrieren des Gangbildes innerhalb 3 Jahren	C1: Sprach-/Sprechstörung
Level 2	O2: langsame vertikale Sakkaden	P2: Fallneigung im Pull-test innerhalb von 3 Jahren	A2: Parkinsonismus, akinetisch-rigide, hauptsächlich axial und Levodopa-Resistenz	C2: frontale Disinhibition
Level 3	O3: häufige „square wave jerks“ oder Apraxie der Augenöffnung	P3: Mehr als 2 Schritte zurück im Pulltest innerhalb von 3 Jahren	A3: Parkinsonismus, mit Tremor und/oder Asymmetrie und/oder Levodopa Ansprechen	C3: Corticobasales Syndrom

Es sind die vier Hauptdomänen der Diagnostik dargestellt: okulomotorische Dysfunktion, posturale Instabilität, Akinesie und kognitive Dysfunktion. Level mit niedrigeren Zahlen gelten als aussagekräftiger und sicherer für die Diagnosestellung einer Progressiven Supranukleären Blickparese als Level mit höheren Zahlen.

Die verlangsamten, hypometrischen Sakkaden, die sich bei Fortschreiten hin zu einer supranukleären vertikalen Blickparese entwickeln, sind das charakteristischste klinische Zeichen. Sie werden durch Mittelhirnläsionen verursacht und gehen mit einer verringerten Blinzelfrequenz und oft retrahierten Augenlidern einher, was zu einem "erschrockenen" Gesichtsausdruck führt (Giagkou et al., 2019). Patient*innen klagen oft über Sehverschlechterung mit

Doppelbildern. Die posturale Instabilität ist eine weitere Domäne der Erkrankung, die sich in einer erhöhten Fallneigung, Gangunsicherheit und breitbasigem, verlangsamten Gang äußert. Akinese ist das dritte Diagnosekriterium, bei dem eine symmetrische Bradykinese mit axialem Rigor auftritt. Bei PSP mit Parkinsonismus (PSP-P) können asymmetrischer Rigor und Ruhetremor auftreten, was die Differentialdiagnose mit PD erschwert (Respondek & Höglinger, 2016). Bei der PSP mit Richardson-Syndrom (PSP-RS) steht zusätzlich eine subkortikaler Demenz mit im Vordergrund. Dies äußert sich in Bradyphrenie und verminderten kognitiven Fähigkeiten, insbesondere der exekutiven Funktionen. Zusätzlich treten frontale Disinhibition in Form des *applause sign* oder des *graspings*, Schlafstörungen, motorische Unruhe und pseudobulbäre Symptome wie Dysphagie und Dysarthrie auf (Giagkou et al., 2019). Je nach Subtyp steht eines der beschriebenen Symptome im Vordergrund. Neben den bereits erwähnten PSP-RS und PSP-P wurden in dieser Studie auch Patient*innen mit PSP-CBS und PSP mit *non-fluent aphasia*/ PSP mit *predominant speech/language disorder* (PSP-PNFA auch PSP-SL) eingeschlossen. Weitere Subtypen sind PSP mit *predominant postural instability* (PSP-PI), PSP mit *predominant ocular motor function* (PSP-OM), PSP mit *predominant frontal presentation* (PSP-F) und PSP mit *progressive gait freeze* (PSP-PGF) (Höglinger et al., 2017).

Die Therapieoptionen der PSP sind limitiert. Die Patient*innen profitieren von Physiotherapie zur Verhinderung von Stürzen und Logopädie zur Behandlung der Dysarthrie und Dysphagie (Coughlin & Litvan, 2020). Auch wenn ein Nichtansprechen auf Levodopa zu den Einschlusskriterien der PSP zählt, scheinen innerhalb einiger Studien bis zu 38% der Patient*innen mit akinetisch-rigiden Symptomen von einer Levodopa-Therapie zu profitieren (Stamelou & Höglinger, 2016). Für weitere Therapieoptionen mit dem MAO-B-Inhibitor Rasagilin (Poewe et al., 2015), dem GABA-Rezeptor-Modulator Zolpidem (Daniele et al., 1999) oder dem NMDA-Antagonisten Amantadin (Rajrut et al., 1997; Stamelou & Höglinger, 2016) konnten bisher nur eingeschränkte Empfehlungen ausgesprochen werden. Bei krankheitsassoziierten Lidöffnungsstörungen, Blepharospasmen oder dystonem Retrocollis kann eine Therapie mit Botulinumtoxin im Einzelfall sinnvoll sein (Stamelou & Höglinger, 2016).

1.2 Morbus Parkinson

Der Morbus Parkinson (PD) wurde im Jahre 1817 von dem Arzt James Parkinson unter dem Namen *Shaking Palsy* erstmalig beschrieben (Parkinson, 1817). Mit einer Inzidenz von 5-35/100.000 pro Jahr und Gesamtzahl von 6,1 Millionen Erkrankten weltweit, ist die PD einer der häufigsten neurologischen Erkrankungen des Erwachsenenalters weltweit (Bloem et al., 2021; GBD 2016 Neurology Collaborators, 2019). Mit einer Prävalenzsteigerung von 145% innerhalb der Jahre 1990 bis 2016 wird vielfach schon von einer Parkinson-Pandemie gesprochen (Bloem et al., 2021). Die Trias der Kardinalsymptome der Erkrankung besteht aus Bradykinese, Rigor und Tremor. Im Krankheitsverlauf können weitere motorische Symptome wie Hypomimie, Dysphagie und Mikrographie auftreten. Nicht-motorische Symptome wie Hyposmie, REM-Schlafstörungen, kognitive Beeinträchtigungen, Beeinträchtigungen des Affekts, autonome Dysfunktion und chronische Schmerzen beeinträchtigen die Lebensqualität der Patient*innen mit Parkinsonerkrankung (PmPD). Goldstandard ist die Therapie mit Levodopa in Kombination mit Decarboxylasehemmern (Benserazid oder Carbidopa) (Bloem et al., 2021). Weitere Präparate, die zum Einsatz kommen, sind Catechol-O-Methyltransferase (COMT)-Hemmer (Entacapon, Tolcapon, Opicapon), Monoaminoxidase (MAO)-B-Hemmer (Selegilin, Rasagilin, Safinamid), Dopamin-Rezeptor-Agonisten (Ropinirol, Pramipexol, Apomorphin, Rotigotin, Piribedil), Anticholinergika (Biperiden) und N-Methyl-D-Aspartat (NMDA)-Antagonisten (Amantadin). Chirurgisch kann eine Hochfrequenzstimulation des *Ncl. Subthalamicus* oder des *Gl. pallidus internus* erfolgen (Bloem et al., 2021).

Neuropathologisch kennzeichnet eine Degeneration dopaminerger Neurone in der ventrolateralen *Substantia nigra* die PD. Hierdurch kommt es zu einem Dopaminmangel im *Striatum*, welcher zu einer verminderten Disinhibition der Basalganglienschleife und final zur Bradykinese führt (Poewe et al., 2017). Des Weiteren kommt es zur intrazellulären Ansammlung von α -Synuclein, den sogenannten Lewykörpern. Einer Hypothese nach, erfolgt die Verteilung und Verbreitung der Lewykörpern einem speziellen Stufenmodell, welches mit der klinischen Symptomatik korreliert (Braak et al., 2003).

Die physiologische Bedeutung von α -Synuclein ist noch nicht vollständig verstanden. Derzeit wird angenommen, dass es eine Rolle im vesikulären Transport, intrazellulären Signalweg und als Chaperon spielt. Bei der PD kommt es zur toxischen Akkumulation des α -Synucleins und Beeinträchtigung des lysosomalen und ubiquitin-proteasomalen Abbaus. Durch die verstärkte Inhibition der Autophagieprozesse kommt es zu einer immer größeren Akkumulation α -Synucleins, welches intramitochondrial die Aktivität des Komplex I der Atmungskette beeinträchtigt. Daras folgt eine eingeschränkte ATP-Produktion und axonale Degeneration. Oxidativer Stress und inflammatorische Prozesse verstärken den neuronalen Abbau zusätzlich (Poewe et al., 2017).

Zur klinischen Diagnosestellung sind neben den Kardinalssymptomen und Zusatzkriterien (z.B. einseitiger Beginn, gutes Ansprechen auf Levodopa) auch die Abwägung von *red flags* (z.B. frühe Stürze) und absoluten Ausschlusskriterien wie Ataxie wichtig (Bloem et al., 2021). Dennoch liegt auch unter Einhaltung eines standardisierten Protokolls die korrekte Diagnosestellung nur bei 82,7% (Rizzo et al., 2016). Mögliche Fehldiagnosen sind Demenz (allen voran LBD und Alzheimerdemenz), der essenzielle Tremor, Tremor bei Dystonie, medikamenteninduziertes Parkinson und die atypischen Parkinsonsyndrome. Hier stellt sich vor allem die Unterscheidung zum häufigsten Subtyp, der PSP, schwierig dar. Sowohl PD als auch PSP zeigen im frühen Krankheitsverlauf viele Ähnlichkeiten auf, was die klinische Abgrenzung erschwert und das Einleiten der korrekten Therapie verzögert.

Deshalb sehen wir Notwendigkeit der Entwicklung von verlässlichen Biomarkern auch für die *early-stage* oder sogar die Prodromalphase. Eine pathophysiologisch orientierte Bildgebungsmodalität wie die ^{31}P -Phosphor-Magnetresonanz-Spektroskopie (^{31}P -MRSI) kann zusätzlich wertvolle Informationen zur Entwicklung möglicher kausalen Therapien liefern, in dem sie neue Einblicke in den Energiestoffwechsel bietet und zur potenziellen Identifikation von Zielstrukturen geeignet sein könnte.

1.3 Bildgebende Diagnostik und Biomarker bei Progressiver Supranukleärer Blickparese und Morbus Parkinson

Moderne Bildgebungstechniken, allen voran der Magnetresonanztomographie (MRT), konnten weitere krankheitsspezifische Merkmale aufzeigen. Das Standardprotokoll umfasst ein 3D T₁-gewichtetes Bild, ein axiales T₂ Bild und ein *fluid-attenuated inversion recovery* (FLAIR) Bild (Sakurai et al., 2017).

Während im strukturellen MRT bei PmPD sich oftmals keine spezifischen Bildgebungszeichen ausmachen lassen, werden bei der PmPSP einige morphologische Besonderheiten sichtbar. Im rostralen Mittelhirn kommt es zu einer Atrophie der weißen Substanz, die sich im *hummingbird sign* (Spezifität 99,5%, Sensitivität 51% (Saeed et al., 2020) in der sagittalen Ebene erkennen lässt (Albrecht et al., 2019; Oba et al., 2005). Die Sensitivität (51% -100%) schwankte jedoch stark innerhalb verschiedener Studien (Bacchi et al., 2018; Massey et al., 2013; Meijer et al., 2015; Saeed et al., 2020). Das *morning glory sign* in der axialen Schichtführung zeigt die konkave Wölbung der lateralen Seite des Tegmentums (Giagkou et al., 2019; Oba et al., 2005). Als Teil eines differentialdiagnostischen Algorithmus zur Unterscheidung zwischen PSP und nicht-PSP erreicht der Mittelhirn-Pons-Quotient in Kombination mit dem Mittelhirndurchmesser eine Diagnosesicherheit von 90% (Mangesius et al., 2017), in einer anderen Studie erreichte die Mittelhirnregion sogar 99% (Zanigni et al., 2016). Des Weiteren kann der *magnetic resonance parkinsonism index* (MRPI) berechnet werden. Hierzu wird der Mittelhirn-Pons-Quotient mit dem Quotienten aus der Breite der mittleren Kleinhirnstiele (MCP-Breite) und der Breite der oberen Kleinhirnstiele (SCP-Breite) multipliziert. Weiter kann in manchen Fällen eine Atrophie des Frontallappens oder eine Dilatation des dritten und vierten Ventrikels gesehen werden (Sakurai et al., 2017). Insgesamt kann die Mittelhirnatrophie oder die Atrophie der SCP und MCP als pathognomonisch für die PSP gesehen werden (Albrecht et al., 2019).

Der MRPI zeigte in diversen Studien eine hohe Sensitivität und Spezifität, aber leidet unter seiner schwierigen Messbarkeit und Untersucherabhängigkeit (Bacchi et al., 2018; Coughlin & Litvan, 2020; Eraslan et al., 2019). Eine Metaanalyse des

MRPI (Kim et al., 2021) ermittelte eine gepoolte Sensitivität von 96% (KI 95%, 87-99%), eine gepoolte Spezifität von 98% (KI 95%, 91-100%) und einer *Area under the curve* (AUC) von 0.99 (KI 95%, 0.98-1.00). Die Mittelhirn-Atrophie findet darüber hinaus erst relativ spät im Krankheitsverlauf statt, sodass viele Patient*innen in früheren Stadien nicht durch klassische MRT-Sequenzen diagnostiziert werden können (Sakurai et al., 2017). Auch wenn die Mittelhirnmessungen die Diagnosefindung der PSP unterstützen, ist eine Unterscheidung zwischen den einzelnen Subtypen nicht möglich. Darüber hinaus bemängeln die Autor*innen, dass sowohl MRPI und Mittelhirn-Pons-Quotient nicht sensitiv und spezifisch genug in der Unterscheidung zwischen PmPSP und PmPD sind, sodass diese Biomarker limitiert in der differentialdiagnostischen Anwendung sind (Picillo et al., 2020).

Zwei Methoden in der Diagnostik von PmPD sind das Neuromelanin-Imaging (NMI) und das quantitative Suszeptibilitätsmapping (QSM), wobei beide Verfahren noch nicht in der klinischen Routine eingesetzt werden. NMI stellt die paramagnetischen Eigenschaften von Neuromelanin dar (Sasaki et al., 2006), während die QSM Ablagerungen von Eisen in der *Substantia nigra* und anderen Hirnregionen detektiert. Die Sensitivität und Spezifität zur Unterscheidung von PmPD und gesunden Kontrollproband*innen (HC) lag dabei in der NMI bei über 80% (Ohtsuka et al., 2013; Wang et al., 2019) und in der QSM sogar an die 90% (Murakami et al., 2015). Eine Metaanalyse der dorsolateralen Hyperintensität zeigte eine Sensitivität von 98% und eine Spezifität von 95% in der Differenzierung zwischen PmPD und HC (Mahlknecht et al., 2017).

Die funktionelle Magnetresonanztomografie (fMRT) zeigt bei PSP-RS eine verringerte neuronale Vernetzung im Frontalhirn (Burciu et al., 2015), im *Striatum*, *Thalamus*, Kleinhirn und *Kortex* (Agosta et al., 2018), die mit fortschreitender Erkrankung und stärkerer kognitiver Einschränkung zusammenhängt und oft stärker ausgeprägt ist als strukturelle MRT-Befunde; es fehlen jedoch Vergleichsstudien mit PmPD. Darüber hinaus können auch diffusionsgewichtete MRT (DWI) und *diffusion tensor imaging* (DTI) zum Einsatz kommen, um die verminderte Diffusionsgeschwindigkeit in den SCP und im Mittelhirn darzustellen (Sakurai et al., 2017). PmPSP wiesen im Vergleich mit PmPD eine herabgesetzte

fraktionelle Anisotropie im Frontalkortex und der *Pons* (Pyatigorskaya et al., 2020) sowie eine erhöhte *mean diffusivity* mit erniedrigter fraktionelle Anisotropie in den SCP auf (Sensitivität 86-94%, Spezifität 88-94%) (Planetta et al., 2015; Zhang & Burock, 2020). Jedoch wiesen die Autor*innen auf variable Muster der fraktionellen Anisotropie in der *early-stage* PD hin, sodass eine Aussagekraft dieses Markers weiter überprüft werden muss.

Nuklearmedizinische Ansätze sind der Einsatz von metabolischer Bildgebung wie die Positronenemissionstomografie mit ¹⁸Fluordesoxyglukose (¹⁸FDG-PET), Dopamin oder dem Tauprotein (Saeed et al., 2020). Ein erhöhtes [18F]-AV-1451-Signal wurde bei PmPSP im Vergleich zu HC im *Pallidum*, Mittelhirn, *Nucleus dentatus* des Kleinhirns, *Thalamus*, *Nucleus caudatus* und in frontalen Regionen beobachtet (Whitwell, Lowe, et al., 2017). Weiterhin von klinischer Bedeutung ist die Untersuchung mittels Dopamin-Transporter-Einzelphotonen-Emissionscomputertomographie (DAT-SPECT). Hier werden mittels Liganden des präsynaptischen Dopamin Transporter (DAT) Dysfunktionen oder Verluste der dopaminergen Neuronen der *Substantia nigra* nachgewiesen (Asenbaum et al., 1998). In PmPSP sowie PmPD ist die Aufnahme vermindert, wobei der Verlust an dopaminergen Neuronen bei PmPD eher hemisphärenbetont und bei PmPSP ohne Seitengewichtung war (Im et al., 2006). Zur Sicherung der Diagnosestellung der PD ist die DAT-SPECT geeignet (Scherfler et al., 2007), wohingegen es nicht die Bildgebung der Wahl zur Differenzialdiagnostik zur PSP darstellt (Matesan et al., 2018). Weiterhin ist die Bindung an den postsynaptischen D2-Rezeptor bei PmPSP vermindert (Plotkin et al., 2005). Die geringe Verfügbarkeit, hohe Kosten und die Strahlenbelastung schränken die Anwendung jedoch ein – außerdem werden weitere Studien zur Validierung benötigt (Giagkou et al., 2019). Diese Art der metabolischen Bildgebung kann des Weiteren nicht zwischen einer verminderten neuronalen Aktivität und einer mitochondrialen Dysfunktion differenzieren (Stamelou et al., 2009).

In der Protonen Magnetresonanzspektroskopie (¹H-MRS) konnte ein erniedrigter N-Acetylaspartat (NAA) Kreatinphosphat (PCr) Quotient im Frontallappen bei PmPSP im Vergleich mit PmPD gemessen werden (Abe et al., 2000). Außerdem fiel ein erniedrigter Quotient im *Nucleus lentiformis* auf (Abe et al., 2000; Davie et

al., 1997; Federico et al., 1997; Guevara et al., 2010). Ebenfalls traten herabgesetzte Scyllo-Inositol Werte im supplementär motorischen Kortex bei PmPSP hervor. Bei unklaren pathologischen Wechselwirkungen mit dem Tauprotein ist die Signifikanz von Scyllo-Inositol als Biomarker fraglich (Barbagallo et al., 2019). Weiterhin konnte zur differentialdiagnostischen Unterscheidung zwischen PSP und PD die Neuromelanin-Konzentration der *Substantia nigra* genutzt werden (Pyatigorskaya et al., 2020).

Die vorhandenen Bildgebungsmarker für PSP und PD weisen mehrere Limitationen auf, die ihre optimale Anwendung einschränken. Erstens sind einige dieser Marker (z.B. der MRPI) stark untersucherabhängig, was zu Variabilität und subjektiven Interpretationen führen kann. Zweitens sind die Kosten für aufwändigere, bildgebende Verfahren hoch und ihre Verfügbarkeit ist oft begrenzt (z.B. SPECT, DAT-SPECT, [18F]FDG-PET), insbesondere in ländlichen Gebieten oder weniger entwickelten Regionen. Ein weiteres Problem besteht darin, dass die derzeit verwendeten Marker hauptsächlich auf der Detektion von Atrophie basieren, was bedeutet, dass die Krankheit erst in fortgeschritteneren Stadien erkannt werden kann. Dies ist jedoch zu spät für eine wirksame neuroprotektive Therapie, die in den frühen Phasen der Erkrankung von entscheidender Bedeutung sein kann. Darüber hinaus ist Atrophie als zugrundeliegendes Prinzip kein spezifischer Marker für die Pathophysiologie der PSP oder PD. Es gibt eine Vielzahl anderer Erkrankungen und Faktoren, die ebenfalls zu Atrophie führen können, was die Spezifität dieser Marker beeinträchtigt. Schließlich bleibt die Frage ungeklärt, ob Atrophie kausal für die Entwicklung der PSP oder der PD ist oder ob sie eher als Ergebnis der Erkrankungen gewertet werden sollte. Diese Unsicherheit macht es schwierig, Atrophie allein als diagnostischen Marker zu verwenden, da sie nicht den spezifischen pathophysiologischen Mechanismen der Erkrankungen entspricht. Deswegen sehen wir die Notwendigkeit der Entwicklung eines günstigen, untersuchernunabhängigen, spezifischen Bildgebungsmarkers, der die pathophysiologischen Grundlagen auf Zellorganellenebene berücksichtigt. Unser Ansatz beinhaltet daher die Untersuchung der mitochondrialen Dysfunktion der beiden Erkrankungen mithilfe der ³¹P-MRSI.

1.4 Mitochondriale Dysfunktion als Surrogatmarker der Progressiven Supranukleären Blickparese und Morbus Parkinson in der ³¹Phosphor-Magnetresonanz-Spektroskopie

Defekte der Mitochondrien scheinen eine bedeutende Rolle in der Pathophysiologie der PD zu spielen. So konnte schon in den 1980er Jahre gezeigt werden, dass Inhibitoren des Komplex I der Atmungskette (konkret 1-Methyl-4-Phenyl-1,2,3,6-Tetrahydrodopyridine (MPTP)) zu dopaminergem Neurodegeneration und einem Parkinson-ähnlichem Erkrankungsbild führen (Burns et al., 1985). Die mitochondriale Dysfunktion lässt sich grob auf fünf verschiedene Ursachenfelder zurückführen: Störungen des Energiehaushaltes, Fehlfunktionen der mitochondrialen Qualitätskontrolle, eingeschränkter axonaler Transport der Mitochondrien, Kalzium-Dysbalance und Störungen der mitochondrialen Biosynthese (Nicoletti et al., 2021).

Bei der Adenosintriphosphat (ATP)-Synthese entstehen zwischen Komplex I und III durch Elektronenlecks gelegentlich Superoxidanionen (ROS). Diese verursachen Einzel- und Doppelstrangbrüche der DNA und lösen oxidativen Stress in der Zelle aus (Murphy, 2009). In gesunden Mitochondrien bauen die Superoxiddismutase und das Glutathion-Peroxidase-/Reduktase-System diese ab (Murphy, 2009). Bei PmPD konnte eine erniedrigte Glutathionkonzentration und erhöhte ROS-Konzentrationen nachgewiesen werden (Mischley et al., 2016).

Vor allem die autosomal-rezessiv vererbten Gene *PINK1* und *Parkin* steuern Qualitätskontrollen der Fusions- und Fissionsprozesse im mitochondrialen Organellzyklus (Borsche et al., 2021). Dysfunktionale Bereiche werden abgespalten und beschädigte mitochondriale DNA (mtDNA) ersetzt (Nicoletti et al., 2021). Die *PTEN-induced putative kinase 1* (PINK1) phosphoryliert die E3-ubiquitin-Ligase Parkin (Borsche et al., 2021), wodurch dysfunktionale Mitochondrien durch Ubiquitinierung für den lysosomalen Abbau markiert werden (Pickrell & Youle, 2015). Dies resultiert in einer höheren Mitophagierate und einem erhöhten Zellaustausch. Der *PINK1-Parkin*-Weg reguliert ferner den axonalen, Kinesin-vermittelten Transport von Mitochondrien durch die Phosphorylierung und Ubiquitinierung von GTPase-Komplexen, was bei Mutationen zu einer Fusion von geschädigten Mitochondrien mit gesunden Mitochondrien führt. Ferner werden

ROS innerhalb der Zelle verbreitet (Hsieh et al., 2016). Während erhöhter neuronaler Aktivität in dopaminergen Neuronen kann Dopamin über den Komplex IV eingeschleust werden und über die Verstärkung des mitochondrialen Membranpotentials ATP generieren (Graves et al., 2020). Bei fehlerhafter Absonderung der Dopaminvesikel kommt es zur Autooxidation des Dopamins und über die Fenton-Reaktion zur Produktion von ROS (Caudle et al., 2007; Rey et al., 2022).

Mitochondrien stellen zudem einen wichtigen Regulator der Kalzium-Homöostase dar (Rizzuto et al., 2012), indem sie als Kalzium-Puffer dienen und in dopaminergen Neuronen als Schrittmacher zur Dopaminfreisetzung fungieren. Abnormal hohe Kalziumspiegel könnten somit zur Pathogenese der PD beitragen (Nicoletti et al., 2021). Außerdem interagiert die mitochondriale Dysfunktion mit fehlgefaltetem α -Synuclein, dass wiederum die Kalzium-Freisetzung aus dem ER beeinflusst und zu einem Anstieg an ROS führt. Weiterhin stimuliert es die Monoaminoxidase B (MAO-B), was wieder zu einer vermehrten ROS-Produktion führt. Ob die mitochondriale Dysfunktion die Fehlfaltung des α -Synuclein nun bedingt oder eher als Folge davon zu werten ist, ist derzeit noch unklar (Nicoletti et al., 2021).

Die PSP ist pathophysiologisch als 4R-Tauopathie klassifiziert, die durch die Bildung gerader oder tubulärer Taufilamenten mit vier Wiederholungen der *microtubule-binding domain* (MBD) gekennzeichnet ist. Eine Überexpression des *microtubule-associated protein tau gene* (MAPT-Gen) auf Chromosom 17q21.31 führt zu einer überproportionalen Produktion und pathologischen Hyperphosphorylierung von 4R-Tau (Y. Wen et al., 2020). Dieses lagert sich dann intrazellulär in Aggregaten ab und führt schlussendlich zum Zelltod (*tau gain of function*) (Giagkou et al., 2019). Gleichzeitig tritt ein Funktionsverlust der Tau-proteins auf, da hyperphosphoryliertes Tau seine Funktion im axodendritischen Transport verliert (*tau loss of function*) (Kovacs, 2015).

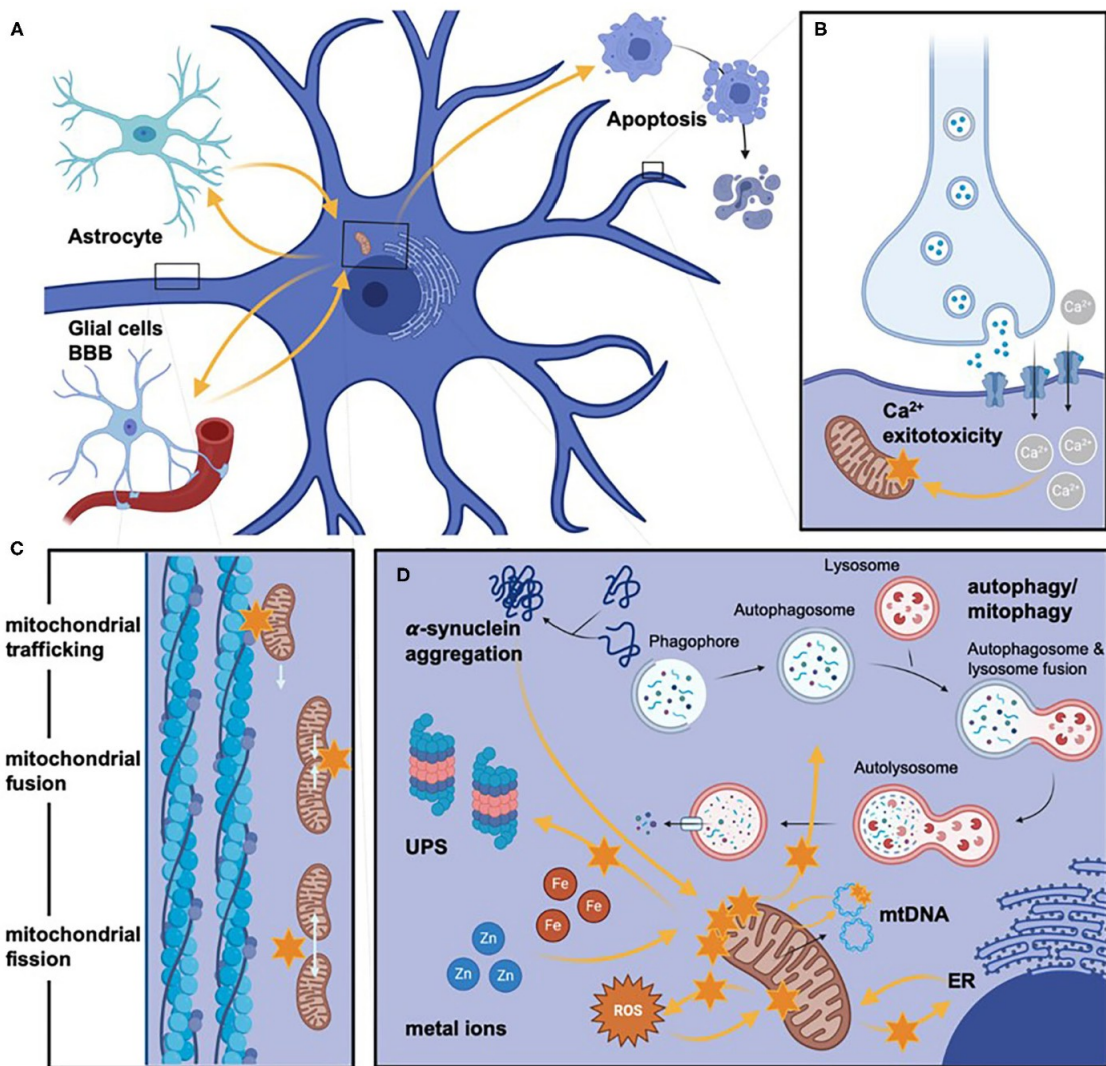


Abbildung 1: Schematische Darstellung der PD-relevanten, mitochondrialen Stoffwechselwege (modifiziert nach Prasuhn et al., 2020). Die Darstellung der mitochondrialen Stoffwechselwege ist nicht auf Vollständigkeit angelegt. Schädigende Stoffwechselwege sind durch orangefarbene Pfeile verdeutlicht. (A) Darstellung eines Astrozyten sowie schematische Darstellung eines Perizyten (Bildung der Blut-Hirn-Schranke) links und der Apoptose rechts. (B) Darstellung einer Synapse und der Ca^{2+} -Exzitotoxizität auf die Mitochondrien. (C) Darstellung des axonalen Transport der Mitochondrien. (D) Darstellung der Pathomechanismen der mitochondrialen Dysfunktion u.a. des Lysosom-Phagosom-Weges und des Einflusses von toxischen Verbindungen wie ROS, Eisen und Proteinaggregaten. BBB, Blut-Hirn-Schranke; Ca^{2+} , Kalzium; ER, endoplasmatisches Retikulum; Fe, Eisen; mtDNA, mitochondriale DNA; ROS, reaktive Sauerstoffspezies; UPS, Ubiquitin-Proteasom-System; Zn, Zink.

Auch bei der Pathogenese der PSP konnte eine mitochondriale Dysfunktion im Rahmen einer Inaktivität des Komplex I nachgewiesen werden (Swerdlow et al., 2000). Untersuchungen mit 1H -MRS und Massenspektroskopie haben bei PmPSP verminderte Formaldehydkonzentrationen, erhöhte Succinatkonzentrationen und weniger Inhibitoren der Stickstoffmonoxid (NO)-Synthase gezeigt, was auf eine

mitochondriale Dysfunktion und erhöhten oxidativen Stress hinweist (Pathan et al., 2021). Es wurde auch eine Depletion der hochenergetischen, phosphathaltigen Metabolite (HEP) nachgewiesen (Stamelou et al., 2009). Die Autor*innen der Studie nutzten hier die ^{31}P -MRSI zur *in-vivo* Darstellung des Energiemetabolismus. Obwohl bisherige bildgebende Methoden anhand klinischer Marker die Diagnose der PSP unterstützen konnten, waren sie in der Früherkennung und Differentialdiagnostik eingeschränkt. Eine potenzielle Inaktivität des Komplex I im Rahmen der mitochondrialen Dysfunktion kann als geringerer Sauerstoffverbrauch und einer Reduktion von ATP und anderer HEP wie PCr auffallen. Die ^{31}P -MRSI ist eine *in-vivo* Messung, welche diese Metabolite mittels Spektroskopie misst und somit eine Beurteilung des Energiestoffwechsel in spezifischen Regionen des Gehirns erlaubt (Hattingen et al., 2009a).

1.5 Zielsetzung dieser Arbeit

Das primäre Ziel dieser Arbeit soll die Evaluation der mitochondrialen Dysfunktion als Surrogatmarker in der ^{31}P -MRSI zur differentialdiagnostischen Unterscheidung von PmPSP, PmPD und HC sein. Zudem soll überprüft werden, ob eine verringerte ATP-Produktion durch die mitochondriale Fehlfunktion mit dem Ausmaß der generellen Atrophie korreliert und somit als potenzielles Stratifizierungsmerkmal zwischen den Gruppen dienen kann. Im Rahmen dieses primären Zieles sollen folgende Hypothesen untersucht werden:

- i. Bioenergetische Unterschiede zwischen den Vergleichsgruppen: Die Verringerung der HEP als Ausdruck mitochondrialer Dysfunktion ist am stärksten bei PmPSP ausgeprägt, gefolgt von PmPD und zuletzt den HC.
- ii. Beeinflussung bioenergetischer Unterschiede durch Atrophiemuster im Frontalhirn/Basalganglien: Bei PmPSP ist eine Verminderung der HEP in den Frontalhirnvoxeln am ausgeprägtesten. Bei den PmPD ist eine verminderte Konzentration an HEP innerhalb der Basalganglienvoxel am ausgeprägtesten.
- iii. Kombination als komplementäre Bildgebungsmarker: Die Verbindung aus ^{31}P -MRSI und T_1 -Bildgebung ist etablierten Bildgebungsmarkern in Sensitivität und Spezifität überlegen.

2 Probanden, Patienten und Methoden

2.1 Proband*innenrekrutierung

Insgesamt wurden 30 PmPD eingeschlossen (19 weiblich, Alter: $62,2 \pm 9,4$ Jahre), 16 PmPSP (7 weiblich, Alter: $71,8 \pm 7,0$ Jahre) und 25 gesunde Kontrollproband*innen (13 weiblich, Alter: $67,7 \pm 8,2$ Jahre). Die Gruppe der PmPSP setzte sich aus acht Patient*innen mit PSP-RS, sieben Patient*innen mit PSP-P, zwei Patient*innen mit PSP-CBS und einem Patienten mit PSP-PNFA zusammen. Die Zuordnung erfolgte anhand der Movement Disorder Society (MDS) Kriterien für PSP (Höglinger et al., 2017) und PD (Postuma et al., 2015) nach der jeweils höchsten Diagnosestufe (*clinically established PSP/PD*). Ausschlusskriterien war ein Alter unter 18 Jahren, krankheitsbedingte Veränderungen der Hirnstruktur (stattgehabter Hirninfarkt, Tumorerkrankung, entzündliche ZNS-Erkrankung), Einschränkungen der Einwilligungsfähigkeit, schwerwiegende internistische oder psychiatrische Erkrankungen sowie Alkohol-, Medikamenten- oder Drogenabhängigkeit bzw. -abusus. Neben biografischen Daten und der Krankengeschichte, prüften wir mögliche MRT-Kontraindikationen und nahmen die aktuelle Medikation auf. Die Aufnahme der Studienteilnehmer*in erfolgte nach Unterzeichnung der schriftlichen Einwilligungserklärung.

Die monozentrische Fall-Kontroll-Studie wurde unter Einhaltung der Deklaration von Helsinki (2013) durchgeführt und wurde zuvor von der lokalen Ethikkommission der Universität zu Lübeck bestätigt (AZ18-196).

2.2 Fragebögen

Wir untersuchten alle Proband*innen nach dem standardisierten Programm der MDS-Unified Parkinson's Disease Rating Scale III (MDS-UPDRS) und dem Protokoll für Progressive Supranuclear Palsy–Richardson's Syndrome (PSP-RS) (Goetz et al., 2008; Golbe & Ohman-Strickland, 2007).

2.2.1 MDS-UPDRS

Der MDS-UPDRS ist eine klinische Beurteilungsskala zur Untersuchung der PD. Er ist in vier Teile gegliedert: Teil I (Erfahrungen des täglichen Lebens - nicht-motorische Aspekte), Teil II (Erfahrungen des täglichen Lebens – motorische Aspekte), Teil III (motorische Untersuchung) und Teil IV (motorische Komplikationen). Pro Item kann eine Punktzahl von 0-4 erreicht werden, dabei entspricht vier der maximalen Ausprägung. Insgesamt können 199 Punkte erreicht werden, was eine maximale Betroffenheit und Beeinträchtigung durch die PD bedeuten würde. Wir erhoben den gesamten Fragebogen, jedoch werden zur Auswertung nur die motorischen Items aus Teil III verwendet. In den MDS-UPDRS fließt zusätzlich noch die Hoehn-und-Yahr-Skala ein, die den Grad der Beeinträchtigung durch die Parkinsonsymptomatik anhand der Haltungsinstabilität misst (Hoehn & Yahr, 1967). Die Ausprägung rangiert dabei von 0-5, wobei 5 den Verlust des selbstständigen Gehen auch inklusive Hilfsmittel darstellt.

2.2.2 PSP-RS-Beurteilungsskala

Die PSP-RS-Beurteilungsskala ist ein klinisches Messinstrument zur Untersuchung der PSP. Es werden motorische Funktionen und Exekutivfunktionen erfasst. Pro Item kann ebenfalls eine Punktzahl von 0-4 erreicht werden, dabei ist vier auch hier die schwerstmögliche Ausprägung. Mit erhöhter Punktzahl nimmt sowohl die Wahrscheinlichkeit des eigenständigen Gehens als auch die 5-Jahres Überlebensrate ab (Golbe & Ohman-Strickland, 2007).

2.3 Magnetresonanztomographie/-spektroskopie

Alle MRT-Aufnahmen der Studie wurden an einem Magnetom Skyra MRT-Gerät mit einer Feldstärke von 3 Tesla im *Center for Brain, Behaviour and Metabolism*, Lübeck durchgeführt. Um die Besonderheiten der ^{31}P -MRSI zu verstehen, werden im Folgenden die Funktionsweise der Magnetresonanztomografie sowie -spektroskopie erläutert.

Die MRT wurde 1946 von Felix Bloch und Edward Purcell entdeckt (Bloch, 1946; Purcell et al., 1946). Das nicht-invasive, strahlenfreie Schnittbildverfahren nutzt hierbei die elektromagnetischen Eigenschaften des Wasserstoffprotons aus: Durch Anregung der Protonen mit einem Hochfrequenzimpuls (HF-Impuls) wird ein Signal erzeugt, welches dann mithilfe von Computern in ein zweidimensionales Bild umgewandelt wird. Die MRT besteht aus vier Grundkomponenten: einem supraleitenden Magneten zur Aufrechterhaltung eines Magnetfeldes B_0 mit einer Feldstärke von bis zu 7T, einem Gradientensystem mit drei Spulen in x-, y- und z-Richtung, zusätzlichen Spulen zur Inhomogenitätskorrektur des Magnetfeldes, einem Hochfrequenzsender mit Empfangs- und Sendespulen sowie Computern zur Kontrolle der Gradienten, Datensammlung und Bildkonstruktion und -verarbeitung.

2.3.1 Prinzipien der MRT-Bildgebung

Bei der MRT-Bildgebung wird das Signal des Wasserstoffprotons ^1H genutzt, das neben seiner positiven Ladung eine Eigenrotation (*spin*) von $+\frac{1}{2}$ besitzt. Die Kombination der Ladung mit dem *spin* erzeugt ein magnetisches Dipol-Moment. Die Rotationsachse des Protons wird durch ein externes Magnetfeld abgelenkt. Diese Präzessionsbewegung (*precession*) schwingt mit der Larmorfrequenz $\omega_0 = \gamma_0 \times B_0$. Sie berechnet sich aus dem Produkt der Magnetfeldstärke B_0 und der gyromagnetischen Konstante γ_0 . Für Protonen beträgt $\gamma_0 = 42,58 \text{ MHz/T}$. Durch Anlegen eines externen Magnetfeldes B_0 kommt es zur Ausrichtung der Präzessionsbewegung in longitudinaler Richtung (Längsmagnetisierung). Die *spins* richten sich entweder parallel oder antiparallel zum Magnetfeld aus, wobei eine entgegengesetzte Ausrichtung zur Aufhebung der Dipolmomente führt.

Wegen des energetisch günstigeren Zustandes in Parallelstellung richten sich mehr Protonen hiernach aus. Dieser kleine Überschuss erzeugt einen messbaren Magnetvektor M_z .

Ein HF-Impuls mit der Larmorfrequenz führt zum Übergang der Protonen in den antiparallelen Zustand, zur Abnahme der Längsmagnetisierung und zur Synchronisation der Präzessionsbewegung der Protonen. Dieser Vorgang wird als Quermagnetisierung bezeichnet. Nach dem Impuls kommt es zur Spin-Gitter-Relaxation: Die Protonen kehren in die energetisch günstigere parallele Ausrichtung zurück, indem sie die überschüssige Energie der *spins* an die Umgebung abgeben. Der Längsmagnetisierungsvektor M_z in Richtung des Magnetfeldes B_0 nimmt wieder zu. Die Zeitkonstante, bei der 63% der Längsmagnetisierung wiederhergestellt sind, bezeichnet man als T_1 oder auch longitudinale Relaxation. Zusätzlich kommt es zur Spin-Spin-Relaxation: Die Phasenkohärenz (d.h. die synchrone Präzessionsbewegung der Protonen mit der Larmorfrequenz) geht verloren, was zur Dephasierung und Abnahme der Quermagnetisierung führt. Die Zeitkonstante, bis nur noch 37% der Quermagnetisierung vorhanden sind, bezeichnet man als T_2 oder auch Querrelaxation. Zusätzlich beschleunigen Magnetfeldinhomogenitäten die Querrelaxation. Diese Zeitkonstante, welche neben der T_2 auch die Effekte der

Inhomogenitäten berücksichtigt, bezeichnet man als T_2^* . Da die Inhomogenitäten die eigentliche T_2 -Zeit überlagern, kann durch eine Spin-Echo-Sequenz (180° Impuls) der Effekt minimiert werden. Alle Zeitkonstanten sind gewebeabhängig.

Ein MRT-Schnittbild hat somit je nach Wichtung einen T_1 , T_2 - oder einen protonengewichteten Kontrast. Die Aufnahmeparameter müssen entsprechend angepasst werden, wie die Repetitionszeit (TR) und die Echozeit (TE). Die TR steht für das Intervall zwischen zwei Anregungsimpulsen, wohingegen die TE für das Intervall zwischen dem Anregungsimpuls und der Aufnahme der MR-Signals steht. Bei einem T_1 -gewichteten Bild müssen sowohl TR als auch TE kurz (340/13ms) gewählt werden. Gewebe mit kurzer T_1 -Zeit erscheinen hell (hyperintens), während Gewebe mit langer T_1 -Zeit dunkel (hypointens) erscheinen. Bei einem T_2 -gewichteten Bild müssen sowohl TR als auch TE lang (3500/120ms) gewählt werden. Gewebe mit kurzer T_2 -Zeit erscheinen hypointens aufgrund des Signalverlusts, während Gewebe mit langer T_2 -Zeit aufgrund des Mxy-Vektors noch sichtbar sind. Bei der protonengewichteten Aufnahme werden TR lang und TE kurz gewählt, sodass sich Effekte der T_1 -Relaxation und T_2 -Relaxation aufheben. Je mehr Protonen angeregt werden können, desto hyperintensere erscheint das Bild. Durch Auswahl der Parameter lassen sich verschiedene Gewebe voneinander abgrenzen.

Durch das Schalten von drei Gradienten in x-, y- und z-Richtung des Magnetfeldes erfolgt eine differenzierte Anregung von Protonen und somit eine konkrete Zuordnung eines Kernspinsignals zu einem Punkt im Raum. Der Gradient in z-Achsenrichtung ist der Schichtselektionsgradient. Induzierte Magnetfeldinhomogenitäten entlang der z-Achse bewirken die selektive Anregung von Protonen ausgewählter Schichten. Die Verortung des Signals in der xy-Ebene wird Ortskodierung genannt. Der Phasenkodierungsgradient in y-Achsenrichtung führt durch graduelle Veränderungen der Larmorfrequenz zu einer kontrollierten Dephasierung der unterschiedlichen Schichten. Der Frequenzkodiergradient erzeugt ein entlang der x-Achse abfallendes Larmorfrequenzspektrum.

Bevor die Daten als Bild dargestellt werden können, müssen sie zunächst im k-Raum gezeigt werden. In diesem zweidimensionalen Gitter entspricht jede Messung einer eigenen Zeile. Auf der x-Achse ist das Summensignal der Phasen zu sehen, auf der y-Achse ist das Summensignal der Frequenzen abgebildet. Die Informationen aus dem k-Raum werden mittels der Fouriertransformation zu einzelnen Voxeln zugeordnet. Dieser mathematische Operator berechnet Sinuswellenfunktionen zu den einzelnen Phasen und Frequenzen und kann schließlich daraus ein Bild konstruieren. Die Qualität des Bildes wird durch die *signal-to-noise ratio* (SNR) definiert. Sie ist der Quotient aus der Signalintensität in der *region of interest* (ROI) geteilt durch die äußeren Störeinflüsse. Je größer die SNR, desto besser ist die Bildqualität. Einflussgrößen, die die SNR verbessern, sind z.B. dickere Schichten, kleineres *field of view* (FOV), eine feinere Matrix, längere TR, kürzere TE und eine größere Feldstärke. Um ein MRT-Bild zu erzeugen, können verschiedene Arten und Abfolgen von HF-Impulsen genutzt werden, welche man als Pulssequenz bezeichnet.

Für die anatomischen, strukturellen Aufnahmen verwendeten wir eine 3D T₁-gewichteten MP-RAGE Sequenz (GRAPPA: factor 2; TR: 1900 ms; TE: 2,44 ms; TI: 900 ms; flip angle: 9°; 1 × 1 × 1 mm³ resolution; 256 × 256 × 256 mm³ field of view; gesamte Messzeit: 4 min and 33 s). Die MP-RAGE Sequenz beinhaltet einen nicht-selektiven (180°) Inversionsimpuls, auf den eine schnelle Aufnahme multipler Gradientenechos mit kurzen TE-Werten (2 - 4ms) und kleinen Flipwinkeln α (5 – 12°) erfolgt (Mugler & Brookeman, 1991). Die TR wird hierbei lang gewählt, die Inversionszeit (TI) beträgt zwischen 600 - 900 ms. Die Aufnahmen wurden von qualifizierten Neuroradiolog*innen auf strukturelle Veränderungen, Läsionen oder Auffälligkeiten untersucht, bevor die Aufnahmen weiterverarbeitet wurden (Prasuhn et al., 2022).

2.3.2 ^{31}P -Magnetresonanz-Spektroskopie (^{31}P -MRSI)

Die ^{31}P -MRSI ist eine *in-vivo* Bildgebung, die das Frequenzspektrum des Phosphorkerns abbildet. Hierbei wird sich der *shielding effect* der Elektronenwolken im Magnetfeld zu Nutze gemacht: In Geweben mit unterschiedlichen Kernen erzeugen diese mikroskopisch kleine Störfelder mit abweichender Feldstärke vom äußeren Magnetfeld. Die Kernspins der Atome weisen dadurch minimale Frequenzunterschiede auf (Backens, 2010; Mlynárik, 2017), die chemische Verschiebung (*chemical shift*) genannt werden. Die Resonanzfrequenz der Kerne weicht dabei um die Abschirmung σ durch Elektronen von der Larmorfrequenz ab: $\omega = \omega_0 - \Delta\omega = (1 - \sigma)\gamma \times B_0$. Unterschiedliche chemische Atome haben unterschiedliche Resonanzfrequenzen, welche zur Identifikation und Quantifizierung der Stoffe dienen können. Phosphorkerne schwingen mit einer Resonanzfrequenz von -51,7 MHz. Es werden relative Signale angegeben, wobei ^1H mit einer Konzentration von 100.000 mmol/l dem Referenzwert von 100 entspricht und ^{31}P mit einer Konzentration von 10 mmol/l einem Wert von 0,007 (Backens, 2010). Nach Auslösung des HF-Impulses können exponentiell abnehmende Schwingungen aufgezeichnet werden, der sogenannte *free induction decay* (FID). Durch die Fouriertransformation wird die Schwingung in ihre Bestandteile zerlegt und als Frequenzspektrum aufgetragen. Auf der x-Achse wird die Frequenzverschiebung in *parts per million* (ppm) angegeben. Auf der y-Achse wird die Amplitude aufgetragen. Jeder *peak* entspricht damit idealerweise einer chemischen Verschiebung und somit einem Stoff. In der Realität überlagern sich jedoch *peaks* einiger Metabolite. Ein Grund ist eine kurze T_2^* -Relaxation, welche zu breiteren Spektren und damit zur Überlappung führt (Mlynárik, 2017). Moleküle mit mehreren ^1H -Kernen beeinflussen sich zudem untereinander: Durch die Polarisierung koppeln sich die magnetischen Momente (Spin-Spin-Kopplung oder auch J-Kopplung). Statt eines einzelnen *peaks* spalten sich die Linien in Multipletts auf. Je nach Anzahl der benachbarten Kerne ist ein anderes Multiplettmuster zu beobachten. Der Abstand der Linien wird mit der Kopplungskonstante J in Hz angegeben. Die Konzentration eines Stoffes lässt sich durch das Integral unter der Kurve berechnen.

Die Volumenselektion und Ortskodierung erfolgen anhand spezieller anatomischer Strukturen. Hierfür werden zwei unterschiedliche Verfahren verwendet: Einmal kommen Oberflächenspulen zum Einsatz, damit eine hohe Signalausbeute gewährleistet werden kann. Zum anderen werden analog zur MRT-Bildgebung Schichtselektionsgradienten und Phasenkodierungsgradienten geschaltet. Im Gegensatz zum MRT können jedoch keine Frequenzkodierungsimpulse geschaltet werden, da die ortsabhängige Frequenzänderung eine Spektrerverschiebung bewirkt, die die chemische Verschiebung überlagert.

Bei der Bildlokalisierung haben wir die Technik der Multivoxelspektroskopie verwendet, die auch *chemical shift imaging* (CSI) genannt. Hier werden mehrere Phasierkodierungsgradienten (analog der MRT-Bildgebung) geschaltet, sodass neben zweidimensionalen Gradientenfeldern, auch dreidimensionale Gradientenräume entstehen. Es werden metabolische Landkarten aufgezeichnet. Vorteile der CSI sind die kürzere Aufnahmedauer sowie die variable Voxelpositionierung. Nachteil ist die schlechtere Bildqualität durch das *voxel bleeding*. Wegen der kurzen TR kommt es zur Überlappung benachbarter Voxel, sodass es zur unscharfen Lokalisierung und Spektrenerüberlagerung kommt (Backens, 2010). Neuere Verfahren setzen neben der Phasenkodierung (*phase encoding*) auch *spatial-spectral encoding* ein (Bogner et al., 2020).

Die ^{31}P -MRSI benötigt hohe Magnetfeldstärken, welche zu einer höheren Signalstärke und SNR führen. Die größere Inhomogenität durch äußere Störfelder kann durch das Hinzuschalten kleinerer Magnetfelder (*shimming*) minimiert werden. Weiterhin sind die Frequenzunterschiede des Phosphorsignals sehr klein, sodass es leicht vom Wasserstoffprotonensignal überlagert werden kann. Deshalb wird ein Impuls mit Protonenfrequenz zur Unterdrückung gesendet, der *chemical shift selective* (CHESS). Um die Amplitude des Spektrums zu erhöhen, werden multiple Messungen durchgeführt (Backens, 2010). Weiterhin beeinträchtigt das Fettsignal die Spektrenauswertung, das durch gezielte Selektion eines Voxels weitestgehend ausgeschaltet wird. Die ^{31}P -MRSI weist eine sehr breite Spektreweite von 25-30 ppm auf, was zu Problemen bei der Lokalisation und vermehrten Resonanz-Überlappungen führt. Um die SNR zu erhöhen, wird die J-Kopplung durch Entkopplung mittels eines zweiten HF-Puls ausgeschaltet (Prost,

2008). Ferner verbreitert das *nuclear Overhauser enhancement* (nOe) die einzelnen *peaks*. Wechselwirkungen zwischen ^1H und ^{31}P resultieren in einer Energieübertragung von ^1H auf ^{31}P , wodurch ein größeres Signal von den Phosphorkernen ausgeht. Dabei ist der Effekt abhängig von gyromagnetischen Konstanten, Relaxationskonstanten und der Übertragungsmethode der Energie. Um den nOe Effekt zu kontrollieren und die Reproduzierbarkeit in den Messungen zu erhöhen, werden die Wasserstoffprotonen mit einem HF-Impuls angeregt.

Als Sequenztechnik haben wir die FID verwendet. Bei der FID-MRSI werden die abnehmenden Oszillationen der Resonanzfrequenzen nach Aussendung des Hochfrequenzimpulses gemessen. Dazu sind neben hohen Feldstärken viele *outer volume suppression* (OVS) Pulse notwendig, um äußere Spektren zu unterdrücken (Andrade et al., 2014). Die FID-Sequenztechnik stellt zurzeit den Goldstandard in der ^{31}P -MRSI dar (Bogner et al., 2020). Die *image selected in vivo spectroscopy* (ISIS) erzeugt dabei zwei FIDs, wovon eines durch einen 180° Impuls erzeugt wird. Die Subtraktion beider Signale spiegelt die Spektren einer Schicht wider, sodass für ein dreidimensionales Bild 8 FIDs notwendig sind. In unserer Studie verwendeten wir eine 3T *dual tuned quadrature* $^1\text{H}/^{31}\text{P}$ Kopfspule (RAPID Biomedical) und die ^{31}P -MRSI 3D CSI Sequenz mit folgendem Protokoll: Voxelgröße $30 \times 30 \times 30 \text{ mm}^3$, FoV $240 \times 240 \times 240 \text{ mm}^3$, TR 2000 ms, TE 2,3 ms, *6-fold weighted averaging*, *hamming filtering*, *flip angle* 50° , nOe unterdrückt, *WALTZ-4 decoupling*, gesamte Messzeit 8 Minuten 4 Sekunden (Prasuhn et al., 2022).

2.3.3 Gemessene Metabolite

Die Spektren der ^{31}P -MRSI weisen über eine Breite von 25-30ppm sieben interessierende *peaks* auf. Phosphomonoester (PME) stehen als Ausdruck für Membrananabolismus, die Phosphodiester (PDE) als Ausdruck für den Membrankatabolismus (Andrade et al., 2014). Zwischen den beiden *peaks* liegt der des anorganischen Phosphats (P_i), welches maßgeblich zum intrazellulären pH-Wert beiträgt. Des PCr-peak wird als Referenzwert bei 0ppm gesetzt (Ren et al., 2015). Danach folgen die drei *peaks* von α -ATP, γ -ATP und β -ATP. α -ATP und γ -ATP liegen als Dupletts vor, während sich der β -ATP-*peak* als Triplet abzeichnet (Andrade et al., 2014).

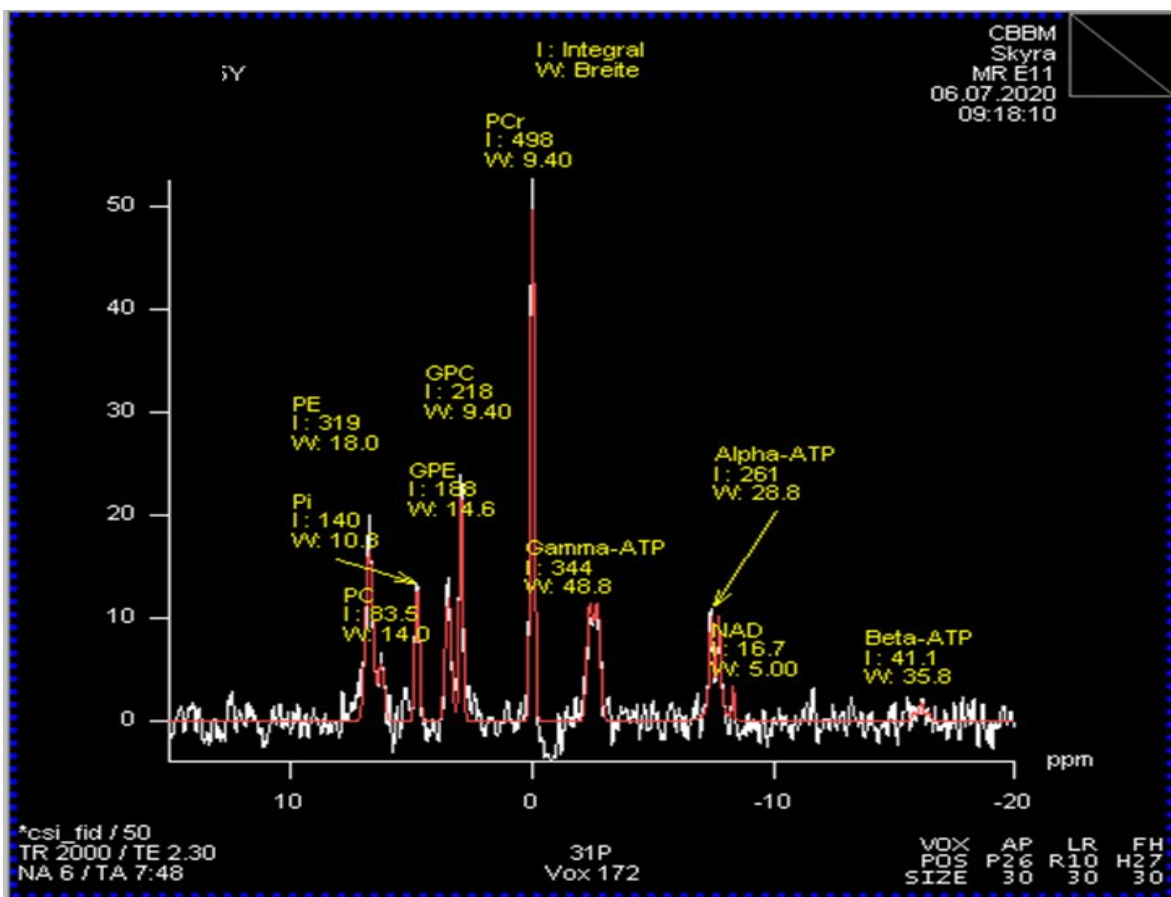


Abbildung 2: Darstellung der ^{31}P -MRSI Spektren im 3T Magnetom Skyra MRT-Gerät. Auf der X-Achse sind die chemical shifts in parts per million (ppm) aufgetragen. Als festgelegter Referenzwert dient Kreatinphosphat bei 0ppm. Alpha-ATP: α -Adenosintri-phosphat, Beta-ATP: β -Adenosintri-phosphat, Gamma-ATP: γ -Adenosintri-phosphat, GPC: engl. glycerolphosphorylcholine, GPE: engl. glycerolphosphorylethanolamine, NAD: Nicotinamidadeninukleotid, PC: engl. phosphorylcholine, PE: engl. phosphorylethanolamine, Pi: engl. inorganic phosphate.

Wir nahmen die Spektren in sechs benachbarten Voxeln im Frontallappen und in den Basalganglien auf. Das CSI-Gitter wurde anhand neuroanatomischer Landmarken platziert. Im Axialschnitt waren dies die vorderen Ventrikelhörner als vordere Begrenzung für die Basalganglienmessung. Im Sagittalschnitt erfolgte die Orientierung anhand des *Corpus callosum*.

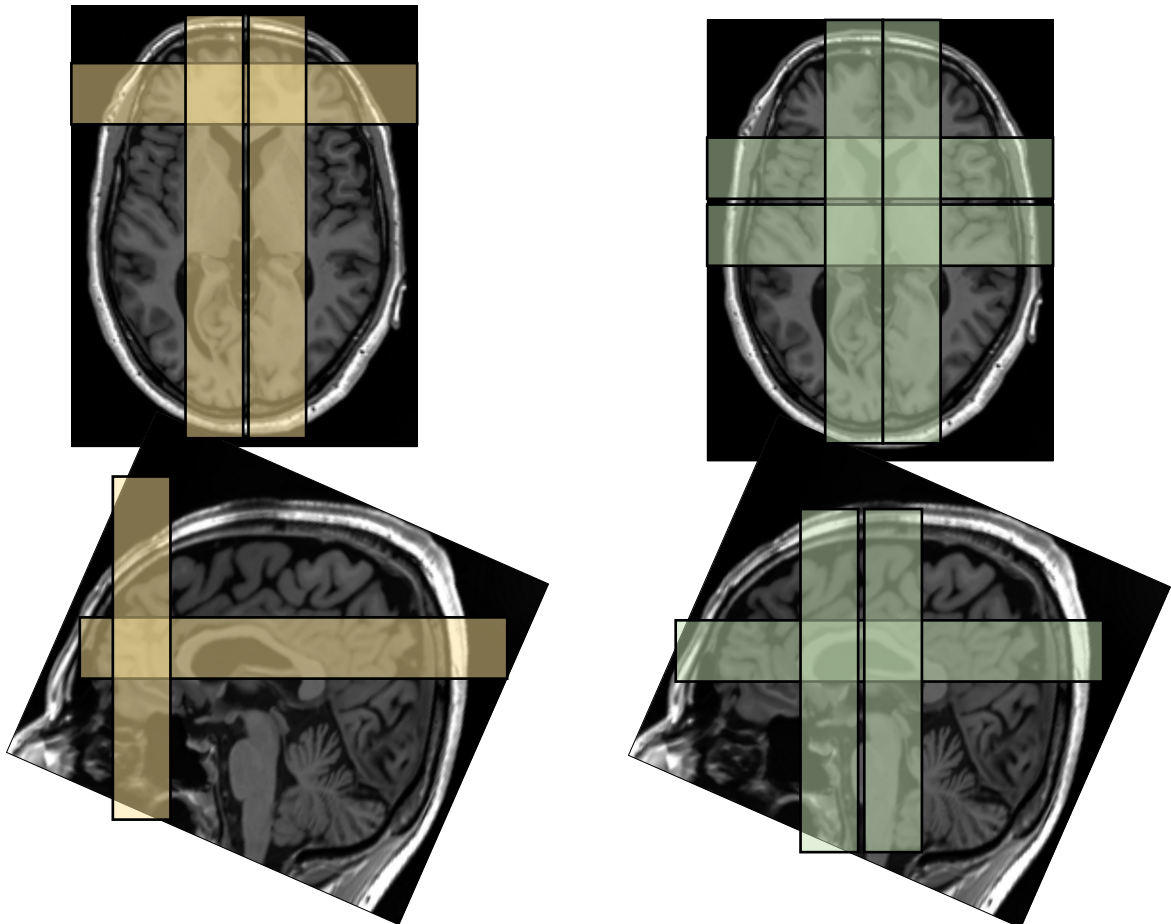


Abbildung 3: Voxelpositionierung im Frontalhirn (links) und in den Basalganglien (rechts) (eigene Darstellung nach Bereitstellung durch Dr. Jannik Prasuhn). Schematische Darstellung der Voxelpositionierung im axialen (oben) und sagittalen Schnitt (unten). Pro Hemisphäre wird für das Frontalhirn je ein Voxel und für die Basalganglien je zwei Voxel dargestellt. Die Platzierung des Voxelgitters erfolgt innerhalb des Field of View. Das Shimming erfolgt dann anhand neuroanatomischer Landmarken.

Für die standardisierte Auswertung der Spektren verwendeten wir den in der OXSA-Toolbox für Matlab (Purvis et al., 2017) integrierten AMARES-Algorithmus (Vanhamme et al., 1997). Der Modellierungsalgorithmus greift dabei u.a. auf Vorwissen bezüglich Resonanzlinienpositionen und Phasendifferenzen zurück und implementiert dieses bei der nichtlinearen Optimierung der Spektren. Die *peaks* wurden gemäß dem Referenzwert von PCr bei 0ppm zugeordnet (Ren et al., 2015). Durch homonukleares ^{31}P - ^{31}P J-Coupling bei 16Hz (Jung et al., 1997)

konnten die α - und γ -ATP-*peaks* in die erwarteten Dupletts und das β -ATP in ein 1-2-1 Triplet aufgespalten werden (Prasuhn et al., 2022). Wir maßen das Integral unter der Spektralkurve und normalisierten die Werte zu P_i um interindividuelle Unterschiede in der Ernährung mit phosphathaltigen Lebensmitteln auszugleichen (Prasuhn et al., 2022). Als Messwerte nahmen wir die Metabolitenverhältnisse α -ATP/ P_i und PCr/ P_i . Da sich ATP und PCR in einem biodynamischen Gleichgewicht befinden, berechneten wir zusätzlich den Quotienten aus $(\alpha$ -ATP + PCR)/ P_i (Hugg et al., 1992).

Tabelle 2: Eigenschaften der Phosphormetabolite in der ^{31}P -MRSI (modifiziert nach Andrade et al., 2014).

Metabolit	Chemical shift δ [ppm]	T1 [s] im 1,5 T	T2 [ms] im 2 T
Phosphormonoester [PME]	+6,5	1,2	70
Phosphordiester [PDE]	+2,6	1,3	20
anorganisches Phosphat [P_i]	+4,9	1,1	80
Kreatinphosphat [PCr]	0	2,4	150
γ -ATP	-2,7	0,9	30
β -ATP	-7,8	1,1	30
α -ATP	-16,3	1,0	20

Ausgewählte Metabolite in Abweichung ihrer *chemical shifts* zum Referenzwert von Phosphokreatin. α -ATP: α -Adenosintri-phosphat, β -ATP: β -Adenosintri-phosphat, γ -ATP: γ -Adenosintri-phosphat, PCr: Kreatinphosphat, PDE: Phosphordiester, PME: Phosphormonoester, P_i : *engl. inorganic phosphate*, ppm: *engl. parts per million*.

2.3.4 Präprozessierung der bildgebenden Daten

Für die Weiterverarbeitung der T_1 Bilder verwendeten wir die standardisierte *volBrain pipeline* (J. V. Manjón & Coupé, 2016). Die Präprozessierung beinhaltet ein räumliches, adaptives, nicht-lokales *Mean-Denoising* (J. V. Manjón et al., 2010), eine Korrektur grober Inhomogenitäten (Tustison et al., 2010), eine Affinregistration im Montreal Neurological Institute (MNI)-Raum (Avants et al., 2009), eine feine SPM-basierte Inhomogenitätskorrektur (Ashburner & Friston, 2005) und eine Intensitätsnormalisierung (Lötjönen et al., 2010; J. V. Manjón et al., 2008). Die Schätzung der Hirnvolumina in verschiedenen Maßstäben umfasste die nicht-lokale Extraktion der intrakraniellen Höhlen (Eskildsen et al., 2012; J. V. Manjón et al., 2014), die Gewebeklassifikation (J. V. Manjón et al., 2008), die nicht-lokale Segmentierung der Hemisphären (Romero et al., 2015), und die nicht-lokale Segmentierung der subkortikalen Strukturen (Coupé et al., 2011). Dieses Verfahren umfasste auch die manuelle Überprüfung der Verarbeitungsschritte, um mögliche Fehler beim Schädelstripping oder bei der Segmentierung zu erkennen und gegebenenfalls Studienteilnehmer*innen vor der Durchführung weiterer Analysen auszuschließen. Zusätzlich führten wir eine Vorderhirnsegmentierung durch, indem wir die zuvor abgeleiteten Bilder, Standardfunktionen der FMRIB-Softwarebibliothek und die ROIs, wie sie im automatisierten anatomischen Beschriftungsatlas definiert sind, verwendeten (Fischl et al., 2002; Jenkinson, 2008). Alle ROI-beschrifteten Volumina werden in SI-Einheiten (cm^3) angegeben; alle Metabolit-Verhältnisse werden in willkürlichen Einheiten (*arb. units*) angegeben (Prasuhn et al., 2022).

2.4 Statistische Methoden

Wir berechneten die Durchschnittswerte für die Metabolitenverhältnisse und der auf T_1 -basierten ROI-abgeleiteten Parameter. In der graphischen Boxplotdarstellung von SPSS ergaben sich einzelne Ausreißer, welche unter der Prämisse, dass es echte Ausreißer sind und der geringen Gruppengröße in der Auswertung verblieben. Für die Gruppenvergleiche zwischen PD, PSP und HC führten wir zunächst den Shapiro-Wilk-Test und Levenes Test für Gleichheit der Varianzen durch, um danach eine einfaktorische Varianzanalyse (Welch ANOVA) durchzuführen. Post-hoc Analysen beinhalteten den Games-Howell post hoc Test unter Beachtung der verschiedenen Gruppengrößen. Die T_1 -basierten ROI wurden durch die gleichen statistischen Tests berechnet. Um potentiellen bildmorphologische Störfaktoren auszuschließen, berechneten wir Pearsons Korrelation zwischen HEP-Konzentration in den verschiedenen ROIs und benutzten eine zweiseitigen t-Test für die Metabolitenverhältnisse und T_1 -gewichteten ROIs. Zusätzlich berechneten wir Pearsons Korrelation zwischen den Metabolitenverhältnissen und den klinischen Daten. Hierbei bezogen wir uns auf die Krankheitsdauer, den MDS-UPDRS III und den PSP-RS (Goetz et al., 2008; Golbe & Ohman-Strickland, 2007). Mithilfe eines *paired* t-Test untersuchten wir die Unterschiede der Metabolitenverhältnissen und T_1 -ROIs zwischen den Hemisphären. Die Datenverarbeitung erfolgte mithilfe der Software SPSS (IBM Corp. Released 2022. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 29.0. Armonk, NY: IBM Corp) und GraphPad Prism (GraphPad Software, Version 9.1.0 for Macintosh, La Jolla, California, USA).

Um die diagnostische Genauigkeit der ^{31}P -MRSI, zwischen PD und PSP zu bestimmen, führten wir eine logistische Regression (LR) durch. LR ist eine Regressionsanalyse zur Modellierung der Verteilung abhängiger, diskreter Variablen und wird unter anderem im *machine learning* eingesetzt. Sie wird als Goldstandard für dichotome, abhängige Variablen gesehen. Da unsere unabhängigen Variablen metrisch sind, müssen sie nicht als Dummy-Variablen kodiert werden. In Analogie zur linearen Regression wird versucht eine Funktionskurve zu finden, die die Wahrscheinlichkeit der abhängigen Variablen abbildet, einen Wert zwischen 0 und 1 anzunehmen. Die Funktionskurve ist dabei

sigmoid, symmetrisch und verläuft asymptotisch gegen $y=0$ und $y=1$. Die Regressionsparameter werden mithilfe der Maximum-Likelihood-Methode bestimmt, sodass wenn $y=1$ möglichst hohe Wahrscheinlichkeiten vorausgesagt werden und wenn $y=0$ möglichst geringe Wahrscheinlichkeiten. Die Interpretation der Regressionsparameter erfolgt über Odd's Ratios, die die Veränderung der relativen Wahrscheinlichkeit von $y=1$ beschreiben. Als unabhängige, metrische Prädiktorvariablen setzten wir bildmorphologische und metabolische Daten ein. Zu den bildmorphologischen Variablen zählten wir den *Ncl. caudatus*, das *Putamen*, den *Globus pallidus* und das Hirnvolumen der grauen Masse. Die metabolischen Ratios waren $[\alpha\text{-ATP} + \text{PCr}] / \text{iP}$, $\alpha\text{-ATP}/\text{iP}$ und PCr/iP im Frontallappen und den Basalganglien. Da die bildmorphologischen Prädiktoren untereinander hoch korreliert sind (ebenso wie die metabolischen Prädiktoren), verwendeten wir nur einzelne Variablen oder aus zwei verschiedenen Gruppen. Um eine Überanpassung (*overfitting*) zu vermeiden, setzten wir nicht mehr als zwei Prädiktorvariablen ein (Prasuhn et al., 2022).

Unsere Kohorte war zu klein für eine Aufteilung in Trainings- und Testdaten, weshalb wir unseren *Classifier* mithilfe des 10-Felder-Kreuzvalidierungsverfahrens trainierten. Wir teilten unser Datenset in zehn Untergruppen auf, wovon neun Untergruppen als Trainingsdaten und ein Datenset als Test für den *Classifier* verwendet wurden. Jede mögliche Kombination wurde auch einmal als Testdatenset verwendet. Die *Classifier* berechneten aus den Datensets *receiver operating characteristic* (ROC) Kurven aus dem LR-Algorithmus. Die ROC-Kurve zeigt dabei die diagnostische Qualität des *Classifiers* an, indem sie die richtig-positiven Ergebnisse (Sensitivität) gegen die falsch-positiven Ergebnisse (Spezifität) als Funktion aufträgt. Die AUC nimmt hierbei Werte zwischen 0 und 1 an, wobei $\text{AUC} = 1$ den perfekten *Classifier* darstellt und $\text{AUC} = 0,5$ einer komplett zufälligen Vorhersage entspricht. Zusätzlich berechneten wir noch die Genauigkeit des *Classifiers* (richtige Vorhersage/alle Vorhersagen) bei einer 95% Spezifität. Als Prädiktorvariablen setzten wir bildmorphologische (*Ncl. Caudatus*, das *Putamen*, den *Globus pallidus* und das Hirnvolumen der graue Masse) und metabolische Daten ($[\alpha\text{-ATP}+\text{PCr}] / \text{P}_i$, $\alpha\text{-ATP}/\text{P}_i$ und PCr/P_i im Frontallappen und in den Basalganglien) ein. Den *Classifier* trainierten wir sowohl mit einem

einzelnen Prädiktor als auch mit allen möglichen Kombinationen aus zwei Prädiktorvariablen. Um ein *overfitting* zu vermeiden, setzten wir nicht mehr als zwei Prädiktorvariablen ein. Kumulativ trainierten wir neun *Classifier* mit einem Prädiktor und 36 *Classifier* mit zwei Prädiktoren als Input. Für die Berechnungen benutzten wir das Programm Matlab (9.7.0.1190202 [2019b]; The Mathworks, Inc.). Wir haben Monte-Carlo-Simulationen durchgeführt, um den Einfluss der Stichprobengröße auf unsere Ergebnisse abzuschätzen. Für jeden Prädiktor und jede Versuchsgruppe (PmPSP und PmPD) definierten wir eine Normalverteilung entsprechend dem Mittelwert und der Standardabweichung der beobachteten Verteilungen. Für jede Simulation wurden die Prädiktorvariablen zufällig aus den jeweiligen Verteilungen gezogen, die entweder die PmPSP- oder die PmPD-Gruppe repräsentieren. Die Klassifizierungsgenauigkeit (acc , $acc = (\text{wahr-positive} + \text{wahr-negative}) / (\text{wahr-positive} + \text{falsch-positive} + \text{wahr-negative} + \text{falsch-negative})$) und die Fläche unter der ROC-Kurve (AUC) wurden bestimmt. Wir führten $n = 1000$ Simulationen durch. Die Standardabweichung der simulierten Genauigkeiten und AUC-Werte diente als Schätzer für die Unsicherheit im Zusammenhang mit dem begrenzten Stichprobenumfang. Wir haben auch die Konfidenzintervalle unter Anwendung der Clopper-Pearson-Methode für Binomialverteilungen bestimmt. Wir verwendeten eine zehnfache Kreuzvalidierung zur Bewertung der Leistungen der verschiedenen *machine learning* Modelle. Mit dieser Technik können wir abschätzen, wie die *machine learning* Modelle einen unabhängigen Datensatz bewerten, d. h. wie genau die Vorhersagen der Modelle in der Praxis sind. Darüber hinaus wiederholten wir die Analysen nach Ausschluss der Personen mit PSP-CBS und PSP-PNFA wiederholt, da wir davon ausgingen, dass die diagnostische Sicherheit in diesen Fällen weniger zuverlässig sein könnte. Wir kommen jedoch zu dem Schluss, dass es keinen systematischen Unterschied in der Klassifizierungsgenauigkeit gibt. Außerdem haben wir Simulationsstudien durchgeführt, um den Einfluss der begrenzten Stichprobengröße auf unsere Ergebnisse zu bewerten (Prasuhn et al., 2022).

3 Ergebnisse

3.1 Klinische und demographische Daten

Insgesamt maßen wir 71 Patient*innen, davon jeweils 16 mit PSP und 30 mit PD. Die PmPSP waren im Durchschnitt älter (71,8 Jahre \pm 7,0 Jahre) als die PmPD. Sie hatten eine kürzere Krankheitsdauer (-4,6 Jahre \pm 2,7 Jahre) und einen höheren MDS-UPDRS III Wert (+19,9 \pm 26,1). Die Levodopa Äquivalenzdosis (LEDD) lag unter der LEDD der PmPD (- 297,7 mg/Tag \pm 335,5mg/Tag). Das Hoehn und Yahr Stadium lag im Durchschnitt bei 3,0 in der PSP-Kohorte, was ein Stadium höher als bei der PD-Kohorte war. Die PSP-RS in der PSP-Kohorte lag bei 32,3 \pm 13,7. Dieses entspricht einem mittleren Krankheitsstadium. Die gesunden Kontrollenproband*innen (HC) wurden alters- und geschlechtsspezifisch den PSP und PD-Kohorten zugeordnet.

Tabelle 3: Demographische Daten und klinische Aspekte der Studienkohorte (modifiziert nach (Prasuhn et al., 2022))

Gruppe	PmPD (n = 30)	PmPSP (n = 16)	HCS (n = 25)
Geschlecht [männlich/weiblich]	11/19	9/7	12/13
Alter [Jahre]	62,2 \pm 9,4	71,8 \pm 7,0	67,7 \pm 8,2
MDS-UPDRS-I	7,7 \pm 8,3	10,1 \pm 4,5	n/a
MDS-UPDRS-II	5,0 \pm 6,7	21,2 \pm 11,0	n/a
MDS-UPDRS-III [im ON]	25,2 \pm 12,7	45,1 \pm 26,1	n/a
MDS-UPDRS-IV	3,3 \pm 5,3	0,1 \pm 0,3	n/a
Hoehn and Yahr	2,0 (1,0; 3,3)	3,0 (2,0; 4,5)	n/a
PSP-RS	n/a	32,3 \pm 13,7	n/a
LEDD [mg]	702,3 \pm 455,5	404,6 \pm 335,5	n/a
PD Medikation:			
- Levodopa	29/30 (97%)	11/16 (69%)	n/a
- Dopaminagonisten	11/30 (37%)	0/16 (0%)	n/a
- COMT-Inhibitoren	10/30 (33%)	0/16 (0%)	n/a
- NMDA-Antagonisten	2/30 (7%)	2/16 (13%)	n/a
- MAO-B Inhibitoren	10/30 (33%)	0/16 (0%)	n/a
- Anticholinergika	5/30 (17%)	3/16 (19%)	n/a
Krankheitsdauer [Jahre]	6,9 \pm 5,0	2,3 \pm 2,7	n/a

Es wird die Geschlechtszugehörigkeit und das Durchschnittsalter mit Standardabweichung für alle Probanden angegeben. Für PmPSP und PmPD zusätzliche Aufschlüsselung der Ergebnisse der klinischen Ratingskalen (MDS-UPDRS, Hoehn-und-Yahr-Skala, PSP-RS) sowie der eingenommenen Medikation und der durchschnittlichen Krankheitsabweichung mit Standardabweichung. COMT: Catechol-O-Methyltransferase, HCS: *gesunde Kontrollproband*innen*, LEDD: *engl. levodopa-equivalent dosage*, MAO-B: Monoaminoxidase B, MDS-UPDRS: *Movement Disorders Society Unified Parkinson's Disease Rating Scale*, NMDA: N-Methyl-D-

Aspartat, PmPD: Patient*innen mit Morbus Parkinson, PmPSP: Patient*innen mit Progressiver Supranukleärer Blickparese, PSP-RS: Protokoll für Progressive Supranuclear Palsy–Richardson's Syndrom.

3.2 Ergebnisse der ³¹Phosphor-Magnetresonanz-Spektroskopie

3.2.1 Frontalhirn

Im Frontalhirn maßen wir die Metabolite α -ATP/ P_i , PCr/ P_i und den Quotienten aus $(\alpha$ -ATP + PCR) / P_i . Die Metabolitenkonzentration α -ATP/ P_i war bei den HC am höchsten (M = 4,9, SD = 4,3), danach folgte die Konzentration bei den PmPSP (M = 4,4, SD = 1,7). Am geringsten war die Konzentration bei PmPD (M = 3,0, SD = 1,3). Für die Metabolitenkonzentration α -ATP/ P_i sind die Werte normalverteilt nach dem Shapiro-Wilk-Test für die Gruppe der PmPSP ($\alpha = 0,29$), nicht aber für die Gruppe der HC ($\alpha < 0,01$) und PmPD ($\alpha = 0,02$). Bei Ablehnung der Normalverteilung rechneten wir eine robuste Welch ANOVA unter Berücksichtigung der Varianzhomogenität durch den Levenes Test. Das gemittelte Metabolitenverhältnis α -ATP/ P_i unterschied sich signifikant in den einzelnen Gruppen, Welch Test F (2, 33,84) = 5,5, $p = 0,008$. Der Games-Howell post-hoc Test zeigte einen signifikanten Unterschied ($p = 0,020$) zwischen den Gruppen der PmPD und der Gruppe der PmPSP (-1,38, 95%-CI [-2,57, -0,19]) (vgl. Abbildung 3). Zwischen der Gruppe der PmPD und der Gruppe der HC (-1,85, 95%-CI [-4,06,-0,35]) zeigte der Games-Howell post-hoc Test keinen signifikanten Unterschied ($p = 0,113$), ebenso nicht ($p = 0,876$) zwischen der Gruppe der HC und der Gruppe der PmPSP (0,47, 95%-CI [-1,87,2,80]).

Tabelle 4: Gruppenvergleich der in der 31P-MRSI gemessenen Metabolite im Frontalhirn (modifiziert nach Prasuhn et al., 2022).

Frontalhirn	ANOVA	PmPD	PmPSP	HC	PmPD vs. PmPSP	PmPD vs.HC	PmPSP vs.HC
(α-ATP + PCR) /P_i	F (2, 33,19) = 6,2, $p = 0,005$	M = 5,9, SD = 2,1	M = 8,4, SD = 2,8	M = 8,8, SD = 6,1	$p = 0,015$	$p = 0,077$	$p = 0,944$
α-ATP/P_i	F (2, 33,84) = 5,5, $p = 0,008$	M = 3,0, SD = 1,3	M = 4,4, SD = 1,7	M = 4,9, SD = 4,3	$p = 0,020$	$p = 0,113$	$p = 0,876$
PCr/P_i	F (2, 34,06) = 5,1, $p = 0,012$	M = 2,9, SD = 1,0	M = 4,0, SD = 1,3	M = 4,0, SD = 2,5	$p = 0,024$	$p = 0,130$	$p = 1,000$

Die gemessenen Metabolite sind in willkürlichen Einheiten angegeben. Von links nach rechts sind die Ergebnisse der einfaktoriellen Varianzanalyse, die Mittelwerte mit Standardabweichungen für die einzelnen Gruppen sowie direkte Gruppenvergleiche. 31P-MRSI: 31-Phosphor-Magnetresonanz-Spektroskopie, HCs: gesunden Kontrollproband*innen, P_i : *engl. inorganic phosphate*, PmPD: Patient*innen mit Morbus Parkinson, PCr: Kreatinphosphat, PmPSP: Patient*innen mit Progressiver Supranukleärer Blickparese, α -ATP: α -Adenosintriphosphat.

Für PCr/P_i waren die Konzentrationen für HC (M = 4,0, SD = 2,5) ähnlich hoch wie bei PmPSP (M = 4,0, SD = 1,3), wohingegen bei PmPD eine geringe Konzentration gemessen werden konnte (M = 2,9, SD = 1,0). Für die Metabolitenkonzentration PCr/P_i sind die Werte nach dem Shapiro-Wilk-Test normalverteilt für die Gruppe der PmPSP ($\alpha = 0,50$), nicht aber für die Gruppe der HC ($\alpha < 0,01$) und PmPD ($\alpha < 0,01$). Bei Ablehnung der Normalverteilung rechneten wir eine robuste Welch ANOVA unter Berücksichtigung der Varianzhomogenität durch den Levenes Test. Das gemittelte Metabolitenverhältnis PCr/P_i unterschied sich signifikant in den einzelnen Gruppen, Welch Test $F(2, 34,06) = 5,1, p = 0,012$. Der Games-Howell post-hoc Test zeigte einen signifikanten Unterschied ($p = 0,024$) zwischen den Gruppen der PmPD und der Gruppe der PmPSP (-1,66, 95%-CI [-2,00, -0,13]) (vgl. Abbildung 3). Zwischen der Gruppe der PmPD und der Gruppe der HC (-1,05, 95%-CI [-2,35, 0,25]) zeigte der Games-Howell post-hoc Test keinen signifikanten Unterschied ($p = 0,130$), ebenso nicht ($p = 1,000$) zwischen der Gruppe der HC und der Gruppe der PmPSP (-0,01, 95%-CI [-1,45, 1,43]).

Für den Quotienten (α -ATP + PCR) /P_i konnten für HC (M = 8,8, SD = 6,1) und PmPSP (M = 8,4, SD = 2,8) ähnliche Mittelwerte gemessen werden. Für die Gruppe der PmPD wurde ein niedriger Messwert gemessen (M = 5,9, SD = 2,1). Für die Metabolitenkonzentration (α -ATP + PCR) /P_i sind die Werte nach dem Shapiro-Wilk-Test normalverteilt für die Gruppe der PmPSP ($\alpha = 0,28$) und PmPD ($\alpha = 0,07$), nicht aber für die der HC ($\alpha < 0,01$). Bei Ablehnung der Normalverteilung rechneten wir eine robuste Welch ANOVA unter Berücksichtigung der Varianzhomogenität durch den Levenes Test. Das gemittelte Metabolitenverhältnis (α -ATP + PCR) /P_i unterschied sich signifikant in den einzelnen Gruppen, Welch Test $F(2, 33,19) = 6,2, p = 0,005$. Der Games-Howell post-hoc Test zeigte einen signifikanten Unterschied ($p = 0,015$) zwischen den Gruppen der PmPD und der Gruppe der PmPSP (-2,45, 95%-CI [-4,45, -0,44]) (vgl. Abbildung 3). Zwischen der Gruppe der PmPD und der Gruppe der HC (-2,90, 95%-CI [-6,07, 0,27]) zeigte der Games-Howell post-hoc Test keinen signifikanten Unterschied ($p = 0,077$), ebenso nicht ($p = 0,944$) zwischen der Gruppe der HC und der Gruppe der PmPSP (0,46, 95%-CI [-3,00, 3,91]).

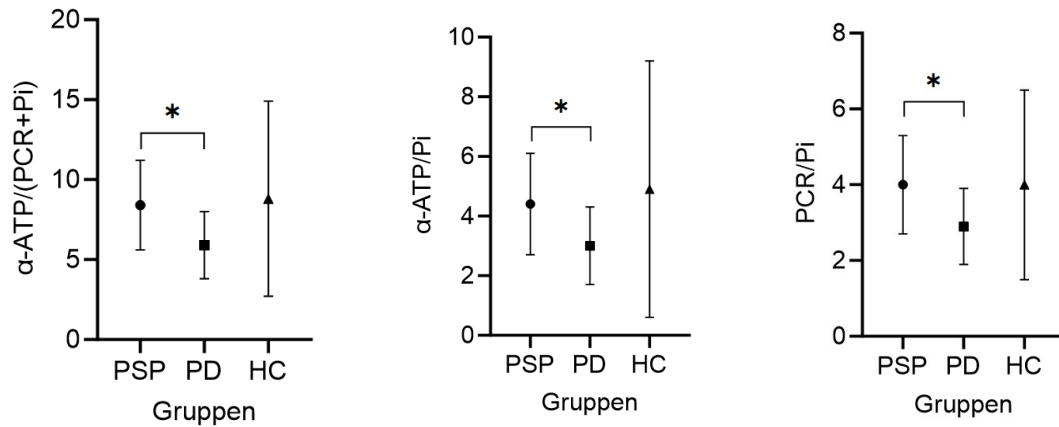


Abbildung 3. Frontalhirnvoxel der Phosphormetabolite in der einfaktoriellen Varianzanalyse.

Gruppenvergleiche zwischen PmPSP, PmPD und HC. Wir haben die Metabolit-Ratios sowohl als primären Endpunkt ($(\alpha\text{-ATP} + \text{PCR}) / \text{P}_i$) als auch als sekundären/explorativen Endpunkt (PCR/P_i und $\alpha\text{-ATP} / \text{P}_i$) für das Frontalhirn dargestellt. Hierbei wurden die Rohdaten (und nicht die Ergebnisse der störfaktorbereinigten Analysen) für den Gruppenvergleich verwendet. Die Gruppenvergleiche zeigen den Median sowie die Standardabweichung an. Asterisken zeigen das Signifikanzniveau an (* $p \leq 0,05$, ** $p \leq 0,01$ und *** $p = 0,001$, **** $p < 0,001$). ATP: Adenosintriphosphat; HCs: gesunde Kontrollproband*innen; P_i : anorganisches Phosphat; PD: M. Parkinson; PCr: Kreatinphosphat; PSP: Progressive Supranukleäre Blickparese.

3.2.2 Basalganglien

Auch in den Basalganglien maßen wir die Metabolite α -ATP/ P_i , PCr/ P_i und den Quotienten aus $(\alpha$ -ATP + PCR) / P_i . Die Metabolitenkonzentration α -ATP/ P_i war bei den PmPSP am höchsten (M = 3,3, SD = 1,1), danach folgte die Konzentration bei den HC (M = 2,8, SD = 1,2). Am geringsten war die Konzentration bei PmPD (M = 1,7, SD = 0,7). Für die Metabolitenkonzentration α -ATP/ P_i sind die Werte normalverteilt nach dem Shapiro-Will-Test für die Gruppe der PmPSP (α = 0,62) und die Gruppe der gesunden Kontrollproband*innen (α = 0,12), nicht aber für die Gruppe der PmPD (α < 0,01). Bei Ablehnung der Normalverteilung rechneten wir eine robuste Welch ANOVA unter Berücksichtigung der Varianzhomogenität durch den Levenes Test. Das gemittelte Metabolitenverhältnis α -ATP/ P_i unterschied sich signifikant in den einzelnen Gruppen, Welch Test F (2, 33,93) = 16,7, p < 0,001. Der Games-Howell post-hoc Test zeigte einen signifikanten Unterschied (p < 0,001) zwischen den Gruppen der PmPD und der Gruppe des PmPSP (-1,59, 95%-CI [-2,37, -0,81]) und einen signifikanten Unterschied (p = 0,001) zwischen der Gruppe der PmPD und der Gruppe der HC (-1,05, 95%-CI [-1,72, -0,38]) (vgl. Abbildung 4). Zwischen der Gruppe der HC und der Gruppe der PmPSP zeigte der Games-Howell post-hoc Test (-0,54, 95%-CI [-1,44, 0,36]) keinen signifikanten Unterschied (p = 0,316).

Tabelle 5: Gruppenvergleich der in der 31P-MRSI gemessenen Metabolite in den Basalganglien.(modifiziert nach Prasuhn et al., 2022)

Basalganglien	ANOVA	PmPD	PmPSP	HC	PmPD vs. PmPSP	PmPD vs.HC	PmPSP vs.HC
(α-ATP + PCR) /P_i	F (2, 35,31) = 17,4, p < 0,001	M = 4,0, SD = 1,5	M = 7,0, SD = 2,0	M = 5,9, SD = 1,9	p < 0,001	p < 0,001	p = 0,183
α-ATP/P_i	F (2, 33,93) = 16,7, p < 0,001	M = 1,7, SD = 0,7	M = 3,3, SD = 1,1	M = 2,8, SD = 1,2	p < 0,001	p = 0,001	p = 0,316
PCr/P_i	F (2, 35,79) = 14,3, p < 0,001	M = 2,3, SD = 0,8	M = 3,7, SD = 1,1	M = 3,1, SD = 0,8	p < 0,001	p < 0,001	p = 0,146

Die gemessenen Metabolite sind in willkürlichen Einheiten angegeben. Von links nach rechts sind die Ergebnisse der einfaktoriellen Varianzanalyse, die Mittelwerte mit Standardabweichungen für die einzelnen Gruppen sowie direkte Gruppenvergleiche. 31P-MRSI: 31-Phosphor-Magnetresonanz-Spektroskopie, HCs: gesunde Kontrollproband*innen, P_i : *engl. inorganic phosphate*, PmPD: Patient*innen mit Morbus Parkinson, PCr: Kreatinphosphat, PmPSP: Patient*innen mit Progressiver Supranukleärer Blickparese, α -ATP: α -Adenosintriphosphat.

Für PCr/ P_i waren die Konzentrationen in der Gruppe der PmPSP höher (M = 3,7, SD = 1,1) als bei der Gruppe der HC (M = 3,1, SD = 0,8), wohingegen bei PmPD

eine geringe Konzentration gemessen werden konnte ($M = 2,3$, $SD = 0,8$). Für die Metabolitenkonzentration PCr/P_i sind die Werte nach dem Shapiro-Wilk-Test normalverteilt für die Gruppe der HC ($\alpha = 0,05$), nicht aber für die Gruppe der PmPSP ($\alpha = 0,04$) und PmPD ($\alpha < 0,01$). Bei Ablehnung der Normalverteilung rechneten wir eine robuste Welch ANOVA unter Berücksichtigung der Varianzhomogenität durch den Levenes Test. Das gemittelte Metabolitenverhältnis PCr/P_i unterschied sich signifikant in den einzelnen Gruppen, Welch Test $F(2, 35,79) = 14,3$, $p < 0,001$. Der Games-Howell post-hoc Test zeigte einen signifikanten Unterschied ($p < 0,001$) zwischen den Gruppen der PmPD und der Gruppe der PmPSP ($-1,45$, 95%-CI $[-2,21, -0,70]$) und einen signifikanten Unterschied ($p < 0,001$) zwischen der Gruppe der PmPD und der Gruppe der HC ($-0,85$, 95%-CI $[-1,37, -0,32]$) (vgl. Abbildung 4). Zwischen der Gruppe der HC und der Gruppe der PmPSP ($-0,61$, 95%-CI $[-1,39, 0,17]$) zeigte der Games-Howell post-hoc Test keinen signifikanten Unterschied ($p = 0,146$).

Für den Quotienten $(\alpha\text{-ATP} + PCR) / P_i$ konnten für die Gruppe der PmPSP der höchste Mittelwert gemessen werden ($M = 7,0$, $SD = 2,0$). Danach folgte die Gruppe der HC ($M = 5,9$, $SD = 1,9$). Für die Gruppe der PmPD wurde ein niedriger Messwert gemessen ($M = 4,0$, $SD = 1,5$). Für die Metabolitenkonzentration $(\alpha\text{-ATP} + PCR) / P_i$ sind die Werte nach dem Shapiro-Wilk-Test normalverteilt für die Gruppe der PmPSP ($\alpha = 0,23$) und der HC ($\alpha = 0,07$), nicht aber für die Gruppe der PmPD ($\alpha < 0,01$). Bei Ablehnung der Normalverteilung rechneten wir eine robuste Welch ANOVA unter Berücksichtigung der Varianzhomogenität durch den Levenes Test. Das gemittelte Metabolitenverhältnis $(\alpha\text{-ATP} + PCR) / P_i$ unterschied sich signifikant in den einzelnen Gruppen, Welch Test $F(2, 35,31) = 17,4$, $p < 0,001$. Der Games-Howell post-hoc Test zeigte einen signifikanten Unterschied ($p < 0,001$) zwischen den Gruppen der PmPD und der Gruppe der PmPSP ($-3,05$, 95%-CI $[-4,49, -1,60]$) und einen signifikanten Unterschied ($p < 0,001$) zwischen der Gruppe der PmPD und der Gruppe der HC ($-1,90$, 95%-CI $[-3,02, -0,77]$) (vgl. Abbildung 4). Zwischen der Gruppe der HC und der Gruppe der PmPSP ($-1,15$, 95%-CI $[-2,72, 0,42]$) zeigte der Games-Howell post-hoc Test keinen signifikanten Unterschied ($p = 0,183$).

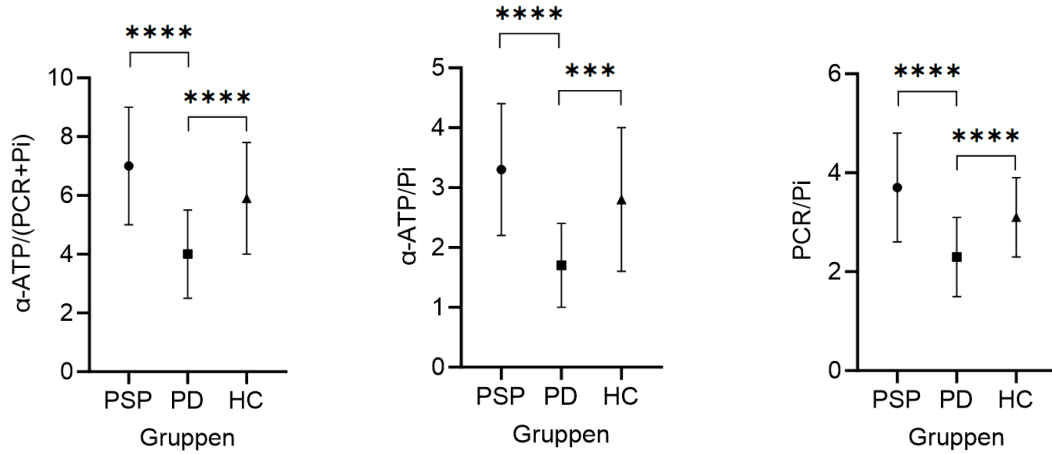


Abbildung 4. Basalganglienvoxel der Phosphormetabolite in der einfaktoriellem Varianzanalyse.

Gruppenvergleiche zwischen PmPSP, PmPD und HC. Wir haben die Metabolitenverhältnisse sowohl als primären Endpunkt ($(\alpha\text{-ATP} + \text{PCR}) / \text{P}_i$) als auch als sekundären/explorativen Endpunkt (PCR/P_i und $\alpha\text{-ATP} / \text{P}_i$) für die Basalganglien dargestellt. Hierbei wurden die Rohdaten (und nicht die Ergebnisse der störfaktorbereinigten Analysen) für den Gruppenvergleich verwendet. Die Gruppenvergleiche zeigen den Median sowie die Standardabweichung an. Asterisken zeigen das Signifikanzniveau an (* $p \leq 0,05$, ** $p \leq 0,01$ und *** $p = 0,001$, **** $p < 0,001$). ATP: Adenosintri-phosphat; HCs: gesunde Kontrollproband*innen; P_i : anorganisches Phosphat; PD: M. Parkinson; PCR: Kreatinphosphat; PSP: Progressive Supranukleäre Blickparese.

3.3 Strukturelle MRT-Bildgebung

Bei den T_1 Daten sahen wir signifikante Unterschiede im cerebralen Gesamtvolumen, im Volumen der grauen Substanz des gesamten Gehirns und des Frontalhirns. Zusätzlich waren signifikante Unterschiede im Volumen des *Ncl. caudatus*, des *Putamens* und des *Globus pallidus* zwischen den einzelnen Gruppen messbar.

Insgesamt war eine signifikant geringeres cerebrales Volumen bei der Gruppe der PmPSP ($M = 475,3$, $SD = 64,6$) im Vergleich zu den PmPD ($M = 535,6$, $SD = 67,4$) und den HC ($M = 517,8$, $SD = 68,1$) zu erkennen $F(2,68) = 3,3$; $p = 0,046$. Direkte Gruppenvergleiche zeigten signifikante Unterschiede ($p = 0,039$) zwischen PmPSP und PmPD. Diese Beobachtung konnte ebenso für die cerebrale graue Substanz gezeigt werden, $F(2,68) = 5,8$; $p = 0,005$, mit dem geringsten bei den PmPSP ($M = 268,2$, $SD = 22,0$). Auch im Fokus auf das Frontalhirn war das Volumen bei den PmPSP ($M = 80,8$, $SD = 7,0$) am geringsten, $F(2,68) = 4,4$; $p = 0,016$. Direkte Gruppenvergleiche zeigten auch einen signifikanten Unterschied zwischen PmPD und PmPSP ($p = 0,018$).

Für die *Ncl. caudatii* waren die Volumina in der Gruppe der PmPSP am niedrigsten ($M = 2,8$, $SD = 0,4$), danach folgte die Gruppe der HC ($M = 3,1$, $SD = 0,4$) und bei den PmPD am höchsten ($M = 3,3$, $SD = 0,5$). Für die Volumina der *Ncl. caudatii* sind die Werte nach dem Shapiro-Wilk-Test normalverteilt für alle drei Gruppen (HC ($\alpha = 0,20$), PmPSP ($\alpha = 0,40$), PmPD ($\alpha = 0,53$)). Bei Annahme der Normalverteilung rechneten wir eine einfaktorielle ANOVA unter Berücksichtigung der Varianzhomogenität durch den Levenes Test. Die Volumina unterschieden sich signifikant zwischen den Gruppen, $F(2,68) = 6,3$, $p = 0,003$. Der Games-Howell post-hoc Test zeigte einen signifikanten Unterschied ($p = 0,002$) zwischen den Gruppen der PmPD und der Gruppe der PmPSP (0,49, 95%-CI [0,16, 0,80]) und einen Trend ($p = 0,069$) zwischen der Gruppe der PmPSP und der Gruppe der HC (-0,30, 95%-CI [-0,63, 0,02]) (vgl. Abbildung 5). Zwischen der Gruppe der PmPD und der Gruppe der HC (-0,18, 95%-CI [-0,11, 0,48]) zeigte der Games-Howell post-hoc Test keinen signifikanten Unterschied ($p = 0,299$).

Auch für das *Putamen* waren die Volumina in der Gruppe der PmPSP am niedrigsten ($M = 3,2$, $SD = 0,4$), danach folgte die Gruppe der PmPD ($M = 3,6$, $SD = 0,6$) und bei den HC am höchsten ($M = 3,7$, $SD = 0,5$). Für die Volumina des *Putamens* sind die Werte nach dem Shapiro-Wilk-Test normalverteilt für alle drei Gruppen (HC ($\alpha = 0,79$), PmPSP ($\alpha = 0,73$), PmPD ($\alpha = 0,53$)). Bei Annahme der Normalverteilung rechneten wir eine einfaktorielle ANOVA unter Berücksichtigung der Varianzhomogenität durch den Levenes Test. Die Volumina unterschieden sich signifikant zwischen den Gruppen, $F(2,68) = 5,4$, $p = 0,007$. Der Games-Howell post-hoc Test zeigte einen signifikanten Unterschied ($p = 0,002$) zwischen der Gruppe der PmPD und der Gruppe der PmPSP (0,49, 95%-CI [0,17, 0,81]) und einen Trend ($p = 0,069$) zwischen der Gruppe der PmPSP und der Gruppe der HC (-0,35, 95%-CI [-0,71, 0,02]) (vgl. Abbildung 5). Zwischen der Gruppe der PmPD und der Gruppe der HC (0,15, 95%-CI [-0,19, 0,48]) zeigte der Games-Howell post-hoc Test keinen signifikanten Unterschied ($p = 0,556$).

Auch für den *Globus pallidus* waren die Volumina in der Gruppe der PmPSP am niedrigsten ($M = 0,7$, $SD = 0,1$), danach folgte die Gruppe der HC ($M = 1,0$, $SD = 0,2$) und bei den PmPD am höchsten ($M = 1,2$, $SD = 0,2$). Für die Volumina des *Globus pallidus* sind die Werte nach dem Shapiro-Wilk-Test normalverteilt für alle drei Gruppen (HC ($\alpha = 0,29$), PmPSP ($\alpha = 0,55$), PmPD ($\alpha = 0,39$)). Bei Annahme der Normalverteilung rechneten wir eine einfaktorielle ANOVA unter Berücksichtigung der Varianzhomogenität durch den Levenes Test. Die Volumina unterschieden sich signifikant zwischen den Gruppen, $F(2,68) = 38,1$, $p < 0,001$. Der Games-Howell post-hoc Test zeigte einen hoch signifikanten Unterschied ($p < 0,001$) zwischen allen drei Gruppen (vgl. Abbildung 5). Bei den Gruppen der PmPD und der Gruppe der PmPSP (0,48, 95%-CI [0,36, 0,60]) ebenso wie zwischen der Gruppe der PmPSP und der Gruppe der HC (-0,24, 95%-CI [-0,37, -0,12]) und der Gruppe der PmPD und der Gruppe der HC (0,24, 95%-CI [0,11, 0,36]).

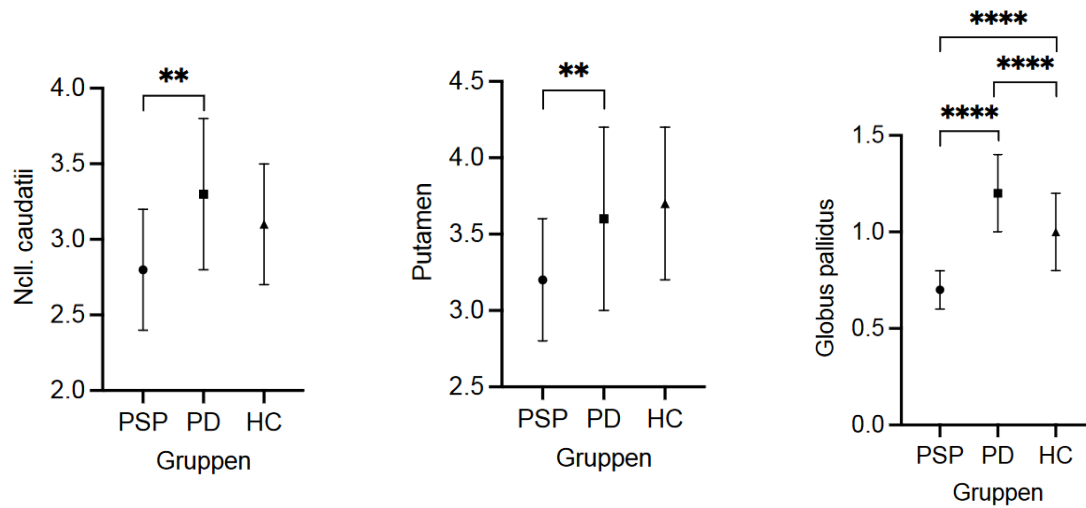


Abbildung 5. Strukturelle MRT-Bildgebung ausgewählter Hirnareale.

Gruppenvergleiche zwischen PmPSP, PmPD und HC. Wir haben die Volumina für die neuroanatomischen Regionen *Ncll. caudatii*, *Putamen* und *Gl. pallidus* dargestellt. Hierbei wurden die Rohdaten (und nicht die Ergebnisse der störfaktorbereinigten Analysen) für den Gruppenvergleich verwendet. Die Gruppenvergleiche zeigen den Median sowie die Standardabweichung an. Asterisken zeigen das Signifikanzniveau an (* $p \leq 0,05$, ** $p \leq 0,01$ und *** $p = 0,001$, **** $p < 0,001$). ATP: Adenosintriphosphat; HCs: gesunde Kontrollproband*innen; Pi: anorganisches Phosphat; PD: M. Parkinson; PCr: Kreatinphosphat; PSP: Progressive Supranukleäre Blickparese.

3.4 Korrelationsanalysen

Korrelationsanalysen rechneten wir zwischen den in der ^{31}P -MRSI gemessenen Metaboliten und den morphologischen Bildkorrelaten sowie zwischen den Metabolitenverhältnissen und den klinisch-demografischen Daten. Die Korrelationen nach Pearson wurden hierbei sowohl über alle Gruppen als auch einzeln gerechnet.

3.4.1 Strukturelle T1-Bildgebung vs. ^{31}P Phosphor-Magnetresonanz-Spektroskopie

Für die gemessenen Voxel im Frontalhirn konnten bei den PmPD für den Metaboliten PCr/P_i moderate positive Korrelationen mit dem cerebralen Volumen ($r = 0,58$, $p = 0,010$), der weißen Substanz ($r = 0,45$, $p = 0,018$), der grauen Substanz ($r = 0,41$, $p = 0,037$) sowie dem Volumen des Frontalhirns ($r = 0,41$, $p = 0,032$) nachgewiesen werden. Für den Metaboliten $\alpha\text{-ATP}/\text{P}_i$ konnten schwache positive Korrelationen mit dem cerebralen Volumen ($r = 0,45$, $p = 0,042$) gefunden werden. In der Gruppe der HC zeigten sich nach Pearsons Korrelation keine signifikanten Zusammenhänge zwischen den morphometrischen Daten und den gemessenen Metaboliten (PCr/P_i , $\alpha\text{-ATP}/\text{P}_i$ und $(\alpha\text{-ATP} + \text{PCR})/\text{P}_i$). In der Gruppe der PmPSP konnten wir positive Korrelationen zwischen der Konzentration des Metaboliten PCR/P_i im rechten Frontalhirnvoxel und dem cerebralen Volumen ($r = 0,63$, $p = 0,039$), der grauen Substanz ($r = 0,60$, $p = 0,040$) und dem mittleren Frontalhirnvolumen ($r = 0,64$, $p = 0,020$) nachweisen. Zwischen der generellen Frontalhirnatrophie der PmPSP und dem Energiehaushalt konnte kein direkter linearer Zusammenhang gefunden werden.

Für die gemessenen Voxel der Basalganglien waren über alle Gruppen moderat negative Korrelationen zwischen der Metabolitkonzentration PCR/P_i und der grauen Substanz ($r = -0,28$, $p = 0,027$), sehr stark signifikante Korrelationen mit dem Volumen des *Thalamus* ($r = -0,42$, $p < 0,001$) und dem Volumen des *Gl. pallidus* ($r = -0,52$, $p < 0,001$) festzustellen. Die Metabolitkonzentration $\alpha\text{-ATP}/\text{P}_i$ korrelierte moderat negativ mit dem Volumen des *Ncl. Caudatus* ($r = -0,26$, $p = 0,033$) und dem Volumen des *Putamens* ($r = -0,26$, $p = 0,033$), sehr stark negativ mit dem Volumen der grauen Substanz ($r = -0,37$, $p = 0,002$), dem Volumen des

Thalamus ($r = -0,42$, $p < 0,001$) und dem Volumen des *Globus pallidus* ($r = -0,53$, $p < 0,001$). Bei gruppenweiser Berechnung blieben die Korrelationen jedoch nicht bestehen. Die Atrophie im Bereich der Basalganglien (*Putamen*, *Ncl. caudatii* und *Gl. pallidus*) der PmPD korrelierte nicht mit den Metabolitwerten. Auch in der Gruppe der PmPSP ließen sich die Korrelationen nicht reproduzieren. Es gab keinen direkten linearen Zusammenhang zwischen der Atrophie im Bereich der Basalganglien und der gemessenen Metaboliten.

3.4.2 ³¹Phosphor-Magnetresonanz-Spektroskopie vs. klinisch-demografische Daten

Außerdem berechneten wir *Pearson's* Korrelation zwischen den vorher genannten Metabolitenverhältnissen und dem Alter der Proband*innen, der Krankheitsdauer, dem MDS-UPDRS-III und dem PSP-RS. Es konnten keine signifikanten Korrelationen zwischen den klinischen Scores und den HEP-Metaboliten gefunden werden. Hierbei machte es keinen Unterschied, ob die Analysen innerhalb der einzelnen Gruppen oder gruppenübergreifend durchgeführt wurden. Somit konnten wir klinische Parameter als potenzielle Störvariablen für eine Änderung der Phosphormetabolite ausschließen.

3.5 Multinominale logistische Regressionsanalyse und Classifier

Die Berechnungen der logistischen Regression und des *Classifiers* wurden mit Unterstützung von Dr. Dipl.-Phys. Martin Göttlich durchgeführt. Da keine signifikante Korrelation zwischen den metabolischen und den bildmorphologischen Daten gefunden werden konnte, verwendeten wir beide Datentypen für die Berechnung des *Classifiers*. Wir verglichen die neun *Classifier* mit einem Prädiktor und die 36 *Classifier* mit zwei Prädiktoren hinsichtlich ihrer korrekten Klassifikationsleistung. Bei den *Classifiern* mit nur einem Prädiktor erzielten wir die beste Klassifikationsgenauigkeit von 0,96 bei der Verwendung des Volumens der grauen Substanz des *Gl. pallidus* (Prasuhn et al., 2022). Die Verwendung von zwei Prädiktoren resultierte jedoch durchschnittlich in einer höheren Genauigkeit der Klassifikationsleistung. Nach der Monte-Carlo-Simulation sind die geschätzten die geschätzten absoluten Unsicherheiten bei den Genauigkeiten und AUC-Werten jeweils 0,04.

Tabelle 6: Zusammenfassung der LR Analysen PmPD vs. PmPSP (modifiziert nach (Prasuhn et al., 2022)).

	<i>bildmorphometrische Daten (BG)</i>	<i>Metabolische Daten (FB)</i>	<i>Metabolische Daten (BG)</i>
<i>bildmorphometrische Daten (BG)</i>	acc = 0,83* AUC = 0,84*	acc = 0,83 AUC = 0,85	acc = 0,89 AUC = 0,91
<i>Metabolische Daten (FB)</i>		acc = 0,71* AUC = 0,70*	acc = 0,83 AUC = 0,89
<i>Metabolische Daten (BG)</i>			acc = 0,80* AUC = 0,90*

Die Prädiktoren sind entweder nur in einer Domäne (gekennzeichnet mit einem Sternchen) oder in zwei Domänen. acc.: *engl. accuracy*, AUC: *engl. area under the curve*, BG: Basalganglien, FB: Frontalhirn, PmPD: Patienten mit Morbus Parkinson, PmPSP: Patienten mit Progressiver Supranukleärer Blickparese.

4 Diskussion

4.1 Reduzierte hochenergetische, phosphathaltige Metabolite sind ein Charakteristikum für den Morbus Parkinson

In der Analyse der in der ^{31}P -MRSI gemessenen Metabolite konnte eine quantitative Erniedrigung aller untersuchten HEP ($\alpha\text{-ATP}/\text{P}_i$, PCr/P_i , $(\alpha\text{-ATP}+\text{PCr})/\text{P}_i$) bei der PD gezeigt werden (vgl. Tabelle 4 und 5, Abbildung 3 und 4). Diese signifikante Depletion bestand sowohl im Vergleich mit den gesunden Kontrollproband*innen als auch mit den PmPSP, sodass die Teilhypothese i verworfen werden kann. Die Depletion war nicht nur auf die Basalganglien beschränkt, sondern auch im Frontalhirn nachweisbar. Dabei waren die Depletionen innerhalb der Basalganglien stärker ausgeprägt als in den Frontalhirnvoxel (Teilhypothese ii). Da wir keine Korrelationen zu Alter, Krankheitsdauer oder -schwere herstellen konnten, scheinen die mitochondrialen Dysfunktionen unabhängig von der Phase der Erkrankung zu sein. Somit könnte sich die ^{31}P -MRSI als ein nicht-invasives, *in-vivo* Bildgebungsdiagnostikum anbieten, um bereits PmPD in der *early stage* Phase oder der prämanifesten Phase zu identifizieren, möglicherweise vor dem Einsetzen von motorischen Symptomen.

Die Krankheitsentwicklung auf molekularer Ebene startet schon bis zu zwanzig Jahre vor der Erstmanifestation der klinischen Symptome (de Aquino, 2021). Es gibt Bestrebungen, die PD biologisch zu definieren und Stadien ohne motorische Symptome, aber mit bereits stattfindender Krankheitsaktivität auf molekularer Ebene als prämanifest zu bezeichnen. Die Movement Disorder Society (MDS) definiert diese frühen Stadien der PD Erkrankung einmal als präklinisches Stadium, in dem nur Zeichen der Synukleinopathie sichtbar sind ohne klinische Zeichen und als prodromales Stadium, welches klinische Frühzeichen vor der Diagnosestellung beinhaltet (Berg et al., 2014). Weiterhin veröffentlichte die MDS 2015 eine Anleitung „*MDS research criteria für prodromal Parkinson`s disease*“ (Berg et al., 2015) zur Identifikation der präklinischen und prodromalen Stadien des PD, welche 2019 ein Update erhielt (Heinzel et al., 2019). Grundlage ist ein *bayesian classifier*, welcher aus dem Alter, den Risikofaktoren und

Prodromalmarkern eine Vorhersage über die Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer PD trifft. Die Wahrscheinlichkeiten wurden ausgedrückt als *median positive likelihood ratio* (LR+) und *median negative likelihood ratio* (LR-). Die prodromalen Marker mit der höchsten LR+ waren die durch Polysomnogramm nachgewiesene REM-Schlafstörung (LR+ = 130), eine auffällige Dopamin PET/SPECT (LR+ = 43,3), eine neurogene orthostatische Hypotension (LR+ = 18,5) und ein unterschwelliger Parkinsonismus (LR+ = 9,6) (Heinzel et al., 2019). In den Kriterien wurden außerdem verschiedene Bildgebungsmarker (11-C-Donepezil-PET/CT, 123-I-Metaiodobenzylguanidin-Szintigraphie, 36-Suszeptibilitäts-gewichtetes und Neuromelatonin-sensitives MRT, 11C-Methylreboxetin PET, strukturelles und funktionelle MRT vom *Striatum* und Gesamthirn) (Barber et al., 2017; Dayan & Browner, 2017; King et al., 2011; Knudsen et al., 2018; M.-C. Wen et al., 2017) vorgestellt, welche jedoch den Cut-off durch fehlende prospektive Studien und Konsensus nicht geschafft haben.

Nun stellt sich die Frage, weshalb schon in der prämanifesten Phase Patient*innen herausgefiltert werden sollten. Schlussendlich leiden die Patient*innen zu diesem Zeitpunkt noch nicht unter den motorischen Symptomen - wäre es nicht verfrüht, bei ihnen eine Diagnose zu stellen, die sie erst in Zukunft erleben werden? Dagegen spricht einerseits, dass es Probleme mit der Vorhersehbarkeit von prodromalem und präklinischem PD gibt. Die Konversionsrate aus dem prämanifesten Stadium zu PD ist nicht vorhersehbar und deshalb kann nur mit Konversionswahrscheinlichkeiten gearbeitet werden (Berg et al., 2014). Trotzdem besteht die Gefahr, dass nicht alle Menschen mit prämanifesten PD ein klinisches PD-Syndrom entwickeln (de Aquino, 2021) und die „falsch-positiv“ diagnostizierten Patient*innen unnötige Therapien und psychische Belastung erfahren. Jedoch sollten die Vorteile einer prodromalen oder prämanifesten Identifikation von Patient*innen nicht vernachlässigt werden. So ist in späten Stadien die Neurodegeneration schon so weit fortgeschritten, dass eventuelle *disease-modifying treatments* (DMT) keinen Effekt mehr zeigen könnten. Zudem sind bisher nur symptomatische Therapien möglich, die keiner kurative Intention dienen. Außerdem sollte die sozioökonomische Dimension der PD-Erkrankung in diesem Kontext nicht vergessen werden. In späteren Stadien weisen PmPD einen erhöhten Pflegebedarf auf (Wong et al., 2014), welcher

angesichts der Prävalenz innerhalb einer alternden Bevölkerung die Gesellschaft vor große pflegerische, wirtschaftliche und soziale Herausforderungen stellen wird.

Die in der ^{31}P -MRSI gemessenen Metabolite stellen sich als vielversprechende Bildgebungsmarker für die *early-stage disease* der PD dar. So ist die Methodik sehr robust, da natürliche Häufigkeit des ^{31}P -Kerns in lebenden Geweben bei nahezu 100 % liegt und somit in deutlichen Spektren resultiert (Liu et al., 2017). In einer Übersichtsarbeit von 2019 wurden acht Studien mit *in-vivo resting state* ^{31}P -MRSI verglichen (Dossi et al., 2019). Hierbei zeigte sich eine Depletion der ATP-Konzentration im Mittelhirn sowie *Putamen* und eine Erhöhung der P_i Konzentration in der *early stage* als auch im Verlauf der PD-Erkrankung (Hattingen et al., 2009b). Die erhöhte P_i Konzentration wurde als Ausdruck einer gestörten oxidativen Phosphorylierung in den Mitochondrien gewertet. Jedoch konnten andere Studien die Ergebnisse nicht reproduzieren (Weiduschat et al., 2015). Zudem merkten die Autor*innen Limitationen der Studien an. Neben unterschiedlichen Methodiken und heterogenen Proband*innengruppen muss auch die unterschiedliche Medikation als potentieller Störvariablen beachtet werden (Dossi et al., 2019). Außerdem sind die Studien im Verlauf von 22 Jahren durchgeführt worden, einem Zeitraum, in dem die Technik der ^{31}P -MRSI weiter vorangeschritten ist. Derzeit werden dynamische ^{31}P -MRSI entwickelt, mit der Resynthesierungsraten von PCr und anderen HEP *in-vivo* quantifiziert und beobachtet werden (Clifford et al., 2020). In unserer Studie waren wir technisch in der Lage, Spektren von zwei neuroanatomisch relevanten Regionen auszuwerten und konnten somit spezifischere Areale untersuchen als in vorangegangenen Studien (Rango et al., 2020). Als eine potentielle Störvariable könnte die Durchführung der Messungen der PmPD im medizinischen ON gewertet werden. Jedoch erhielten auch einige PmPSP dopaminerge Präparate (wenngleich auch seltener Levodopa) und zeigten im Vergleich zu HC keine Reduktion der HEP, sodass ein Einfluss hier kritisch zu werten ist.

4.2 Nachweise der mitochondrialen Dysfunktion in der Pathophysiologie des Morbus Parkinson

Die Depletion der HEP könnte ferner als Ausdruck der mitochondrialen Dysfunktion der PD gewertet werden und nicht allein aus der dopaminergen Neurodegeneration resultieren. Die isolierte Reduktion der HEP bei PmPD im Vergleich zu PmPSP scheint zudem ein Gruppenstratifizierungsmerkmal zu sein (vgl. Tabellen 4 und 5, Abbildungen 3 und 4). Die mitochondriale Dysfunktion besteht hier unter anderem in einer Störung des Komplex I innerhalb der Atmungskette (Nicoletti et al., 2021). Entstehendes Superoxidanion kann nicht durch die Superoxiddismutase oder Gluthathion abgebaut werden, sondern führt als freies Radikal zum Verlust des mitochondrialen Membranpotenzials und schlussendlich oxidativen Stress (Borsche et al., 2021). Dieser oxidative Stress resultiert in einer Verminderung der HEP und führt ultimativ zum Zelltod.

Die Rolle des Komplex I in PmPD wurde erstmals in den 80er Jahren untersucht, als bei drogenabhängigen Menschen eine neue Art von Parkinsonoid festgestellt wurde (Langston et al., 1983). Die User*innen hatten unbeabsichtigt ein Nebenprodukt einer verunreinigten Heroinproduktion zu sich genommen, das 1-Methyl-4-Phenyl-1,2,5,6-Tetrahydropyridine (MPTP). MPTP wird im Gehirn durch die MAO-B-Synthetase zu dem toxischen Kation 1-Methyl-4-Phenylpyridinium (MPP+) umgewandelt, welches die Atmungskette in mehreren Komplexen hemmt (Langston et al., 1984). Diese Funde stimulierten weitere neuropathologische *post mortem* Studien. Zunächst wurden mithilfe des Immunoblottings die Untereinheiten des Komplexes untersucht und es konnte eine Verminderung der Untereinheiten gezeigt werden (Mizuno et al., 1989). Neuere Studien konnten diese Ergebnisse jedoch nicht reproduzieren (Flønes et al., 2018; Gatt et al., 2016). Ein weiterer Ansatz sind die immunohistochemische Anfärbung oder enzymatische *activity assays*. Bei Letzteren wird die Aktivität des Komplex I in Abhängigkeit von der NADH-Oxidation bestimmt. Hierfür wird die Anwesenheit eines Elektronenakzeptors wie z.B. Decylubiquinon oder Co-Enzym Q10 benötigt (Subrahmanian & LaVoie, 2021). Die Mehrheit der Studien zeigte eine Rotenon-abhängige Verminderung der Aktivität des Komplex I in der *Substantia nigra* (u.a. Janetzky et al., 1994; Schapira et al., 1989; Subrahmanian & LaVoie, 2021). Die

immunohistochemischen Anfärbungen zeigten, dass nicht alle PmPD einen isolierten Komplex-I-Mangel in der *Substantia nigra* aufweisen (Flønes et al., 2018; Grünewald et al., 2016). Ist eine geringere Komplex I Aktivität spezifisch für die *Substantia nigra*? Hier zeigt sich eine heterogene Datenlage in den biochemischen *post mortem* Studien: Einige Studien zeigen keine Veränderung in anderen Bereichen des Gehirns (Subrahmanian & LaVoie, 2021), andere zeigten eine Verminderung im Frontalkortex (Keeney, 2006; Navarro et al., 2009), *Striatum* und Kleinhirn (Flønes et al., 2018).

Interessanterweise konnten wir zwar *in-vivo* eine globale Verminderung der Phosphormetabolite bei PmPD nachweisen, diese ist jedoch nicht an bestimmte Strukturen gebunden (vgl. Tabelle 4 und 5). Die Basalganglien waren ebenso betroffen wie die Areale im Frontalhirn, wenngleich das Ausmaß in den Basalganglien am stärksten war (Teilhypothese ii). Das unterstützt die vorherigen Studienergebnisse, dass die mitochondriale Dysfunktion nicht nur auf pathophysiologisch relevante Areale z.B. die *Substantia nigra* beschränkt sein könnte, sondern im gesamten Gehirn eine Beeinträchtigung des Energiehaushaltes festzustellen ist. Unsere Ergebnisse reihen sich somit in den Paradigmenwechsel ein, PD als Systemerkrankung zu begreifen.

Bei Betrachtung der pathophysiologischen Hintergründe auf Zellebene müssen wir die dopaminerge, axonale Neurodegeneration als potenzielle Störvariable der Ergebnisse ebenfalls mitberücksichtigen. Der axonale Transport ist nicht nur in hohem Maße von der mitochondrialen Energieproduktion abhängig, sondern spielt auch eine entscheidende Rolle beim mitochondrialen Trafficking und der Mitophagie (Nicoletti et al., 2021). Bei Onset der motorischen Symptome ist der Verlust von dopaminergen Endigungen im *Striatum* und im *Putamen* höher als die Anzahl der untergegangenen dopaminergen Neurone in der *Substantia nigra* (R. E. Burke & O'Malley, 2013) und scheint diesem voranzugehen (Reeve et al., 2018). Als Kompensationsmechanismus nimmt die Anzahl der Mitochondrien in den verbliebenen präsynaptischen Endigungen zu (Reeve et al., 2018). Die dopaminergen A9 Neurone der *Substantia nigra pars compacta* sind besonders vulnerabel für die Neurodegeneration (Rey et al., 2022). Zu den Merkmalen der Neuronen gehören neben der autonomen Schrittmacheraktivität ihre

ausgedehnten axonalen Verzweigungen (S. Burke & Trudeau, 2022) und der daraus resultierende hohe bioenergetische Bedarf (Bolam & Pissadaki, 2012). Zudem sind sie anfälliger für somatische Mutationen durch die post-mitotische Art der Neuronen (Rey et al., 2022). Neben der Komplex-I-Dysfunktion spielen auch die Umverteilung von vesikulärem Dopamin, eine Mikrotubuli-Funktionsstörung und die Makroautophagie der Axone eine Rolle (R. E. Burke & O'Malley, 2013). Es gab in unseren Daten keine Korrelationen zwischen dem Ausmaß der Atrophie und der Depletion der HEP. Somit ist eine alleinige Erklärung des verminderten Energiegehaltes durch eine dopaminerge Neurodegeneration unwahrscheinlich.

Die ³¹P-MRSI hat als spektroskopisches Verfahren Limitationen, den mitochondrialen Stoffwechsel abzubilden. So können nur NAD⁺ und NAD/H sowie ADP/ATP, als Anfangs- und Endpunkte der Atmungskette gemessen werden. Wir können somit auch keine Aussagen über die Zwischenschritte der oxidativen Phosphorylierung treffen und nicht die dynamischen Prozesse der Fusion, Fission von Mitochondrien und Mitophagie abbilden. Auch die Kalzium-Homöostase und die Interaktionen auf Gen-Ebene bleiben verborgen. So können wir nur einen Blick durch das Schlüsselloch auf das komplexe, ineinander verwobene Bild der Stoffwechselwege werfen.

4.3 Die ³¹Phosphor-Magnetresonanz-Spektroskopie liefert Einsichten in die Pathophysiologie der Progressiven Supranukleären Blickparese. Interessanterweise konnten wir keine signifikanten Unterschiede der HEP-Konzentrationen zwischen PmPSP und HC in beiden untersuchten ROIs im Frontalhirn und den Basalganglien feststellen. Die generelle Frontalhirnatrophie bei PmPSP konnte zudem nicht in einen direkten linearen Zusammenhang mit dem Energiehaushalt gesetzt werden (vgl. 3.4.1).

Ältere Untersuchungen hatten gezeigt, dass bei der PSP ebenfalls mitochondriale Prozesse gestört sein könnten. So war die Aktivität des Komplex I bei PmPSP im Vergleich zu HC um 12,4% vermindert (Swerdlow et al., 2000). Im Kontrast dazu ließ sich eine erhöhte Aktivität ROS-produzierender Enzyme (Glutathion-Reduktase, Glutathion-Peroxidase, Superoxiddismutase und Katalase) (Aoyama et al., 2006; Swerdlow et al., 2000) und Produkte der Lipidoxidation wie Malonaldehyd nachweisen (Angelova et al., 2018; Aoyama et al., 2006), welche mit an der Pathogenese der Hyperphosphorylierung und Aggregation des Tau Proteins führen. Bruch et al. konnten schließlich direkt nachweisen, dass Annonacin und MPP+, zwei mitochondriale Komplex I-Inhibitoren, die 4R-Isoformen von Tau in menschlichen Neuronen erhöhen (Bruch et al., 2014). Die Dysfunktion in Komplex I führt über eine Erhöhung des Splicingfaktors SRSF2 zu einer *upstream* Regulation der 4R Tau Isoformen. Im mitochondrialen Genom konnten bisher nur wenige signifikante Zusammenhänge zwischen der PSP und Defekten der Atmungskette gefunden werden. Keine mtDNA Haplogruppe war hingegen assoziiert mit einem signifikant höheren PSP-Risiko (Valentino et al., 2020).

Untersuchungen an Stammzellen von PmPSP zeigten neben erhöhten ROS-Level und geringeren Glutathionkonzentrationen zusätzlich ein vermindertes mitochondriales Membranpotential (Angelova et al., 2018). Das Membranpotential entsteht durch den Aufbau eines Protonengradienten über die innere mitochondriale Membran. Die protonenpumpende Funktion der Komplexe der Atmungskette hat dabei den größten Anteil an der Potentialkapazität. Eine Blockade des Komplexes I durch Rotenon war bei PmPSP weniger signifikant ausgeprägt als bei HC, was auf ein bestehendes Defizit dieses Komplexes

hinweist (Angelova et al., 2018). Ein weiterer Hinweis auf eine gestörte Funktion der Atmungskette waren in dieser Arbeit die erhöhten NADH-Level. Das NAD⁺/NADH-System ist ein Redoxsystem, welches als Elektronenakzeptor/-donor unter anderem in der Atmungskette und in der Glykolyse funktioniert. Wenn das NADH nicht oxidiert werden kann, verschiebt sich das Gleichgewicht auf Seiten des Reduktionsmittels und führt über negative Rückkopplung zur Runterregulierung der Glykolyse und der Zellatmung. Das NAD⁺/NADH-System stand jedoch nicht im Fokus dieser Arbeit, sodass weitere Untersuchungen zur Relevanz dieses Befundes notwendig sind.

Wie kann jedoch die Dysfunktion des Komplex I zustande kommen? Ein Erklärungsmodell bietet eine gestörte posttranskriptionale Modifikation mitochondrialer tRNA: Durch Hypermethylierung eines Guanosinrests an 9. Position, kommt es zu einer Bildung defekter mitochondrialer Proteine (Silzer et al., 2020). Ähnliche pathophysiologische Prozesse lassen sich auch bei der Alzheimer Erkrankung, ebenfalls einer Tauopathie, beobachten. Jedoch ist nicht abschließend klar, ob die Hypermethylierung als *downstream* Regulation mitochondrialer Proteine die Ursache für den Defekt in der Atmungskette und die mitochondriale Dysfunktion darstellt oder der Defekt in der Atmungskette zuerst vorliegt und die Hypermethylierung vielmehr als Marker für mitochondriale Dysfunktion zu werten ist.

In bisherigen Untersuchungen des mitochondrialen Stoffwechsels mit der ³¹P-MRSI konnten signifikante Erniedrigungen der ATP-Konzentration sowie der CRE-Konzentration in den ROI Basalganglien, Frontalhirn, Okzipitallappen nachgewiesen werden (Stamelou et al., 2009). Da die Konzentrationen von Laktat und NAA als Marker für neuronale Aktivität unverändert waren, wurde eine Beeinflussung durch generelle Gehirnatrophie als unwahrscheinlich angesehen. Die Autor*innen verstanden die ATP-Depletion (durch verminderte oxidative Phosphorylierung) daher als eine der Ursachen der Erkrankung. Interessanterweise korrelierten in den frühen Phasen der Erkrankung die klinischen Scores nicht mit der Erniedrigung der HEP-Metabolite in den Basalganglien-Voxeln, sodass eine mögliche Nutzung als diagnostische Marker diskutiert wurde (Stamelou et al., 2009). Unsere Ergebnisse konnten ebenfalls

keine signifikanten Korrelationen zwischen klinischen Scores und den HEP-Metaboliten reproduzieren (vgl. 3.4.2).

Vor dem Hintergrund dieser Betrachtungen war es überraschend, dass sich in unserer Studie keine signifikanten Unterschiede zwischen den HEP-Konzentrationen zwischen PmPSP und den gesunden Kontrollproband*innen finden ließen (vgl. Tabellen 4 und 5, Abbildungen 3 und 4). Diese Beobachtung war unabhängig von der Voxellokalisierung ohne signifikante Depletion innerhalb der Frontalhirnvoxel (Teilhypothese ii). Unsere Hypothese, dass eine verringerte ATP-Produktion durch die mitochondriale Fehlfunktion mit dem Ausmaß der generellen Atrophie korreliert, kann somit verworfen werden (vgl. Abbildung 5, 3.4.1).

Hier bieten sich mehrere Erklärungsmodelle an: Ein Erklärungsansatz könnte sein, dass der ATP-Gehalt bei den gemessenen PmPSP noch nicht verringert war, weil die Degeneration bei unseren Proband*innen noch nicht weit genug vorangeschritten war. Unsere gemessenen PmPSP hatten in der klinischen Untersuchungen einen Score von $32,3 \pm 13,7$ von 100 in der PSP-RS, was einem leichten bis mittelschweren Erkrankungsstadium entspricht (vgl. Tabelle 3). Der Einschluss schwerbetroffener PmPSP war aufgrund des Studiendesigns mit langen MRT-Messzeiten erschwert, was zu einem Selektionsbias führen könnte. Die von uns bei PmPSP gezeigte Frontalhirnatrophie kann somit noch ohne eine Depletion der HEP einhergehen, da die Mitochondrien des Gehirns einen bis zu 60%igen Aktivitätsverlust des Komplex I ohne signifikante ATP-Einbußen kompensieren können (Davey et al. 1997).

Ein weiterer Erklärungsansatz könnte eine Kompensation der ATP-Produktion über die Hochregulation vorangeschalteter Stoffwechselwege sein. Bei einer Dysfunktion in Komplex I, welches zu einer Ineffizienz der Atmungskette führt, kommt es zu einem Rückstau an NADH. Den Protonenpumpen fehlt es an Oxidationsmittel, sodass die Protonen in der Matrix verbleiben und der pH-Wert sich Richtung sauer verschiebt. Der Gradient über die Mitochondrienmembran kann nicht mehr aufrechterhalten werden und das mitochondriale Potential reicht nicht mehr aus, um die ATP-Synthase anzutreiben. Um dennoch ATP zu

generieren, müssen andere Stoffwechselwege hochreguliert werden, zum Beispiel über das Inositolphosphokinasen-System (IP6K).

Die IP6K1 beeinflusst die mitochondriale Funktion, indem es den Anteil von oxidativer Phosphorylierung zu Glykolyse reguliert (Silzer et al., 2020; Szijgyarto et al., 2011). Im Hefemodell mit IP6K1-Knockout-Hefen konnte gezeigt werden, dass die oxidative Phosphorylierung eingeschränkt war und die Hefen zur Energieproduktion auf anaerobe Gärung zurückgriffen. So verbrauchten die Mitochondrien der mutierten Hefen nur die Hälfte des Sauerstoffverbrauchs des Wildtyps (Szijgyarto et al., 2011). So wurden paradox hohe ATP-Konzentration gemessen: In Abwesenheit der aeroben Atmung greifen Zellen auf anaerobe Gärung zurück und können aus dem aufgestauten NADH-Pool das NAD⁺ regenerieren. Dies dient als positive Rückkopplung, um die Glykolyse anzutreiben. Mutierte Hefen hatten zudem weniger Mitochondrien und ein geringeres Membranpotential (Szijgyarto et al., 2011). Die geringere mitochondriale Zellmasse ist durch eine erhöhte Mitophagie in der PSP zu erklären (Angelova et al., 2018).

Der Verlust der neuroprotektiven IP6K2 führt zu einem verringerten ATP-Spiegel und einer reduzierten mitochondrialen Sauerstoffverbrauchsrate. Dies ist mit erhöhtem oxidativem Stress, einer verringerten Expression von Cytochrom c1 des Komplexes III und einer verstärkten Expression von mitochondrialen Spaltungsproteinen (Dynamamin-verwandtes Protein-1, [Drp-1]) verbunden (Nagpal et al., 2021). IP6K2 reguliert den PINK1-Weg herunter und verstärkt den mitoprotektiven Pfad durch Hochregulation von Biogenese-Regulatorproteinen (Nagpal et al., 2022). In IP6K2-Knockout-Zellen wird die verstärkte Mitophagie durch eine erhöhte Glykolyserate kompensiert (Nagpal et al., 2022). Auch die IP6K3 wurden im Zusammenhang auf die Regulation der ATP-Konzentration und die neuronale Energiehomöostase gesehen. Die IP6K3 synthetisiert das Inositolpyrophosphat IP7 und wird in Neuronen exprimiert. So haben zwei Single Nucleotid Polymorphismen Einfluss auf die *late-onset* Alzheimer Erkrankung (Crocco et al., 2016), welche als Tauopathie pathophysiologische Ähnlichkeiten zur PSP hat.

Die Hochregulation der Glykolyse über die IP6K als Kompensation der dysfunktionalen Atmungskette und vermehrten Mitophagie scheint als Modell unsere Studienergebnisse zu unterstützen und könnte trotz fortgeschrittener Atrophie den scheinbar „normalen“ ATP-Spiegel bei PmPSP erklären.

4.4 ³¹P-Phosphor-Magnetresonanz-Spektroskopie als geeignetes Bildgebungsverfahren zur Differentialdiagnostik zwischen Progressiver Supranukleärer Blickparese und Morbus Parkinson

Diese Arbeit hatte die primäre Zielsetzung, die ³¹P-MRSI als Bildgebungsmodalität zur Differenzialdiagnostik der PSP und der PD zu untersuchen. Unser Teilziel, das Auffinden von neuen diagnostischen Bildgebungsmarkern, kann als zum Teil erreicht angesehen werden. Dabei ist die Kombination aus ³¹P-MRSI und T₁-Bildgebung als komplementärer Bildgebungsmarker

Die Qualität von Biomarkern kann in fünf verschiedene Klassen eingeteilt werden (Whitwell, Höglinger, et al., 2017). Der ideale Biomarker ist dabei kostengünstig, gut verfügbar, sicher, nicht-invasiv und standardmäßig vergleichbar. Die bisher gefundenen Bildgebungs- und Biomarker erreichen dabei maximal ein Level 3 (z.B. Mittelhirn-Pons Area Ratio/MRPI, FDG-PET frontaler Hypometabolismus). Bildgebungs- und Biomarker der Level 4 und 5 sind bisher noch Gegenstand der Forschung.

Tabelle 7: Darstellung der Qualität der Biomarker/Bildgebungsmarker (modifiziert nach Whitwell, Höglinger, et al., 2017).

Level der Biomarker	Nützlichkeit bei der Diagnosefindung	Daten
1	nur in der klinischen Forschung	Unterschiede im Gruppenvergleich zwischen verschiedenen Gruppen (PD vs. PSP) als auch unter Subtypen (PSP-CBS, PSP-RS, PSP-SL)
2	Unterstützend in der klinischen Diagnosefindung	Auf individueller Ebene hohe Sensitivität und Spezifität (>80%), jedoch nicht <i>post mortem</i> gesichert
3	Unterstützend in einer <i>early-stage</i> Diagnose	Auf individueller Ebene hohe Sensitivität und Spezifität für PSP-RS noch vor definitiver klinischer Diagnose
4	Unterstützend in der physiopathologischen Diagnosestellung	Auf individueller Ebene Hinweis für PSP-Pathologie unabhängig vom Subtyp, klinische Assoziation mit Pathologie (Surrogatmarker)
5	Definitive pathologische Diagnosefindung	Eindeutiger, spezifischer Biomarker für die Pathologie

Je höher das Level der Biomarker/Bildgebungsmarker, desto höher die diagnostische Sicherheit und desto größer der Beitrag zur Diagnosefindung. PD: Morbus Parkinson, PSP: Progressive Supranukleäre Blickparese, PSP-CBS: Progressive Supranukleäre Blickparese mit Corticobasalem Syndrom, PSP-RS: Progressive Supranukleäre Blickparese mit Richardson-Syndrom, PSP-SL: Progressive Supranukleäre Blickparese mit *predominant speech/language disorder*.

Eine Studie konnte zeigen, dass PmPSP eine hohe NfL-Konzentration im Plasma aufweisen und dass Plasma Biomarker (p-tau181, A β 42/40 Ratio, NfL und saures Gliafaserprotein (GFAP)) zur Differentialdiagnostik zwischen M. Alzheimer und PSP geeignet sind (Chouliaras et al., 2022). Ein differenzialdiagnostischer Level 3 Biomarker zwischen PSP und PD ist der (3rdV/ID). Hier wird der Durchmesser des dritten Ventrikels in Relation zum inneren Schädeldurchmesser gesetzt. So erhöht ein hoher Quotient die Wahrscheinlichkeit des Vorliegens der PSP-Erkrankung ($p < 0.0001$). Der Gruppenunterschied ist auch schon in den frühen Phasen beider Erkrankungen vorhanden (Quattrone et al., 2020). Eine weitere Studie verwendeten eine Kombination aus H¹-MRS mit Massenspektroskopie zur Differentialdiagnostik zwischen PD und PSP (Pathan et al., 2021). Für elf Metabolite (u.a. Ameisensäure, Taurin, Sarkosin, Dimethylamin, Lysin und Carnitin) aus dem Panel konnten signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen nachgewiesen werden. So war die PSP mit geringeren Konzentrationen Formaldehyd, Sarkosin, Taurin, Histidin (NMR und Massenspektroskopie), Dimethylamin und Valin assoziiert während die PD mit geringeren Konzentrationen von Glukose, Lysin, Carnitin und LysoPC a C28:0 einherging. Die genannten Metabolite sind unter anderem am Pyruvat-Metabolismus, an der Regulation oxidativen Stresses als Inhibitoren der NO-Synthase und als Substrat des Citratzyklus beteiligt. Für die PD konnte über das Panel eine solide Diskriminierung mit einer AUC von 0.73 erreicht werden, während für die PSP sogar eine sehr gute AUC von 0.91 gezeigt werden konnte.

Weitere auf *machine learning* basierende Verfahren verwenden Techniken der quantitativen, automatischen Volumenmessung (*atlas-based volumetry*, ABV) und *support vector machine* (SVM) (Chougar et al., 2020; Focke et al., 2011). Die SVM ist eine Multivariantenanalyse, welche zwei Gruppen anhand bestimmter Merkmale oder verschiedener Verfahren (z.B. DTI, fMRI) unterscheidet (Chougar et al., 2020; Park et al., 2020). Mithilfe einer Testkohorte wird der Algorithmus mit den am meisten diskriminierenden Faktoren trainiert, um die beiden Gruppen möglichst genau voneinander zu unterscheiden. Neue Patient*innen können dann einer der beiden Gruppen zugeordnet werden (Huppertz et al., 2016). Die Vorteile liegen hierbei in einer objektiven, zeitsparenden Methode, die gleiche Sensitivitäten (90%) und Spezifitäten (93%) wie klinische Untersucher*innen

erreicht (Huppertz et al., 2016). Bei der Differentialdiagnose PSP vs. PD hatten Mittelhirnvolumen und Volumen des dritten Ventrikels die größte Relevanz (Huppertz et al., 2016) sowie das Volumen der grauen Substanz kombiniert mit der Homogenität im rsfMRT (Park et al., 2020).

Die ^{31}P -MRSI bietet dabei als nicht invasives, in-vivo Verfahren viele Vorteile den rein morphologischen oder metabolischen Methoden gegenüber und kann die klinische Diagnostik ergänzen. Die Kombination von morphologischen und metabolischen Daten bot in der vorliegenden Arbeit eine hohe Genauigkeit bei einfacher Anwendung (AUC= 0.91, acc 0.89). Im Gegensatz zu rein morphologischen Bildmarkern profitiert die ^{31}P -MRSI von einer geringeren Untersucherabhängigkeit. Da unsere Ergebnisse in der *early-stage* Diagnostik der PD-Erkrankung hilfreich sein können, sind die Bildgebungsmarker als Level 3 Bildgebungsmarker einzuschätzen. Im Hinblick auf die PSP können die Bildgebungsmarker mindestens auf Level 2 eingeschätzt werden.

So kann letzten Ende resümiert werden, dass unser primäres Ziel sowie Teilhypothese iii bestätigt werden können: Die ^{31}P -MRSI kann als Surrogatmarker mitochondrialer Dysfunktion zur differentialdiagnostischen Unterscheidung von zwischen der PD und der PSP dienen.

4.5 Limitationen

Im Rahmen der Studie müssen auch einige Limitationen diskutiert werden. So ist als Erstes zu nennen, dass die Konzentration der Energiemetabolite nicht mit dem Krankheitsstadium oder der Schwere der Erkrankung korrelierten. Hier sollten weitere Längsschnittstudien erfolgen, in denen die PmPD-Kohorte nach Krankheitsstadium oder Dauer (*early-stage* vs. *late-stage*) aufgeschlüsselt wird (Prasuhn et al., 2022). So könnte auch die Frage geklärt werden, ob die mitochondriale Dysfunktion eine Ursache der Pathophysiologie der PD ist (*trait marker*) oder ob vielmehr die Dysfunktion ein Resultat der Neurodegeneration im Verlauf der Erkrankung darstellt (*state marker*).

Zudem wäre eine Untersuchung nach PD-Subtypen z.B. nach Mutationstyp interessant, da das Erkrankungsspektrum eine hohe Heterogenität aufweist und die Pathomechanismen zwischen den unterschiedlichen Gruppen eventuell die gleiche Variabilität aufweisen. So konnte in früheren Studien gezeigt werden, dass PmPD mit *early-onset* der Erkrankung in Abwesenheit der *PINK1*-Mutation eine normale mitochondriale Funktion aufwies, wohingegen PmPD und *PINK1*-Mutation eine signifikante Dysfunktion aufwies (Rango et al., 2020). Unsere Studie hat keine Unterscheidung nach zugrunde liegendem Mutationstyp vorgenommen. So wäre eine nachfolgende Längsschnittsstudie nötig, um die Ergebnisse im größeren Rahmen zu reproduzieren und um frühere Krankheitsstadien mit Verläufen abbilden zu können. Die PD-Kohorte hatte außerdem eine höhere LEDD als die PSP-Kohorte, welche als potenzieller Störvariable der Ergebnisse gewertet werden kann. Weitere Studien im Medikations-Off sind somit nötig, um den Effekt des exogenen Dopamins ausschließen zu können. Des Weiteren haben wir nicht den Einfluss anderer Parkinsonmedikation (v.a. Dopaminagonisten, MAO-B-Hemmer) in unserer Studie hinreichend untersuchen können.

Eine weitere Limitation, die mit der geringen Studiengröße zusammenhängt, ist, dass wir die PmPSP nicht in die verschiedenen Subtypen aufgeschlüsselt haben und auch nicht alle Subtypen eingeschlossen wurden (PSP-PI, PSP-OM, PSP-F, PSP-PGF). Die klinisch variablen Ausprägungen der PSP und das fehlende Hintergrundwissen über gemeinsame, aber auch unterschiedliche

Pathomechanismen, macht eine weiterführende Untersuchung mit Aufschlüsselung nach Subtypen notwendig. Außerdem wäre es interessant, die Möglichkeit der ^{31}P -MRSI als Differenzialdiagnostikum der verschiedenen Subtypen zu evaluieren.

Da wir keinen *post mortem* Nachweis der Metabolitdysfunktion bei der PD oder PSP erbracht haben und die diagnostische Sicherheit erst mit der Schwere der Erkrankung zunimmt, können unsere Ergebnisse als wichtige Puzzleteile zur Diagnosesicherung gewertet werden, reichen jedoch allein nicht zur Diagnosestellung aus.

Zudem müssen die diagnostischen Limitationen der ^{31}P -MRSI betrachtet werden. So können nur die Endpunkte der mitochondrialen Dysfunktion gemessen werden und nicht gesamte Stoffwechselwege abgebildet werden. So sind mitochondrialen Fissions- und Fusionsprozesse sowie Dysregulationen in der Kalziumhomöostase nicht messbar. Die Komplexität der Pathophysiologien der Erkrankungen sind nicht vollständig abbildbar, sodass zukünftige Studien um weitere metabolische Diagnostik ergänzt werden sollte (z.B. PET-CT, Proteinspektroskopie). Außerdem ist die ^{31}P -MRSI eingeschränkt durch ihre geringe räumliche Auflösung. In unserer Studie konnten wir sowohl Spektren in Frontalhirnvoxeln als auch in den Basalganglienvoxeln messen und somit differenziertere Strukturen im Gehirn als frühere Studien abbilden, welche oft nur global messen konnten (Rango et al., 2020). Jedoch sind Messungen des Mittelhirns und des Hirnstammes oft nicht möglich, da ein *Shimming* durch die verschiedenen aufeinandertreffenden Gewebsflächen innerhalb eines Voxels zu unbrauchbaren Ergebnissen führen kann. Im klinischen Alltag bedarf es zudem eine besser verfügbare Methode, da die ^{31}P -MRSI meist nur an großen universitären Zentren verfügbar ist.

4.6 Ausblick

In der Zukunft nehmen bildgebende Verfahren eine immer größere Rolle in der Diagnostik und Therapie der PD und der PSP ein. Durch den technischen Fortschritt gibt es immer bessere ^{31}P -MRSI mit höherer räumlicher und spektraler Auflösung und stärkeren Magnetspulen (Zhu et al., 2021). Es können nicht nur statische Aufnahmen des Energiehaushaltes abgebildet werden, sondern dynamische Messungen der ATP-Synthese (Clifford et al., 2020) und auch Redoxsysteme im Gleichgewicht. Zusätzlich wird der Einsatz von Algorithmen im *machine learning* einen immer größeren Anteil an der Diagnosestellung einnehmen und so die Untersucher*innenabhängigkeit und Genauigkeit der Diagnosestellung verbessern. Die im *machine learning* gewonnenen Erkenntnisse können zur Verbesserung bestehender oder Entwicklung neuer klinischer Scores genutzt werden. So konnte ein neuropathologischer Score auf Basis eines [18F]PM-PBB3-PET-Scan zur Differenzierung zwischen PSP und AD (4R-Tauopathie und 3R+4R Tauopathie) mit einer AUC von 0.98 bzw. 1.00 entwickelt werden (Endo et al., 2022). Ein weiterer Algorithmus konnte im T_1 Bild spatiotemporale Atrophiemuster erkennen und zwischen zwei verschiedenen Verteilungsmustern (kortikal vs. subkortikal) mit Stadieneinteilung differenzieren, welche den Krankheitsprogress abschätzen konnten (Scotton et al., 2023). So kann das *machine learning* in Zukunft auch zur Minimierung von Fehldiagnosen im *early stage disease* zwischen PD und PSP beitragen.

In dieser Dissertation konnte gezeigt werden, dass die ^{31}P -MRSI zur Stratifizierung prämanifester PmPD für kommenden klinische Studien geeignet ist. Es ist von besonderer Wichtigkeit diese in frühen klinischen Stadien einzuschließen, um so den größtmöglichen Nutzen aus potenziellen *disease-modifying treatments* zu ziehen.

5 Zusammenfassung

Die Abgrenzung des idiopathischen Parkinsonsyndroms gegenüber den atypischen Parkinsonsyndromen, insbesondere der progressiven supranukleären Blickparese, stellt vor allem in der Frühphase eine diagnostische Herausforderung dar. Bisherige Verfahren zur früheren Erkennung und Differentialdiagnose der Krankheit sind invasiv, zeitaufwändig und teuer. Die ^{31}P -Phosphor-Magnetresonanz-Spektroskopie ist hingegen ein nicht-invasives *in-vivo* Bildgebungsverfahren, anhand dessen Aussagen über den mitochondrialen Energiestoffwechsel des Gehirns getroffen werden können.

Da eine mitochondriale Dysfunktion als eine der Hauptursachen vieler neurodegenerativer Erkrankungen angenommen wird, war die Zielsetzung dieser Arbeit die Evaluierung der ^{31}P -Phosphor-Magnetresonanz-Spektroskopie als Surrogatmarker mitochondrialer Dysfunktion zur differentialdiagnostischen Unterscheidung der progressiven supranukleären Blickparese, der idiopathischen Parkinsonerkrankung und gesunden Kontrollproband*innen. Die Zielsetzung der Doktorarbeit beinhaltete die Feststellung pathophysiologisch-relevanter bioenergetischer Unterschiede zwischen den Vergleichsgruppen unter Berücksichtigung der Atrophiemuster. Weiterhin wurde nach möglichen Bildgebungsmarkern in der ^{31}P -Phosphor-Magnetresonanz-Spektroskopie in Kombination mit der T_1 -Bildgebung gesucht, um Patient*innen mit progressiver supranukleärer Blickparese und Patient*innen mit idiopathischer Parkinsonerkrankung noch vor dem Auftreten morphologischer Veränderungen im Gehirn identifizieren zu können.

Insgesamt wurden 16 Patient*innen mit progressiver supranukleärer Blickparese, 30 Patient*innen mit idiopathischer Parkinsonerkrankung und 25 gesunde Kontrollproband*innen unter Berücksichtigung der klinischen Diagnostikkriterien der *Movement Disorder Society* in die Studie eingeschlossen. Wir verwendeten die ^{31}P -Phosphor-Magnetresonanz-Spektroskopie in Kombination mit struktureller T_1 -Bildgebung. Der Fokus lag hierbei auf dem Frontalhirn und den Basalganglien. Die Spektralpeaks der einzelnen Voxel wurden für α -Adenosintriphosphat, Kreatinphosphat sowie deren Quotienten ausgewertet.

Wir konnten zeigen, dass für die idiopathische Parkinsonerkrankung im Vergleich zu den anderen beiden Gruppen reduzierte Konzentrationen hochenergetischer, phosphathaltiger Metabolite nachgewiesen werden konnten und somit zur Unterscheidung zwischen Patient*innen mit progressiver supranukleärer Blickparese und Patient*innen mit idiopathischer Parkinsonerkrankung dienen können. Dabei sind die Depletionen sowohl in den Basalganglien als auch in den Frontalhirnvoxeln vorhanden und nicht nur auf pathophysiologisch relevante Areale wie z.B. die *Substantia nigra* beschränkt. Diese Ergebnisse unterstützen die These, die Parkinsonerkrankung als Systemerkrankung zu begreifen. Die verminderten Konzentrationen standen in keiner Korrelation zu Alter, Krankheitsdauer oder -schwere, sodass diese als Surrogatmarker der mitochondrialen Dysfunktion bei der Parkinsonerkrankung genutzt werden könnten. Bei Patient*innen mit progressiver, supranukleärer Blickparese konnten wir trotz deutlicher Atrophie in den T1 Bildern interessanterweise keine signifikanten Depletionen hochenergetischer, phosphathaltiger Metabolite nachweisen. Mögliche Erklärungsansätze könnten einen Selektionsbias durch im Anfangsstadium eingeschlossen Patienten oder Kompensationen über vorausgeschaltete Stoffwechselwege wie z.B. den IP6K-Weg sein.

Die Kombination von morphologischen T1-MRT-Daten und metabolischen Daten aus der ³¹Phosphor-Magnetresonanz-Spektroskopie sind ferner in der Differentialdiagnostik zwischen idiopathischer Parkinsonerkrankung und progressiver supranukleärer Blickparese als Bildgebungsmarker einsetzbar. Die zur Berechnung der Genauigkeit der ³¹Phosphor-Magnetresonanz-Spektroskopie verwendeten *Classifier* konnten unter Verwendung eines Prädiktors eine hohe Genauigkeit bei einfacher Anwendung erzielen (AUC=0.91, acc 0.89).

Insgesamt kann die ³¹Phosphor-Magnetresonanz-Spektroskopie als sicheres *in-vivo* Bildgebungsverfahren einen weiteren Einblick in die pathophysiologischen Prozesse neurodegenerativer Erkrankungen bieten. Die Ergebnisse unserer Studie können auf lange Sicht als diagnostisches oder prognostisches Instrument nützlich sein und zur Stratifizierung von Patient*innen für eine Behandlung mit krankheitsmodifizierenden Therapien dienen.

6 Literaturverzeichnis

- Abe, K., Terakawa, H., Takanashi, M., Watanabe, Y., Tanaka, H., Fujita, N., Hirabuki, N., & Yanagihara, T. (2000). Proton magnetic resonance spectroscopy of patients with parkinsonism. *Brain Research Bulletin*, *52*(6), 589–595.
[https://doi.org/10.1016/s0361-9230\(00\)00321-x](https://doi.org/10.1016/s0361-9230(00)00321-x)
- Agosta, F., Sarasso, E., & Filippi, M. (2018). Functional MRI in Atypical Parkinsonisms. *International Review of Neurobiology*, *142*, 149–173.
<https://doi.org/10.1016/bs.irn.2018.09.002>
- Albrecht, F., Bisenius, S., Neumann, J., Whitwell, J., & Schroeter, M. L. (2019). Atrophy in midbrain & cerebral/cerebellar pedunculi is characteristic for progressive supranuclear palsy—A double-validation whole-brain meta-analysis. *NeuroImage. Clinical*, *22*, 101722. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2019.101722>
- Ali, F., Martin, P. R., Botha, H., Ahlskog, J. E., Bower, J. H., Masumoto, J. Y., Maraganore, D., Hassan, A., Eggers, S., Boeve, B. F., Knopman, D. S., Drubach, D., Petersen, R. C., Dunkley, E. D., van Gerpen, J., Uitti, R., Whitwell, J. L., Dickson, D. W., & Josephs, K. A. (2019). Sensitivity and Specificity of Diagnostic Criteria for Progressive Supranuclear Palsy. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, *34*(8), 1144–1153.
<https://doi.org/10.1002/mds.27619>
- Andrade, C. S., Otaduy, M. C. G., Park, E. J., & Leite, C. C. (2014). *PHOSPHORUS-31 MR SPECTROSCOPY OF THE HUMAN BRAIN: TECHNICAL ASPECTS AND BIOMEDICAL APPLICATIONS*. *06*, 18.
- Angelova, P. R., Barilani, M., Lovejoy, C., Dossena, M., Viganò, M., Seresini, A., Piga, D., Gandhi, S., Pezzoli, G., Abramov, A. Y., & Lazzari, L. (2018). Mitochondrial dysfunction in Parkinsonian mesenchymal stem cells impairs differentiation. *Redox Biology*, *14*, 474–484. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2017.10.016>

- Aoyama, K., Matsubara, K., & Kobayashi, S. (2006). Aging and oxidative stress in progressive supranuclear palsy. *European Journal of Neurology*, *13*(1), 89–92.
<https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2006.01139.x>
- Asenbaum, S., Pirker, W., Angelberger, P., Bencsits, G., Pruckmayer, M., & Brücke, T. (1998). [123I]beta-CIT and SPECT in essential tremor and Parkinson's disease. *Journal of Neural Transmission (Vienna, Austria: 1996)*, *105*(10–12), 1213–1228.
<https://doi.org/10.1007/s007020050124>
- Ashburner, J., & Friston, K. J. (2005). Unified segmentation. *NeuroImage*, *26*(3), 839–851.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2005.02.018>
- Avants, B., Tustison, N. J., & Song, G. (2009). *Advanced normalization tools (ANTs)*. Insight J.
<ftp://ftp3.ie.freebsd.org/pub/sourceforge/a/project/ad/advants/Documentation/ants.pdf>; 2009:1-35.
- Bacchi, S., Chim, I., & Patel, S. (2018). Specificity and sensitivity of magnetic resonance imaging findings in the diagnosis of progressive supranuclear palsy. *Journal of Medical Imaging and Radiation Oncology*, *62*(1), 21–31.
<https://doi.org/10.1111/1754-9485.12613>
- Backens, M. (2010). Grundlagen der MR-Spektroskopie. *Der Radiologe*, *50*(9), 767–774.
<https://doi.org/10.1007/s00117-009-1950-8>
- Barbagallo, G., Morelli, M., Quattrone, A., Chiriaco, C., Vaccaro, M. G., Gullà, D., Rocca, F., Caracciolo, M., Novellino, F., Sarica, A., Arabia, G., Sabatini, U., & Quattrone, A. (2019). In vivo evidence for decreased scyllo-inositol levels in the supplementary motor area of patients with Progressive Supranuclear Palsy: A proton MR spectroscopy study. *Parkinsonism & Related Disorders*, *62*, 185–191.
<https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2018.12.008>
- Barber, T. R., Klein, J. C., Mackay, C. E., & Hu, M. T. M. (2017). Neuroimaging in pre-motor Parkinson's disease. *NeuroImage. Clinical*, *15*, 215–227.

<https://doi.org/10.1016/j.nicl.2017.04.011>

Berg, D., Postuma, R. B., Adler, C. H., Bloem, B. R., Chan, P., Dubois, B., Gasser, T., Goetz, C. G., Halliday, G., Joseph, L., Lang, A. E., Liepelt-Scarfone, I., Litvan, I., Marek, K., Obeso, J., Oertel, W., Olanow, C. W., Poewe, W., Stern, M., & Deuschl, G. (2015). MDS research criteria for prodromal Parkinson's disease. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, 30(12), 1600–1611. <https://doi.org/10.1002/mds.26431>

Berg, D., Postuma, R. B., Bloem, B., Chan, P., Dubois, B., Gasser, T., Goetz, C. G., Halliday, G. M., Hardy, J., Lang, A. E., Litvan, I., Marek, K., Obeso, J., Oertel, W., Olanow, C. W., Poewe, W., Stern, M., & Deuschl, G. (2014). Time to Redefine PD? Introductory Statement of the MDS Task Force on the Definition of Parkinson's Disease. *Movement Disorders*, 29(4), 454–462. <https://doi.org/10.1002/mds.25844>

Bloch, F. (1946). Nuclear Induction. *Physical Review*, 70(7–8), 460–474. <https://doi.org/10.1103/PhysRev.70.460>

Bloem, B. R., Okun, M. S., & Klein, C. (2021). Parkinson's disease. *Lancet (London, England)*, 397(10291), 2284–2303. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00218-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00218-X)

Bogner, W., Otazo, R., & Henning, A. (2020). Accelerated MR spectroscopic imaging—a review of current and emerging techniques. *NMR in Biomedicine*, e4314. <https://doi.org/10.1002/nbm.4314>

Bolam, J. P., & Pissadaki, E. K. (2012). Living on the edge with too many mouths to feed: Why dopamine neurons die. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, 27(12), 1478–1483. <https://doi.org/10.1002/mds.25135>

Borsche, M., Pereira, S. L., Klein, C., & Grünewald, A. (2021). Mitochondria and Parkinson's Disease: Clinical, Molecular, and Translational Aspects. *Journal of*

- Parkinson's Disease*, 11(1), 45–60. <https://doi.org/10.3233/JPD-201981>
- Braak, H., Del Tredici, K., Rüb, U., de Vos, R. A. I., Jansen Steur, E. N. H., & Braak, E. (2003). Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiology of Aging*, 24(2), 197–211. [https://doi.org/10.1016/s0197-4580\(02\)00065-9](https://doi.org/10.1016/s0197-4580(02)00065-9)
- Bruch, J., Xu, H., Andrade, A. D., & Höglinger, G. (2014). Mitochondrial Complex 1 Inhibition Increases 4-Repeat Isoform Tau by SRSF2 Upregulation. *PLOS ONE*, 9(11), e113070. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0113070>
- Burciu, R. G., Ofori, E., Shukla, P., Planetta, P. J., Snyder, A. F., Li, H., Hass, C. J., Okun, M. S., McFarland, N. R., & Vaillancourt, D. E. (2015). Distinct patterns of brain activity in progressive supranuclear palsy and Parkinson's disease. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, 30(9), 1248–1258. <https://doi.org/doi.org/10.1002/mds.26294>
- Burke, R. E., & O'Malley, K. (2013). Axon degeneration in Parkinson's disease. *Experimental Neurology*, 246, 72–83. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2012.01.011>
- Burke, S., & Trudeau, L.-E. (2022). Axonal Domain Structure as a Putative Identifier of Neuron-Specific Vulnerability to Oxidative Stress in Cultured Neurons. *eNeuro*, 9(5), ENEURO.0139-22.2022. <https://doi.org/10.1523/ENEURO.0139-22.2022>
- Burns, R. S., LeWitt, P. A., Ebert, M. H., Pakkenberg, H., & Kopin, I. J. (1985). The clinical syndrome of striatal dopamine deficiency. Parkinsonism induced by 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP). *The New England Journal of Medicine*, 312(22), 1418–1421. <https://doi.org/10.1056/NEJM198505303122203>
- Caudle, W. M., Richardson, J. R., Wang, M. Z., Taylor, T. N., Guillot, T. S., McCormack, A. L., Colebrooke, R. E., Di Monte, D. A., Emson, P. C., & Miller, G. W. (2007). Reduced vesicular storage of dopamine causes progressive nigrostriatal neurodegeneration. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the*

Society for Neuroscience, 27(30), 8138–8148.

<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0319-07.2007>

Charcot, J. M. (Jean M., Blin, E., Charcot, J., & Colin, H. (1887). *Leçons du mardi à la Salpêtrière [de]Professeur Charcot*. Paris, Bureaux du Progrès Mdical.

<http://archive.org/details/leonsdumardi01char>

Chougar, L., Faouzi, J., Pyatigorskaya, N., Yahia-Cherif, L., Gaurav, R., Biondetti, E., Villotte, M., Valabrègue, R., Corvol, J.-C., Brice, A., Mariani, L.-L., Cormier, F., Vidailhet, M., Dupont, G., Piot, I., Grabli, D., Payan, C., Colliot, O., Degos, B., & Lehéricy, S. (2020). Automated Categorization of Parkinsonian Syndromes Using Magnetic Resonance Imaging in a Clinical Setting. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*. <https://doi.org/10.1002/mds.28348>

Chouliaras, L., Thomas, A., Malpetti, M., Donaghy, P., Kane, J., Mak, E., Savulich, G., Prats-Sedano, M. A., Heslegrave, A. J., Zetterberg, H., Su, L., Rowe, J. B., & O'Brien, J. T. (2022). Differential levels of plasma biomarkers of neurodegeneration in Lewy body dementia, Alzheimer's disease, frontotemporal dementia and progressive supranuclear palsy. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, jnnp-2021-327788. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2021-327788>

Clifford, B., Gu, Y., Liu, Y., Kim, K., Huang, S., Li, Y., Lam, F., Liang, Z.-P., & Yu, X. (2020). High-Resolution Dynamic ³¹P-MR Spectroscopic Imaging for Mapping Mitochondrial Function. *IEEE Transactions on Bio-Medical Engineering*, 67(10), 2745–2753. <https://doi.org/10.1109/TBME.2020.2969892>

Coughlin, D. G., & Litvan, I. (2020). Progressive supranuclear palsy: Advances in diagnosis and management. *Parkinsonism & Related Disorders*, 73, 105–116. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2020.04.014>

Coupé, P., Manjón, J. V., Fonov, V., Pruessner, J., Robles, M., & Collins, D. L. (2011). Patch-based segmentation using expert priors: Application to hippocampus and

- ventricle segmentation. *NeuroImage*, 54(2), 940–954.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.09.018>
- Crocco, P., Saiardi, A., Wilson, M. S., Maletta, R., Bruni, A. C., Passarino, G., & Rose, G. (2016). Contribution of polymorphic variation of inositol hexakisphosphate kinase 3 (IP6K3) gene promoter to the susceptibility to late onset Alzheimer's disease. *Biochimica Et Biophysica Acta*, 1862(9), 1766–1773.
<https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2016.06.014>
- Daniele, A., Moro, E., & Bentivoglio, A. R. (1999). Zolpidem in progressive supranuclear palsy. *The New England Journal of Medicine*, 341(7), 543–544.
<https://doi.org/10.1056/NEJM199908123410721>
- Davie, C. A., Barker, G. J., Machado, C., Miller, D. H., & Lees, A. J. (1997). Proton magnetic resonance spectroscopy in Steele-Richardson-Olszewski syndrome. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, 12(5), 767–771. <https://doi.org/10.1002/mds.870120525>
- Dayan, E., & Browner, N. (2017). Alterations in striato-thalamo-pallidal intrinsic functional connectivity as a prodrome of Parkinson's disease. *NeuroImage. Clinical*, 16, 313–318. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2017.08.003>
- de Aquino, C. H. (2021). Methodological Issues in Randomized Clinical Trials for Prodromal Alzheimer's and Parkinson's Disease. *Frontiers in Neurology*, 12, 694329. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.694329>
- Dossi, G., Squarcina, L., & Rango, M. (2019). In Vivo Mitochondrial Function in Idiopathic and Genetic Parkinson's Disease. *Metabolites*, 10(1).
<https://doi.org/10.3390/metabo10010019>
- Endo, H., Tagai, K., Ono, M., Ikoma, Y., Oyama, A., Matsuoka, K., Kokubo, N., Hirata, K., Sano, Y., Oya, M., Matsumoto, H., Kurose, S., Seki, C., Shimizu, H., Kakita, A., Takahata, K., Shinotoh, H., Shimada, H., Tokuda, T., ... Higuchi, M. (2022). A Machine Learning-Based Approach to Discrimination of Tauopathies Using [18

- FJPM-PBB3 PET Images. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, 37(11), 2236–2246. <https://doi.org/10.1002/mds.29173>
- Eraslan, C., Acarer, A., Guneyli, S., Akyuz, E., Aydin, E., Colakoglu, Z., Kitis, O., & Calli, M. C. (2019). MRI evaluation of progressive supranuclear palsy: Differentiation from Parkinson's disease and multiple system atrophy. *Neurological Research*, 41(2), 110–117. <https://doi.org/10.1080/01616412.2018.1541115>
- Eskildsen, S. F., Coupé, P., Fonov, V., Manjón, J. V., Leung, K. K., Guizard, N., Wassef, S. N., Østergaard, L. R., Collins, D. L., & Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. (2012). BEaST: Brain extraction based on nonlocal segmentation technique. *NeuroImage*, 59(3), 2362–2373. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.09.012>
- Federico, F., Simone, I. L., Lucivero, V., De Mari, M., Giannini, P., Iliceto, G., Mezzapesa, D. M., & Lamberti, P. (1997). Proton magnetic resonance spectroscopy in Parkinson's disease and progressive supranuclear palsy. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 62(3), 239–242. <https://doi.org/10.1136/jnnp.62.3.239>
- Fischl, B., Salat, D. H., Busa, E., Albert, M., Dieterich, M., Haselgrove, C., van der Kouwe, A., Killiany, R., Kennedy, D., Klaveness, S., Montillo, A., Makris, N., Rosen, B., & Dale, A. M. (2002). Whole brain segmentation: Automated labeling of neuroanatomical structures in the human brain. *Neuron*, 33(3), 341–355. [https://doi.org/10.1016/s0896-6273\(02\)00569-x](https://doi.org/10.1016/s0896-6273(02)00569-x)
- Flønes, I. H., Fernandez-Vizarra, E., Lykouri, M., Brakedal, B., Skeie, G. O., Miletic, H., Lilleng, P. K., Alves, G., Tysnes, O.-B., Haugarvoll, K., Dölle, C., Zeviani, M., & Tzoulis, C. (2018). Neuronal complex I deficiency occurs throughout the Parkinson's disease brain, but is not associated with neurodegeneration or mitochondrial DNA damage. *Acta Neuropathologica*, 135(3), 409–425. <https://doi.org/10.1007/s00401-017-1794-7>

- Focke, N. K., Helms, G., Scheewe, S., Pantel, P. M., Bachmann, C. G., Dechent, P., Ebentheuer, J., Mohr, A., Paulus, W., & Trenkwalder, C. (2011). Individual voxel-based subtype prediction can differentiate progressive supranuclear palsy from idiopathic Parkinson syndrome and healthy controls. *Human Brain Mapping*, 32(11), 1905–1915. <https://doi.org/10.1002/hbm.21161>
- Gatt, A. P., Duncan, O. F., Attems, J., Francis, P. T., Ballard, C. G., & Bateman, J. M. (2016). Dementia in Parkinson's disease is associated with enhanced mitochondrial complex I deficiency. *Movement Disorders*, 31(3), 352–359. <https://doi.org/10.1002/mds.26513>
- GBD 2016 Neurology Collaborators. (2019). Global, regional, and national burden of neurological disorders, 1990-2016: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet. Neurology*, 18(5), 459–480. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30499-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30499-X)
- Giagkou, N., Höglinger, G. U., & Stamelou, M. (2019). Progressive supranuclear palsy. *International Review of Neurobiology*, 149, 49–86. <https://doi.org/10.1016/bs.irn.2019.10.013>
- Goetz, C. G., Tilley, B. C., Shaftman, S. R., Stebbins, G. T., Fahn, S., Martinez-Martin, P., Poewe, W., Sampaio, C., Stern, M. B., Dodel, R., Dubois, B., Holloway, R., Jankovic, J., Kulisevsky, J., Lang, A. E., Lees, A., Leurgans, S., LeWitt, P. A., Nyenhuis, D., ... LaPelle, N. (2008). Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): Scale presentation and clinimetric testing results. *Movement Disorders*, 23(15), 2129–2170. <https://doi.org/10.1002/mds.22340>
- Golbe, L. I. (2014). Progressive supranuclear palsy. *Seminars in Neurology*, 34(2), 151–159. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1381736>
- Golbe, L. I., & Ohman-Strickland, P. A. (2007). A clinical rating scale for progressive supranuclear palsy. *Brain: A Journal of Neurology*, 130(Pt 6), 1552–1565.

<https://doi.org/10.1093/brain/awm032>

Graves, S. M., Xie, Z., Stout, K. A., Zampese, E., Burbulla, L. F., Shih, J. C., Kondapalli, J., Patriarchi, T., Tian, L., Brichta, L., Greengard, P., Krainc, D., Schumacker, P. T., & Surmeier, D. J. (2020). Dopamine metabolism by a monoamine oxidase mitochondrial shuttle activates the electron transport chain. *Nature Neuroscience*, *23*(1), 15–20. <https://doi.org/10.1038/s41593-019-0556-3>

Grötsch, M.-T., Respondek, G., Colosimo, C., Compta, Y., Corvol, J. C., Ferreira, J., Huber, M. K., Klietz, M., Krey, L. F. M., Levin, J., Jecmenica-Lukic, M., Macías-García, D., Meissner, W. G., Mir, P., Morris, H., Nilsson, C., Rowe, J. B., Seppi, K., Stamelou, M., ... Describe PSP Study Group, the ProPSP Study Group, and the Movement Disorder Society-Endorsed PSP Study Group. (2021). A Modified Progressive Supranuclear Palsy Rating Scale. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, *36*(5), 1203–1215. <https://doi.org/10.1002/mds.28470>

Grünewald, A., Rygiel, K. A., Hepplewhite, P. D., Morris, C. M., Picard, M., & Turnbull, D. M. (2016). Mitochondrial DNA Depletion in Respiratory Chain–Deficient Parkinson Disease Neurons. *Annals of Neurology*, *79*(3), 366–378. <https://doi.org/10.1002/ana.24571>

Guevara, C. A., Blain, C. R., Stahl, D., Lythgoe, D. J., Leigh, P. N., & Barker, G. J. (2010). Quantitative magnetic resonance spectroscopic imaging in Parkinson's disease, progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy. *European Journal of Neurology*, *17*(9), 1193–1202. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2010.03010.x>

Hattingen, E., Magerkurth, J., Pilatus, U., Mozer, A., Seifried, C., Steinmetz, H., Zanella, F., & Hilker, R. (2009a). Phosphorus and proton magnetic resonance spectroscopy demonstrates mitochondrial dysfunction in early and advanced Parkinson's disease. *Brain: A Journal of Neurology*, *132*(Pt 12), 3285–3297. <https://doi.org/10.1093/brain/awp293>

- Hattingen, E., Magerkurth, J., Pilatus, U., Mozer, A., Seifried, C., Steinmetz, H., Zanella, F., & Hilker, R. (2009b). Phosphorus and proton magnetic resonance spectroscopy demonstrates mitochondrial dysfunction in early and advanced Parkinson's disease. *Brain: A Journal of Neurology*, *132*(Pt 12), 3285–3297.
<https://doi.org/10.1093/brain/awp293>
- Heinzel, S., Berg, D., Gasser, T., Chen, H., Yao, C., Postuma, R. B., & MDS Task Force on the Definition of Parkinson's Disease. (2019). Update of the MDS research criteria for prodromal Parkinson's disease. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, *34*(10), 1464–1470.
<https://doi.org/10.1002/mds.27802>
- Hoehn, M. M., & Yahr, M. D. (1967). Parkinsonism: Onset, progression and mortality. *Neurology*, *17*(5), 427–442. <https://doi.org/10.1212/wnl.17.5.427>
- Höglinger, G. U., Respondek, G., Stamelou, M., Kurz, C., Josephs, K. A., Lang, A. E., Mollenhauer, B., Müller, U., Nilsson, C., Whitwell, J. L., Arzberger, T., Englund, E., Gelpi, E., Giese, A., Irwin, D. J., Meissner, W. G., Pantelyat, A., Rajput, A., Swieten, J. C. van, ... Litvan, I. (2017). Clinical diagnosis of progressive supranuclear palsy: The movement disorder society criteria. *Movement Disorders*, *32*(6), 853–864. <https://doi.org/10.1002/mds.26987>
- Hsieh, C.-H., Shaltouki, A., Gonzalez, A. E., Bettencourt da Cruz, A., Burbulla, L. F., St Lawrence, E., Schüle, B., Krainc, D., Palmer, T. D., & Wang, X. (2016). Functional Impairment in Miro Degradation and Mitophagy Is a Shared Feature in Familial and Sporadic Parkinson's Disease. *Cell Stem Cell*, *19*(6), 709–724.
<https://doi.org/10.1016/j.stem.2016.08.002>
- Hugg, J. W., Matson, G. B., Twieg, D. B., Maudsley, A. A., Sappey-Marini, D., & Weiner, M. W. (1992). Phosphorus-31 MR spectroscopic imaging (MRSI) of normal and pathological human brains. *Magnetic Resonance Imaging*, *10*(2), 227–243.
[https://doi.org/10.1016/0730-725x\(92\)90483-g](https://doi.org/10.1016/0730-725x(92)90483-g)

- Huppertz, H.-J., Möller, L., Südmeyer, M., Hilker, R., Hattingen, E., Egger, K., Amtage, F., Respondek, G., Stamelou, M., Schnitzler, A., Pinkhardt, E. H., Oertel, W. H., Knake, S., Kassubek, J., & Höglinger, G. U. (2016). Differentiation of neurodegenerative parkinsonian syndromes by volumetric magnetic resonance imaging analysis and support vector machine classification. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, *31*(10), 1506–1517.
<https://doi.org/sa>
- Im, J.-H., Chung, S. J., Kim, J.-S., & Lee, M. C. (2006). Differential patterns of dopamine transporter loss in the basal ganglia of progressive supranuclear palsy and Parkinson's disease: Analysis with [¹²³I]IPT single photon emission computed tomography. *Journal of the Neurological Sciences*, *244*(1), 103–109.
<https://doi.org/10.1016/j.jns.2006.01.006>
- Janetzky, B., Hauck, S., Youdim, M. B. H., Riederer, P., Jellinger, K., Pantucek, F., Zochling, R., Boissl, K. W., & Reichmann, H. (1994). Unaltered aconitase activity, but decreased complex I activity in substantia nigra pars compacta of patients with Parkinson's disease. *Neuroscience Letters*, *169*(1), 126–128.
[https://doi.org/10.1016/0304-3940\(94\)90372-7](https://doi.org/10.1016/0304-3940(94)90372-7)
- Jenkinson, M. (2008). *FSL - Fs/Wiki*. FMRIB Software Library. (FSL).
<https://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki>
- Jung, W. I., Staubert, A., Widmaier, S., Hoess, T., Bunse, M., Van Erckelens, F., Dietze, G., & Lutz, O. (1997). Phosphorus J-coupling constants of ATP in human brain. *Magnetic Resonance in Medicine*, *37*(5), 802–804.
<https://doi.org/10.1002/mrm.1910370525>
- Keeney, P. M. (2006). Parkinson's Disease Brain Mitochondrial Complex I Has Oxidatively Damaged Subunits and Is Functionally Impaired and Misassembled. *Journal of Neuroscience*, *26*(19), 5256–5264. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0984-06.2006>

- Kim, S., Suh, C. H., Shim, W. H., & Kim, S. J. (2021). Diagnostic Performance of the Magnetic Resonance Parkinsonism Index in Differentiating Progressive Supranuclear Palsy from Parkinson's Disease: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Diagnostics (Basel, Switzerland)*, *12*(1), 12. <https://doi.org/10.3390/diagnostics12010012>
- King, A. E., Mintz, J., & Royall, D. R. (2011). Meta-analysis of 123I-MIBG cardiac scintigraphy for the diagnosis of Lewy body-related disorders. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, *26*(7), 1218–1224. <https://doi.org/10.1002/mds.23659>
- Knudsen, K., Fedorova, T. D., Hansen, A. K., Sommerauer, M., Otto, M., Svendsen, K. B., Nahimi, A., Stokholm, M. G., Pavese, N., Beier, C. P., Brooks, D. J., & Borghammer, P. (2018). In-vivo staging of pathology in REM sleep behaviour disorder: A multimodality imaging case-control study. *The Lancet. Neurology*, *17*(7), 618–628. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30162-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30162-5)
- Kovacs, G. G. (2015). Invited review: Neuropathology of tauopathies: principles and practice: Neuropathology of tauopathies. *Neuropathology and Applied Neurobiology*, *41*(1), 3–23. <https://doi.org/10.1111/nan.12208>
- Langston, J. W., Ballard, P., Tetrud, J. W., & Irwin, I. (1983). Chronic Parkinsonism in humans due to a product of meperidine-analog synthesis. *Science (New York, N.Y.)*, *219*(4587), 979–980. <https://doi.org/10.1126/science.6823561>
- Langston, J. W., Irwin, I., Langston, E. B., & Forno, L. S. (1984). 1-Methyl-4-phenylpyridinium ion (MPP⁺): Identification of a metabolite of MPTP, a toxin selective to the substantia nigra. *Neuroscience Letters*, *48*(1), 87–92. [https://doi.org/10.1016/0304-3940\(84\)90293-3](https://doi.org/10.1016/0304-3940(84)90293-3)
- Litvan, I., Agid, Y., Calne, D., Campbell, G., Dubois, B., Duvoisin, R. C., Goetz, C. G., Golbe, L. I., Grafman, J., Growdon, J. H., Hallett, M., Jankovic, J., Quinn, N. P., Tolosa, E., & Zee, D. S. (1996). Clinical research criteria for the diagnosis of

- progressive supranuclear palsy (Steele-Richardson-Olszewski syndrome): Report of the NINDS-SPSP international workshop. *Neurology*, 47(1), 1–9.
<https://doi.org/10.1212/wnl.47.1.1>
- Litvan, I., Hauw, J. J., Bartko, J. J., Lantos, P. L., Daniel, S. E., Horoupian, D. S., McKee, A., Dickson, D., Baner, C., Tabaton, M., Jellinger, K., & Anderson, D. W. (1996). Validity and reliability of the preliminary NINDS neuropathologic criteria for progressive supranuclear palsy and related disorders. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, 55(1), 97–105. <https://doi.org/10.1097/00005072-199601000-00010>
- Liu, Y., Gu, Y., & Yu, X. (2017). Assessing tissue metabolism by phosphorous-31 magnetic resonance spectroscopy and imaging: A methodology review. *Quantitative Imaging in Medicine and Surgery*, 7(6), 707–726.
<https://doi.org/10.21037/qims.2017.11.03>
- Lötjönen, J. M., Wolz, R., Koikkalainen, J. R., Thurfjell, L., Waldemar, G., Soininen, H., Rueckert, D., & Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. (2010). Fast and robust multi-atlas segmentation of brain magnetic resonance images. *NeuroImage*, 49(3), 2352–2365. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.10.026>
- Mangesius, S., Hussl, A., Krismer, F., Mahlknecht, P., Reiter, E., Tagwercher, S., Djamshidian, A., Schocke, M., Esterhammer, R., Wenning, G., Mueller, C., Gizewski, E., Poewe, W., & Seppi, K. (2017). MR planimetry in neurodegenerative parkinsonism yields high diagnostic accuracy for PSP. *Parkinsonism & Related Disorders*, 46. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2017.10.020>
- Manjón, J. V., Eskildsen, S. F., Coupé, P., Romero, J. E., Collins, D. L., & Robles, M. (2014). Nonlocal intracranial cavity extraction. *International Journal of Biomedical Imaging*, 2014, 820205. <https://doi.org/10.1155/2014/820205>
- Manjón, J. V., & Coupé, P. (2016). Volbrain: An online MRI brain volumetry system. *Frontiers in Neuroinformatics*, 10(JUL). <https://doi.org/10.3389/fninf.2016.00030>

- Manjón, J. V., Coupé, P., Martí-Bonmatí, L., Collins, D. L., & Robles, M. (2010). Adaptive non-local means denoising of MR images with spatially varying noise levels. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, *31*(1), 192–203. <https://doi.org/10.1002/jmri.22003>
- Manjón, J. V., Tohka, J., García-Martí, G., Carbonell-Caballero, J., Lull, J. J., Martí-Bonmatí, L., & Robles, M. (2008). Robust MRI brain tissue parameter estimation by multistage outlier rejection. *Magnetic Resonance in Medicine*, *59*(4), 866–873. <https://doi.org/10.1002/mrm.21521>
- Massey, L. A., Jäger, H. R., Paviour, D. C., O’Sullivan, S. S., Ling, H., Williams, D. R., Kallis, C., Holton, J., Revesz, T., Burn, D. J., Yousry, T., Lees, A. J., Fox, N. C., & Micallef, C. (2013). The midbrain to pons ratio: A simple and specific MRI sign of progressive supranuclear palsy. *Neurology*, *80*(20), 1856–1861. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e318292a2d2>
- Matesan, M., Gaddikeri, S., Longfellow, K., Miyaoka, R., Elojeimy, S., Elman, S., Hu, S.-C., Minoshima, S., & Lewis, D. (2018). I-123 DaTscan SPECT Brain Imaging in Parkinsonian Syndromes: Utility of the Putamen-to-Caudate Ratio. *Journal of Neuroimaging: Official Journal of the American Society of Neuroimaging*, *28*(6), 629–634. <https://doi.org/10.1111/jon.12530>
- Meijer, F. J. A., van Rumund, A., Tuladhar, A. M., Aerts, M. B., Titulaer, I., Esselink, R. A. J., Bloem, B. R., Verbeek, M. M., & Goraj, B. (2015). Conventional 3T brain MRI and diffusion tensor imaging in the diagnostic workup of early stage parkinsonism. *Neuroradiology*, *57*(7), 655–669. <https://doi.org/10.1007/s00234-015-1515-7>
- Mischley, L. K., Conley, K. E., Shankland, E. G., Kavanagh, T. J., Rosenfeld, M. E., Duda, J. E., White, C. C., Wilbur, T. K., De La Torre, P. U., & Padowski, J. M. (2016). Central nervous system uptake of intranasal glutathione in Parkinson’s disease. *NPJ Parkinson’s Disease*, *2*, 16002. <https://doi.org/10.1038/npjparkd.2016.2>

- Mizuno, Y., Ohta, S., Tanaka, M., Takamiya, S., Suzuki, K., Sato, T., Oya, H., Ozawa, T., & Kagawa, Y. (1989). Deficiencies in Complex I subunits of the respiratory chain in Parkinson's disease. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, *163*(3), 1450–1455. [https://doi.org/10.1016/0006-291X\(89\)91141-8](https://doi.org/10.1016/0006-291X(89)91141-8)
- Mlynárik, V. (2017). Introduction to nuclear magnetic resonance. *Analytical Biochemistry*, *529*, 4–9. <https://doi.org/10.1016/j.ab.2016.05.006>
- Moretti, D. V. (2019). Available and future treatments for atypical parkinsonism. A systematic review. *CNS Neuroscience & Therapeutics*, *25*(2), 159–174. <https://doi.org/10.1111/cns.13068>
- Mugler, J. P., & Brookeman, J. R. (1991). Rapid three-dimensional T1-weighted MR imaging with the MP-RAGE sequence. *Journal of Magnetic Resonance Imaging: JMRI*, *1*(5), 561–567. <https://doi.org/10.1002/jmri.1880010509>
- Murphy, M. P. (2009). How mitochondria produce reactive oxygen species. *The Biochemical Journal*, *417*(1), 1–13. <https://doi.org/10.1042/BJ20081386>
- Nagpal, L., Kornberg, M. D., Albacarys, L. K., & Snyder, S. H. (2021). Inositol hexakisphosphate kinase-2 determines cellular energy dynamics by regulating creatine kinase-B. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *118*(6), e2020695118. <https://doi.org/10.1073/pnas.2020695118>
- Nagpal, L., Kornberg, M. D., & Snyder, S. H. (2022). Inositol hexakisphosphate kinase-2 non-catalytically regulates mitophagy by attenuating PINK1 signaling. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *119*(14), e2121946119. <https://doi.org/10.1073/pnas.2121946119>
- Navarro, A., Boveris, A., Báñez, M. J., Sánchez-Pino, M. J., Gómez, C., Muntané, G., & Ferrer, I. (2009). Human brain cortex: Mitochondrial oxidative damage and adaptive response in Parkinson disease and in dementia with Lewy bodies. *Free*

Radical Biology and Medicine, 46(12), 1574–1580.

<https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2009.03.007>

Nicoletti, V., Palermo, G., Del Prete, E., Mancuso, M., & Ceravolo, R. (2021).

Understanding the Multiple Role of Mitochondria in Parkinson's Disease and Related Disorders: Lesson From Genetics and Protein-Interaction Network.

Frontiers in Cell and Developmental Biology, 9, 636506.

<https://doi.org/10.3389/fcell.2021.636506>

Oba, H., Yagishita, A., Terada, H., Barkovich, A. J., Kutomi, K., Yamauchi, T., Furui, S.,

Shimizu, T., Uchigata, M., Matsumura, K., Sonoo, M., Sakai, M., Takada, K.,

Harasawa, A., Takeshita, K., Kohtake, H., Tanaka, H., & Suzuki, S. (2005). New

and reliable MRI diagnosis for progressive supranuclear palsy. *Neurology*, 64(12),

2050–2055. <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000165960.04422.D0>

O'Hara, D. M., Kalia, S. K., & Kalia, L. V. (2018). Emerging disease-modifying strategies

targeting α -synuclein for the treatment of Parkinson's disease. *British Journal of*

Pharmacology, 175(15), 3080–3089. <https://doi.org/10.1111/bph.14345>

Park, C.-H., Lee, P. H., Lee, S.-K., Chung, S. J., & Shin, N.-Y. (2020). The diagnostic

potential of multimodal neuroimaging measures in Parkinson's disease and

atypical parkinsonism. *Brain and Behavior*, 10(11), e01808.

<https://doi.org/10.1002/brb3.1808>

Pathan, M., Wu, J., Lakso, H.-Å., Forsgren, L., & Öhman, A. (2021). Plasma Metabolite

Markers of Parkinson's Disease and Atypical Parkinsonism. *Metabolites*, 11(12),

860. <https://doi.org/10.3390/metabo11120860>

Picillo, M., Tepedino, M. F., Abate, F., Erro, R., Ponticorvo, S., Tartaglione, S., Volpe, G.,

Frosini, D., Cecchi, P., Cosottini, M., Ceravolo, R., Esposito, F., Pellecchia, M. T.,

Barone, P., & Manara, R. (2020). Midbrain MRI assessments in progressive

supranuclear palsy subtypes. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*,

91(1), 98–103. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2019-321354>

- Pickrell, A. M., & Youle, R. J. (2015). The roles of PINK1, parkin, and mitochondrial fidelity in Parkinson's disease. *Neuron*, *85*(2), 257–273.
<https://doi.org/10.1016/j.neuron.2014.12.007>
- Planetta, P., Ofori, E., Pasternak, O., Burciu, R., Shukla, P., DeSimone, J., Okun, M., McFarland, N., & Vaillancourt, D. (2015). Free-water imaging in Parkinson's disease and atypical parkinsonism. *Brain : a journal of neurology*, *139*.
<https://doi.org/10.1093/brain/awv361>
- Plotkin, M., Amthauer, H., Klaffke, S., Kühn, A., Lüdemann, L., Arnold, G., Wernecke, K.-D., Kupsch, A., Felix, R., & Venz, S. (2005). Combined 123I-FP-CIT and 123I-IBZM SPECT for the diagnosis of parkinsonian syndromes: Study on 72 patients. *Journal of Neural Transmission (Vienna, Austria: 1996)*, *112*(5), 677–692.
<https://doi.org/10.1007/s00702-004-0208-x>
- Poewe, W., Mahlknecht, P., & Krismer, F. (2015). Therapeutic advances in multiple system atrophy and progressive supranuclear palsy. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, *30*(11), 1528–1538.
<https://doi.org/10.1002/mds.26334>
- Poewe, W., Seppi, K., Tanner, C. M., Halliday, G. M., Brundin, P., Volkman, J., Schrag, A.-E., & Lang, A. E. (2017). Parkinson disease. *Nature Reviews Disease Primers*, *3*(1), Article 1. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.13>
- Postuma, R. B., Berg, D., Stern, M., Poewe, W., Olanow, C. W., Oertel, W., Obeso, J., Marek, K., Litvan, I., Lang, A. E., Halliday, G., Goetz, C. G., Gasser, T., Dubois, B., Chan, P., Bloem, B. R., Adler, C. H., & Deuschl, G. (2015). MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, *30*(12), 1591–1601.
<https://doi.org/10.1002/mds.26424>
- Prasuhn, J., & Brüggemann, N. (2021). Gene Therapeutic Approaches for the Treatment of Mitochondrial Dysfunction in Parkinson's Disease. *Genes*, *12*(11), 1840.

<https://doi.org/10.3390/genes12111840>

- Prasuhn, J., Davis, R. L., & Kumar, K. R. (2020). Targeting Mitochondrial Impairment in Parkinson's Disease: Challenges and Opportunities. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 8, 615461. <https://doi.org/10.3389/fcell.2020.615461>
- Prasuhn, J., Göttlich, M., Ebeling, B., Kourou, S., Gerkan, F., Bodemann, C., Großer, S. S., Reuther, K., Hanssen, H., & Brüggemann, N. (2022). Assessment of Bioenergetic Deficits in Patients With Parkinson Disease and Progressive Supranuclear Palsy Using 31P-MRSI. *Neurology*. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000201288>
- Prost, R. W. (2008). Magnetic resonance spectroscopy. *Medical Physics*, 35(10), 4530–4544. <https://doi.org/10.1118/1.2975225>
- Purcell, E. M., Torrey, H. C., & Pound, R. V. (1946). Resonance Absorption by Nuclear Magnetic Moments in a Solid. *Physical Review*, 69(1–2), 37–38. <https://doi.org/10.1103/PhysRev.69.37>
- Purvis, L. A. B., Clarke, W. T., Biasioli, L., Valkovič, L., Robson, M. D., & Rodgers, C. T. (2017). OXSA: An open-source magnetic resonance spectroscopy analysis toolbox in MATLAB. *PloS One*, 12(9), e0185356. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0185356>
- Pyatigorskaya, N., Yahia-Cherif, L., Gaurav, R., Ewencyk, C., Gallea, C., Valabregue, R., Gargouri, F., Magnin, B., Degos, B., Roze, E., Bardinnet, E., Poupon, C., Arnulf, I., Vidailhet, M., & Lehericy, S. (2020). Multimodal Magnetic Resonance Imaging Quantification of Brain Changes in Progressive Supranuclear Palsy. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, 35(1), 161–170. <https://doi.org/10.1002/mds.27877>
- Rajrut, A. H., Uitti, R. J., Fenton, M., & George, D. (1997). Amantadine effectiveness in multiple system atrophy and progressive supranuclear palsy. *Parkinsonism & Related Disorders*, 3(4). [https://doi.org/10.1016/s1353-8020\(97\)00022-9](https://doi.org/10.1016/s1353-8020(97)00022-9)

- Rango, M., Dossi, G., Squarcina, L., & Bonifati, C. (2020). Brain mitochondrial impairment in early-onset Parkinson's disease with or without PINK1 mutation. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, 35(3), 504–507. <https://doi.org/10.1002/mds.27946>
- Reeve, A. K., Grady, J. P., Cosgrave, E. M., Bennison, E., Chen, C., Hepplewhite, P. D., & Morris, C. M. (2018). Mitochondrial dysfunction within the synapses of substantia nigra neurons in Parkinson's disease. *Npj Parkinson's Disease*, 4(1), 9. <https://doi.org/10.1038/s41531-018-0044-6>
- Ren, J., Sherry, A. D., & Malloy, C. R. (2015). (31)P-MRS of healthy human brain: ATP synthesis, metabolite concentrations, pH, and T1 relaxation times. *NMR in Biomedicine*, 28(11), 1455–1462. <https://doi.org/10.1002/nbm.3384>
- Respondek, G., & Höglinger, G. U. (2016). The phenotypic spectrum of progressive supranuclear palsy. *Parkinsonism & Related Disorders*, 22 Suppl 1, S34-36. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2015.09.041>
- Rey, F., Ottolenghi, S., Zuccotti, G. V., Samaja, M., & Carelli, S. (2022). Mitochondrial dysfunctions in neurodegenerative diseases: Role in disease pathogenesis, strategies for analysis and therapeutic prospects. *Neural Regeneration Research*, 17(4), 754–758. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.322430>
- Ries, V., Oertel, W. H., & Höglinger, G. U. (2011). Mitochondrial dysfunction as a therapeutic target in progressive supranuclear palsy. *Journal of Molecular Neuroscience: MN*, 45(3), 684–689. <https://doi.org/10.1007/s12031-011-9606-3>
- Rizzo, G., Copetti, M., Arcuti, S., Martino, D., Fontana, A., & Logroscino, G. (2016). Accuracy of clinical diagnosis of Parkinson disease: A systematic review and meta-analysis. *Neurology*, 86(6), 566–576. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002350>
- Rizzuto, R., De Stefani, D., Raffaello, A., & Mammucari, C. (2012). Mitochondria as sensors and regulators of calcium signalling. *Nature Reviews. Molecular Cell*

- Biology*, 13(9), 566–578. <https://doi.org/10.1038/nrm3412>
- Romero, J. E., Manjón, J. V., Tohka, J., Coupé, P., & Robles, M. (2015). NABS: Non-local automatic brain hemisphere segmentation. *Magnetic Resonance Imaging*, 33(4), 474–484. <https://doi.org/10.1016/j.mri.2015.02.005>
- Rowe, J. B., Holland, N., & Rittman, T. (2021). Progressive supranuclear palsy: Diagnosis and management. *Practical Neurology*, 21(5), 376–383. <https://doi.org/10.1136/practneurol-2020-002794>
- Saeed, U., Lang, A. E., & Masellis, M. (2020). Neuroimaging Advances in Parkinson's Disease and Atypical Parkinsonian Syndromes. *Frontiers in Neurology*, 11, 572976. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.572976>
- Sakurai, K., Tokumaru, A. M., Shimoji, K., Murayama, S., Kanemaru, K., Morimoto, S., Aiba, I., Nakagawa, M., Ozawa, Y., Shimohira, M., Matsukawa, N., Hashizume, Y., & Shibamoto, Y. (2017). Beyond the midbrain atrophy: Wide spectrum of structural MRI finding in cases of pathologically proven progressive supranuclear palsy. *Neuroradiology*, 59(5), 431–443. <https://doi.org/10.1007/s00234-017-1812-4>
- Sasaki, M., Shibata, E., Tohyama, K., Takahashi, J., Otsuka, K., Tsuchiya, K., Takahashi, S., Ehara, S., Terayama, Y., & Sakai, A. (2006). Neuromelanin magnetic resonance imaging of locus ceruleus and substantia nigra in Parkinson's disease. *Neuroreport*, 17(11), 1215–1218. <https://doi.org/10.1097/01.wnr.0000227984.84927.a7>
- Schapira, A. H. V., Cooper, J. M., Dexter, D., Jenner, P., Clark, J. B., & Marsden, C. D. (1989). MITOCHONDRIAL COMPLEX I DEFICIENCY IN PARKINSON'S DISEASE. *The Lancet*, 333(8649), 1269. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(89\)92366-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(89)92366-0)
- Scherfler, C., Schwarz, J., Antonini, A., Grosset, D., Valldeoriola, F., Marek, K., Oertel, W., Tolosa, E., Lees, A. J., & Poewe, W. (2007). Role of DAT-SPECT in the

- diagnostic work up of parkinsonism. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, 22(9), 1229–1238. <https://doi.org/10.1002/mds.21505>
- Scotton, W. J., Shand, C., Todd, E., Bocchetta, M., Cash, D. M., VandeVrede, L., Heuer, H., PROSPECT Consortium, 4RTNI Consortium, Young, A. L., Oxtoby, N., Alexander, D. C., Rowe, J. B., Morris, H. R., Boxer, A. L., Rohrer, J. D., & Wijeratne, P. A. (2023). Uncovering spatiotemporal patterns of atrophy in progressive supranuclear palsy using unsupervised machine learning. *Brain Communications*, 5(2), fcad048. <https://doi.org/10.1093/braincomms/fcad048>
- Silzer, T. K., Pathak, G. A., & Phillips, N. R. (2020). Mitochondrial tRNA methylation in Alzheimer's disease and progressive supranuclear palsy. *BMC Medical Genomics*, 13(1), 71. <https://doi.org/10.1186/s12920-020-0727-9>
- Stamelou, M., & Höglinger, G. (2016). A Review of Treatment Options for Progressive Supranuclear Palsy. *CNS Drugs*, 30(7), 629–636. <https://doi.org/10.1007/s40263-016-0347-2>
- Stamelou, M., Pilatus, U., Reuss, A., Magerkurth, J., Eggert, K. M., Knake, S., Ruberg, M., Schade-Brittinger, C., Oertel, W. H., & Höglinger, G. U. (2009). In vivo Evidence for Cerebral Depletion in High-Energy Phosphates in Progressive Supranuclear Palsy. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 29(4), 861–870. <https://doi.org/10.1038/jcbfm.2009.2>
- Steele, J. C., Richardson, J. C., & Olszewski, J. (1964). Progressive supranuclear palsy. A heterogenous degeneration involving the brain stem, basal ganglia and cerebellum with vertical gaze and pseudobulbar palsy, nuchal dystonia and dementia. *Archives of Neurology*, 10, 333–359. <https://doi.org/10.1001/archneur.1964.00460160003001>
- Subrahmanian, N., & LaVoie, M. J. (2021). Is there a special relationship between complex I activity and nigral neuronal loss in Parkinson's disease? A critical

reappraisal. *Brain Research*, 1767, 147434.

<https://doi.org/10.1016/j.brainres.2021.147434>

Swerdlow, R. H., Golbe, L. I., Parks, J. K., Cassarino, D. S., Binder, D. R., Grawey, A. E., Litvan, I., Bennett, J. P., Wooten, G. F., & Parker, W. D. (2000). Mitochondrial dysfunction in cybrid lines expressing mitochondrial genes from patients with progressive supranuclear palsy. *Journal of Neurochemistry*, 75(4), 1681–1684.
<https://doi.org/10.1046/j.1471-4159.2000.0751681.x>

Szjgyarto, Z., Garedew, A., Azevedo, C., & Saiardi, A. (2011). Influence of Inositol Pyrophosphates on Cellular Energy Dynamics. *Science*, 334(6057), 802–805.
<https://doi.org/10.1126/science.1211908>

Tustison, N. J., Avants, B. B., Cook, P. A., Zheng, Y., Egan, A., Yushkevich, P. A., & Gee, J. C. (2010). N4ITK: Improved N3 bias correction. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 29(6), 1310–1320. <https://doi.org/10.1109/TMI.2010.2046908>

Valentino, R. R., Tamvaka, N., Heckman, M. G., Johnson, P. W., Soto-Beasley, A. I., Walton, R. L., Koga, S., Uitti, R. J., Wszolek, Z. K., Dickson, D. W., & Ross, O. A. (2020). Associations of mitochondrial genomic variation with corticobasal degeneration, progressive supranuclear palsy, and neuropathological tau measures. *Acta Neuropathologica Communications*, 8(1), 162.
<https://doi.org/10.1186/s40478-020-01035-z>

Vanhamme, null, van den Boogaart A, null, & Van Huffel S, null. (1997). Improved method for accurate and efficient quantification of MRS data with use of prior knowledge. *Journal of Magnetic Resonance (San Diego, Calif.: 1997)*, 129(1), 35–43. <https://doi.org/10.1006/jmre.1997.1244>

Weiduschat, N., Mao, X., Beal, M. F., Nirenberg, M. J., Shungu, D. C., & Henchcliffe, C. (2015). Usefulness of proton and phosphorus MR spectroscopic imaging for early diagnosis of Parkinson's disease. *Journal of Neuroimaging: Official Journal of the*

- American Society of Neuroimaging*, 25(1), 105–110.
<https://doi.org/10.1111/jon.12074>
- Wen, M.-C., Heng, H. S. E., Hsu, J.-L., Xu, Z., Liew, G. M., Au, W. L., Chan, L. L., Tan, L. C. S., & Tan, E. K. (2017). Structural connectome alterations in prodromal and de novo Parkinson's disease patients. *Parkinsonism & Related Disorders*, 45, 21–27.
<https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2017.09.019>
- Wen, Y., Zhou, Y., Jiao, B., & Shen, L. (2020). Genetics of Progressive Supranuclear Palsy: A Review. *Journal of Parkinson's Disease*. <https://doi.org/10.3233/JPD-202302>
- Whitwell, J. L., Höglinger, G. U., Antonini, A., Bordelon, Y., Boxer, A. L., Colosimo, C., Eimeren, T. van, Golbe, L. I., Kassubek, J., Kurz, C., Litvan, I., Pantelyat, A., Rabinovici, G., Respondek, G., Rominger, A., Rowe, J. B., Stamelou, M., & Josephs, K. A. (2017). Radiological biomarkers for diagnosis in PSP: Where are we and where do we need to be? *Movement Disorders*, 32(7), 955–971.
<https://doi.org/10.1002/mds.27038>
- Whitwell, J. L., Lowe, V. J., Tosakulwong, N., Weigand, S. D., Senjem, M. L., Schwarz, C., Sychalla, A. J., Petersen, R. C., Jack, C. R., & Josephs, K. A. (2017). [18F]AV-1451 tau-PET in progressive supranuclear palsy. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, 32(1), 124–133.
<https://doi.org/10.1002/mds.26834>
- Wong, S. L., Gilmour, H., & Ramage-Morin, P. L. (2014). Parkinson's disease: Prevalence, diagnosis and impact. *Health Reports*, 25(11), 10–14.
- Zanigni, S., Calandra-Buonaura, G., Manners, D. N., Testa, C., Gibertoni, D., Evangelisti, S., Sambati, L., Guarino, M., De Massis, P., Gramegna, L. L., Bianchini, C., Rucci, P., Cortelli, P., Lodi, R., & Tonon, C. (2016). Accuracy of MR markers for differentiating Progressive Supranuclear Palsy from Parkinson's disease. *NeuroImage. Clinical*, 11, 736–742. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2016.05.016>

Zhang, Y., & Burock, M. A. (2020). Diffusion Tensor Imaging in Parkinson's Disease and Parkinsonian Syndrome: A Systematic Review. *Frontiers in Neurology, 11*, 531993. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.531993>

Zhu, X.-H., Lee, B.-Y., Tuite, P., Coles, L., Sathe, A. G., Chen, C., Cloyd, J., Low, W. C., Steer, C. J., & Chen, W. (2021). Quantitative Assessment of Occipital Metabolic and Energetic Changes in Parkinson's Patients, Using In Vivo ³¹P MRS-Based Metabolic Imaging at 7T. *Metabolites, 11*(3), 145. <https://doi.org/10.3390/metabo11030145>

7 Anhänge

7.1 Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
-----------	-----------

¹ H-MRS	Protonen Magnetresonanzspektroskopie
4R-Tau	Isoform des Tauprotein mit vier Wiederholungen (<i>repeats</i>)
¹⁸ FDG-PET	Positronenemissionstomografie mit ¹⁸ Fluordesoxyglukose
³¹ P-MRSI	³¹ Phosphor-Magnetresonanz-Spektroskopie (engl. ³¹ <i>phosphorus magnetic resonance spectroscopy and imaging</i>)
ABV	engl. <i>atlas-based volumetry</i>
ADP	Adenosindiphosphat
ATP	Adenosintriphosphat
AUC	engl. <i>area under the curve</i>
CBS	Corticobasales Syndrom
CI	Konfidenzintervall (engl. <i>confidence intervall</i>)
CHESS	engl. <i>chemical shift selective</i>
COMT	Catechol-O-Methyltransferase
CSI	engl. <i>chemical shift imaging</i>
DAT	Dopamin-Transporter
DAT-SPECT	Dopamin-Transporter-Einzelphotonen-Emissionscomputertomographie
DMT	engl. <i>disease modifying treatment</i>
DTI	engl. <i>diffusion tensor imaging</i>
DWI	diffusionsgewichtete MRT (engl. <i>diffusion-weighted imaging</i>)
fMRT	funktionelles MRT
FID	engl. <i>free induction decay</i>
FLAIR	engl. <i>fluid-attenuated inversion recovery</i>
FOV	engl. <i>field of view</i>
FTD	Frontotemporale Demenz
GABA	γ-Aminobuttersäure
GFAP	saures Gliafaserprotein (engl. <i>glial fibrillary acidic protein</i>)

GTP	Guanosintriphosphat
HC	gesunde Kontrollprobanden (engl. <i>healthy controls</i>)
HEP	hochenergetische, phosphathaltige Metabolite (engl. <i>high-energy-phosphate</i>)
HF	Hochfrequenz-
IP6K	Inositolphosphokinase 6
IR	engl. <i>inversion recovery sequence</i>
ISIS	engl. <i>image selected in vivo spectroscopy</i>
l	Liter
LBD	Lewy-Body-Demenz
LEDD	Levodopa Äquivalenzdosis
LR	logistische Regression
MAO	Monoaminoxidase
MAP	engl. <i>microtubule-associated protein</i>
MAPT-Gen	engl. <i>microtubule-associated protein tau gene</i>
MBD	engl. <i>microtubule-binding domain</i>
MCP	mittlerer Kleinhirnstiel (engl. <i>middle cerebellar peduncle</i>)
MDS	Movement Disorder Society
MDS-UPDRS	MDS-Unified Parkinson's Disease Rating Scale III
mg	Milligramm
mmol	Millimol
MPP+	1-Methyl-4-Phenylpyridinium
MPTP	1-Methyl-4-Phenyl-1,2,3,6-Tetrahydropyridin
MRPI	engl. <i>magnetic resonance parkinsonism index</i>
MRSI	engl. <i>magnetic resonance spectroscopy and imaging</i>
MRT	Magnetresonanztomographie
ms	Millisekunde
MSA	Multisystematrophie
mtDNA	mitochondriale DNA
NAA	N-Acetylaspartat
NAD+	Nikotinamidadenindinukleotid (oxidierte Form)

NADH	Nikotinamidadenindinukleotid (reduzierte Form)
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
NMI	Neuromelanin Bildgebung (engl. <i>neuromelanin imaging</i>)
Nfl	engl. <i>neurofilament light chain</i>
NFT	engl. <i>neurofibrillary tangle</i>
NO	Stickstoffmonooxid (engl. nitrogen oxide)
nOe	engl. <i>nuclear Overhauser enhancement</i>
OVS	engl. <i>outer volume suppression</i>
PARK	Abkürzung in der genetischen Nomenklatur für Parkinsonismus
PCr	Kreatinphosphat (engl. <i>phosphocreatinine</i>)
PD	Morbus Parkinson (engl. <i>Parkinsons disease</i>)
P _i	anorganisches Phosphat (engl. <i>inorganic phosphate</i>)
PINK1	PTEN-induzierbare putative Kinase 1
PDE	Phosphodiester
PME	Phosphomonoester
PmPD	Patient mit Morbus Parkinson
PmPSP	Patient mit Progressiver Supranukleärer Blickparese
ppm	engl. <i>parts per million</i>
PSP	Progressive Supranukleäre Blickparese
PSP-CBS	Progressive Supranukleäre Blickparese mit Corticobasalem Syndrom
PSP-F	Progressive Supranukleäre Blickparese mit <i>predominant frontal presentation</i>
PSP-OM	Progressive Supranukleäre Blickparese mit <i>predominant ocular motor function</i>
PSP-P	Progressive Supranukleäre Blickparese mit Parkinsonismus
PSP-PGF	Progressive Supranukleäre Blickparese mit <i>progressive gait freeze</i>
PSP-PI	Progressive Supranukleäre Blickparese mit <i>predominant postural instability</i>
PSP-PNFA	Progressive Supranukleäre Blickparese mit non-fluent aphasia
PSP-RS	Progressive Supranukleäre Blickparese mit Richardson-Syndrom
PSP-SL	Progressive Supranukleäre Blickparese mit <i>predominant speech/language disorder</i>
QSM	quantitative Suszeptibilitätsmapping

ROC	engl. <i>receiver operating characteristic</i>
ROI	engl. <i>region of interest</i>
ROS	reaktive Sauerstoffradikale (engl. <i>reactive oxygen species</i>)
SCP	oberer Kleinhirnstiel (engl. <i>superior cerebellar peduncle</i>)
SNR	engl. <i>signal-to-noise-ratio</i>
SPECT	Einzelphotonen-Emissionscomputertomographie
SVM	engl. <i>support vector machine</i>
TE	Echozeit
TR	Repetitionszeit

7.2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schematische Darstellung der PD-relevanten, mitochondrialen Stoffwechselwege (modifiziert nach Prasuhn et al., 2020).....	16
Abbildung 2: Darstellung der ³¹ P-MRSI Spektren im 3T Magnetom Skyra MRT-Gerät.....	28
Abbildung 3: Voxelpositionierung im Frontalhirn (links) und in den Basalganglien (rechts) (eigene Darstellung nach Bereitstellung durch Dr. Jannik Prasuhn).....	29

7.3 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Klinische Hauptmerkmale der Progressiven Supranukleären Blickparese (modifiziert nach Höglinger et al., 2017).....	6
Tabelle 2: Eigenschaften der Phosphormetabolite in der 31P-MRSI (modifiziert nach Andrade et al., 2014).....	30
Tabelle 3: Demographische Daten und klinische Aspekte der Studienkohorte (modifiziert nach (Prasuhn et al., 2022)).....	35
Tabelle 4: Gruppenvergleich der in der 31P-MRSI gemessenen Metabolite im Frontalhirn (modifiziert nach Prasuhn et al., 2022).....	36
Tabelle 5: Gruppenvergleich der in der 31P-MRSI gemessenen Metabolite in den Basalganglien.(modifiziert nach Prasuhn et al., 2022).....	39
Tabelle 6: Zusammenfassung der LR Analysen PmPD vs. PmPSP (modifiziert nach (Prasuhn et al., 2022)).....	47
Tabelle 7: Darstellung der Qualität der Biomarker/Bildgebungsmarker (modifiziert nach Whitwell, Höglinger, et al., 2017).....	59

7.4 Veröffentlichungen

Aus dieser Dissertation sind folgende Publikationen hervorgegangen:

Originalarbeiten:

Prasuhn, J.*, Göttlich, M.*, **Ebeling, B.**, Kourou, S., Gerkan, F., Bodemann, C.,...
& Brüggemann, N. (2022). Assessment of Bioenergetic Deficits in Patients With
Parkinson Disease and Progressive Supranuclear Palsy Using 31P-MRSI.
Neurology, 99(24), e2683-e2692.* geteilte Erstautorenschaft

Kongressbeiträge, die aus der Dissertation hervorgegangen sind:

International Parkinson and Movement Disorder Society, Annual Meeting 2021,
virtuell: Reduced cerebral energy metabolism in Parkinson's disease in contrast to
Progressive Supranuclear Palsy. Gehalten von Dr. Jannik Prasuhn.

8 Danksagungen

Zu besonderem Dank bin ich Herrn Prof. Dr. med. Norbert Brüggemann verpflichtet, für die Ermöglichung dieser Dissertation sowie die stets sehr gute Betreuung und die Ermöglichung der Teilnahme am Kongress der Deutschen Gesellschaft für Neurologie 2022.

Ich möchte zudem Herrn Dr. med. Jannik Prasuhn danken, nicht nur für die freundliche Unterstützung und Betreuung während des gesamten Zeitraumes der Dissertation, sondern auch für das stets offene Ohr und die Beantwortung jeder noch so kleinen Frage.

Außerdem möchte ich Herrn Dr. Dipl.-Phys. Martin Göttlich danken, der für die Beantwortung physikalischer Fragen stets bereitstand und bei der Auswertung der MRT-Daten unterstützend begleitete. Zusätzlich bedanke ich mich bei meinen Mitdotorandinnen Sinja Sophie Grosser, Katharina Reuther und Christina Bodemann – ohne euch wäre die Arbeit nur halb so produktiv und nur halb so lustig gewesen.

Zu guter Letzt möchte ich meiner Familie und meinen Freunden danken – ihr seid das, was mich antreibt.

9 Lebenslauf

10 Eidesstattliche Erklärung

Hiermit versichere ich, Britt Ebeling, an Eides statt und durch meine Unterschrift, dass die vorliegende Arbeit von mir selbstständig, ohne fremde Hilfe angefertigt worden ist. Inhalte und Passagen, die aus fremden Quellen stammen und direkt oder indirekt übernommen worden sind, wurden als solche kenntlich gemacht. Ferner versichere ich, dass ich keine andere, außer der im Literaturverzeichnis angegebenen, Literatur verwendet habe. Ich erkläre weiterhin, dass die vorliegende Arbeit zum gegenwärtigen Zeitpunkt noch nicht im Rahmen eines anderen Prüfungsverfahrens eingereicht wurde.