

Aus der Klinik für Neurologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Untersuchung des Neurometabolismus bei Patienten mit
Spinozerebellärer Ataxie Typ 14 und Typ 1 durch
¹H Magnetresonanztomographie

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Anne Sophie Grosch

aus Forst (Lausitz)

Datum der Promotion: 03.12.2021

Vorwort

Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden als Originalartikel veröffentlicht in:

Grosch AS, Rinnenthal JL, Rönnefarth M, Lux S, Scheel M, Endres M, Brandt AU, Paul F, Schmitz-Hübsch T, Minnerop M, Doss S. Neurochemical Differences in Spinocerebellar Ataxia Type 14 and 1. *Cerebellum*. 2021;20(2):169-178.

Die Verwendung von Material dieses Artikels ist durch die Creative-Commons-Lizenz genehmigt. Zur Lizenzansicht siehe: <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

Darüber hinaus wurden Teilergebnisse dieser Arbeit auf folgenden Kongressen als mündliche Präsentation veröffentlicht:

Fifth International Meeting on Spastic Paraparesis and Ataxias (SPATAX) in Paris,
24.06.2016

Neurowoche 2018 der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) in Berlin,
31.10.2018

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	6
Tabellenverzeichnis	9
Abbildungsverzeichnis	10
Abstract (deutsch)	11
Abstract (englisch)	12
1 Einleitung	13
1.1 Autosomal-dominante Spinozerebelläre Ataxien	13
1.1.1 Spinozerebelläre Ataxie Typ 14.....	14
1.1.2 Spinozerebelläre Ataxie Typ 1.....	16
1.2 Zielsetzung	19
2 Methodik	21
2.1 Patientenkollektiv	21
2.2 Klinische Untersuchung	21
2.3 Magnetresonanztomographie.....	22
2.3.1 Grundlegende Funktionsweise	22
2.3.2 ¹ H Magnetresonanzspektroskopie.....	25
2.3.3 MRT Protokoll.....	27
2.3.4 Prozessierung der Frequenzspektren	29
2.4 Statistische Analyse.....	30
3 Ergebnisse	31
3.1 Stichprobe	31
3.2 Gruppenvergleiche.....	34
3.2.1 Vermis.....	34
3.2.2 Kleinhirnhemisphäre	37
3.2.3 Pons.....	39
3.2.4 Präfrontalkortex.....	41
3.2.5 Motorkortex.....	43
3.3 Regressionsanalyse.....	45
4 Diskussion	50
4.1 Gegenüberstellung mit der aktuellen Literatur	50
4.2 Limitationen und Implikationen	58

4.3 Zusammenfassung und Schlussfolgerungen.....	59
Literaturverzeichnis.....	62
Eidesstattliche Versicherung	75
Anteilerklärung an etwaigen erfolgten Publikationen	77
Lebenslauf	78
Komplette Publikationsliste	81
Danksagung.....	82

Abkürzungsverzeichnis

ADCA	autosomal-dominant vererbte zerebelläre Ataxien
Ala	Alanin
Asp	Aspartat
AU	engl. arbitrary units, willkürliche Einheiten
B	nicht standardisierter Regressionskoeffizient
CHESS	chemical shift selective imaging
Cr	Kreatin
CrCH2	negatives Kreatinmethylen; Korrekturterminus der Software LCModel
CSI	engl. chemical shift imaging, Multivoxelspektroskopie
DemTect	Demenz-Detektion
EAAT1	engl. excitatory amino acid transporter type 1, Synonym: GLAST, Glutamat-Aspartat-Transporter
EAAT4	engl. excitatory amino acid transporter type 4
Engl.	englisch
FARS	engl. Friedreich Ataxia Rating Scale
GABA	γ -Aminobuttersäure
Glc	Glucose
Gln	Glutamin
Glu	Glutamat
Glx	Summe aus Glutamat und Glutamin
GPC	Glycerolphosphorylcholin
GSH	Gluthation
Hemisp	Kleinhirnhemisphäre
ICARS	engl. International Cooperative Ataxia Rating Scale
Ins	Myo-Inositol
KG	Kontrollgruppe
Lac	Laktat
MMST	engl. Mini-Mental-Status-Test
Motor	Motorkortex
MPRAGE	engl. magnetization prepared rapid gradient echo
MRT	Magnetresonanztomographie

MW	Mittelwert
n	Anzahl
NMR	engl. nuclear magnetic resonance
NAA	N-Acetylaspartat
NAAG	N-Acetylaspartylglutamat
p	Signifikanz
PCh	Phosphocholin
PKC	Proteinkinase C
PKC γ	Proteinkinase C gamma
Präfront	Präfrontalkortex
PRESS	engl. Point-Resolved-Spectroscopy-Sequence
rCRLB	engl. relative Cramér-Rao lower bounds
RNA	Ribonukleinsäure
SARA	engl. scale for the assessment and rating of ataxia
SCA	Spinozerebelläre Ataxie
SCA1	Spinozerebelläre Ataxie Typ 1
SCA2	Spinozerebelläre Ataxie Typ 2
SCA3	Spinozerebelläre Ataxie Typ 3, Machado-Joseph-Erkrankung
SCA6	Spinozerebelläre Ataxie Typ 6
SCA14	Spinozerebelläre Ataxie Typ 14
SCA28	Spinozerebelläre Ataxie Typ 28
Scyllo	Scyllo-Inositol
SD	engl. standard deviation, Standardabweichung
SNR	engl. Signal-to-Noise-Ratio, Signal-Rausch-Verhältnis
Steam	engl. Stimulated-Echo-Acquisition-Mode-Sequence
SVS	engl. single-voxel-spectroscopy, Einzelvoxelspektroskopie
T	Tesla
Tau	Taurin
tCho	engl. total choline, gesamt Cholin
tCr	engl. total creatine, gesamt Kreatin
TE	engl. echo time, Echozeit
tNAA	engl. total N-acetylaspartate, gesamt N-Acetyl-Aspartat
TR	engl. repetition time, Repetitionszeit
VOI	engl. volume of interest

ZNS	Zentrales Nervensystem
^1H	Wasserstoff/Protonen
3D	drei-dimensional
^{13}C	Kohlenstoff
^{19}F	Fluor
^{23}Na	Natrium
^{31}P	Phosphor

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1. Übersicht zu den demographischen und klinischen Daten der Kontroll- und Patientengruppen.	32
Tabelle 2. Anzahl der Spektren mit unzureichender Datenqualität, welche von der statistischen Analyse exkludiert wurden.	32
Tabelle 3. Demographische und klinische Daten der Stichproben nach Selektion von Spektren mit unzureichender Datenqualität.	33
Tabelle 4. Mittelwerte (MW) und Standardabweichungen (SD) der relativen Cramér-Rao lower bounds (rCRLB) für die jeweiligen VOI nach der Selektion von Spektren mit unzureichender Qualität.	34
Tabelle 5. Mittelwerte (MW) und Standardabweichungen (SD) der drei Gruppen in arbitrary units (AU) sowie Signifikanzen (p) der Gruppenvergleiche für das Hirnareal Vermis.	37
Tabelle 6. Mittelwerte (MW) und Standardabweichungen (SD) der drei Gruppen in arbitrary units (AU) sowie Signifikanzen (p) der Gruppenvergleiche für das Hirnareal Kleinhirnhemisphäre.	39
Tabelle 7. Mittelwerte (MW) und Standardabweichungen (SD) der drei Gruppen in arbitrary units (AU) sowie Signifikanzen (p) der Gruppenvergleiche für das Hirnareal Pons.	41
Tabelle 8. Mittelwerte (MW) und Standardabweichungen (SD) der drei Gruppen in arbitrary units (AU) sowie Signifikanzen (p) der Gruppenvergleiche für das Hirnareal Präfrontalkortex.	43
Tabelle 9. Mittelwerte (MW) und Standardabweichungen (SD) der drei Gruppen in arbitrary units (AU) sowie Signifikanzen (p) der Gruppenvergleiche für das Hirnareal Motorkortex.	45
Tabelle 10. Lineare multivariable Regressionsanalysen zwischen den Metaboliten und klinischen Parametern unter Anpassung an das Alter.	49

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1. Exemplarische Darstellung der Lokalisation der fünf VOI in den drei Schnittbildebenen koronar, axial und sagittal eines Kontrollprobanden.	28
Abbildung 2. Exemplarisches Frequenzspektrum des Präfrontalkortex einer Kontrollperson mit Zuordnung ausgewählter Metaboliten.	29

Abstract (deutsch)

„Die autosomal-dominant vererbten Spinozerebellären Ataxien sind eine Gruppe neurodegenerativer Erkrankungen, die durch eine progrediente Ataxie gekennzeichnet sind. In dieser Arbeit wird über neurochemische Veränderungen in der Spinozerebellären Ataxie Typ 1 (SCA1; SCA-ATXN1) und Typ 14 (SCA14; SCA-PRKCG) berichtet, welche mittels nicht-invasiver ^1H Magnetresonanztomographie (MRT) erfasst wurden. Siebzehn SCA14- und 14 SCA1-Patienten sowie 31 gesunde Probanden wurden anhand von drei Tesla ^1H Magnetresonanztomographie untersucht. Hierbei wurden Metaboliten im Vermis, der Kleinhirnhemisphäre, dem Pons, dem Präfrontalkortex und Motorkortex erhoben. Zudem wurden klinische Parameter der Patienten erfasst und mit den Metabolitenspiegeln korreliert. Bei der SCA14 waren die metabolischen Veränderungen auf den Vermis begrenzt, indes die SCA1 ausgedehntere Veränderungen zeigte. In der SCA14 konnte im Vermis eine Reduzierung von Gesamt-N-Acetyl-Aspartat (tNAA) um 34% identifiziert werden. Demgegenüber war tNAA in der SCA1 im Vermis um 24%, in der Kleinhirnhemisphäre um 26% und im Pons um 25% reduziert. Die SCA14-Patienten besaßen zudem ein 24% geringere Spiegel von Glutamat+Glutamin (Glx) und 46% geringere Spiegel von γ -Aminobuttersäure (GABA) im Vermis, während Glx und GABA in SCA1-Patienten unverändert waren. Die SCA1-Patienten demonstrierten eine Reduktion von Aspartat (Asp) im Vermis (62%) und eine Erhöhung im Präfrontalkortex (130%) sowie eine Erhöhung von Myo-Inositol (Ins) in der Kleinhirnhemisphäre (51%) und im Pons (46%). Für die SCA14 konnten keine Veränderungen von Asp oder Ins ermittelt werden. Ferner wurde eine Erhöhung von Glucose (Glc) im Vermis von SCA14- (155%) und SCA1-Patienten (247%) beobachtet. Die ^1H Magnetresonanztomographie identifizierte unterschiedliche neurochemische Profile der SCA14 und SCA1. Dennoch konnten für beide SCA-Typen metabolische Veränderungen detektiert werden, die hinweisend für einen neuronalen Zellverlust sowie dysfunktionalen Energiemetabolismus sind. Prinzipiell stellt die ^1H Magnetresonanztomographie eine geeignete Bildgebungstechnik zur in-vivo Detektion der krankheitsspezifischen Pathophysiologie dar.“ (Abstract in englischer Sprache veröffentlicht in [1])

Abstract (englisch)

„Autosomal-dominant spinocerebellar ataxias (SCA) are neurodegenerative diseases characterized by progressive ataxia. Here, we report on neurometabolic alterations in spinocerebellar ataxia type 1 (SCA1; SCA-ATXN1) and 14 (SCA14; SCA-PRKCG) assessed by non-invasive ¹H magnetic resonance spectroscopy. Three Tesla ¹H magnetic resonance spectroscopy was performed in 17 SCA14, 14 SCA1 patients, and in 31 healthy volunteers. We assessed metabolites in the cerebellar vermis, right cerebellar hemisphere, pons, prefrontal, and motor cortex. Additionally, clinical characteristics were obtained for each patient to correlate them with metabolites. In SCA14, metabolic changes were restricted to the cerebellar vermis compared with widespread neurochemical alterations in SCA1. In SCA14, total N-acetylaspartate (tNAA) was reduced in the vermis by 34%. In SCA1, tNAA was reduced in the vermis (24%), cerebellar hemisphere (26%), and pons (25%). SCA14 patients showed 24% lower glutamate+glutamine (Glx) and 46% lower γ -aminobutyric acid (GABA) in the vermis, while SCA1 patients showed no alterations in Glx and GABA. SCA1 revealed a decrease of aspartate (Asp) in the vermis (62%) and an elevation in the prefrontal cortex (130%) as well as an elevation of myo-inositol (Ins) in the cerebellar hemisphere (51%) and pons (46%). No changes of Asp and Ins were detected in SCA14. Beyond, glucose (Glc) was increased in the vermis of both SCA14 (155%) and SCA1 (247%). ¹H magnetic resonance spectroscopy revealed differing neurochemical profiles in SCA1 and SCA14 and confirmed metabolic changes that may be indicative for neuronal loss and dysfunctional energy metabolism. Therefore, ¹H magnetic resonance spectroscopy represents a helpful tool for in-vivo tracking of disease-specific pathophysiology.”
(Abstract veröffentlicht in [1])

1 Einleitung

1.1 Autosomal-dominante Spinozerebelläre Ataxien

Die Spinozerebellären Ataxien (SCA) fassen eine Gruppe autosomal-dominant vererbter neurodegenerativer Erkrankungen zusammen, deren Leitsymptom eine progrediente Gangataxie ohne Remission ist[2]. Es handelt sich hierbei um seltene Erkrankungen, deren Prävalenz nicht eindeutig bestimmt ist. In einem systematischen Review mit mehr als 15.000 eingeschlossenen Patienten konnte eine Prävalenz von 0 bis 5,6 erkrankten SCA-Patienten pro 100.000 Einwohner ermittelt werden[3]. Zum derzeitigen Zeitpunkt sind 48 Typen der autosomal-dominant vererbten zerebellären Ataxien (ADCA) identifiziert worden[2, 4, 5], welche anhand ihres Phänotyps in Gruppen eingeteilt werden können. Hierbei finden die modifizierte Klassifikation nach Harding[5, 6]:

- ADCA I: zerebelläre Ataxien mit weiteren neurologischen Symptomen
- ADCA II: zerebelläre Ataxien mit pigmentöser Retinadegeneration
- ADCA III: „rein“ zerebelläre Ataxien

und die Klassifikation nach Marras et al. Anwendung[7]:

- reine oder relativ reine Ataxien
- komplexe Ataxien.

Daneben können die SCA auch anhand ihres Genotyps in:

- konventionelle Mutationen und
- Mutationen auf Grundlage von Repeatexpansionen

eingeteilt werden. Die Spinozerebelläre Ataxie Typ 3 (SCA3), welche auch als Machado-Joseph-Erkrankung bezeichnet wird, tritt weltweit am häufigsten auf. Nach dem derzeitigen Stand sind die häufigsten Vertreter der SCA mit konventionellen Mutationen die Spinozerebelläre Ataxie Typ 14 (SCA14; SCA-PRKCG) und Typ 28 (SCA28). In der Gruppe der SCA mit Repeatexpansionen dominieren, neben der SCA3, insbesondere die Spinozerebelläre Ataxie Typ 2 (SCA2) und Typ 6 (SCA6)[8]. Bei einigen SCA-Typen wurden die zugrunde liegenden Genmutationen noch nicht identifiziert[2].

Aufgrund der Genmutationen kommt es zur Atrophie von bestimmten Hirnregionen. Bei den SCA mit konventioneller Mutation findet man eine ausgeprägte zerebelläre Atrophie, indes die SCA mit Repeatexpansion eine kombinierte Atrophie von Zerebellum und Hirnstamm, möglicherweise mit Prädominanz des Hirnstamms, präsentieren. Dementsprechend zeigen die SCA mit Repeatexpansion neben dem Verlust an Purkinjezellen auch einen Verlust weiterer Neuronen, demgegenüber die SCA mit konventioneller Mutation vorrangig einen Verlust an Purkinjezellen entwickeln. Die Purkinjezellen bilden eine zentrale Verschaltungsstelle, da sie die einzigen efferenten Fasern des zerebellären Kortex darstellen. Sie erhalten ihre Afferenzen aus den Kletterfasern, Körnerzellen/Parallelfasern, Korbzellen sowie Sternzellen und projizieren inhibitorisch auf die Kleinhirnkernkerne und teilweise direkt auf die Vestibulariskernkerne[9].

Die SCA mit Repeatexpansion schreiten schneller fort und können die Lebenszeit verkürzen. Dahingegen sind die SCA mit konventionellen Mutationen eher langsam progredient und limitieren die Lebenszeit nicht[10]. Bei den SCA mit Repeatexpansion liegt im Unterschied zu den SCA mit konventioneller Mutation zudem das Phänomen der Antizipation vor: Die Polyglutaminketten neigen dazu, sich in nachfolgenden Generationen zu verlängern, was mit einem jüngeren Erstmanifestationsalter und einem höheren Schweregrad der jüngeren Generation verbunden ist[11]. Auch eine Homozygotie scheint prinzipiell mit einem erhöhten Schweregrad der Erkrankung und einem jüngeren Erstmanifestationsalter einherzugehen. Allerdings sind homozygote Genotypen aufgrund der Prävalenz der SCA sehr selten[12].

1.1.1 Spinozerebelläre Ataxie Typ 14

Die SCA14 wird durch eine konventionelle Mutation im Genlokus 19q13.42 hervorgerufen, welcher für das Enzym Proteinkinase C gamma (PKC γ) kodiert[13]. Klinisch zeigt die SCA14 vordergründig eine langsam progrediente Gangataxie. Zusätzlich können unter anderem Dysarthrie, Myoklonus, Tremor, kognitive Defizite, periphere Neuropathie, Dystonie, Okulomotorikstörungen, reduziertes Binokularsehen sowie Depression als Begleitsymptome auftreten[2, 14-16]. Das Durchschnittsalter bei Erstmanifestation beträgt 34 Jahre, wobei keine Einschränkung der Lebensdauer zu erwarten ist[2]. In der Bildgebung ist die SCA14 durch eine deutliche Atrophie des

Zerebellums geprägt. Der zerebrale Kortex und die Strukturen des Hirnstamms zeigen sich morphologisch unauffällig[13, 17]. Das Ausmaß der zerebellären Atrophie korreliert hierbei mit dem Schweregrad der Erkrankung[10]. Neuropathologische Untersuchungen in post-mortem SCA14-Patienten belegten einen deutlichen Verlust an Purkinjezellen im Zerebellum mit begleitender Bergmann-Gliose. Die verbliebenen Purkinjezellen zeigten eine Mislokalisierung von PKC γ und wiesen große zytoplasmatische Aggregate im Soma auf[18, 19].

Die PKC γ wird ausschließlich im zentralen Nervensystem (ZNS) exprimiert, vor allem in exzitatorischen und inhibitorischen Neuronen wie den Pyramidenzellen des Kortex, Pyramiden- und Körnerzellen des Hippokampus, Purkinjezellen des Zerebellums und den Thalamusneuronen sowie in der Medulla oblongata und der Retina[20, 21]. Der PKC γ wird im Allgemeinen eine bedeutende Funktion in der Signaltransduktion, Zellproliferation und synaptischen Transmission zugeschrieben[10]. Die PKC γ ist an der Modulation der synaptischen Plastizität beteiligt, insbesondere der Langzeitpotenzierung in hippokampalen Pyramidenzellen und der Langzeitdepression in Purkinjezellen des Zerebellums[20]. Im Entwicklungsprozess ist die PKC γ auch an der Eliminierung von Synapsen zwischen Kletterfasern und Purkinjezellen involviert[22, 23]. Bei einem kombinierten Sauerstoff-Glucose-Mangel konnte gezeigt werden, dass PKC γ auch die verzögerte neuronale Apoptose in Purkinjezellen vermittelt[24]. Zu der Gruppe der Proteinkinasen C (PKC) gehören mehrere Vertreter, wobei die PKC γ zur Gruppe der konventionellen PKC zählt. Prinzipiell sind PKC intrazellulär lokalisierte Serin/Threonin-Kinasen mit einem N- und einem C-terminalen Ende. Das N-terminale Ende beinhaltet die regulatorische Domäne und umfasst die zwei Untereinheiten C1 und C2 sowie das Pseudosubstrat. Kommt es in der Zelle durch eine G-Proteingekoppelte Signaltransduktion zu einer Freisetzung von Diacylglycerol und Kalzium, so wird die PKC zur Zellmembran transloziert und bindet dort mit den beiden Untereinheiten C1 und C2. Durch diese Bindung wird das Pseudosubstrat, welches einen kompetitiven Autoinhibitor darstellt, aus dem aktiven Zentrum gedrängt. Die PKC nimmt dadurch eine offene Konformation ein und wird damit aktiviert. Das C-terminale Ende beinhaltet die katalytische Domäne. Nach einer Autophosphorylierung der drei relevanten Kinasebereiche activation loop, turn motif und hydrophobic motif, kann die Kinasedomäne Substrate umsetzen[25].

Bei den zugrundeliegenden Genmutationen der SCA14 kann es sich um eine Missense-Mutation, Nonsense-Mutation, Deletion, Indel (Kombination aus Insertion und Deletion) oder Splicing-Mutation handeln[2, 26]. Mehrere Studien konnten nahelegen, dass die Genmutation durch einen Gain-of-function-Mechanismus zu einer erhöhten Kinaseaktivität von PKC γ führt[19, 27, 28]. Allerdings wurden auch erniedrigte PKC γ -Kinaseaktivitäten infolge von SCA14-Genmutationen beschrieben[29, 30]. Ein weiterer Gain-of-function-Mechanismus stellt die zytoplasmatische Aggregation von mutierten PKC γ dar. Diese scheinen zelltoxisch zu sein[19, 31, 32]. Darüber hinaus wird eine Beeinträchtigung der intrazellulären Kalzium-Homöostase durch einen Loss-of-function-Mechanismus diskutiert. Es konnte gezeigt werden, dass die Membranverweildauer der mutierten PKC γ reduziert ist und dadurch ein an der Kalzium-Homöostase beteiligter Ionenkanal nicht von der mutierten PKC γ phosphoryliert wird. Infolgedessen wird der Kalzium-Einstrom in die Zelle aufrechterhalten[33]. Ferner wurden auch dominant-negative Effekte von mutiertem PKC γ auf wildtyp-PKC γ beobachtet. Hierbei co-lokalisierte die mutierte PKC γ mit der wildtyp-PKC γ und inhibierte deren Kinaseaktivität[23, 26, 34].

1.1.2 Spinozerebelläre Ataxie Typ 1

Die Spinozerebelläre Ataxie Typ 1 (SCA1; SCA-ATXN1) wird durch eine Repeatexpansion im ATXN1-Gen auf Chromosom 6p22.3 hervorgerufen, welches für das Protein Ataxin-1 codiert[11]. Der SCA1-Phänotyp ist von einer progredienten Gangataxie mit variablen neurologischen Begleitsymptomen geprägt. Hierunter fallen unter anderem Dysarthrie und Okulomotorikstörungen, wie beispielsweise Blickrichtungsnystagmus oder verlangsamte oder dysmetrische Willkürsakkaden. Ebenso kann eine Makulopathie oder Optikusatrophy auftreten. In späten Erkrankungsstadien kann es zudem zu kognitiven Einschränkungen, Dysphagie, Spastiken, Faszikulationen und einer sensiblen Neuropathie kommen[35, 36]. Das Alter bei Erstmanifestation beträgt durchschnittlich 37 Jahre und die mittlere Krankheitsdauer entspricht etwa 15 Jahre[2]. In der Magnetresonanztomographie (MRT) zeigen die betroffenen Patienten eine Atrophie des Pons, der Medulla oblongata, des Vermis, der Kleinhirnhemisphären sowie des Putamens und Nucleus caudatus[17, 37]. Die Atrophie des Pons korreliert mit der Scale for the Assessment and Rating of Ataxia (SARA) als Maß für die Ausprägung der Ataxie[37]. Ein Verlust an grauer Substanz in Hirnstamm

und Zerebellum konnte bereits in präsymptomatischen SCA1-Mutationsträgern nachgewiesen werden[38]. Ebenso konnten neurochemische Veränderungen bereits in prämanifesten SCA1-Mutationsträgern mittels ¹H Magnetresonanzspektroskopie ermittelt werden[39]. Neuropathologische Untersuchungen in post-mortem SCA1-Patienten zeigten einen neuronalen Verlust im Zerebellum, den Basalganglien, in Thalamus- und Hirnstammkernen sowie in den dopaminergen und cholinergen Systemen des Hirnstamms[40].

Bei der SCA1 handelt es sich um eine Polyglutaminerkrankung. Das bedeutet, im Ataxin-1 liegt eine Expansion von CAG-Repeats vor, welche für die Aminosäure Glutamin codieren. Physiologische Ataxin-1-Allele besitzen bis zu 39 CAG-Repeats[41]. Sie werden mit variabler Häufigkeit durch das Basentriplett CAT unterbrochen, welches für die Aminosäure Histidin codiert und an der Stabilität der Allele beteiligt zu sein scheint[42]. Die SCA1 ist durch eine expandierte CAG-Repeatlänge von 39 oder mehr Wiederholungen gekennzeichnet, wobei die CAT-Unterbrechungen vermindert vorliegen oder gänzlich fehlen[41]. Juvenile Erscheinungsformen konnten mit einer Länge von 59 bis 81 CAG-Repeats in Zusammenhang gebracht werden, wohingegen späte Manifestationen mit einer geringeren Anzahl an CAG-Repeatexpansionen verbunden waren. Eine hohe CAG-Repeatanzahl des expandierten Allels sowie interessanterweise auch eine niedrige CAG-Repeatanzahl des nicht-expandierten (gesunden) Allels waren mit einem niedrigeren Erstmanifestationsalter assoziiert[43]. Im expandierten Allel korrelierte hierbei der längste, nicht von Histidin unterbrochene CAG-Abschnitt besser mit dem Erstmanifestationsalter als die Gesamtlänge der CAG-Repeats[44]. Darüber hinaus geht eine längere Repeatexpansion auch mit einem schnelleren klinischen Progress einher[38] und zeigt eine schwach inverse Korrelation zum Volumen des Pons[37].

Ataxin-1 wird ubiquitär exprimiert, unter anderem in Herz, Skelettmuskel, Leber und im zentralen Nervensystem (ZNS). Im ZNS konnte Ataxin-1 in Neuronen kortikaler Regionen, der Basalganglien, des Pons, des Nucleus dentatus und der Purkinjezellen nachgewiesen werden. Ataxin-1 ist in Neuronen vorwiegend nukleär lokalisiert, allerdings zeigen Purkinjezellen sowohl eine nukleäre als auch eine zytoplasmatische Lokalisation von Ataxin-1[45]. Es scheint eine Rolle in der Transkriptionsregulation zu besitzen, insbesondere bei der Histon-Deacetylierung[46, 47] und der Bindung von

Ribonukleinsäure (RNA). Interessanterweise nimmt die Fähigkeit RNA zu binden mit der Länge der Repeatexpansion des Ataxin-1 ab[48].

Da der Verlust von Ataxin-1 im Mausmodell nicht mit der Entwicklung einer zerebellären Ataxie oder einer Neurodegeneration verbunden war, wird vornehmlich ein Gain-of-function-Mechanismus des polyglutamin-expandierten Ataxin-1 angenommen[49]. Wie die meisten Polyglutaminerkrankungen zeigt auch die SCA1 ein Vorliegen von intrazellulären Einschlüssen. Bei der SCA1 sind diese Einschlüsse im Nucleus lokalisiert und beinhalten polyglutamin-expandiertes Ataxin-1 sowie Bestandteile von Chaperonen und des Ubiquitin-Proteasom-Systems[50]. Es bedarf jedoch keiner nukleären Aggregate, um die typische Pathologie hervorzurufen. Das polyglutamin-expandierte Ataxin-1 muss dafür lediglich nukleär lokalisiert sein[51]. Entsprechend der Funktion von Ataxin-1 in der Transkriptionsregulation wurden veränderte Genexpressionen durch polyglutamin-expandiertes Ataxin-1 beschrieben: In einem SCA1-Mausmodell konnte eine veränderte Genexpression für den Glutamattransporter EAAT4 (excitatory amino acid transporter type 4) sowie für an der Kalzium-Homöostase beteiligte Gene identifiziert werden. Die veränderten Genexpressionen traten dabei bereits vor der klinischen Manifestation und vor pathologischen Veränderungen auf[52]. Auch eine andere Gruppe bestätigte beim Vorliegen von polyglutamin-expandiertem Ataxin-1 die Herunterregulierung des EAAT4-Gens in Purkinjenzellen in-vivo und zeigte zudem die Involvierung weiterer Gene, welche an Glutamat-vermittelten Signalwegen beteiligt sind[53]. Polyglutamin-expandiertes Ataxin-1 bedingt auch eine verminderte Expression des Glutamattransporters EAAT1 (excitatory amino acid transporter type 1) in Bergmann Glia[54]. Diese veränderte Genexpression könnte die Glutamat- und Kalzium-vermittelten Signalwege beeinflussen, wobei Glutamat und Kalzium eine entscheidende Bedeutung bei der synaptischen Plastizität, insbesondere der Induktion von Langzeitdepression, in Purkinjenzellen zukommt[55]. Tatsächlich konnte belegt werden, dass polyglutamin-expandiertes Ataxin-1 in-vivo zu einer Beeinträchtigung der synaptischen Transmission zwischen Kletterfasern und Purkinjenzellen, nicht jedoch zwischen Parallelfasern und Purkinjenzellen, führt[56, 57]. Es wird spekuliert, dass mutiertes Ataxin-1 im Nucleus von Purkinjenzellen die Genexpression, welche für die Innervation durch Kletterfasern relevant sind, reguliert[57].

Ebenfalls im Sinne eines Gain-of-function-Mechanismus wird das polyglutamin-expandede Ataxin-1 durch eine Phosphorylierung seiner Serin-776-Domäne unempfindlicher gegenüber einer Degradation. Im SCA1-Mausmodell führte die Inhibition der Proteinkinase-A-vermittelten Phosphorylierung der Serin-776-Domäne zu einem verstärkten Abbau des polyglutamin-expandeden Ataxin-1 und zur Verbesserung der klinischen Symptomatik[58, 59].

1.2 Zielsetzung

Bei der SCA handelt es sich um eine seltene neurologische Erkrankung. Es bestehen in Deutschland derzeit noch keine evidenzbasierten und etablierten Therapiemöglichkeiten zur Heilung, Progressionshemmung oder Prävention der Erkrankung. Diese Arbeit hat sich zum Ziel gesetzt, den Neurometabolismus in SCA14- und SCA1-Patientenkohorten zu analysieren und in Relation zu einer Kontrollgruppe zu setzen. Die beiden hier untersuchten SCA-Typen unterscheiden sich sowohl im Genotyp als auch im Phänotyp voneinander. Die SCA14 wird durch eine konventionelle Mutation hervorgerufen[13] und stellt nach Marras et al.[7] eine relativ reine Ataxie dar, indes die SCA1 eine Polyglutaminexpansion aufweist[11] und zu den komplexen Ataxien zählt[7]. Zudem zeigt die SCA14 in der Bildgebung eine zerebelläre Atrophie, wohingegen bei der SCA1 eine olivo-ponto-zerebelläre Atrophie vorliegt[17]. Überdies gibt es zur SCA1 eine bessere Studienlage in Bezug auf die Ätiopathogenese als dies für die SCA14 der Fall ist.

In Anknüpfung an die Erkenntnisse von Rüb und Kollegen[40] wurden in der vorliegenden Arbeit neben den primär betroffenen Hirnarealen Zerebellum und Hirnstamm ebenfalls zwei zerebrale Hirnregionen untersucht. Zudem wurden die Areale Vermis und Kleinhirnhemisphäre separat voneinander betrachtet, um die Ausdehnung neurochemischer Veränderungen im Zerebellum zu erfassen. Um etwaige geschlechts- oder altersbedingte Effekte zu vermeiden, wurde jedem Patienten eine Kontrollperson desselben Geschlechts und ähnlichen Alters zugeordnet. Basierend auf diesem Studiendesign wurden neurochemische Veränderungen zwischen den drei Gruppen SCA14, SCA1 und der Kontrollgruppe mit dem Ziel untersucht, SCA-Typ-spezifische und/oder SCA-Typ-übergreifende Veränderungen zu identifizieren. Anhand dieser Analyse soll ein erweitertes Verständnis für die zugrundeliegende Ätiopathogenese der

SCA14 und SCA1 erlangt werden, um im bestmöglichen Falle dadurch die Diagnosestellung unterstützen zu können und/oder Ansatzpunkte für künftige Therapien zu beschreiben. Die Diagnosestellung des jeweiligen SCA-Typs gestaltet sich bei unklarer oder leerer Familienanamnese häufig schwierig. Dies basiert darauf, dass allen SCA-Typen die progressive Gangataxie als Hauptsymptom gemeinsam ist, die Bildgebung erst bei ausgeprägtem Befund zwischen rein-zerebellären oder olivo-ponto-zerebellären Atrophiemustern unterscheiden kann und sich die SCA-Typen in ähnlichem Alter manifestieren. Durch einen der genetischen Analyse vorangestelltem Ausschluss gewisser SCA-Typen mittels ^1H Magnetresonanztomographie könnte die Diagnosestellung vereinfacht und unterstützt werden. Weiterhin wurden die Metabolitenspiegel der untersuchten Hirnregionen mit den klinisch erhobenen Daten der Patienten korreliert. Dadurch könnten relevante Metaboliten für den Erkrankungsfortschritt, den Krankheitsverlauf und/oder die Prognose identifiziert werden. Im Sinne einer Schlüsselfunktion eines Metaboliten könnte dies idealerweise als Ansatzpunkt für künftige Therapien fungieren. Hierbei sind ebenfalls SCA-Typ-spezifische und SCA-Typ-übergreifende Biomarker von Interesse.

Die vorliegende Arbeit stellt die Hypothese auf, dass sich die SCA14 und SCA1 einerseits hinsichtlich der Ausdehnung ihrer neurochemischen Alterationen in den untersuchten Hirnarealen und andererseits im neurochemischen Profil des Zerebellums sowohl von einer Kontrollgruppe gesunder Probanden als auch voneinander unterscheiden.

2 Methodik

2.1 Patientenkollektiv

Die vorliegende Arbeit hat 17 SCA14- und 14 SCA1-Patienten mit einem gesicherten genetischen Befund eingeschlossen. Die Patienten wurden von der Ataxie-Ambulanz der Charité Universitätsmedizin Berlin und in Kooperation mit Dr. med. Martina Minnerop von dem Universitätsklinikum Bonn, dem Universitätsklinikum Düsseldorf und dem Forschungszentrum Jülich rekrutiert. Die Untersuchungen wurden im Zeitraum von September 2015 bis Mai 2017 am Berlin Center for Advanced Neuroimaging (BCAN) der Charité Universitätsmedizin Berlin durchgeführt. Die Voraussetzungen für einen Studieneinschluss waren ein Mindestalter von 18 Jahren und ein genetischer Befund der SCA14 oder SCA1. Die Einschlusskriterien der Kontrollgruppe umfassten ein Mindestalter von 18 Jahren, eine uneingeschränkte Kognition und dem Vorliegen keiner neurologischen Vorerkrankung. Als Ausschlusskriterien fungierten MRT-Kontraindikationen einschließlich Schwangerschaft und Stillzeit. Alle Studienteilnehmer haben schriftlich in die Studie eingewilligt.

Die Studie wurde von der lokalen Ethikkommission der Charité Universitätsmedizin Berlin und der Universität Bonn genehmigt und in Übereinstimmung mit den ethischen Standards der Erklärung von Helsinki 1964 und ihren späteren Ergänzungen durchgeführt. Die Finanzierung erfolgte durch Ataxia UK, die Deutsche Heredo-Ataxie Gesellschaft und Stiftung Hoffnung.

2.2 Klinische Untersuchung

Der SARA ist ein Koordinationstest, welcher zur Quantifizierung von motorischen Fähigkeiten bei Ataxie-Erkrankungen etabliert ist. Er beinhaltet acht individuelle Beurteilungen zu den Funktionen von Gehen, Stehen, Sitzen und Sprechen sowie zur Ausführung einer Fingerfolge, eines Finger-Nase-Versuchs, einer Diadochokinese und eines Knie-Hacke-Versuchs. Die Prüfung der Extremitäten erfolgt jeweils beidseits und separat voneinander. Die endgültige Punktzahl des SARA variiert zwischen 0 und 40 Punkten, wobei 0 Punkte keine Ataxie widerspiegeln und 40 Punkte der schwerstmöglichen Ataxie entsprechen[60]. Neben diesem Test gibt es noch weitere

zur Prüfung der Koordination bei Ataxien. Es werden unter anderem der International Cooperative Ataxia Rating Scale (ICARS) und der Friedreich Ataxia Rating Scale (FARS) angewandt. SARA bietet jedoch im Vergleich zu anderen Ataxie-Skalen die Vorteile einer kurzen Durchführungsdauer und einer einfachen Anwendung bei gleicher Reproduzierbarkeit[61]. Darüber hinaus handelt es sich beim SARA um einen etablierten und anerkannten klinischen Test bei SCA-Patienten. Aus diesem Grund wurde in der vorliegenden Arbeit der Schweregrad der ataktischen Symptome ausschließlich anhand des SARA quantifiziert.

Des Weiteren wurde die Punktzahl der Demenz-Detektion (DemTect) ermittelt, wobei es sich um einen kognitiven Screening-Test für milde kognitive Einschränkungen und frühe Demenz handelt. Der Test besteht aus fünf Aufgaben: Wiederholen von 10 Begriffen, Zahlenwörter und Ziffern ineinander übersetzen, Nennen von Supermarktartikeln innerhalb einer Minute, Umkehren von Zahlenfolgen und Abruf der anfänglich genannten 10 Begriffe. Die endgültige Punktzahl des DemTect kann sich zwischen 0 und 18 Punkte belaufen, wobei 13 bis 18 Punkte einer uneingeschränkten Kognition, 9 bis 12 Punkte einer leichten kognitiven Beeinträchtigung und 0 bis 8 Punkte dem Demenzverdacht entsprechen. Dieses Screening-Verfahren bietet die Vorteile einer einfachen Ausführung, einer schnellen Durchführung und der Unabhängigkeit von Alter und Bildung[62]. Auch bei den kognitiven Screening-Verfahren gibt es weitere Tests zur Evaluation demenzieller Symptome und kognitiver Einschränkungen. Hierbei ist insbesondere der Mini-Mental-Status-Test (MMST) zu nennen. Der DemTect zeigt jedoch im Vergleich zum MMST eine Überlegenheit bei der Einschätzung von Demenzverdacht und beginnenden, wenig fortgeschrittenen kognitiven Störungen[63]. Auf Grundlage dessen wurde in dieser Arbeit der DemTect zur Evaluation der Kognition herangezogen.

2.3 Magnetresonanztomographie

2.3.1 Grundlegende Funktionsweise

Im Folgenden sollen die für den klinischen Alltag relevanten technischen und physikalischen Grundlagen der Kernspintomographie vermittelt werden. Ein MR-Tomograph besitzt mehrere Magneten: Ein supraleitender Magnet erzeugt ein homogenes statisches Magnetfeld, welches ununterbrochen aufrechterhalten wird.

Dabei handelt es sich um eine Spule mit einem offenen Eisenkern, deren Windungen aus Supraleitern bestehen. Durch die Verwendung von Supraleitern kann ein Strom unterhalb der sogenannten Sprungtemperatur annähernd verlustfrei geleitet werden. Der supraleitende Magnet wird hierfür durch flüssiges Helium gekühlt. Weiterhin befinden sich im Gehäuse sogenannte Gradientenspulen, welche in den drei Raumrichtungen angeordnet sind. Sie können das Magnetfeld zum exakten Anwählen bestimmter Schichten minimal verstärken und abschwächen, sodass hier ein räumlicher Magnetfeldgradient entsteht. An der Innenseite des Tomographen befinden sich ferner die Hochfrequenzspulen, welche die spinhaltigen Atomkerne auslenken. Die Empfangsspule wird üblicherweise als separates Utensil über der zu untersuchenden Körperregion angebracht und dient der Aufnahme sowie Verstärkung des emittierten Signals. Darüber hinaus gibt es noch Shimspulen, welche vor Beginn einer jeden Messungen das Magnetfeld korrigieren, um eine optimale Homogenität des statischen Magnetfeldes zu gewährleisten[64].

Die MRT beruht auf dem kernphysikalischen Effekt der Kernspinresonanz (NMR, engl. nuclear magnetic resonance). Das Phänomen der NMR basiert auf der Interaktion zwischen Atomkernen mit ungeraden Ordnungs- oder Massenzahlen und einem extern einwirkenden Magnetfeld. Jeder Atomkern mit einer ungeraden Ordnungs- oder Massenzahl, und somit einer ungeraden Protonen- oder Neutronenzahl, besitzt einen gewissen Eigendrehimpuls. Der Eigendrehimpuls eines Atomkerns beschreibt stark vereinfacht eine Rotation um eine fiktive Achse und wird in der Quantenmechanik als Kernspin bezeichnet. Basierend auf dem Grundsatz, dass jede bewegte Ladung ein Magnetfeld erzeugt, entsteht um jeden geladenen Atomkern mit Kernspin ein lokales Magnetfeld, der sogenannte Spinparamagnetismus. Die Stärke des lokal hervorgerufenen Magnetfeldes wird durch das magnetische Moment definiert. Da die Elementarteilchen im feldfreien Raum ungeordnet vorliegen, kann bei Betrachtung der Gesamtheit von Atomkernen keine messbare Magnetisierung erfasst werden. Bei Einwirkung eines externen Magnetfeldes richten sich die Teilchen aufgrund ihres magnetischen Moments in Richtung der Feldlinien aus. Dabei können sie entsprechend des Zeeman-Effekts entweder eine energetisch arme, parallele oder eine energetisch reiche, antiparallele Ausrichtung einnehmen[65]. Gemäß dem thermodynamischen Gleichgewicht ist hierbei der energetisch arme Zustand stärker besetzt. Infolge der Wirkung des statischen Magnetfeldes vollziehen die Atomkerne eine Kreiselbewegung

um die Feldrichtung herum (B_0 -Achse), die sogenannte Präzessionsbewegung. Die Frequenz der Präzessionsbewegung wird als Larmorfrequenz bezeichnet. Um eine Messung durchführen zu können, muss zunächst die zu untersuchende Schicht durch die Gradientenspulen angewählt werden. Dies wird als Ortskodierung bezeichnet. Die Gradientenspulen erzeugen hierbei magnetische Gradienten, die in X-, Y- und/oder Z-Richtung ausgerichtet sind und das statische Magnetfeld überlagern. Die Larmorfrequenz verändert sich bei Schaltung der Gradienten ortsabhängig. Die Anregung einer selektiven Schicht kann nur erfolgen, wenn die Larmorfrequenz der angewählten Schicht identisch zur eingestrahlten Frequenz der Hochfrequenzspulen ist. Die Gradientenfelder führen aufgrund ihrer pulsweisen Schaltung zu den charakteristischen, lauten Geräuschen während der MR-Untersuchung[64]. Damit Messwerte erhoben werden können, müssen die Atomkerne ausgelenkt werden. Dazu werden Hochfrequenzwellen mit einer Frequenz, welcher der Larmorfrequenz entspricht, senkrecht zu den Feldlinien des extern einwirkenden Magnetfeldes eingestrahlt. Diese wechsell magnetischen Hochfrequenzwellen werden durch eine Hochfrequenzspule erzeugt und in kurzen, repetitiven Pulsen ausgestrahlt. Die Länge der Hochfrequenzpulse wird so gewählt, dass die Nettomagnetisierung um einen Winkel von 90° oder 180° ausgelenkt wird. Nach der Auslenkung liegen die angewählten Protonen phasensynchron und um 90° oder 180° zum statischen Magnetfeld gekippt vor. Die Spins liegen nach Applikation der drei Hochfrequenzpulse dementsprechend orthogonal zu den Magnetfeldlinien des statischen Feldes. Nach Beendigung des Pulses richten sich die Atomkerne wieder in Richtung des homogenen Magnetfeldes aus (T_1 -Relaxation) und verlieren ihre Phasenkohärenz (T_2 -Relaxation). Dabei geben sie die zuvor aufgenommene Energie der Pulse in Form von Radiofrequenzwellen an die Umgebung ab. Der Effekt wird als NMR bezeichnet[65]. Die T_1 -Relaxationszeit definiert die Zeit, welche die Vektoren benötigen, um in die B_0 -Richtung des statischen Magnetfeldes zurückzukehren. Sie wird auch als longitudinale Relaxationszeit bezeichnet. Die T_2 -Relaxationszeit, auch transversale Relaxationszeit genannt, beschreibt hingegen die Zeit, die für den Verlust der Phasensynchronität benötigt wird. Durch die emittierten Radiofrequenzwellen der Atomkerne wird während der Relaxationszeit ein Strom in der Empfangsspule induziert. Die unterschiedlichen Relaxationszeiten verschiedener Gewebe lassen sich verwenden, um MR-Bilder zu erzeugen. Grundlage für die Umwandlung des emittierten NMR-Signals in ein Bild ist die Fourier-Transformation, welche in die Software des Tomographen implementiert

ist[64]. Ausschlaggebend für die Gewichtung der T1- und T2-Bilder sind dabei die sogenannten Echo- und Repetitionszeiten. Die Echozeit (TE, engl. echo time) definiert die Zeit von Anregung der Protonen durch die Hochfrequenzspule bis zum emittierten Signal und bestimmt die T₂-Gewichtung. Als Repetitionszeit (TR, engl. repetition time) wird die Zeit zwischen zwei anregenden Hochfrequenzpulsen bezeichnet, welche die T₁-Gewichtung maßgeblich beeinflusst[65].

2.3.2 ¹H Magnetresonanztomographie

Die Magnetresonanztomographie stellt die klassische Anwendung der NMR dar und ermöglicht es durch Spektralanalyse die Zusammensetzung von Geweben zu untersuchen. Diese nicht-invasive Methode ist insbesondere bei anatomisch und morphologisch unauffälligen Geweben zur Identifizierung biochemischer Veränderungen hilfreich. Aufgrund der Elektronenorbitale der Moleküle entsteht ein minimales Störfeld, welches die Atomkerne individuell abschirmt und somit die auf den Atomkern einwirkende Magnetfeldstärke beeinflusst. Dadurch kommt es zu geringen Differenzen in der Larmorfrequenz der einzelnen Atomkerne abhängig von deren chemischen Bindungen. Dieser Effekt wird als chemische Verschiebung bezeichnet und bildet die Grundlage der Magnetresonanztomographie. Die Verschiebung der Resonanzfrequenz erzeugt für jedes Molekül eine Art „Fingerprint“ und erlaubt es dadurch Rückschlüsse auf die chemischen Komponenten einer Probe zu ziehen[66].

Kernspintomographische Messungen, und damit auch die Magnetresonanztomographie, können nur auf der Basis von bestimmten paramagnetischen Isotopen durchgeführt werden. Dazu gehören unter anderem Wasserstoff (¹H), Kohlenstoff (¹³C), Fluor (¹⁹F), Natrium (²³Na) und Phosphor (³¹P). Allerdings wird fast ausschließlich die ¹H Magnetresonanztomographie eingesetzt, da Wasserstoff ein ubiquitäres Vorkommen in biologisch relevanten Metaboliten besitzt und es ein gutes räumliches Auflösungsvermögen infolge des hohen Resonanzsignals zeigt. Prinzipiell werden bei der ¹H Magnetresonanztomographie die Aufnahmetechniken der Einzelvoxelspektroskopie (SVS, engl. single-voxel-spectroscopy) und Multivoxelspektroskopie (CSI, engl. chemical shift imaging) unterschieden. Bei der SVS werden durch drei nacheinander eingestrahelte Magnetfeldgradienten drei zueinander orthogonale Schichten selektiert (Schnittvolumen

der drei orthogonalen Schichten). Entscheidend ist hierbei, dass die Gradienten in X-, Y- und Z-Richtung jeweils pulsweise zeitgleich mit den drei Hochfrequenzpulsen geschaltet werden. Dadurch findet die Kernspinresonanz beim Einstrahlen des jeweiligen Hochfrequenzpulses nur in einer selektiven Schicht statt. Nachdem die drei Hochfrequenzpulse gleichzeitig mit den Gradienten geschaltet wurden, ist das Schnittvolumen der drei Schichten angeregt. Dieses quaderförmige Zielvolumen wird als volume of interest (VOI) bezeichnet und erzeugt das NMR-Signal. Die SVS ist vor allem für klar abgrenzbare Pathologien geeignet. Die Anregung des VOIs kann im Wesentlichen durch zwei verschiedene Sequenztechniken realisiert werden:

- a) durch die Point-Resolved-Spectroscopy-Sequence (Press) mit den Anregungspulsen 90° - 180° - 180° und folgendem Spinecho oder
- b) durch die Stimulated-Echo-Acquisition-Mode-Sequence (Steam) mit den Pulsen 90° - 90° - 90° und folgendem stimulierten Echo.

Die Press-Sequenz bietet gegenüber der Steam-Sequenz den Vorteil eines besseren Signal-Rausch-Verhältnisses (SNR, engl. signal-to-noise ratio). Die Steam-Sequenz ist dagegen durch eine genauere Definierung des Zielvolumens überlegen[66, 67].

Mit der CSI kann eine räumliche Spektrenmatrix erstellt werden, welche den Vergleich von benachbarten Regionen mit physiologischem und pathologischem Gewebe zulässt. Ebenso wie bei der SVS sind auch hier vorrangig die Sequenztechniken Press und Steam einsetzbar. Aufgrund der erneuten Gradientenschaltung beim Auslesen werden beim CSI alle VOI der Matrix zeitgleich gemessen, sodass im Vergleich zur SVS ein geringer Zeitaufwand notwendig ist. Prinzip-bedingt kommt es hier allerdings zu Ortsartefakten, die in den mathematischen Grundlagen der Fourier-Transformation begründet sind. Dies führt zu einer Ungenauigkeit der Zuordnung von Signal und Ort und somit zu unpräziseren Messergebnissen. Weiterhin kann sich bei der CSI die Etablierung einer Magnetfeldhomogenität über den gesamten Messbereich als schwierig erweisen. Dadurch kann die spektrale Qualität im Gegensatz zur SVS limitiert sein[66].

Unabhängig von der Wahl der Aufnahmetechnik, muss eine Unterdrückung des Wassersignals erfolgen. Das Wassersignal ist im Frequenzspektrum um den Faktor 1.000 bis 10.000 höher als das der zu untersuchenden Metaboliten. Damit es zu keiner Überlagerung der Metaboliten durch das Wassersignal kommt, wird

herkömmlicherweise ein frequenzselektierender Vorsättigungspuls angewandt, das sogenannte chemical shift selective imaging (CHESS). Im Anschluss an die Messung wird das emittierte Gesamtsignal mit Hilfe der Fourier-Transformation in seine einzelnen Frequenzkomponenten zerlegt. Dadurch entsteht ein Frequenzspektrum, welches die Intensitäten der verschiedenen Larmorfrequenzen wiedergibt. In einem Nachbearbeitungsprozess, das sogenannte curve fitting, werden die Metaboliten des Frequenzspektrums anschließend quantifiziert[66].

2.3.3 MRT Protokoll

Für die kernspintomographische Untersuchung der Studienteilnehmer wurde ein Protokoll für die SVS angefertigt. Zur Ausführung wurde ein Scanner mit einer Feldstärke von 3 Tesla (T) (Siemens Magnetom Trio, Erlangen) genutzt. Die Positionierung der dreidimensionalen VOI wurde basierend auf einer koronaren, axialen und sagittalen T2-gewichteten Schnittbildgebung einer Turbo-Spin-Echo-Sequenz durchgeführt. Zur Anregung des Zielvolumens wurde anschließend die Press-Sequenz und zur partiellen Unterdrückung des Wassersignals die CHESS-Technik mit einer Pulsbandbreite von 20 Hertz angewandt. Die TE betrug 30 ms und die TR betrug 3000 ms. Für die spektroskopischen Messungen wurde eine 1-Kanal-Birdcage-Kopf-Spule verwendet. Zudem wurden zum Ausschluss von zerebralen Pathologien eine T1-gewichtete 3D magnetization prepared rapid gradient echo (MPRAGE) und T2-gewichtete 3D Space durchgeführt, wofür eine 12-Kanal-Kopf-Spule eingesetzt wurde. Basierend auf der ^1H Magnetresonanzspektroskopie wurden in der vorliegenden Arbeit die folgenden Metaboliten untersucht: Alanin (Ala), Aspartat (Asp), Kreatin (Cr), Phosphocholin (PCh), γ -Aminobuttersäure (GABA), Glucose (Glc), Glutamin (Gln), Glutamat (Glu), Glycerylphosphorylcholin (GPC), Phosphorylcholin (PCh), Glutathion (GSH), Myo-Inositol (Ins), Laktat (Lac), N-Acetylaspartat (NAA), N-Acetylaspartylglutamat (NAAG), Scyllo-Inositol (Scyllo), Taurin (Tau) und negatives Kreatinmethylen (CrCH₂). Außerdem wurden für die Auswertung folgende Summen berechnet: GPC+PCh (tCho), NAA+NAAG (tNAA), Cr+PCr (tCr) und Glu+Gln (Glx).

Diese Metaboliten sind als Marker für den neuronalen Zellverlust (NAA, NAAG, tNAA), den Energiemetabolismus (Glc, Lac, Cr, PCr, tCr), die Neurotransmission (GABA, Glu, Gln, Glx), die Glia (Ins, Scyllo), den Membranumsatz und die Zellularität im Sinne einer

Hypo- oder Hyperzellularität (GPC, PCh, tCho), das antioxidative Abwehrsystem (GSH) und für Aminosäuren (Ala, Asp, Tau) beschrieben[68, 69]. CrCH2 entspricht einem Korrekturterminus der Software LCModel und repräsentiert keinen Metaboliten[70].

Die fünf VOI wurden manuell im Vermis, der rechten Kleinhirnhemisphäre, Pons, Präfrontalkortex und Motorkortex positioniert (Abbildung 1). Die VOI im präfrontalen und im Motorcortex wurden auf der Mittellinie positioniert, um zum einen den kortikalen Volumenanteil zu maximieren und zum anderen Informationen beider Hemisphären einzubeziehen. Es wurde hierbei bewusst keine Korrektur um den Anteil des Liquor zerebrospinalis vorgenommen, um zusätzliche Fehler, bedingt durch die Fehlerfortpflanzung bei einer solchen Korrektur, zu vermeiden. Die zerebrokortikalen VOI wiesen hingegen jeweils eine Größe von 20x20x20 mm auf. Die verbleibenden VOI im Cerebellum und Pons hatten jeweils eine Größe von 20x15x15 mm. Die Messung eines VOIs nahm circa 10 min Messzeit in Anspruch (bei 196 Wiederholungen und 4 pre-Scans).

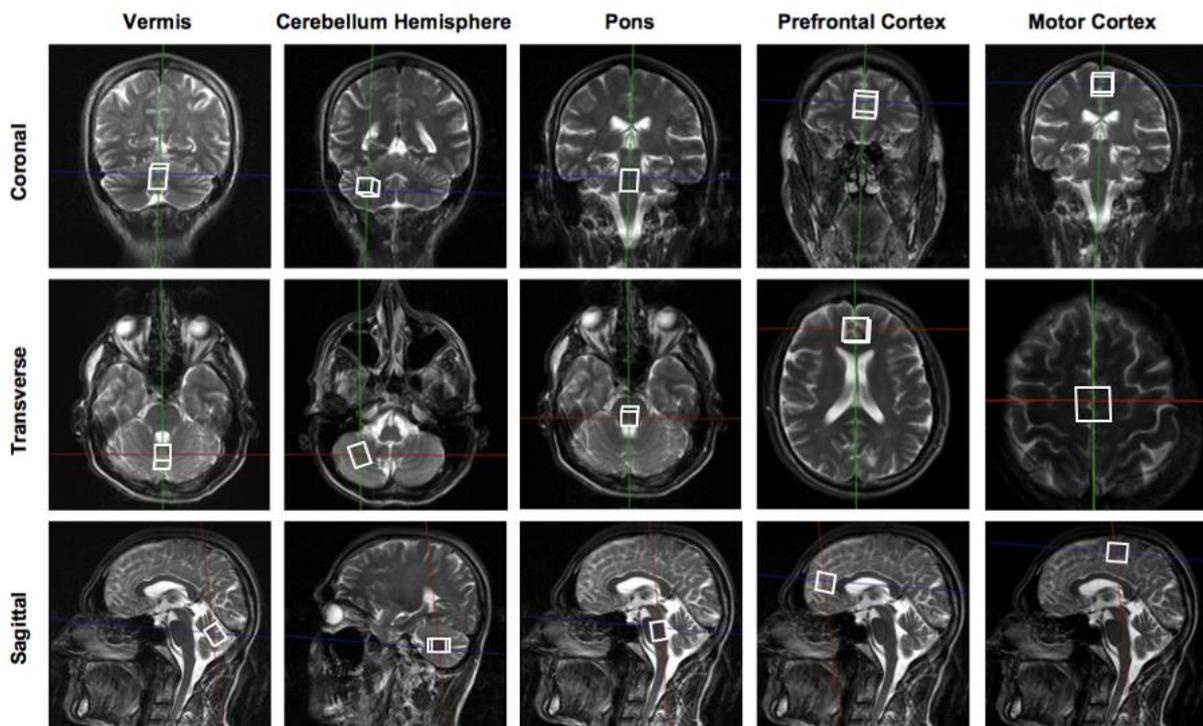


Abbildung 1. Exemplarische Darstellung der Lokalisation der fünf VOI in den drei Schnittbildebeneen koronar, axial und sagittal eines Kontrollprobanden. Abbildung unverändert übernommen aus [1].

2.3.4 Prozessierung der Frequenzspektren

Es bedarf einer Nachbearbeitung der erhobenen Frequenzspektren, um eine Quantifizierung der Metabolitenpeaks zu ermöglichen. In der vorliegenden Arbeit erfolgte das curve fitting anhand der automatisierten Prozessierung durch LCMoDel Version 6.3-1L[71] unter Anwendung des Betriebssystems Debian GNU/Linux 5.0.10. Nach Abschluss des curve fittings wurde dieses überprüft und manuell optimiert, sofern notwendig. Abbildung 2 zeigt ein Frequenzspektrum eines Kontrollprobanden. Es wird hier zum einen das gemessene Spektrum vor der Prozessierung (schwarze Linie) und zum anderen das Spektrum nach dem curve fitting (rote Linie) dargestellt. Die X-Achse gibt die chemische Verschiebung in Millionstel (ppm, engl. parts per million, 10^{-6}) an, anhand dessen die Quantifizierung der Peaks erfolgt[67].

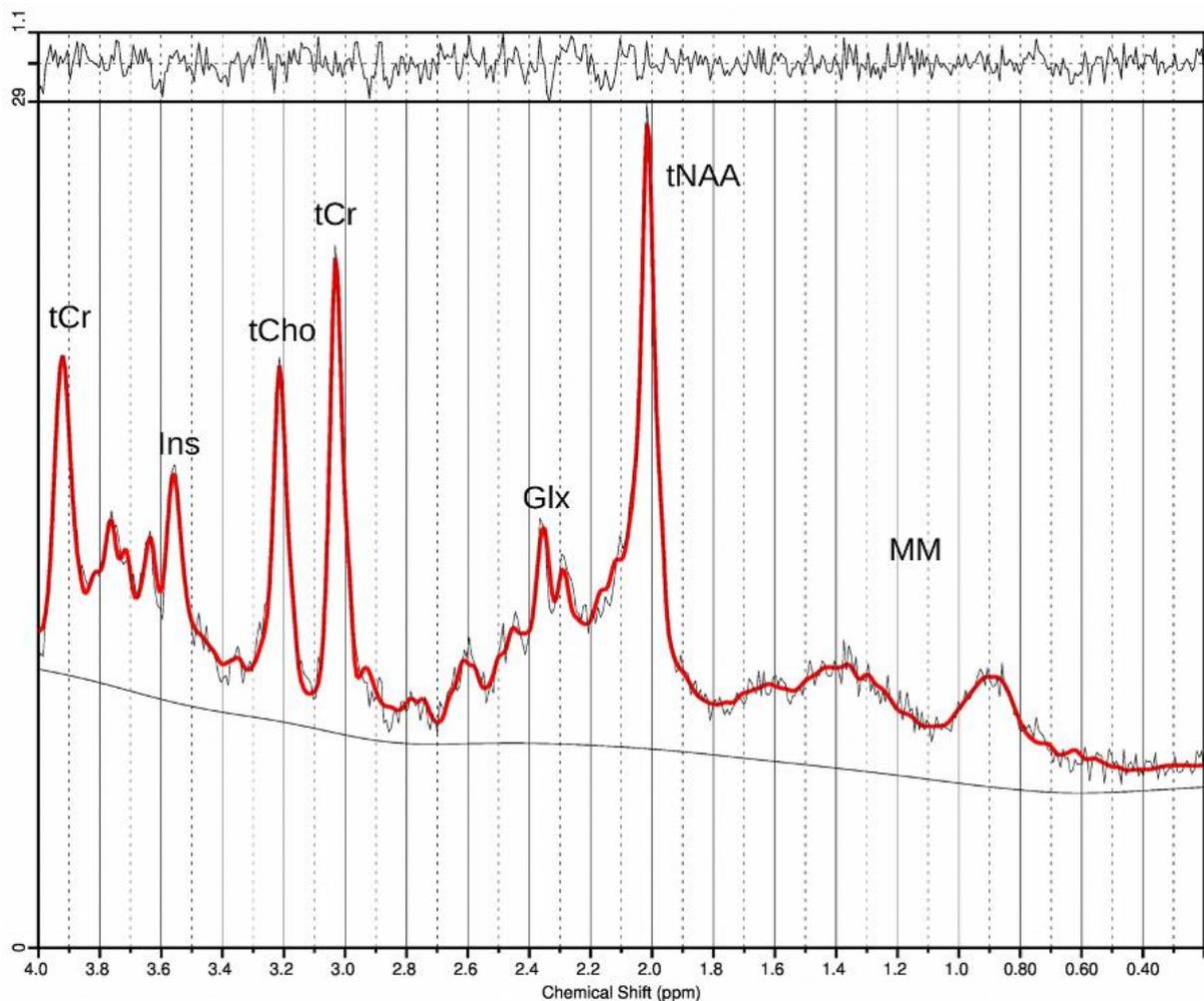


Abbildung 2. Exemplarisches Frequenzspektrum des Präfrontalkortex einer Kontrollperson mit Zuordnung ausgewählter Metaboliten. Es ist das Spektrum vor dem curve fitting (schwarze Linie) und nach dem curve fitting (rote Linie) dargestellt. Abbildung unverändert übernommen aus [1].

Im Anschluss an die Prozessierung der Spektren erfolgte die Selektion von Spektren mit unzureichender Qualität. Zur Beurteilung der Qualität wurde das Signal-Rausch-Verhältnis, das Vorliegen von Artefakten sowie die spektrale Signalbreite eines jeden VOI herangezogen. Es wurden auch die durchschnittlichen relativen Cramér-Rao lower bounds (rCRLB) der Metaboliten bestimmt. Diese wurden allerdings nicht als Kriterium zur Selektion von Spektren mit unzureichender Qualität herangezogen, sondern dienten lediglich zur Abschätzung der Messpräzision. Lag keine ausreichend gute Datenqualität vor, wurde das Spektrum von der Analyse exkludiert. Dieses Vorgehen bedingt die unterschiedliche Anzahl an Messpunkten in den einzelnen VOI.

2.4 Statistische Analyse

Die statistische Analyse und Visualisierung der Daten wurde mit der Software IBM SPSS (www.ibm.com, Version 26) vorgenommen. Vorab wurde die geeignete statistische Testung in Abstimmung mit der Abteilung für Biometrie an der Charité Universitätsmedizin Berlin für die Analyse festgelegt. Die Messwerte wurden anhand von visueller Beurteilung der Histogramme sowie dem Shapiro-Wilk-Test auf Normalverteilung getestet. Eine Normalverteilung war nicht gegeben, daher wurden für die statistische Analyse nicht-parametrische Tests durchgeführt. Gruppenunterschiede in demographischen und klinischen Daten wurden mittels des Chi-Quadrat-Tests (für das Geschlecht), des Kruskal-Wallis-Tests (für das Alter) und des Mann-Whitney U-Tests (für SARA, DemTect, Alter bei Erstmanifestation und Krankheitsdauer) geprüft. Gruppenvergleiche hinsichtlich metabolischer Veränderungen wurden anhand des Kruskal-Wallis-Test mit Bonferroni-Korrektur aufgrund von multiplem Testen durchgeführt. Darüber hinaus wurde zur Prüfung linearer Zusammenhänge zwischen den Metabolitenspiegeln und den klinischen Parameter die lineare Regressionsanalyse mit Anpassung an das Alter als relevante Einflussvariable angewandt. Für diese Analyse mussten die SCA14- und SCA1-Kohorten aufgrund der geringen Stichprobengrößen kombiniert betrachtet werden.

3 Ergebnisse

3.1 Stichprobe

Tabelle 1 gibt eine Übersicht zu den demographischen und klinischen Daten der Studienteilnehmer. Hierbei werden die Anzahl (n), der Mittelwert (MW) und die Standardabweichung (SD) der Patientengruppen (SCA14 und SCA1) und der Kontrollgruppe (KG) sowie die Signifikanz (p) der Gruppenvergleiche aufgeführt.

Es konnten 17 Patienten mit genetisch gesicherter SCA14 und 14 Patienten mit genetisch gesicherter SCA1 in die Analyse eingeschlossen werden. Die Patientenkohorten wiesen ein ausgeglichenes Geschlechterverhältnis auf und das Durchschnittsalter belief sich auf 51 Jahre in der SCA14-Kohorte und auf 45 Jahre in der SCA1-Kohorte. Die Kontrollgruppe richtete sich in Alter und Geschlecht nach den Patientengruppen. Dementsprechend wurden 31 neurologisch nicht-vorerkrankte Personen in die Kontrollgruppe eingeschlossen. Die Geschlechter waren hier ebenfalls gleichermaßen vertreten und das Durchschnittsalter der Kontrollgruppe betrug 48 Jahre (Tabelle 1).

Das durchschnittliche Alter bei Erstmanifestation 31 Jahre in der SCA14-Patientengruppe verglichen zu 37 Jahren in der SCA1-Patientengruppe. Die Krankheitsdauer wies in den SCA14-Patienten durchschnittlich 20 Jahre auf, während sie bei den hier eingeschlossenen SCA1-Patienten durchschnittlich 8 Jahre maß. Die anhand des SARA erfasste Ataxie-Symptomatik war in der SCA14-Patientengruppe mit einer durchschnittlichen Punktzahl von 11.0 weniger ausgeprägt als die der SCA1-Patientengruppe mit durchschnittlich 13.5 Punkten. Im DemTect erreichten die SCA14-Patienten durchschnittlich 14.5 Punkte, was einer altersgemäßen kognitiven Leistung entspricht. Die SCA1-Patienten fielen mit einer durchschnittlichen Punktzahl von 12.0 in den Grenzbereich zwischen altersentsprechender kognitiver Leistung und leichter kognitiver Beeinträchtigung. Es konnte kein signifikanter Unterschied zwischen der SCA14- und SCA1-Kohorte in Hinblick auf Geschlecht, Alter, SARA, DemTect und Alter bei Erstmanifestation ermittelt werden. Lediglich die Krankheitsdauer war bei den SCA14-Patienten signifikant länger als bei den SCA1-Patienten (Tabelle 1).

	KG (n=31)	SCA14 (n=17)	SCA1 (n=14)	p
Weibliches Geschlecht, n (%)	16 (51.6%)	9 (52.9%)	7 (50.0%)	0.987
Alter in Jahren, MW (SD)	48.1 (13.1)	50.9 (12.8)	44.8 (12.4)	0.363
SARA Punktzahl, MW (SD)		11.0 (3.6)	13.5 (6.9)	0.263
DemTect Punktzahl, MW (SD)		14.5 (3.6)	12.0 (3.5)	0.264
Alter bei Erstmanifestation in Jahren, MW (SD)		31.2 (14.8)	36.7 (12.5)	0.325
Krankheitsdauer in Jahren, MW (SD)		19.6 (2.9)	7.8 (4.7)	0.004

Tabelle 1. Übersicht zu den demographischen und klinischen Daten der Kontroll- und Patientengruppen. Tabelle in übersetzter Form übernommen aus [1].

Spektren mit unzureichender Datenqualität waren von der Analyse ausgenommen. Die Anzahl an exkludierten Spektren der drei Untersuchungsgruppen sind für die jeweiligen VOI in Tabelle 2 aufgeführt.

	KG (n=31)	SCA14 (n=17)	SCA1 (n=14)
Vermis, n (%)	4 (12.9%)	4 (23.5%)	2 (14.3%)
Kleinhirnhemisphäre, n (%)	4 (12.9%)	3 (17.6%)	4 (28.6%)
Pons, n (%)	6 (19.4%)	10 (58.8%)	5 (35.7%)
Präfrontalkortex, n (%)	8 (25.8%)	5 (29.4%)	4 (28.6%)
Motorkortex, n (%)	1 (3.2%)	1 (5.9%)	2 (14.3%)

Tabelle 2. Anzahl der Spektren mit unzureichender Datenqualität, welche von der statistischen Analyse exkludiert wurden.

Aufgrund der Selektion kam es zu unterschiedlichen Stichprobengrößen in den VOI. Analog zu Tabelle 1 unterschieden sich die demografischen und klinischen Daten der resultierenden Teilstichproben jedoch ausschließlich in der Krankheitsdauer voneinander. Die SCA14-Kohorte wies in jedem der fünf Hirnareale eine signifikant längere Krankheitsdauer als die SCA1-Kohorte auf, indes keine Gruppenunterschiede in den übrigen demografischen und klinischen Daten vorlagen (Tabelle 3).

	VOI	KG	SCA14	SCA1	p
Weibliches Geschlecht, n (%)	Vermis	13 (48.1%)	5 (38.5%)	6 (50.0%)	0.807
	Kleinhirnhemisphäre	14 (51.9%)	8 (57.1%)	6 (60.0%)	0.889
	Pons	12 (48.0%)	3 (42.9%)	5 (55.6%)	0.874
	Präfrontalkortex	13 (56.5%)	7 (58.3%)	5 (50.0%)	0.918
	Motorkortex	16 (53.3%)	8 (50.0%)	6 (50.0%)	0.968
Alter in Jahren, MW (SD)	Vermis	49.3 (12.9)	48.5 (13.2)	44.9 (13.0)	0.550
	Kleinhirnhemisphäre	48.1 (12.3)	51.0 (13.5)	45.9 (13.8)	0.681
	Pons	49.4 (13.2)	48.0 (14.6)	40.7 (11.6)	0.202
	Präfrontalkortex	47.7 (13.5)	49.1 (13.0)	44.9 (13.4)	0.751
	Motorkortex	48.8 (12.5)	50.8 (13.2)	46.5 (12.1)	0.622
SARA Punktzahl, MW (SD)	Vermis		9.6 (3.8)	12.1 (5.0)	0.186
	Kleinhirnhemisphäre		11.1 (5.0)	15.3 (6.6)	0.109
	Pons		10.4 (3.7)	11.9 (5.5)	0.408
	Präfrontalkortex		10.0 (4.0)	13.1 (8.1)	0.422
	Motorkortex		11.2 (4.6)	13.9 (7.3)	0.272
DemTect Punktzahl, MW (SD)	Vermis		13.9 (3.6)	11.9 (3.7)	0.228
	Kleinhirnhemisphäre		13.8 (3.3)	11.4 (2.5)	0.095
	Pons		15.6 (2.3)	12.0 (4.2)	0.147
	Präfrontalkortex		13.9 (2.9)	12.4 (3.5)	0.606
	Motorkortex		13.7 (3.2)	12.7 (3.1)	0.531
Alter bei Erstmanifestation in Jahren, MW (SD)	Vermis		30.9 (13.7)	37.4 (12.9)	0.207
	Kleinhirnhemisphäre		30.1 (15.3)	37.0 (14.1)	0.277
	Pons		23.6 (13.3)	32.5 (11.7)	0.189
	Präfrontalkortex		30.1 (13.0)	36.0 (13.7)	0.427
	Motorkortex		30.4 (14.9)	37.9 (12.3)	0.178
Krankheitsdauer in Jahren, MW (SD)	Vermis		17.7 (12.3)	7.8 (4.9)	0.022
	Kleinhirnhemisphäre		20.9 (13.9)	8.2 (5.1)	0.019
	Pons		24.4 (12.3)	7.9 (4.5)	0.002
	Präfrontalkortex		19.1 (12.3)	8.3 (5.7)	0.039
	Motorkortex		20.3 (13.0)	8.1 (4.8)	0.007

Tabelle 3. Demographische und klinische Daten der Stichproben nach Selektion von Spektren mit unzureichender Datenqualität.

Zur Beurteilung der Messgenauigkeit der einzelnen Metaboliten wurden die relativen Cramér-Rao lower bounds (rCRLB) herangezogen. Tabelle 4 gibt eine Übersicht zu den rCRLB aller Metaboliten nach Selektion von Spektren mit unzureichender Qualität. Zu beachten ist hier, dass auch rCRLB von 999% in die Analyse einbezogen wurden.

	Vermis, MW (SD)	Hemisp, MW (SD)	Pons, MW (SD)	Präfront, MW (SD)	Motor, MW (SD)	Gesamt, MW (SD)
Ala	540% (446%)	663% (417%)	600% (441%)	727% (414%)	635% (412%)	632% (426%)
Asp	345% (401%)	528% (429%)	325% (400%)	366% (402%)	233% (339%)	357% (403%)
Cr	37% (136%)	63% (192%)	387% (449%)	17% (8%)	18% (16%)	92% (249%)
PCr	119% (271%)	190% (354%)	186% (348%)	137% (278%)	59% (180%)	134% (290%)
GABA	162% (287%)	97% (188%)	160% (245%)	100% (199%)	161% (262%)	137% (241%)
Glc	272% (384%)	654% (440%)	637% (445%)	197% (324%)	109% (246%)	359% (432%)
Gln	21% (5%)	24% (8%)	124% (254%)	15% (3%)	19% (4%)	37% (110%)
Glu	12% (4%)	13% (3%)	50% (154%)	7% (1%)	8% (2%)	17% (64%)
GPC	12% (18%)	33% (121%)	62% (216%)	34% (148%)	7% (7%)	28% (122%)
PCh	836% (361%)	776% (406%)	768% (413%)	735% (422%)	894% (288%)	807% (378%)
GSH	34% (28%)	41% (32%)	181% (312%)	112% (247%)	40% (33%)	76% (174%)
Ins	10% (6%)	12% (5%)	14% (7%)	6% (2%)	6% (2%)	9% (5%)
Lac	253% (344%)	338% (380%)	369% (392%)	348% (414%)	236% (329%)	303% (371%)
NAA	10% (6%)	10% (3%)	65% (192%)	5% (2%)	5% (2%)	17% (80%)
NAAG	179% (333%)	117% (263%)	59% (160%)	386% (442%)	130% (274%)	172% (324%)
Scyllo	380% (433%)	407% (430%)	431% (445%)	490% (454%)	476% (441%)	437% (439%)
Tau	503% (459%)	770% (398%)	735% (417%)	538% (457%)	576% (448%)	620% (447%)
CrCH2	811% (375%)	794% (395%)	709% (432%)	798% (381%)	873% (319%)	803% (379%)
tCho	5% (1%)	5% (1%)	6% (2%)	4% (1%)	5% (1%)	5% (2%)
tNAA	6% (2%)	6% (2%)	8% (3%)	5% (1%)	4% (1%)	6% (2%)
tCr	4% (1%)	4% (1%)	7% (2%)	4% (1%)	3% (1%)	4% (2%)
Glx	9% (2%)	10% (2%)	45% (154%)	6% (1%)	7% (1%)	14% (64%)

Tabelle 4. Mittelwerte (MW) und Standardabweichungen (SD) der relativen Cramér-Rao lower bounds (rCRLB) für die jeweiligen VOI nach der Selektion von Spektren mit unzureichender Qualität.

3.2 Gruppenvergleiche

3.2.1 Vermis

Tabelle 5 gibt die Ergebnisse der metabolischen Untersuchungen des Vermis wieder. In der linken Spalte sind die untersuchten Metaboliten aufgeführt. Zu jedem Metaboliten ist der Mittelwert (MW) und die Standardabweichung (SD) in der Einheit arbitrary units (AU) für die drei Gruppen (KG, SCA14 und SCA1) aufgeführt. In den Spalten am rechten Rand sind die Signifikanzen der Gruppenvergleiche aufgeführt.

Der Vermis von SCA14-Patienten (n=13) zeigte im Vergleich zur Kontrollgruppe (n=27) eine Reduktion von NAA um 40% und tNAA um 34%. Für NAAG, der zweiten Komponente von tNAA, konnten keine Abweichungen zur Kontrollgruppe identifiziert werden. Darüber hinaus war im Vermis von SCA14-Patienten tCho um 20% reduziert, wohingegen dessen Komponenten GPC und PCh keine signifikante Reduktion erzielten. Weiterhin wurde eine Verminderung von Glu um 32% und Glx um 24% im Vermis der SCA14-Patienten beobachtet. Gln präsentierte sich jedoch unverändert. Daneben konnte eine Reduktion von GABA um 46% und von tCr um 22% im Vermis der SCA14-Kohorte nachgewiesen werden. Die beiden tCr-Komponenten Cr und PCr waren zwar um 15% beziehungsweise 32% reduziert, erreichten allerdings einzeln keine Signifikanz. Glc war in der SCA14-Kohorte der einzige Metabolit, der im Vermis eine Erhöhung um 155% aufwies. Neben den oben erwähnten Metaboliten wurden ebenfalls Ala, Asp, GSH, Ins, Lac, Scyllo, Tau und CrCH₂ untersucht. Für diese Metaboliten konnten im Vermis der SCA14-Kohorte keine signifikanten Abweichungen im Vergleich zur Kontrollgruppe beobachtet werden (Tabelle 5).

Im Vermis der SCA1-Kohorte (n=12) konnte im Vergleich zur Kontrollgruppe (n=27) eine Verminderung von tNAA um 24% und dessen Komponente NAA um 28% ermittelt werden. NAAG zeigte keine Abweichung. Weiterhin war im Vermis der SCA1-Kohorte eine Reduzierung von tCho um 15% zu verzeichnen. Dessen Komponente PCh zeigte ebenfalls eine Erniedrigung um 99%, welche jedoch die statistische Signifikanz verfehlte. Die andere tCho-Komponente GPC wies hingegen keine Erniedrigung auf. Auch die Asp-Spiegel waren im Vermis von SCA1-Patienten um 62% erniedrigt. Obgleich keine statistische Signifikanz erreicht wurde, wies auch Glu eine Erniedrigung um 15% auf, indes stellten sich Gln und Glx unverändert dar. Darüber hinaus konnte im Vermis eine deutliche Erhöhung von Glc um 247% ermittelt werden. Im Vergleich zur Kontrollgruppe konnten keine Abweichungen in Ala, Cr, PCr, tCr, GABA, GSH, Ins, Lac, Scyllo, Tau und CrCH₂ im Vermis der SCA1-Patienten identifiziert werden (Tabelle 5).

Im Vermis fiel beim direkten Vergleich beider Patientenkohorten einerseits die SCA14-Kohorte mit einem um 21% reduzierten tCr-Spiegel gegenüber der SCA1-Kohorte auf. Andererseits demonstrierten die SCA1-Patienten im Vergleich zur SCA14-Kohorte einen um 37% erhöhten Ins-Spiegel im Vermis (Tabelle 5).

Metaboliten		KG	SCA14	SCA1	p SCA14-KG	p SCA1-KG	p SCA14-SCA1
Ala	MW	$28.3 \cdot 10^{-5}$	$53.3 \cdot 10^{-5}$	$28.7 \cdot 10^{-5}$	0.628	1.000	0.754
	SD	$41.2 \cdot 10^{-5}$	$50.9 \cdot 10^{-5}$	$45.5 \cdot 10^{-5}$			
Asp	MW	$58.7 \cdot 10^{-5}$	$33.1 \cdot 10^{-5}$	$22.1 \cdot 10^{-5}$	0.138	0.019	1.000
	SD	$41.9 \cdot 10^{-5}$	$39.3 \cdot 10^{-5}$	$24.3 \cdot 10^{-5}$			
Cr	MW	$310.7 \cdot 10^{-5}$	$262.6 \cdot 10^{-5}$	$360.3 \cdot 10^{-5}$	0.546	0.894	0.128
	SD	$77.9 \cdot 10^{-5}$	$147.0 \cdot 10^{-5}$	$119.3 \cdot 10^{-5}$			
PCr	MW	$218.5 \cdot 10^{-5}$	$148.2 \cdot 10^{-5}$	$158.6 \cdot 10^{-5}$	0.069	0.175	1.000
	SD	$67.2 \cdot 10^{-5}$	$98.8 \cdot 10^{-5}$	$106.0 \cdot 10^{-5}$			
GABA	MW	$74.9 \cdot 10^{-5}$	$40.5 \cdot 10^{-5}$	$53.0 \cdot 10^{-5}$	0.003	0.233	0.662
	SD	$31.9 \cdot 10^{-5}$	$19.8 \cdot 10^{-5}$	$38.1 \cdot 10^{-5}$			
Glc	MW	$24.9 \cdot 10^{-5}$	$63.5 \cdot 10^{-5}$	$86.5 \cdot 10^{-5}$	0.026	<0.001	0.802
	SD	$33.4 \cdot 10^{-5}$	$51.4 \cdot 10^{-5}$	$44.6 \cdot 10^{-5}$			
Gln	MW	$285.8 \cdot 10^{-5}$	$253.2 \cdot 10^{-5}$	$259.8 \cdot 10^{-5}$	0.713	1.000	1.000
	SD	$75.0 \cdot 10^{-5}$	$58.9 \cdot 10^{-5}$	$55.3 \cdot 10^{-5}$			
Glu	MW	$430.8 \cdot 10^{-5}$	$292.0 \cdot 10^{-5}$	$367.4 \cdot 10^{-5}$	<0.001	0.086	0.246
	SD	$63.0 \cdot 10^{-5}$	$83.2 \cdot 10^{-5}$	$81.2 \cdot 10^{-5}$			
GPC	MW	$104.5 \cdot 10^{-5}$	$95.4 \cdot 10^{-5}$	$103.9 \cdot 10^{-5}$	0.264	1.000	1.000
	SD	$34.5 \cdot 10^{-5}$	$26.0 \cdot 10^{-5}$	$11.6 \cdot 10^{-5}$			
PCh	MW	$18.2 \cdot 10^{-5}$	$2.4 \cdot 10^{-5}$	$<0.1 \cdot 10^{-5}$	0.236	0.075	1.000
	SD	$32.9 \cdot 10^{-5}$	$8.8 \cdot 10^{-5}$	$<0.1 \cdot 10^{-5}$			
GSH	MW	$91.5 \cdot 10^{-5}$	$71.5 \cdot 10^{-5}$	$100.6 \cdot 10^{-5}$	0.156	1.000	0.146
	SD	$28.0 \cdot 10^{-5}$	$47.9 \cdot 10^{-5}$	$40.4 \cdot 10^{-5}$			
Ins	MW	$240.5 \cdot 10^{-5}$	$201.0 \cdot 10^{-5}$	$275.2 \cdot 10^{-5}$	0.198	0.442	0.015
	SD	$50.0 \cdot 10^{-5}$	$76.1 \cdot 10^{-5}$	$63.7 \cdot 10^{-5}$			
Lac	MW	$39.3 \cdot 10^{-5}$	$62.9 \cdot 10^{-5}$	$67.7 \cdot 10^{-5}$	0.277	0.197	1.000
	SD	$28.6 \cdot 10^{-5}$	$40.6 \cdot 10^{-5}$	$52.0 \cdot 10^{-5}$			
NAA	MW	$365.8 \cdot 10^{-5}$	$219.5 \cdot 10^{-5}$	$263.4 \cdot 10^{-5}$	<0.001	0.002	1.000
	SD	$67.5 \cdot 10^{-5}$	$87.6 \cdot 10^{-5}$	$52.6 \cdot 10^{-5}$			
NAAG	MW	$102.9 \cdot 10^{-5}$	$89.3 \cdot 10^{-5}$	$94.5 \cdot 10^{-5}$	1.000	1.000	1.000
	SD	$97.0 \cdot 10^{-5}$	$73.3 \cdot 10^{-5}$	$61.1 \cdot 10^{-5}$			
Scyllo	MW	$9.9 \cdot 10^{-5}$	$9.3 \cdot 10^{-5}$	$9.7 \cdot 10^{-5}$	1.000	1.000	1.000
	SD	$10.6 \cdot 10^{-5}$	$10.3 \cdot 10^{-5}$	$8.5 \cdot 10^{-5}$			
Tau	MW	$27.9 \cdot 10^{-5}$	$35.8 \cdot 10^{-5}$	$33.3 \cdot 10^{-5}$	1.000	1.000	1.000
	SD	$33.7 \cdot 10^{-5}$	$36.9 \cdot 10^{-5}$	$48.8 \cdot 10^{-5}$			
CrCH2	MW	$10.0 \cdot 10^{-5}$	$27.4 \cdot 10^{-5}$	$30.1 \cdot 10^{-5}$	0.758	1.000	1.000
	SD	$33.3 \cdot 10^{-5}$	$69.6 \cdot 10^{-5}$	$56.7 \cdot 10^{-5}$			

tCho	MW	122.7 · 10 ⁻⁵	97.8 · 10 ⁻⁵	103.9 · 10 ⁻⁵	0.001	0.007	1.000
	SD	16.3 · 10 ⁻⁵	25.4 · 10 ⁻⁵	11.6 · 10 ⁻⁵			
tNAA	MW	468.7 · 10 ⁻⁵	308.9 · 10 ⁻⁵	358.3 · 10 ⁻⁵	<0.001	<0.001	1.000
	SD	62.2 · 10 ⁻⁵	70.3 · 10 ⁻⁵	52.9 · 10 ⁻⁵			
tCr	MW	529.3 · 10 ⁻⁵	410.9 · 10 ⁻⁵	518.9 · 10 ⁻⁵	0.001	1.000	0.025
	SD	58.6 · 10 ⁻⁵	93.0 · 10 ⁻⁵	52.3 · 10 ⁻⁵			
Glx	MW	716.6 · 10 ⁻⁵	545.0 · 10 ⁻⁵	627.0 · 10 ⁻⁵	<0.001	0.114	0.413
	SD	111.2 · 10 ⁻⁵	118.0 · 10 ⁻⁵	95.2 · 10 ⁻⁵			

Tabelle 5. Mittelwerte (MW) und Standardabweichungen (SD) der drei Gruppen in arbitrary units (AU) sowie Signifikanzen (p) der Gruppenvergleiche für das Hirnareal Vermis. Tabelle in übersetzter Form übernommen aus [1].

3.2.2 Kleinhirnhemisphäre

Analog zum Abschnitt 3.2.1 präsentiert die Tabelle 6 die Untersuchungsergebnisse der Gruppenvergleiche in der Kleinhirnhemisphäre.

In der Kleinhirnhemisphäre der SCA14-Patienten (n=14) konnten keine Abweichungen der Metaboliten im Vergleich zur Kontrollgruppe (n=27) detektiert werden (Tabelle 6).

Die SCA1-Patienten zeigten in der Kleinhirnhemisphäre (n=10) eine Reduzierung von tNAA um 26% und von NAA um 22% gegenüber der Kontrollgruppe (n=27). Des Weiteren lag in der Kleinhirnhemisphäre der SCA1-Kohorte eine Erhöhung von Ins um 51% und von tCr um 18% vor. Auch die tCr-Komponente Cr zeigte eine Erhöhung um 37%, welche jedoch keine statistische Signifikanz erreichte. PCr hingegen zeigte sich unverändert. Es konnten keine Abweichungen von Ala, Asp, GABA, Glc, Gln, Glu, Glx, GPC, PCh, tCho, GSH, Lac, NAAG, Scyllo, Tau und CrCH₂ in der Kleinhirnhemisphäre von SCA1-Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe ermittelt werden (Tabelle 6).

Der Vergleich der Patientenkohorten zeigte eine signifikante Erniedrigung von tNAA um 22% in der Kleinhirnhemisphäre der SCA1-Patienten gegenüber den SCA14-Patienten. Gleichmaßen war auch Glu bei den SCA1-Patienten, verglichen zu den SCA14-Patienten, um 17% erniedrigt, allerdings wurde hier keine statistische Signifikanz erreicht. Weiterhin demonstrierten die SCA1-Patienten eine signifikante Erhöhung von GSH um 67% und Ins um 59% im Vergleich zu den SCA14-Patienten (Tabelle 6).

Metaboliten		KG	SCA14	SCA1	p SCA14-KG	p SCA1-KG	p SCA14-SCA1
Ala	MW	$19.7 \cdot 10^{-5}$	$22.0 \cdot 10^{-5}$	$30.2 \cdot 10^{-5}$	1.000	0.735	1.000
	SD	$36.2 \cdot 10^{-5}$	$35.7 \cdot 10^{-5}$	$42.6 \cdot 10^{-5}$			
Asp	MW	$19.8 \cdot 10^{-5}$	$32.4 \cdot 10^{-5}$	$21.4 \cdot 10^{-5}$	0.214	1.000	0.403
	SD	$25.4 \cdot 10^{-5}$	$26.3 \cdot 10^{-5}$	$32.6 \cdot 10^{-5}$			
Cr	MW	$251.2 \cdot 10^{-5}$	$255.5 \cdot 10^{-5}$	$343.6 \cdot 10^{-5}$	1.000	0.095	0.260
	SD	$116.1 \cdot 10^{-5}$	$89.5 \cdot 10^{-5}$	$98.9 \cdot 10^{-5}$			
PCr	MW	$169.2 \cdot 10^{-5}$	$172.8 \cdot 10^{-5}$	$154.6 \cdot 10^{-5}$	1.000	1.000	1.000
	SD	$117.8 \cdot 10^{-5}$	$72.4 \cdot 10^{-5}$	$128.3 \cdot 10^{-5}$			
GABA	MW	$78.8 \cdot 10^{-5}$	$67.2 \cdot 10^{-5}$	$67.2 \cdot 10^{-5}$	0.915	0.781	1.000
	SD	$33.8 \cdot 10^{-5}$	$36.8 \cdot 10^{-5}$	$18.3 \cdot 10^{-5}$			
Glc	MW	$18.3 \cdot 10^{-5}$	$14.0 \cdot 10^{-5}$	$38.9 \cdot 10^{-5}$	1.000	1.000	1.000
	SD	$32.5 \cdot 10^{-5}$	$26.2 \cdot 10^{-5}$	$74.6 \cdot 10^{-5}$			
Gln	MW	$245.7 \cdot 10^{-5}$	$274.0 \cdot 10^{-5}$	$282.8 \cdot 10^{-5}$	0.820	0.783	1.000
	SD	$74.3 \cdot 10^{-5}$	$65.3 \cdot 10^{-5}$	$86.7 \cdot 10^{-5}$			
Glu	MW	$385.5 \cdot 10^{-5}$	$413.9 \cdot 10^{-5}$	$344.2 \cdot 10^{-5}$	0.541	0.416	0.051
	SD	$66.9 \cdot 10^{-5}$	$66.5 \cdot 10^{-5}$	$61.9 \cdot 10^{-5}$			
GPC	MW	$102.5 \cdot 10^{-5}$	$107.2 \cdot 10^{-5}$	$93.6 \cdot 10^{-5}$	1.000	1.000	1.000
	SD	$33.9 \cdot 10^{-5}$	$22.7 \cdot 10^{-5}$	$42.4 \cdot 10^{-5}$			
PCh	MW	$15.2 \cdot 10^{-5}$	$6.3 \cdot 10^{-5}$	$18.5 \cdot 10^{-5}$	1.000	1.000	0.963
	SD	$28.4 \cdot 10^{-5}$	$16.8 \cdot 10^{-5}$	$32.8 \cdot 10^{-5}$			
GSH	MW	$73.5 \cdot 10^{-5}$	$60.4 \cdot 10^{-5}$	$101.1 \cdot 10^{-5}$	0.778	0.224	0.038
	SD	$28.7 \cdot 10^{-5}$	$18.5 \cdot 10^{-5}$	$46.9 \cdot 10^{-5}$			
Ins	MW	$195.3 \cdot 10^{-5}$	$184.9 \cdot 10^{-5}$	$294.7 \cdot 10^{-5}$	1.000	0.007	0.007
	SD	$58.1 \cdot 10^{-5}$	$44.0 \cdot 10^{-5}$	$87.5 \cdot 10^{-5}$			
Lac	MW	$38.7 \cdot 10^{-5}$	$46.6 \cdot 10^{-5}$	$36.9 \cdot 10^{-5}$	1.000	1.000	0.697
	SD	$31.5 \cdot 10^{-5}$	$27.9 \cdot 10^{-5}$	$46.7 \cdot 10^{-5}$			
NAA	MW	$343.7 \cdot 10^{-5}$	$314.2 \cdot 10^{-5}$	$266.9 \cdot 10^{-5}$	0.909	0.007	0.178
	SD	$68.9 \cdot 10^{-5}$	$75.6 \cdot 10^{-5}$	$52.6 \cdot 10^{-5}$			
NAAG	MW	$139.6 \cdot 10^{-5}$	$144.3 \cdot 10^{-5}$	$90.8 \cdot 10^{-5}$	1.000	0.265	0.231
	SD	$85.1 \cdot 10^{-5}$	$60.6 \cdot 10^{-5}$	$57.2 \cdot 10^{-5}$			
Scyllo	MW	$8.9 \cdot 10^{-5}$	$6.9 \cdot 10^{-5}$	$11.2 \cdot 10^{-5}$	1.000	1.000	1.000
	SD	$11.6 \cdot 10^{-5}$	$7.2 \cdot 10^{-5}$	$15.7 \cdot 10^{-5}$			
Tau	MW	$18.2 \cdot 10^{-5}$	$10.5 \cdot 10^{-5}$	$19.8 \cdot 10^{-5}$	1.000	1.000	1.000
	SD	$53.4 \cdot 10^{-5}$	$18.2 \cdot 10^{-5}$	$42.6 \cdot 10^{-5}$			
CrCH2	MW	$25.3 \cdot 10^{-5}$	$10.7 \cdot 10^{-5}$	$22.9 \cdot 10^{-5}$	1.000	1.000	1.000
	SD	$56.0 \cdot 10^{-5}$	$27.4 \cdot 10^{-5}$	$50.2 \cdot 10^{-5}$			

tCho	MW	$117.7 \cdot 10^{-5}$	$113.5 \cdot 10^{-5}$	$112.1 \cdot 10^{-5}$	1.000	1.000	1.000
	SD	$17.2 \cdot 10^{-5}$	$16.8 \cdot 10^{-5}$	$23.6 \cdot 10^{-5}$			
tNAA	MW	$483.5 \cdot 10^{-5}$	$458.3 \cdot 10^{-5}$	$358.0 \cdot 10^{-5}$	0.983	0.001	0.046
	SD	$82.3 \cdot 10^{-5}$	$83.0 \cdot 10^{-5}$	$64.2 \cdot 10^{-5}$			
tCr	MW	$420.5 \cdot 10^{-5}$	$428.4 \cdot 10^{-5}$	$498.0 \cdot 10^{-5}$	1.000	0.028	0.147
	SD	$71.7 \cdot 10^{-5}$	$59.3 \cdot 10^{-5}$	$82.5 \cdot 10^{-5}$			
Glx	MW	$631.2 \cdot 10^{-5}$	$687.8 \cdot 10^{-5}$	$626.9 \cdot 10^{-5}$	0.238	1.000	0.318
	SD	$107.1 \cdot 10^{-5}$	$111.9 \cdot 10^{-5}$	$123.4 \cdot 10^{-5}$			

Tabelle 6. Mittelwerte (MW) und Standardabweichungen (SD) der drei Gruppen in arbitrary units (AU) sowie Signifikanzen (p) der Gruppenvergleiche für das Hirnareal Kleinhirnhemisphäre. Tabelle in übersetzter Form übernommen aus [1].

3.2.3 Pons

Tabelle 7 gibt eine Übersicht zu den Ergebnissen der Gruppenvergleiche im Pons.

Im Pons der SCA14-Kohorte (n=7) konnten keine neurochemischen Veränderungen im Vergleich zur Kontrollgruppe (n=25) ermittelt werden (Tabelle 7).

Im Vergleich zur Kontrollgruppe (n=25) zeigten die SCA1-Patienten im Pons (n=9) eine Erniedrigung des tNAA-Spiegels um 25%. Für NAA konnte im Pons keine signifikante Abweichung zur Kontrollgruppe registriert werden. Außerdem war im Pons der SCA1-Kohorte eine Erhöhung des Ins-Spiegels um 46% im Vergleich zur Kontrollgruppe nachweisbar. Daneben konnten im Pons der SCA1-Kohorte keine Abweichungen von Ala, Asp, Cr, PCr, tCr, GABA, Glc, Gln, Glu, Glx, GPC, PCh, tCho, GSH, Lac, NAA, NAAG, Scyllo, Tau und CrCH₂ im Vergleich zur Kontrollgruppe beobachtet werden (Tabelle 7).

Die SCA1-Patienten demonstrierten beim Vergleich mit den SCA14-Patienten einen 22% niedrigeren tNAA-Spiegel im Pons. Wenn auch nicht statistisch signifikant, präsentieren die SCA1-Patienten gegenüber den SCA14-Patienten ebenfalls einen 21% niedrigeren tCho-Spiegel im Pons (Tabelle 7).

Metaboliten		KG	SCA14	SCA1	p SCA14-KG	p SCA1-KG	p SCA14-SCA1
Ala	MW	$33.3 \cdot 10^{-5}$	$20.8 \cdot 10^{-5}$	$44.6 \cdot 10^{-5}$	1.000	0.953	0.578
	SD	$55.5 \cdot 10^{-5}$	$36.1 \cdot 10^{-5}$	$48.1 \cdot 10^{-5}$			
Asp	MW	$64.7 \cdot 10^{-5}$	$96.6 \cdot 10^{-5}$	$20.6 \cdot 10^{-5}$	1.000	0.129	0.101
	SD	$54.7 \cdot 10^{-5}$	$88.0 \cdot 10^{-5}$	$21.2 \cdot 10^{-5}$			
Cr	MW	$99.7 \cdot 10^{-5}$	$86.3 \cdot 10^{-5}$	$137.3 \cdot 10^{-5}$	1.000	0.920	0.828
	SD	$107.5 \cdot 10^{-5}$	$124.3 \cdot 10^{-5}$	$118.5 \cdot 10^{-5}$			
PCr	MW	$178.8 \cdot 10^{-5}$	$207.8 \cdot 10^{-5}$	$144.0 \cdot 10^{-5}$	1.000	1.000	0.651
	SD	$108.8 \cdot 10^{-5}$	$121.6 \cdot 10^{-5}$	$111.8 \cdot 10^{-5}$			
GABA	MW	$45.4 \cdot 10^{-5}$	$48.0 \cdot 10^{-5}$	$34.1 \cdot 10^{-5}$	1.000	0.752	1.000
	SD	$25.8 \cdot 10^{-5}$	$46.6 \cdot 10^{-5}$	$15.6 \cdot 10^{-5}$			
Glc	MW	$24.1 \cdot 10^{-5}$	$26.1 \cdot 10^{-5}$	$26.9 \cdot 10^{-5}$	0.748	1.000	0.314
	SD	$42.2 \cdot 10^{-5}$	$69.2 \cdot 10^{-5}$	$34.0 \cdot 10^{-5}$			
Gln	MW	$141.9 \cdot 10^{-5}$	$137.5 \cdot 10^{-5}$	$157.0 \cdot 10^{-5}$	1.000	1.000	1.000
	SD	$98.0 \cdot 10^{-5}$	$90.0 \cdot 10^{-5}$	$26.9 \cdot 10^{-5}$			
Glu	MW	$282.2 \cdot 10^{-5}$	$232.7 \cdot 10^{-5}$	$236.9 \cdot 10^{-5}$	1.000	0.389	1.000
	SD	$99.5 \cdot 10^{-5}$	$135.1 \cdot 10^{-5}$	$63.3 \cdot 10^{-5}$			
GPC	MW	$109.1 \cdot 10^{-5}$	$123.0 \cdot 10^{-5}$	$90.2 \cdot 10^{-5}$	1.000	0.754	0.272
	SD	$45.4 \cdot 10^{-5}$	$43.4 \cdot 10^{-5}$	$43.8 \cdot 10^{-5}$			
PCh	MW	$19.0 \cdot 10^{-5}$	$11.9 \cdot 10^{-5}$	$16.8 \cdot 10^{-5}$	1.000	1.000	1.000
	SD	$36.1 \cdot 10^{-5}$	$28.3 \cdot 10^{-5}$	$39.5 \cdot 10^{-5}$			
GSH	MW	$41.5 \cdot 10^{-5}$	$53.5 \cdot 10^{-5}$	$51.6 \cdot 10^{-5}$	1.000	1.000	1.000
	SD	$34.5 \cdot 10^{-5}$	$50.4 \cdot 10^{-5}$	$32.9 \cdot 10^{-5}$			
Ins	MW	$205.5 \cdot 10^{-5}$	$233.0 \cdot 10^{-5}$	$301.0 \cdot 10^{-5}$	1.000	0.005	0.263
	SD	$78.0 \cdot 10^{-5}$	$64.9 \cdot 10^{-5}$	$60.4 \cdot 10^{-5}$			
Lac	MW	$38.1 \cdot 10^{-5}$	$58.6 \cdot 10^{-5}$	$55.4 \cdot 10^{-5}$	0.454	0.417	1.000
	SD	$39.9 \cdot 10^{-5}$	$33.8 \cdot 10^{-5}$	$38.7 \cdot 10^{-5}$			
NAA	MW	$262.9 \cdot 10^{-5}$	$282.8 \cdot 10^{-5}$	$197.1 \cdot 10^{-5}$	1.000	0.251	0.211
	SD	$117.4 \cdot 10^{-5}$	$181.7 \cdot 10^{-5}$	$78.2 \cdot 10^{-5}$			
NAAG	MW	$195.3 \cdot 10^{-5}$	$199.4 \cdot 10^{-5}$	$148.6 \cdot 10^{-5}$	1.000	0.366	0.845
	SD	$86.0 \cdot 10^{-5}$	$135.4 \cdot 10^{-5}$	$49.8 \cdot 10^{-5}$			
Scyllo	MW	$10.0 \cdot 10^{-5}$	$9.0 \cdot 10^{-5}$	$7.5 \cdot 10^{-5}$	1.000	1.000	1.000
	SD	$11.5 \cdot 10^{-5}$	$10.9 \cdot 10^{-5}$	$7.2 \cdot 10^{-5}$			
Tau	MW	$16.3 \cdot 10^{-5}$	$26.1 \cdot 10^{-5}$	$21.5 \cdot 10^{-5}$	1.000	1.000	1.000
	SD	$34.8 \cdot 10^{-5}$	$62.8 \cdot 10^{-5}$	$39.9 \cdot 10^{-5}$			
CrCH2	MW	$18.5 \cdot 10^{-5}$	$41.9 \cdot 10^{-5}$	$53.5 \cdot 10^{-5}$	1.000	1.000	0.758
	SD	$35.2 \cdot 10^{-5}$	$110.7 \cdot 10^{-5}$	$91.7 \cdot 10^{-5}$			

tCho	MW	128.1 · 10 ⁻⁵	134.9 · 10 ⁻⁵	107.0 · 10 ⁻⁵	1.000	0.189	0.094
	SD	30.7 · 10 ⁻⁵	41.6 · 10 ⁻⁵	21.9 · 10 ⁻⁵			
tNAA	MW	458.2 · 10 ⁻⁵	482.1 · 10 ⁻⁵	345.4 · 10 ⁻⁵	1.000	0.017	0.014
	SD	108.1 · 10 ⁻⁵	171.5 · 10 ⁻⁵	78.5 · 10 ⁻⁵			
tCr	MW	278.4 · 10 ⁻⁵	293.9 · 10 ⁻⁵	281.3 · 10 ⁻⁵	0.420	1.000	0.882
	SD	61.8 · 10 ⁻⁵	93.1 · 10 ⁻⁵	44.4 · 10 ⁻⁵			
Glx	MW	424.0 · 10 ⁻⁵	370.4 · 10 ⁻⁵	393.9 · 10 ⁻⁵	1.000	0.869	1.000
	SD	174.7 · 10 ⁻⁵	190.6 · 10 ⁻⁵	62.3 · 10 ⁻⁵			

Tabelle 7. Mittelwerte (MW) und Standardabweichungen (SD) der drei Gruppen in arbitrary units (AU) sowie Signifikanzen (p) der Gruppenvergleiche für das Hirnareal Pons. Tabelle in übersetzter Form übernommen aus [1].

3.2.4 Präfrontalkortex

Die Ergebnisse der Gruppenvergleiche im Präfrontalkortex sind in Tabelle 8 aufgeführt.

Die SCA14-Patienten (n=12) zeigten verglichen zur Kontrollgruppe (n=23) unveränderte Metabolitenspiegel im Präfrontalkortex (Tabelle 8).

Im Vergleich zur Kontrollgruppe (n=23) konnte im Präfrontalkortex der SCA1-Patienten (n=10) lediglich ein um 130% erhöhter Asp-Spiegel identifiziert werden. Die Metaboliten Ala, Cr, PCr, tCr, GABA, Glc, Gln, Glu, Glx, GPC, PCh, tCho, GSH, Ins, Lac, NAA, NAAG, tNAA, Scyllo, Tau und CrCH₂ zeigten im Präfrontalkortex der SCA1-Kohorte keine Abweichungen gegenüber der Kontrollgruppe (Tabelle 8).

Beim Vergleich der Patientengruppen der SCA14 und SCA1 im Präfrontalkortex konnten keine Unterschiede in den Metabolitenspiegeln ermittelt werden (Tabelle 8).

Metaboliten		KG	SCA14	SCA1	p SCA14-KG	p SCA1-KG	p SCA14-SCA1
Ala	MW	$7.6 \cdot 10^{-5}$	$40.7 \cdot 10^{-5}$	$23.1 \cdot 10^{-5}$	0.428	0.751	1.000
	SD	$17.1 \cdot 10^{-5}$	$83.7 \cdot 10^{-5}$	$38.0 \cdot 10^{-5}$			
Asp	MW	$23.5 \cdot 10^{-5}$	$33.8 \cdot 10^{-5}$	$54.0 \cdot 10^{-5}$	1.000	0.025	0.309
	SD	$30.4 \cdot 10^{-5}$	$33.6 \cdot 10^{-5}$	$27.7 \cdot 10^{-5}$			
Cr	MW	$258.8 \cdot 10^{-5}$	$251.3 \cdot 10^{-5}$	$242.8 \cdot 10^{-5}$	1.000	1.000	1.000
	SD	$83.0 \cdot 10^{-5}$	$75.3 \cdot 10^{-5}$	$81.4 \cdot 10^{-5}$			
PCr	MW	$108.1 \cdot 10^{-5}$	$127.0 \cdot 10^{-5}$	$117.4 \cdot 10^{-5}$	1.000	1.000	1.000
	SD	$61.9 \cdot 10^{-5}$	$79.8 \cdot 10^{-5}$	$76.7 \cdot 10^{-5}$			
GABA	MW	$71.3 \cdot 10^{-5}$	$62.6 \cdot 10^{-5}$	$50.3 \cdot 10^{-5}$	1.000	0.396	1.000
	SD	$24.2 \cdot 10^{-5}$	$30.1 \cdot 10^{-5}$	$33.9 \cdot 10^{-5}$			
Glc	MW	$35.2 \cdot 10^{-5}$	$50.6 \cdot 10^{-5}$	$5.3 \cdot 10^{-5}$	1.000	0.429	1.000
	SD	$30.1 \cdot 10^{-5}$	$42.0 \cdot 10^{-5}$	$30.9 \cdot 10^{-5}$			
Gln	MW	$276.8 \cdot 10^{-5}$	$292.9 \cdot 10^{-5}$	$283.5 \cdot 10^{-5}$	0.636	1.000	1.000
	SD	$49.7 \cdot 10^{-5}$	$65.2 \cdot 10^{-5}$	$52.0 \cdot 10^{-5}$			
Glu	MW	$455.3 \cdot 10^{-5}$	$447.4 \cdot 10^{-5}$	$413.6 \cdot 10^{-5}$	1.000	0.483	0.625
	SD	$72.6 \cdot 10^{-5}$	$63.1 \cdot 10^{-5}$	$50.4 \cdot 10^{-5}$			
GPC	MW	$94.1 \cdot 10^{-5}$	$75.1 \cdot 10^{-5}$	$84.4 \cdot 10^{-5}$	0.402	0.668	1.000
	SD	$22.7 \cdot 10^{-5}$	$45.3 \cdot 10^{-5}$	$16.9 \cdot 10^{-5}$			
PCh	MW	$5.3 \cdot 10^{-5}$	$24.6 \cdot 10^{-5}$	$7.4 \cdot 10^{-5}$	0.125	1.000	0.573
	SD	$13.9 \cdot 10^{-5}$	$33.3 \cdot 10^{-5}$	$14.7 \cdot 10^{-5}$			
GSH	MW	$52.5 \cdot 10^{-5}$	$38.6 \cdot 10^{-5}$	$49.8 \cdot 10^{-5}$	0.223	1.000	0.784
	SD	$23.8 \cdot 10^{-5}$	$33.3 \cdot 10^{-5}$	$14.9 \cdot 10^{-5}$			
Ins	MW	$260.3 \cdot 10^{-5}$	$265.3 \cdot 10^{-5}$	$259.7 \cdot 10^{-5}$	1.000	1.000	1.000
	SD	$64.9 \cdot 10^{-5}$	$74.1 \cdot 10^{-5}$	$21.7 \cdot 10^{-5}$			
Lac	MW	$34.9 \cdot 10^{-5}$	$37.6 \cdot 10^{-5}$	$41.0 \cdot 10^{-5}$	1.000	1.000	1.000
	SD	$28.1 \cdot 10^{-5}$	$37.5 \cdot 10^{-5}$	$34.4 \cdot 10^{-5}$			
NAA	MW	$402.6 \cdot 10^{-5}$	$409.6 \cdot 10^{-5}$	$370.2 \cdot 10^{-5}$	1.000	0.510	0.282
	SD	$78.4 \cdot 10^{-5}$	$93.5 \cdot 10^{-5}$	$59.6 \cdot 10^{-5}$			
NAAG	MW	$47.7 \cdot 10^{-5}$	$50.4 \cdot 10^{-5}$	$47.7 \cdot 10^{-5}$	1.000	1.000	1.000
	SD	$53.6 \cdot 10^{-5}$	$82.7 \cdot 10^{-5}$	$37.8 \cdot 10^{-5}$			
Scyllo	MW	$7.4 \cdot 10^{-5}$	$6.6 \cdot 10^{-5}$	$2.9 \cdot 10^{-5}$	1.000	0.780	1.000
	SD	$8.8 \cdot 10^{-5}$	$8.5 \cdot 10^{-5}$	$4.2 \cdot 10^{-5}$			
Tau	MW	$17.3 \cdot 10^{-5}$	$24.5 \cdot 10^{-5}$	$18.8 \cdot 10^{-5}$	1.000	1.000	1.000
	SD	$24.6 \cdot 10^{-5}$	$34.2 \cdot 10^{-5}$	$21.2 \cdot 10^{-5}$			
CrCH2	MW	$9.9 \cdot 10^{-5}$	$8.0 \cdot 10^{-5}$	$3.5 \cdot 10^{-5}$	1.000	1.000	1.000
	SD	$26.9 \cdot 10^{-5}$	$16.0 \cdot 10^{-5}$	$7.6 \cdot 10^{-5}$			

tCho	MW	$99.5 \cdot 10^{-5}$	$99.7 \cdot 10^{-5}$	$91.7 \cdot 10^{-5}$	1.000	0.915	1.000
	SD	$17.0 \cdot 10^{-5}$	$22.7 \cdot 10^{-5}$	$8.5 \cdot 10^{-5}$			
tNAA	MW	$450.3 \cdot 10^{-5}$	$459.9 \cdot 10^{-5}$	$417.9 \cdot 10^{-5}$	1.000	0.609	0.369
	SD	$70.4 \cdot 10^{-5}$	$53.3 \cdot 10^{-5}$	$64.2 \cdot 10^{-5}$			
tCr	MW	$367.0 \cdot 10^{-5}$	$378.3 \cdot 10^{-5}$	$360.2 \cdot 10^{-5}$	1.000	1.000	1.000
	SD	$62.0 \cdot 10^{-5}$	$61.2 \cdot 10^{-5}$	$39.1 \cdot 10^{-5}$			
Glx	MW	$732.3 \cdot 10^{-5}$	$740.3 \cdot 10^{-5}$	$696.9 \cdot 10^{-5}$	1.000	1.000	0.832
	SD	$101.6 \cdot 10^{-5}$	$88.9 \cdot 10^{-5}$	$84.6 \cdot 10^{-5}$			

Tabelle 8. Mittelwerte (MW) und Standardabweichungen (SD) der drei Gruppen in arbitrary units (AU) sowie Signifikanzen (p) der Gruppenvergleiche für das Hirnareal Präfrontalkortex. Tabelle in übersetzter Form übernommen aus [1].

3.2.5 Motorkortex

In Tabelle 9 sind die Ergebnisse der Gruppenvergleiche im Motorkortex aufgeführt.

Es lagen keine Unterschiede zwischen der SCA14-Patientengruppe (n=16) und der Kontrollgruppe (n=30) im Motorkortex vor (Tabelle 9).

Für die SCA1-Patienten (n=12) konnte im Motorkortex im Vergleich zur Kontrollgruppe (n=30) eine signifikante NAA-Reduktion um 16% sowie eine tNAA-Reduktion um 11%, welche keine Signifikanz erreichte, identifiziert werden. Weiterhin war der Scyllo-Spiegel im Motorkortex der SCA1-Patienten verglichen zur Kontrollgruppe um 90% erniedrigt. Darüber hinaus konnten im Motorkortex der SCA1-Kohorte Reduktionen von Ins um 15% sowie von PCr um 25% ermittelt werden, welche jedoch keine statistische Signifikanz erreichten. Cr und tCr präsentierten sich unverändert gegenüber der Kontrollgruppe. Im Vergleich zur Kontrollgruppe konnten keine Abweichungen von Ala, Asp, GABA, Glc, Gln, Glu, Glx, GPC, PCh, tCho, GSH, Lac, NAAG, Tau und CrCH₂ im Motorkortex der SCA1-Kohorte belegt werden (Tabelle 9).

Beim Vergleich der Patientengruppen im Motorkortex war für die SCA1-Kohorte eine Absenkung von Scyllo um 88% sowie Tau um 90% im Vergleich zu den SCA14-Patienten nachweisbar, wobei Tau knapp das Signifikanzniveau verfehlte (Tabelle 9).

Metaboliten		KG	SCA14	SCA1	p SCA14-KG	p SCA1-KG	p SCA14-SCA1
Ala	MW	$9.2 \cdot 10^{-5}$	$9.3 \cdot 10^{-5}$	$38.7 \cdot 10^{-5}$	1.000	0.201	0.167
	SD	$14.9 \cdot 10^{-5}$	$16.8 \cdot 10^{-5}$	$51.2 \cdot 10^{-5}$			
Asp	MW	$43.1 \cdot 10^{-5}$	$29.3 \cdot 10^{-5}$	$31.1 \cdot 10^{-5}$	0.163	0.600	1.000
	SD	$26.7 \cdot 10^{-5}$	$21.4 \cdot 10^{-5}$	$25.8 \cdot 10^{-5}$			
Cr	MW	$186.7 \cdot 10^{-5}$	$184.4 \cdot 10^{-5}$	$191.0 \cdot 10^{-5}$	1.000	1.000	1.000
	SD	$64.1 \cdot 10^{-5}$	$47.1 \cdot 10^{-5}$	$55.6 \cdot 10^{-5}$			
PCr	MW	$143.4 \cdot 10^{-5}$	$127.4 \cdot 10^{-5}$	$107.3 \cdot 10^{-5}$	1.000	0.072	0.431
	SD	$63.0 \cdot 10^{-5}$	$51.9 \cdot 10^{-5}$	$30.9 \cdot 10^{-5}$			
GABA	MW	$44.3 \cdot 10^{-5}$	$42.9 \cdot 10^{-5}$	$33.0 \cdot 10^{-5}$	1.000	0.487	1.000
	SD	$24.1 \cdot 10^{-5}$	$28.4 \cdot 10^{-5}$	$27.8 \cdot 10^{-5}$			
Glc	MW	$46.5 \cdot 10^{-5}$	$59.6 \cdot 10^{-5}$	$55.4 \cdot 10^{-5}$	0.739	0.871	1.000
	SD	$26.5 \cdot 10^{-5}$	$32.5 \cdot 10^{-5}$	$15.6 \cdot 10^{-5}$			
Gln	MW	$212.2 \cdot 10^{-5}$	$190.8 \cdot 10^{-5}$	$202.8 \cdot 10^{-5}$	0.374	1.000	1.000
	SD	$42.3 \cdot 10^{-5}$	$56.1 \cdot 10^{-5}$	$36.9 \cdot 10^{-5}$			
Glu	MW	$416.9 \cdot 10^{-5}$	$383.9 \cdot 10^{-5}$	$373.3 \cdot 10^{-5}$	0.119	0.147	1.000
	SD	$50.3 \cdot 10^{-5}$	$69.8 \cdot 10^{-5}$	$70.4 \cdot 10^{-5}$			
GPC	MW	$74.8 \cdot 10^{-5}$	$73.7 \cdot 10^{-5}$	$68.7 \cdot 10^{-5}$	1.000	0.936	1.000
	SD	$15.6 \cdot 10^{-5}$	$15.3 \cdot 10^{-5}$	$14.0 \cdot 10^{-5}$			
PCh	MW	$2.7 \cdot 10^{-5}$	$2.6 \cdot 10^{-5}$	$<0.1 \cdot 10^{-5}$	1.000	0.416	0.962
	SD	$7.3 \cdot 10^{-5}$	$8.1 \cdot 10^{-5}$	$<0.1 \cdot 10^{-5}$			
GSH	MW	$47.2 \cdot 10^{-5}$	$43.4 \cdot 10^{-5}$	$46.1 \cdot 10^{-5}$	1.000	1.000	1.000
	SD	$21.1 \cdot 10^{-5}$	$14.4 \cdot 10^{-5}$	$22.1 \cdot 10^{-5}$			
Ins	MW	$233.9 \cdot 10^{-5}$	$226.7 \cdot 10^{-5}$	$199.8 \cdot 10^{-5}$	1.000	0.097	0.574
	SD	$33.0 \cdot 10^{-5}$	$52.0 \cdot 10^{-5}$	$47.3 \cdot 10^{-5}$			
Lac	MW	$31.3 \cdot 10^{-5}$	$40.9 \cdot 10^{-5}$	$44.6 \cdot 10^{-5}$	1.000	1.000	1.000
	SD	$24.2 \cdot 10^{-5}$	$34.4 \cdot 10^{-5}$	$45.2 \cdot 10^{-5}$			
NAA	MW	$401.8 \cdot 10^{-5}$	$374.8 \cdot 10^{-5}$	$338.3 \cdot 10^{-5}$	0.370	0.015	0.611
	SD	$66.0 \cdot 10^{-5}$	$71.4 \cdot 10^{-5}$	$55.1 \cdot 10^{-5}$			
NAAG	MW	$60.1 \cdot 10^{-5}$	$55.2 \cdot 10^{-5}$	$73.8 \cdot 10^{-5}$	1.000	1.000	0.491
	SD	$26.9 \cdot 10^{-5}$	$51.9 \cdot 10^{-5}$	$34.8 \cdot 10^{-5}$			
Scyllo	MW	$4.8 \cdot 10^{-5}$	$4.3 \cdot 10^{-5}$	$0.5 \cdot 10^{-5}$	1.000	0.003	0.039
	SD	$5.8 \cdot 10^{-5}$	$4.9 \cdot 10^{-5}$	$1.2 \cdot 10^{-5}$			
Tau	MW	$13.6 \cdot 10^{-5}$	$23.1 \cdot 10^{-5}$	$2.5 \cdot 10^{-5}$	0.913	0.263	0.055
	SD	$19.1 \cdot 10^{-5}$	$27.5 \cdot 10^{-5}$	$4.7 \cdot 10^{-5}$			
CrCH2	MW	$3.0 \cdot 10^{-5}$	$10.7 \cdot 10^{-5}$	$<0.1 \cdot 10^{-5}$	0.297	0.894	0.070
	SD	$10.2 \cdot 10^{-5}$	$18.4 \cdot 10^{-5}$	$<0.1 \cdot 10^{-5}$			

tCho	MW	$77.5 \cdot 10^{-5}$	$76.3 \cdot 10^{-5}$	$68.7 \cdot 10^{-5}$	1.000	0.339	0.924
	SD	$13.6 \cdot 10^{-5}$	$13.6 \cdot 10^{-5}$	$14.0 \cdot 10^{-5}$			
tNAA	MW	$461.9 \cdot 10^{-5}$	$429.9 \cdot 10^{-5}$	$412.2 \cdot 10^{-5}$	0.316	0.082	1.000
	SD	$68.2 \cdot 10^{-5}$	$72.9 \cdot 10^{-5}$	$72.4 \cdot 10^{-5}$			
tCr	MW	$330.2 \cdot 10^{-5}$	$311.8 \cdot 10^{-5}$	$298.3 \cdot 10^{-5}$	0.412	0.225	1.000
	SD	$48.6 \cdot 10^{-5}$	$47.3 \cdot 10^{-5}$	$53.7 \cdot 10^{-5}$			
Glx	MW	$629.2 \cdot 10^{-5}$	$574.8 \cdot 10^{-5}$	$576.3 \cdot 10^{-5}$	0.261	0.344	1.000
	SD	$73.0 \cdot 10^{-5}$	$101.6 \cdot 10^{-5}$	$100.0 \cdot 10^{-5}$			

Tabelle 9. Mittelwerte (MW) und Standardabweichungen (SD) der drei Gruppen in arbitrary units (AU) sowie Signifikanz (p) der Gruppenvergleiche für das Hirnareal Motorkortex. Tabelle in übersetzter Form übernommen aus [1].

3.3 Regressionsanalyse

Im Folgenden werden die linearen Zusammenhänge zwischen den klinischen Parametern und Metabolitenspiegeln der kombinierten SCA14-SCA1-Patientengruppe erläutert. Die Regressionsanalyse wurde an der Alter der Studienteilnehmer angepasst. Die vollständige Darstellung der Ergebnisse erfolgt in Tabelle 10. Auf der x-Achse sind hierbei für jeden klinischen Parameter der adjustierte, nicht standardisierte Regressionskoeffizient (B) und das Signifikanzniveau (p) angegeben. Auf der y-Achse finden sich die Metaboliten eines jeden VOI wieder.

Eine hohe SARA-Punktzahl, und damit eine stärker ausgeprägte Ataxie-Symptomatik, war in der Kleinhirnhemisphäre und Pons mit niedrigen NAA- und tNAA-Spiegeln sowie niedrigen GPC- und tCho-Spiegeln assoziiert. Die NAA- und GPC-Spiegel im Pons verfehlten jedoch knapp das Signifikanzniveau. Darüber hinaus war eine hohe SARA-Punktzahl mit einem hohen Asp-Spiegel im Präfrontalkortex verbunden (Tabelle 10).

Eine hohe DemTect-Punktzahl, welche einer besseren kognitiven Funktion entspricht, zeigte in der Kleinhirnhemisphäre eine signifikante Assoziation zu einem hohen tNAA-Spiegel. Obgleich nicht signifikant war dies auch im Pons nachweisbar. Weiterhin stand eine hohe DemTect-Punktzahl in der Kleinhirnhemisphäre signifikant mit einem höheren NAAG-Spiegel in Relation. Nicht-signifikant traf dieser Zusammenhang auch auf den Lac-Spiegel zu. Im Pons war zudem ein schwacher Zusammenhang zwischen einem hohen NAA-Spiegel und einer hohen DemTect-Punktzahl zu beobachten. Außerdem

zeigten die beiden tCho-Komponenten GPC und PCh in der Kleinhirnhemisphäre eine signifikante Assoziation zum DemTect. Diese waren allerdings gegensätzlich (für GPC positiv und für PCh negativ), sodass tCho in der Kleinhirnhemisphäre keine Assoziation zum DemTect aufwies. Jedoch korrelierten hohe tCho-Spiegel im Pons mit einer hohen DemTect-Punktzahl. Dieser Zusammenhang war nicht signifikant auch im Motorkortex nachweisbar. Im Motorkortex war ferner eine höhere DemTect-Punktzahl mit einem hohen Gln-Spiegel verbunden. Diese Assoziation war auch für Glx sichtbar, jedoch wurde hier keine Signifikanz erreicht. Im Präfrontalkortex wurde eine Relation zwischen einer hohen DemTect-Punktzahl und niedrigen Glc- und Cr- sowie höheren PCr-Spiegeln identifiziert. Auch hier präsentierten sich die tCr-Komponenten gegensätzlich, wodurch tCr im Präfrontalkortex keine Assoziation zum DemTect zeigte (Tabelle 10).

Ein hohes Alter bei Erstmanifestation und eine kurze Krankheitsdauer waren mit einem niedrigen PCh im Vermis und mit einem hohen Cr in der Kleinhirnhemisphäre verbunden. Ebenso lag hier eine Assoziation mit hohen Ins- und tCho-Spiegeln vor, welche jedoch knapp dem Signifikanzniveau entgingen. Im Gegensatz dazu korrelierte ein hoher Ins-Spiegel im Motorkortex schwach mit einem geringen Alter bei Erstmanifestation und einer langen Krankheitsdauer. Ein hoher NAAG- und ein niedriger NAA-Spiegel korrelierten im Motorkortex mit einem hohen Alter bei Erstmanifestation und einer kurzen Krankheitsdauer. Für tNAA war kein Zusammenhang im Motorkortex zu beobachten. Darüber hinaus gab es einen niedrigen GPC-Spiegel beim Vorliegen eines hohen Erstmanifestationsalters und einer kurzen Krankheitsdauer. Dies erreichte jedoch keine Signifikanz. Im Pons stand ein niedriger Glc- und ein hoher Gln-Spiegel mit einem hohen Erstmanifestationsalter und einer kurzen Krankheitsdauer in Verbindung (Tabelle 10).

Metaboliten		SARA		DemTect		Alter bei Erstmanifestation		Krankheitsdauer	
		B	p	B	p	B	p	B	p
Ala	Vermis	-1730.9	0.356	1119.0	0.586	-4454.4	0.319	4371.5	0.326
	Hemisp	-2863.7	0.417	2251.3	0.241	-8381.9	0.239	8476.4	0.231
	Pons	23.1	0.994	-3688.3	0.162	873.7	0.929	-873.7	0.929
	Präfront	236.8	0.922	88.1	0.987	-5540.4	0.174	5476.8	0.176
	Motor	1352.0	0.672	1910.0	0.272	8646.2	0.158	-8706.4	0.153

Asp	Vermis	-3942.5	0.185	1015.1	0.764	2675.4	0.713	-2645.9	0.714
	Hemisp	2733.9	0.564	2298.9	0.372	-6483.7	0.501	6327.9	0.509
	Pons	-2809.6	0.128	2241.4	0.194	-3460.9	0.440	3460.9	0.440
	Präfront	10966.0	0.005	-74,3	0.979	-8920.0	0.227	8924.9	0.223
	Motor	-1152.3	0.821	1601.1	0.575	-10136.7	0.302	10479.3	0.284
Cr	Vermis	85.6	0.900	360.7	0.583	1054.7	0.514	-1028.2	0.522
	Hemisp	588.9	0.676	105.0	0.891	4628.8	0.096	-4560.7	0.099
	Pons	-898.2	0.404	132.7	0.896	1832.2	0.503	-1832.2	0.503
	Präfront	-128.1	0.948	-1877.4	0.072	-3400.1	0.334	3358.0	0.336
	Motor	-2478.2	0.328	1595.3	0.248	-6087.0	0.216	6025.8	0.219
PCr	Vermis	825.7	0.391	-1277.8	0.148	137.3	0.953	-156.8	0.946
	Hemisp	-936.9	0.521	160.8	0.842	-1415.1	0.635	1368.1	0.644
	Pons	-50.3	0.963	432.2	0.681	-2111.5	0.444	2111.5	0.444
	Präfront	942.5	0.598	1781.3	0.093	2380.8	0.471	-2346.4	0.475
	Motor	1680.3	0.528	-41.1	0.978	-613.0	0.907	705.2	0.892
GABA	Vermis	-4280.9	0.160	4394.6	0.103	6226.8	0.424	-6030.2	0.436
	Hemisp	646.0	0.889	1054.7	0.680	8124.2	0.385	-8082.2	0.386
	Pons	-3091.5	0.438	5082.6	0.173	5263.2	0.584	-5263.2	0.584
	Präfront	-6630.5	0.132	3851.3	0.143	4244.5	0.629	-4092.7	0.639
	Motor	-2687.0	0.527	722.4	0.756	-4452.7	0.592	4437.9	0.592
Glc	Vermis	1727.3	0.354	-940.3	0.635	-343.4	0.939	366.8	0.935
	Hemisp	305.4	0.903	1606.5	0.232	4595.8	0.364	-4547.7	0.367
	Pons	-289.9	0.909	-1640.5	0.477	-11880.8	0.042	11880.8	0.042
	Präfront	2787.5	0.459	-4285.9	0.073	-1870.6	0.792	1776.5	0.801
	Motor	-625.5	0.888	3184.7	0.234	-3930.3	0.649	3844.9	0.654
Gln	Vermis	-215.7	0.895	242.2	0.883	1064.3	0.795	-911.9	0.823
	Hemisp	-1054.8	0.559	-1291.6	0.177	4420.2	0.222	-4406.2	0.221
	Pons	914.2	0.707	-3727.6	0.198	9140.6	0.099	-9140.6	0.099
	Präfront	2464.2	0.286	1006.1	0.450	-518.9	0.899	448.5	0.912
	Motor	-2095.4	0.380	2821.5	0.024	-3139.2	0.502	3258.7	0.484
Glu	Vermis	1023.7	0.305	-1007.8	0.266	1013.3	0.674	-1009.9	0.673
	Hemisp	-2339.9	0.227	1555.7	0.163	1905.9	0.634	-1951.8	0.624
	Pons	-1822.9	0.172	1685.4	0.272	2004.2	0.534	-2004.2	0.534
	Präfront	-787.3	0.759	650.4	0.672	779.4	0.861	-837.8	0.850
	Motor	-1927.6	0.297	876.9	0.383	-1787.0	0.624	1828.3	0.614

GPC	Vermis	-458.4	0.918	177.5	0.968	9610.8	0.361	-950.3.6	0.364
	Hemisp	-8216.8	0.043	5749.6	0.006	4913.6	0.572	-4793.1	0.579
	Pons	-4827.6	0.084	2406.3	0.378	-7680.1	0.260	7680.1	0.260
	Präfront	1915.6	0.645	1523.8	0.552	6813.9	0.342	-6813.6	0.338
	Motor	1588.2	0.869	5739.8	0.288	-30544.0	0.094	30334.4	0.095
PCh	Vermis	-4126.4	0.776	8161.9	0.526	-102989.3	0.001	102791.8	0.001
	Hemisp	2567.8	0.639	-6475.2	0.019	8502.1	0.443	-8576.1	0.437
	Pons	-73.0	0.985	1550.3	0.696	5715.6	0.518	-5715.6	0.518
	Präfront	-1895.5	0.708	-2348.0	0.428	-9554.0	0.274	9516.4	0.272
	Motor	-21082.8	0.266	10655.4	0.299	-4632.5	0.902	4511.9	0.904
GSH	Vermis	1653.1	0.403	-1323.2	0.514	5552.9	0.233	-5510.9	0.234
	Hemisp	-1091.5	0.748	704.8	0.715	8560.0	0.207	-8414.2	0.213
	Pons	-3515.5	0.341	-1676.3	0.641	2135.9	0.835	-2135.9	0.835
	Präfront	3979.9	0.451	-1270.0	0.736	-6292.5	0.495	6282.2	0.492
	Motor	1356.5	0.844	2089.7	0.581	3084,3	0.819	-3165.4	0.814
Ins	Vermis	1737.4	0.124	-1117.5	0.354	2869.4	0.289	-2830.0	0.293
	Hemisp	803.2	0.608	-183.1	0.832	5973.2	0.050	-5837.2	0.055
	Pons	-350.5	0.848	-2585.9	0.161	5499.6	0.252	-5499.6	0.252
	Präfront	1621.5	0.560	387.8	0.875	-2961.5	0.540	2958.5	0.537
	Motor	-344.5	0.896	1217.2	0.424	-8942.4	0.071	8899.2	0.071
Lac	Vermis	-991.9	0.619	-29.2	0.987	3045.3	0.577	-2980.1	0.583
	Hemisp	-4241.9	0.244	3263.6	0.099	-7405.5	0.321	7252.0	0.329
	Pons	585.0	0.875	126.5	0.972	6507.6	0.485	-6507.6	0.485
	Präfront	5479.8	0.229	-64.0	0.983	9122.3	0.264	-9376.2	0.246
	Motor	5693.2	0.103	1003.4	0.629	5566.5	0.425	-5534.7	0.426
NAA	Vermis	397.4	0.744	-370.3	0.748	1060.8	0.712	-1054.5	0.712
	Hemisp	-3674.9	0.048	1207.4	0.255	3582.9	0.363	-3572.1	0.363
	Pons	-1826.1	0.055	1846.8	0.064	-812.8	0.756	812.8	0.756
	Präfront	-2277.1	0.208	529.2	0.664	789.7	0.812	-710.5	0.829
	Motor	-236.9	0.905	1198.5	0.298	-8783.1	0.016	8801.6	0.016
NAAG	Vermis	-870.2	0.523	1115.3	0.411	274.9	0.933	-228.9	0.944
	Hemisp	-2222.5	0.293	2888.2	0.016	-5166.3	0.228	5105.2	0.232
	Pons	-853.0	0.538	619.6	0.709	-3690.7	0.253	3690.7	0.253
	Präfront	3539.8	0.114	-462.8	0.742	-894.1	0.824	808.1	0.840
	Motor	-3500.4	0.166	-148.9	0.919	11888.2	0.012	-11854.5	0.012

Scyllo	Vermis	1677.4	0.877	-1753.7	0.868	3913.3	0.879	-3750.8	0.883
	Hemisp	-6717.0	0.553	-4834.0	0.439	35924.1	0.109	-36000.5	0.106
	Pons	-4812.2	0.744	3254.6	0.845	-34698.2	0.322	34698.2	0.322
	Präfront	-12712.3	0.556	242.6	0.988	-10888.2	0.772	10220.3	0.785
	Motor	-20889.4	0.481	12466.5	0.460	-70676.7	0.217	69879.6	0.221
Tau	Vermis	-247.8	0.909	-419.6	0.833	6515.2	0.200	-6607.3	0.191
	Hemisp	-287.8	0.947	-3732.2	0.102	11667.1	0.173	-11346.0	0.184
	Pons	-484.1	0.852	-196.8	0.958	2662.0	0.663	-2662.0	0.663
	Präfront	-6064.5	0.208	4225.0	0.294	-3892.2	0.649	3909.5	0.645
	Motor	-6002.4	0.228	1124.6	0.724	-12805.1	0.187	12745.8	0.187
CrCH2	Vermis	2342.3	0.098	-1612.9	0.209	2691.5	0.434	-2721.1	0.427
	Hemisp	-1564.9	0.682	-2798.6	0.165	6515.8	0.399	-6553.4	0.394
	Pons	-92.9	0.944	460.9	0.776	1682.8	0.586	-1682.8	0.586
	Präfront	-10841.5	0.310	-3337.1	0.699	19110.6	0.305	-18616.7	0.314
	Motor	-269.9	0.973	3841.9	0.453	-10785.8	0.489	10662.5	0.492
tCho	Vermis	-889.7	0.846	1234.3	0.790	-177.7	0.987	271.5	0.980
	Hemisp	-16674.3	0.007	4537.9	0.218	25377.8	0.054	-25189.0	0.055
	Pons	-8530.7	0.015	8025.9	0.047	-7802.6	0.409	7802.6	0.409
	Präfront	2627.9	0.758	-1278.9	0.837	1834.2	0.902	-1938.7	0.896
	Motor	-4068.4	0.686	9744.0	0.081	-34855.2	0.067	34591.6	0.068
tNAA	Vermis	-363.5	0.791	494.4	0.695	1753.3	0.601	-1695.8	0.611
	Hemisp	-3854.6	0.011	2271.6	0.006	-458.0	0.891	430.2	0.897
	Pons	-1828.3	0.028	1625.1	0.063	-2228.7	0.304	2228.7	0.304
	Präfront	-75,2	0.978	392.8	0.825	421.0	0.935	-370.6	0.942
	Motor	-2069.8	0.267	949.0	0.377	-1561.8	0.672	1596.9	0.663
tCr	Vermis	1025.7	0.291	-614.1	0.504	2302.2	0.317	-2267.4	0.322
	Hemisp	-460.7	0.797	429.9	0.665	5292.3	0.135	-5253.4	0.136
	Pons	-3019.3	0.102	3837.9	0.139	-605.2	0.895	605.2	0.895
	Präfront	2693,5	0.405	-990.7	0.747	-1658.9	0.771	1654.9	0.770
	Motor	-1244.8	0.675	2371.8	0.159	-9044.2	0.110	9075.6	0.107
Glx	Vermis	587.5	0.462	-595.8	0.414	881.8	0.643	-846.5	0.655
	Hemisp	-1304.8	0.266	-66.4	0.919	2615.6	0.273	-2626.2	0.269
	Pons	-1011.2	0.360	599.7	0.412	3219.9	0.210	-3219.9	0.210
	Präfront	873,1	0.591	685.3	0.448	69,4	0.980	-126.8	0.964
	Motor	-1406.0	0.249	1121.4	0.086	-1589.5	0.509	1639.5	0.494

Tabelle 10. Lineare multivariable Regressionsanalysen zwischen den Metaboliten und klinischen Parametern unter Anpassung an das Alter. Es sind der an das Alter adjustierte, nicht standardisierte Regressionskoeffizient (B) und das Signifikanzniveau (p) aufgeführt. Tabelle in übersetzter Form übernommen aus [1].

4 Diskussion

4.1 Gegenüberstellung mit der aktuellen Literatur

In der vorliegenden Arbeit wurde die ^1H Magnetresonanzspektroskopie angewendet, um den Neurometabolismus nicht-invasiv zu analysieren und damit metabolische Alternationen zu detektieren, ohne dass hierfür ein makroskopisches Korrelat im anatomischen Bild vorliegen muss. Die SCA14 ist in der Bildgebung durch eine mäßige bis starke Atrophie des Zerebellums gekennzeichnet[13, 17]. In der vorliegenden Arbeit wurden der Vermis und die Kleinhirnhemisphäre separat untersucht und hierbei waren die neurochemischen Veränderungen der SCA14 ausschließlich im Vermis nachweisbar. Die extrazerebellären Hirnregionen, der Pons und insbesondere auch die Kleinhirnhemisphäre zeigten in der SCA14-Kohorte keine Abweichungen zur Kontrollgruppe. Die SCA1-Patienten zeigten im Vergleich dazu ausgedehntere metabolische Veränderungen. Diese waren vorwiegend im Zerebellum und Pons zu ermitteln, was das olivo-ponto-zerebelläre Atrophiemuster der SCA1 bestätigt[17, 37]. Allerdings waren auch geringe Veränderungen im Motorkortex zu beobachten. Dies wurde bisher noch nicht in SCA1-Patienten beschrieben. Dennoch belegte eine Autopsie dreier verstorbener SCA1-Patienten einen Neuronenverlust im primären Motorkortex[40].

Die SCA14-Patienten zeigten im Vermis eine Reduktion von tNAA als Marker für neuronalen Zellverlust oder neuronale Dysfunktion[68]. Weiterhin lag eine Erniedrigung der Neurotransmitter GABA und Glu vor. Dies könnte durch den Verlust GABAerger Purkinjezellen und dem damit einhergehenden retrograden Verlust von Kletterfasern erklärt werden, da deren Efferenzen glutamaterge Synapsen mit den Purkinjezellen bilden[9]. Die Erniedrigung von GABA stellte sich hierbei ausgeprägter dar als die von Glu (-46% vs. -32%). Eine Purkinjezelle bildet Synapsen mit lediglich einer Kletterfaser, jedoch projiziert eine Kletterfaser auf mehrere Purkinjezellen[9]. Dementsprechend muss der isolierte Untergang einer GABAergen Purkinjezelle nicht zwangsläufig zu einem retrograden Untergang der innervierenden, glutamatergen Kletterfaser führen und könnte damit die unterschiedliche Reduktion von GABA und Glu erklären. Allerdings erfolgt die Synthese von GABA aus Glu[69] und die deutlichere GABA-Reduktion könnte auch schlichtweg in dem verminderten Vorliegen von Glu begründet

sein. Auch Messungenauigkeiten auf Grundlage der kleinen Stichprobengrößen sind hier zu erwägen. Außerdem ergaben sich insbesondere für GABA hohe rCRLB, welche für eine Messungenauigkeit in der ^1H Magnetresonanzspektroskopie sprechen. Darüber hinaus wurde im Vermis der SCA14-Patienten eine tCr- und tCho-Reduktion sowie eine Glc-Erhöhung ermittelt. Während die Reduktionen von tNAA, GABA, Glu und tCr bereits auf Signifikanzniveau oder unter knapper Verfehlung des Signifikanzniveaus in einer vorangegangenen Studie belegt werden konnten[72], wurden die Veränderungen von tCho und Glc bisher noch nicht für die SCA14 beschrieben. Auf welcher Grundlage es zu dem Glc-Anstieg kommt, ist unklar. Einerseits wäre eine Glc-Erhöhung in Folge eines verminderten Metabolismus denkbar. Ein reduzierter Glc-Metabolismus konnte bereits für verschiedene SCA-Typen nachgewiesen werden[73, 74] und in Folge der verminderten Energiebereitstellung wäre ein geringer Membranumsatz im Sinne eines niedrigen tCho-Spiegels erklärbar. Die Energiebereitstellung durch die Glykolyse trägt wesentlich zur Beseitigung des intrazellulären Kalziums in Purkinjezellen bei[75]. Somit könnte das Energiedefizit, aufgrund einer verminderten Glc-Metabolisierung, andauernde, hohe intrazelluläre Kalzium-Spiegel fördern, welche die Apoptose in Neuronen vermitteln[76]. Andererseits konnte gezeigt werden, dass konventionelle PKC die Aktivität der AMP-abhängigen Proteinkinase (AMPK) reduzieren können. Die AMPK ist ein Schlüsselprotein der zellulären Energiehomöostase und vermittelt unter anderem Signalwege zur Steigerung der Glc-Aufnahme sowie zur Steigerung der Synthese von Adenosintriphosphat (ATP)[77]. Basierend darauf könnte ein Gain-of-function-Mechanismus der mutierten PKC γ zur Phosphorylierung und damit Hemmung der AMPK führen mit nachfolgender Suppression des Energiemetabolismus. Allerdings steht der Nachweis einer Interaktion von PKC γ mit den entsprechenden, in Purkinjezellen vorkommenden AMPK-Isoformen[78] noch aus. Zudem konnte gezeigt werden, dass konventionelle PKC die Aktivität von EAAT-Transportern regulieren können, welche Glu aus dem Extrazellulärraum aufnehmen[79-81]. Extrazelluläres Glu führt zur Glu-induzierten Exzitotoxizität, welche die Glykolyse steigert und damit einen Einfluss auf die Glc-Spiegel besitzt[82]. Ferner belegte die Autopsie eines SCA14-Patienten neben einer Reduzierung von PKC γ interessanterweise auch eine Reduzierung von Ataxin-1 in Purkinjezellen[18]. Vice versa lag auch die PKC γ in einem SCA1-Mausmodell vermindert vor und es wurde die Ablagerung von PKC γ in zytoplasmatischen Vakuolen beobachtet[83]. Eine Interaktion von PKC γ mit Ataxin-1 ist bisher noch nicht belegt worden. Sollte jedoch eine solche Interaktion vorhanden sein,

könnte die mutierte PKC γ die Ataxin-1-Genexpression beeinflussen, welche unter anderem die EAAT-Expression sowie Glutamat- und Kalzium-vermittelte Signalwege reguliert[52-54]. Diese pathophysiologischen Mechanismen der mutierten PKC γ stellen lediglich eine Auswahl möglicher Zusammenhänge dar, die eine Veränderung des Glc-Spiegels erklären könnten. Die bisherige Studienlage ist grundsätzlich nicht ausreichend, um belastbare Hypothesen aufzustellen. Dennoch liefern die hier veränderten tCr- und Glc-Spiegel im Vermis von SCA14-Patienten Ansatzpunkte für künftige Untersuchungen in Hinblick auf den Energiemetabolismus.

Im Vermis der SCA1-Patienten konnte ebenfalls eine signifikante Reduktion von tNAA und tCho identifiziert werden. Die Spiegel beider Metaboliten waren jedoch weniger stark erniedrigt als in der SCA14-Kohorte (tNAA -24% vs. -34% und tCho -15% vs. -20%). Auch wenn die Mehrzahl der bisherigen Forschungsarbeiten zur SCA1 keine Abweichungen im tCho-Spiegel ermitteln konnte[39, 84, 85], gibt es dennoch Hinweise auf eine zerebelläre tCho-Reduktion im SCA1-Mausmodell[86] und in SCA1-Patienten[87]. Herabgesetzte tCho-Spiegel wurden zudem im Pons von SCA2-Patienten[39] sowie im Zerebellum eines SCA3-Mausmodell beobachtet[88]. In einer anderen Studie wurden außerdem niedrige tCho-Spiegel in Patienten mit Mitochondriopathien beschrieben[89]. Mitochondriopathien können ebenfalls mit einer progressiven zerebellären Ataxie sowie einem Verlust an Purkinjoneuronen, Neuronen des Nucleus dentatus oder Neuronen der Nuclei olivares inferiores assoziiert sein[90]. Weiterhin wurde, übereinstimmend zur SCA14-Kohorte, im Vermis der SCA1-Patienten eine Glu-Reduktion festgestellt, welche jedoch das Signifikanzniveau verfehlte. Die deutlichere Reduktion der Metaboliten tNAA, tCho und Glu in der SCA14-Kohorte im Vergleich zur SCA1-Kohorte lässt sich auf die signifikant längere Krankheitsdauer der SCA14-Patienten zurückführen (Tabelle 1). Anders verhält es sich mit der Glc-Erhöhung im Vermis. Wenn auch dies als weitere Gemeinsamkeit der beiden untersuchten SCA-Typen beschrieben werden kann, war die Glc-Erhöhung in der SCA1-Kohorte, trotz kürzerer Krankheitsdauer, stärker ausgeprägt als in der SCA14-Kohorte (+247% vs. +155%). Frühere Studien zur SCA1 belegten sowohl erhöhte Glc-Spiegel im Zerebellum von Mausmodellen[91, 92] als auch erhöhte Glc+Tau-Spiegel im Vermis[39] und der Kleinhirnhemisphäre von SCA1-Patienten[39, 85]. Passend zu einem erhöhten Glc-Spiegel wurde in der Positronen-Emissionstomographie im Zerebellum von SCA1-Patienten ein reduzierter Glc-Metabolismus beschrieben[74]. Ein

Glc-Hypometabolismus konnte auch im Zerebellum von SCA2-, SCA3- und SCA6-Patienten[73, 74] sowie im Nucleus caudatus von Patienten mit Chorea-Huntington, die ebenfalls eine Polyglutaminerkrankung darstellt, nachgewiesen werden[93]. Zudem wurde ein Glc-Hypometabolismus auch in neurodegenerativen Erkrankungen ohne Repeatexpansion, wie beispielsweise der Alzheimer-Demenz[94], der amyotrophen Lateralsklerose[95] und beim Morbus Parkinson beobachtet[96]. In einer Autopsiekohorte von Alzheimer-Patienten wurden ebenfalls erhöhte Glc-Spiegel beschrieben[97] und auch die ^1H Magnetresonanzspektroskopie konnte Hinweise auf erhöhte Glc-Spiegel im Praecuneus von Alzheimer-Patienten liefern[98]. Die Veränderungen im Glc-Metabolismus scheinen dementsprechend eher eine Gemeinsamkeit verschiedener neurogenerativer Erkrankungen zu sein, als dass sie spezifisch für die SCA wären.

Im Unterschied zur SCA14 lag bei den SCA1-Patienten im Vermis zusätzlich eine Asp-Reduktion vor. Interessanterweise wird die Asp-Glu-Homöostase in neuronalen Zellen durch die Verfügbarkeit von Glc und Ketonkörpern beeinflusst. Das im Gehirn bevorzugte Energiesubstrat Glc[99] wird beispielsweise beim längeren Fasten durch Ketonkörper ersetzt[100]. In Gegenwart von Ketonkörpern allein wiesen glutamaterge Neuronen höhere Asp- und niedrigere Glu-Spiegel auf als in Gegenwart von Glukose allein[101]. Dementsprechend könnten hohe Glc-Spiegel möglicherweise die Asp-Spiegel im Vermis erniedrigen. Asp dient jedoch auch als Substrat für die NAA-Synthese[69], daher könnten niedrige Asp-Werte auch schier durch einen Verlust von NAA bedingt sein. Zudem könnte die Asp-Reduktion im Vermis auch durch einen Verlust an Kletterfasern bedingt sein, da Kletterfasern neben Glu ebenfalls Asp als Transmitter für die synaptische Transmission mit Purkinjezellen freisetzen[102]. Weiterhin war entgegen der tCr-Reduktion im Vermis der SCA14-Kohorte keine Abweichung des tCr-Spiegels im Vermis in der SCA1-Kohorte zu ermitteln. Summa summarum präsentierten sich die Metaboliten Glc, Asp und tCr im Vermis in der SCA14 und SCA1 differierend und könnten dementsprechend hinweisend für unterschiedliche pathophysiologische Pathways sein.

Neben der Beteiligung des Vermis war die SCA1 auch durch metabolische Veränderungen in weiteren Hirnarealen charakterisiert. Die tNAA-Reduktion war nicht nur auf den Vermis beschränkt, sondern war ebenfalls in der Kleinhirnhemisphäre, dem

Pons und obgleich nicht auf Signifikanzniveau auch im Motorkortex nachweisbar. Weiterhin zeichnete sich die SCA1-Kohorte durch eine Ins-Erhöhung in der Kleinhirnhemisphäre und im Pons aus, wohingegen der Vermis von einer Erhöhung ausgenommen war. Da Ins als Marker für gliale Proliferation oder Hyperplasie im Sinne einer Gliose angesehen wird[68], könnte die Erhöhung von Ins auf eine Beteiligung der Gliazellen an der Pathophysiologie der SCA1 hinweisen: Glc ist das vorrangige Substrat für den Energiemetabolismus im Gehirn[99]. Entsprechend des weitestgehend akzeptierten Modells des Astrocyte Neuron Lactate Shuttles (ANLS) wird extrazelluläres Glu durch Astrozyten aus dem synaptischen Spalt aufgenommen. Dieser Vorgang ist mit einer Glc-Aufnahme gekoppelt. Die Glc wird von den Astrozyten in energiereiche Metaboliten metabolisiert und anschließend für Neuronen freigesetzt[103, 104]. Auch im Zerebellum konnte eine Studie die Versorgung von Purkinjezellen mit energiereichen Metaboliten durch die Bergmann Glia nahelegen, da diese eine deutlich höhere Transportkapazität und Glykolyserate im Vergleich zu den Purkinjezellen aufwies[105]. Die Bergmann Glia verfügt über den sogenannten Glu-Asp-Transporter (GLAST; EAAT1), welcher Glu unter Kopplung mit einer Glc-Aufnahme aus dem Extrazellularraum aufnimmt[106]. Für ein SCA1-Mausmodell konnte gezeigt werden, dass polyglutaminexpandiertes Ataxin-1 in Purkinjoneuronen zu einer verminderten GLAST-Expression in der Bergmann Glia führt. Die verminderte GLAST-Expression korrelierte hierbei auch mit dem Verlust an Purkinjezellen[54]. Möglicherweise ist dies auf die wesentliche Beteiligung von GLAST an der synaptischen Verschaltung von Purkinjezellen zurückzuführen[107]. Polyglutaminexpandiertes Ataxin-1 in-vitro resultierte zudem in einer Inhibition der Bergmann-Glia-Proliferation[108]. Passend dazu lag bei der Autopsie von SCA1-Patienten die Bergmann Glia vermindert vor[109]. In einem Mausmodell der Polyglutaminerkrankung SCA7 wurde konkret über dysfunktionale Bergmann Glia berichtet: Eine reduzierte GLAST-Expression bedingte einen gestörten Glu-Transport der Bergmann-Gliazellen und infolge dieser Glu-Exzitotoxizität eine Purkinjezellen-Degeneration[110]. Die Neurodegeneration infolge Glu-induzierter Exzitotoxizität und glialer Dysfunktion konnte auch für die Chorea Huntington gezeigt werden[111]. Ebenso ist eine astrozytäre Dysfunktion für Alzheimer-Demenz beschrieben, wobei die zunehmende Astrozyten-Dysfunktion hier sogar mit einem fortschreitenden Glc-Hypometabolismus assoziiert war[112]. Auch bei der SCA1 wäre eine gliale Dysfunktion im Sinne einer Herunterregulierung verschiedener EAAT-Transporter denkbar[52-54]. Dies könnte zu einer verminderten Aufnahme von Glu und

im Falle von GLAST auch zu einer verminderten Aufnahme von Glc aus dem Extrazellulärraum führen[106]. Nachfolgend könnte der beeinträchtigte ANLS möglicherweise einen Substratmangel in den Purkinjoneuronen und eine extrazelluläre Akkumulation von Glc verursachen. In Anlehnung an Custer et al.[110] könnte die Glu-induzierte Exzitotoxizität eine Degeneration der Purkinjenzellen bedingen. Wie vorab beschrieben ist die Glu-induzierte Exzitotoxizität mit einem anhaltenden intrazellulären Kalzium-Anstieg verbunden, welcher die Apoptose vermittelt[76].

Es bleibt unklar, warum die Ins-Erhöhung in der SCA1 den Vermis nicht oder weniger stark betrifft. Auch frühere Studien konnten keine Ins-Erhöhung im Vermis belegen[39, 85]. Zusätzlich zur Asp-Reduktion im Vermis war diese ebenfalls im Pons der SCA1-Patienten zu ermitteln. Allerdings wurde hier keine Signifikanz erreicht, vermutlich aufgrund der geringen Stichprobengröße (n=9). Infolge der anatomischen Lage des Pons resultiert das Shimming in der Mehrzahl der Fälle nicht in einer ausreichenden B₀-Feldhomogenität. Demnach wiesen nur wenige Datensätze eine ausreichende spektrale Qualität auf. Darüber hinaus wies Asp hohe rCRLB auf, sodass hier ebenfalls unpräzise Messergebnisse bedacht werden müssen. Die Metaboliten tNAA, Ins und Asp waren in den betroffenen Hirnarealen des Metencephalons interessanterweise jeweils in gleichem Ausmaß verändert: a) tNAA zeigte eine Reduktion um 24% im Vermis, um 26% in der Kleinhirnhemisphäre und um 25% im Pons, b) Ins präsentierte eine Erhöhung um 51% in der Kleinhirnhemisphäre und um 46% im Pons und c) Asp war im Vermis um 62% und im Pons um 68% reduziert. Für die Metaboliten Glu, Glc und tCho wurden in der SCA1-Kohorte außerhalb des Vermis keine Abweichungen gegenüber der Kontrollgruppe beobachtet. Ferner wurde im Unterschied zur tCr-Reduktion im Vermis der SCA14-Kohorte eine selektive tCr-Erhöhung in der Kleinhirnhemisphäre der SCA1-Kohorte registriert. Dieses Ergebnis bestätigt eine frühere Studie zur SCA1[85], jedoch berichtete eine andere Gruppe von tCr-Erhöhlungen im Vermis und Pons, ohne dass hierbei die Kleinhirnhemisphäre untersucht wurde[113]. Da die tCr-Spiegel mit der mentalen Aktivität in Zusammenhang stehen[114] könnte diese Diskrepanz in der Verteilung der tCr-Erhöhlungen auf kürzlich variierende Aktivitätszustände zurückgeführt werden. Prinzipiell gilt tCr als Marker für den Energiestoffwechsel. Es fungiert unter anderem als Puffer für ATP und soll neuroprotektive Eigenschaften besitzen[69]. In SCA1-Mausmodellen konnten eine Herunterregulierung von an der Glykolyse und ATP-Synthese beteiligten Isoenzymen,

niedrigere ATP-Spiegel[115] sowie reduzierte Aktivitäten von Atmungskettenkomplexen im Zerebellum ermittelt werden[116]. Eine mitochondriale Dysfunktion konnte zudem in den polyglutaminexpandierten SCA-Typen SCA2[117], SCA3[118], SCA7[119] und SCA12[120] sowie ebenfalls in der Alzheimer-Demenz und bei Morbus Parkinson beobachtet werden[121]. Basierend auf diesen Nachweisen könnte ein hoher tCr-Spiegel einen Reaktionsmechanismus auf den supprimierten Energiestoffwechsel darstellen, indem tCr als ATP-Reservoir im Falle eines hohen Energiebedarfs eine schnelle Energieversorgung gewährleistet. Allerdings könnte die tCr-Erhöhung der SCA1 auch lediglich Ausdruck einer durch die Neurodegeneration bedingten und im Vergleich zur Kontrollgruppe fortgeschrittenen Alterung der Kleinhirnhemisphäre sein, da tCr im Alterungsprozess des gesunden Menschen einen Anstieg im Zerebellum erfährt[122]. Überdies stellte sich der Scyllo-Spiegel im Motorkortex von SCA1-Patienten erniedrigt dar. Angesichts der Abwesenheit der Scyllo-Erniedrigung im Metencephalon und fehlenden Literaturnachweisen, sollte zunächst eine Validierung dieses Ergebnis in zukünftigen Studien erfolgen.

Neben den bereits erwähnten Unterschieden der SCA14 und SCA1 in den Metaboliten tCr, Glc, Asp, GABA und Ins sowie neben den bereits beschriebenen Unterschieden in der Ausdehnung neurochemischer Veränderungen fielen die Patientengruppen beim direkten Vergleich darüber hinaus mit Unterschieden im GSH-Spiegel der Kleinhirnhemisphäre sowie in den Scyllo- und Tau-Spiegeln des Motorkortex auf. Diese Ergebnisse erscheinen fragwürdig, einerseits da die GSH- und Tau-Spiegel in beiden Patientengruppen im Vergleich zur Kontrollgruppe unverändert waren und andererseits da die Kalkulation der Metaboliten Glu, Gln, GSH, Tau und Asp verbessert wird, wenn die ^1H Magnetresonanzspektroskopie bei einer Magnetfeldstärke von mehr als 3 T durchgeführt wird[123]. Ferner gaben die rCRLB der vorliegenden Arbeit an, dass die Kalkulation von Ins, NAA, tNAA, tCho, tCr, Glu und Glx generell als zuverlässig anzusehen ist, während die verbleibenden Metaboliten Messungenauigkeiten zeigten (hohe rCRLB), welche die Ergebnisse beeinflussen könnten. Dementsprechend sollten auch diese Ergebnisse zunächst weiteren Untersuchungen unterzogen werden.

Die Regressionsanalyse ergab keine signifikanten Assoziationen zwischen klinischen Daten und Metabolitenspiegeln im Vermis. Dies könnte durch eine ausgeprägte fokale Atrophie mit deutlichem Verlust von Kleinhirngewebe und folglich sehr niedrigen

Metabolitkonzentrationen erklärt werden. Von Bedeutung ist auch, dass die hier vorgestellte Analyse lediglich lineare Zusammenhänge prüfte. Plausibel ist jedoch, dass niedrige tNAA-Spiegel in der Kleinhirnhemisphäre und im Pons mit einer schlechteren kognitiven Leistung (niedrigere DemTect-Punktzahl) und, in Übereinstimmung mit einer früheren Studie[85], mit stärker ausgeprägten ataktischen Symptomen (höhere SARA-Punktzahl) assoziiert waren. Darüber hinaus waren niedrige tCho-Spiegel in der Kleinhirnhemisphäre und/oder im Pons hinweisend auf eine schlechtere klinische Präsentation (höhere SARA-Punktzahl, geringe DemTect-Punktzahl, geringeres Erstmanifestationsalter, längere Krankheitsdauer), obwohl keine tCho-Veränderungen außerhalb des Vermis identifiziert wurden. Da tCho jedoch mit allen vier erhobenen klinischen Parametern korrelierte, könnte tCho einen mutmaßlichen Biomarker darstellen. Weiterhin waren schwache Assoziationen zwischen einem hohen Ins-Spiegel in der Kleinhirnhemisphäre und einem höheren Erstmanifestationsalter respektive einer kürzeren Krankheitsdauer nachweisbar. Da die SCA14-Kohorte keinerlei Veränderungen der Ins-Spiegel zeigte, scheinen die Ins-bezogenen Assoziationen ein Effekt der SCA1-Kohorte zu sein. Im Pons war ein niedriger Glc-Spiegel mit einem höheren Erstmanifestationsalter und einer kurzen Krankheitsdauer assoziiert. Allerdings stellte sich der Glc-Spiegel im Pons der SCA1-Kohorte unverändert zur Kontrollgruppe dar. Es sind weiterführende Untersuchungen zu tCho, Ins und Glc in Hinsicht auf Assoziationen zu klinischen Parametern in SCA14- und SCA1-Patienten erforderlich, um die Aussagekraft dieser Ergebnisse zu validieren.

Interessanterweise teilen die SCA14 und SCA1 einige gemeinsame Merkmale. So sind beispielsweise Veränderungen von Ataxin-1 in SCA14-Purkinjenzellen und Veränderungen von PKC γ in SCA1-Purkinjenzellen nachweisbar [18, 83]. Eine weitere Parallele zwischen den beiden SCA-Typen ist, dass sowohl für die SCA14 als auch für die SCA1 eine veränderte Innervation der Purkinjenzellen durch Kletterfasern belegt wurde[22, 23, 57]. Da den Kletterfasern eine bedeutende Rolle in der synaptischen Plastizität der Purkinjenzellen zukommt[55], könnte dies hinweisend für eine veränderte glutamaterge Transmission zwischen Kletterfasern und Purkinjenzellen sein. Auch die vorliegende Arbeit konnte Parallelen im Neurometabolismus von SCA14 und SCA1 aufzeigen. Beide Typen zeigten Veränderungen der Energiemetabolismus. In Anbetracht dessen sollten in der Zukunft weitere Untersuchungen zur Energiehomöostase, mitochondrialen Funktion sowie zu Energiemetabolismus-

assoziierten Signalwege insbesondere auch in der SCA14 erfolgen. Darüber hinaus bleibt es zu eruieren, ob eine direkte oder indirekte Interaktion der in der SCA14 und SCA1 betroffenen Proteine PKC γ und Ataxin-1 vorliegt und durch welche pathophysiologischen Mechanismen die Veränderungen in Ins und Asp zustande kommen.

4.2 Limitationen und Implikationen

Basierend auf der Kooperation mit dem Universitätsklinikum Bonn, dem Universitätsklinikum Düsseldorf und dem Forschungszentrum Jülich wurde das Patientenkollektiv vorrangig aus den Gebieten Berlin/Brandenburg und Nordrhein-Westfalen rekrutiert. Die Teilnehmer der Kontrollgruppe wurden ausschließlich aus der Region Berlin/Brandenburg rekrutiert. Aus diesem Grund sind die Studienergebnisse nicht vollständig generalisierbar und kulturelle oder geographische Aspekte könnten die Ergebnisse beeinflusst haben. Darüber hinaus mussten die Studienteilnehmer der Kontrollgruppe zum Einschluss lediglich keine neurologischen Vorerkrankungen sowie ein identisches Geschlecht und ähnliches Alter (± 3 Jahre) zum jeweilig zugeordneten Patienten aufweisen. Aspekte wie beispielsweise Bildungsgrad, Ernährungszustand oder psychiatrische Erkrankungen wurden hier nicht berücksichtigt und könnten ebenfalls einen Einfluss auf die Ergebnisse haben.

Neben den Patientenkollektiven zeigt auch die angewandte Methodik Limitationen. Die ^1H Magnetresonanzspektroskopie erlaubt es, eine Momentaufnahme des Neurometabolismus zu erfassen. Basierend darauf können allerdings unvermeidbare Faktoren, wie beispielsweise anatomische Besonderheiten und Bewegungen während der Messung die Messergebnisse beeinflussen. Auch eine hohe Körpertemperatur kann zu einer Erhöhung von Metabolitenspiegeln im Cerebellum führen, während saisonale Temperaturunterschiede dies nicht auslösen[124]. Ebenso besitzt die Magnetfeldstärke des Scanners eine große Bedeutung für die Reliabilität der Messergebnisse. Eine höhere Magnetfeldstärke erlaubt die robustere Trennung bestimmter Metabolitenpeaks im Spektrum. Dies sollte insbesondere berücksichtigt werden, wenn kleine VOI und/oder kurze TE definiert werden[123]. Die Ergebniszuverlässigkeit der vorliegenden Arbeit profitiert von der Selektion der Frequenzspektren mit unzureichender Qualität,

allerdings führt dies gleichzeitig auch zu einer begrenzten Anzahl an Messdaten in den jeweiligen VOI, woraus teils hohe Standardabweichungen resultieren.

Unter Berücksichtigung, dass die SCA eine seltene Erkrankung mit lediglich 0 bis 5,6 SCA-Erkrankten pro 100.000 Einwohner darstellt[3] und darunter derzeit 48 Subtypen fallen[2, 4, 5], kann die Größe der Patientengruppen der vorliegenden Arbeit als ausreichend angesehen werden. Dennoch würde eine größere Kohorte mehr statistische Power bereitstellen. Deelchand und Kollegen konnten zeigen, dass MRT Scanner verschiedener Standorte bei der 3T SVS eine vergleichbare spektrale Qualität im Bereich des Zerebellums und Hirnstamms liefern[125]. Basierend darauf könnte man künftige Studien als Multicenter-Studien gestalten, um dadurch größere Patientenkohorten der einzelnen SCA-Typen zu gewährleisten. Ebenso würden zwei- oder mehrzeitige Datenerhebungen die Möglichkeit geben, ein besseres Verständnis für Fluktuationen in den Metaboliten und klinischen Parametern zu erlangen. Eine Kombination von spektroskopischen Messungen mit strukturellen und/oder Volumetrie-basierten Messungen würde außerdem erlauben, die Ausprägung der Atrophie oder das Verhältnis von weißer zu grauer Substanz mit den Metabolitenspiegeln zu korrelieren oder eine Adjustierung hierzu vorzunehmen, um mögliche Volumenverlust-Effekte auszugleichen. Darüber hinaus würden künftige Studien von einem kombinierten Einschluss präsymptomatischer Mutationsträger und symptomatischer Patienten profitieren, um eine größere Variationsbreite der Metabolitenspiegel zu erhalten. Zur Verbesserung prognostischer Aussagen könnten ferner auch Zusammenhänge zwischen genetischen Daten und Metabolitenspiegeln eruiert werden.

4.3 Zusammenfassung und Schlussfolgerungen

Diese Arbeit konnte sowohl Gemeinsamkeiten als auch Unterschiede zwischen der SCA14 als relativ-reine SCA mit konventioneller Mutation[7, 13] und der SCA1 als komplexer SCA mit Repeatexpansion[7, 11] identifizieren. Als Gemeinsamkeit präsentierten sich insbesondere die Reduktion von tNAA und tCho sowie die Erhöhung von Glc im Vermis. Das Ausmaß der tNAA- und tCho-Reduktion war, unter Berücksichtigung der signifikant längeren Krankheitsdauer der SCA14-Patienten, in beiden Gruppen vergleichbar. Die SCA14 und SCA1 unterschieden sich einerseits in der Ausbreitung der neurochemischen Veränderungen. Während die neurochemischen

Veränderungen in der SCA14 auf den Vermis begrenzt waren, lagen sie in der SCA1 vorrangig im Vermis, der Kleinhirnhemisphäre und im Pons vor. Die alternierten Metaboliten waren dabei in den betroffenen Hirnarealen jeweils in gleichem Maße verändert. Auch der Motorkortex zeigte vereinzelte metabolische Veränderungen in der SCA1, welche jedoch aufgrund der geringen Ausprägung eher auf eine sekundäre Beteiligung des Motorkortex in der SCA1 hinweisen. Andererseits unterschieden sich die SCA14 und SCA1 insbesondere in den Metaboliten Asp, Ins, GABA und tCr. Die SCA1 demonstrierte einen erniedrigten Asp-Spiegel im Vermis, erhöhte Spiegel von Ins und tCr in der Kleinhirnhemisphäre und/oder dem Pons sowie einen unveränderten GABA-Spiegel gegenüber der Kontrollgruppe. Die SCA14 präsentierte unveränderte Asp- und Ins-Spiegel im Vergleich zur Kontrollgruppe, indes GABA und tCr im Vermis reduziert vorlagen. Obwohl die Glc-Erhöhung ein gemeinsames Merkmal beider Patientengruppen darstellte, war das Ausmaß der Glc-Erhöhung in der SCA1-Kohorte mit einer signifikant kürzeren Krankheitsdauer deutlich höher im Vergleich zur SCA14-Kohorte.

In Zusammenschau mit der Literatur konnte die vorliegende Arbeit neue Erkenntnisse des Neurometabolismus auf Molekularebene liefern. Während bereits Hinweise für eine Glc-Erhöhung und tCho-Reduktion in SCA mit Repeatexpansion vorliegen, konnten diese Veränderungen in der vorliegenden Arbeit erstmalig in einer SCA14-Patientenkohorte belegt werden. Da die Veränderung von Glc ebenfalls in anderen neurodegenerativen Erkrankungen beschrieben wurden, könnte dies auf einen gemeinsamen pathophysiologischen Mechanismus hindeuten. Ein niedriger Glc-Spiegel im Pons war in der vorliegenden Arbeit mit einem höheren Erstmanifestationsalter und einer kurzen Krankheitsdauer assoziiert. Es wurden keine Zusammenhänge von Glc zu SARA oder DemTect ermittelt. Weiterhin zeigte tCho ausgedehnte Assoziationen zur Ataxie-Symptomatik (SARA), der kognitiven Funktion (DemTect), dem Erstmanifestationsalter und der Krankheitsdauer. Diese waren vorrangig in der Kleinhirnhemisphäre und/oder dem Pons zu ermitteln und hohe tCho-Spiegel präsentierten sich hierbei protektiv auf die erhobenen klinischen Parameter. Eine tCho-Reduktion war in der ¹H Magnetresonanzspektroskopie ebenfalls in zwei SCA-Typen mit Repeatexpansion und Hinweisen auf eine mitochondriale Dysfunktion[39, 88, 117, 118] sowie in einer Studie zu Mitochondriopathien[89] zu eruieren. Basierend auf diesen Ergebnissen sollte tCho als potentieller Biomarker in der Zukunft validiert

werden. Ebenso könnte ein möglicher Zusammenhang zwischen tCho-Spiegeln und mitochondrialer Dysfunktion geprüft werden.

Auf Grundlage der Reproduzierbarkeit der ^1H Magnetresonanztomographie zwischen MR-Tomographen verschiedener Standorte[125] sowie für die Mehrheit an Metaboliten zwischen MR-Tomographen mit einer Magnetfeldstärke von 3 T und 7 T[123], qualifiziert sich die ^1H Magnetresonanztomographie für multizentrisch angelegte Studien. Auf Grundlage einer Multicenter-Studie könnten ausreichend große Stichprobengrößen gewährleistet werden und infolgedessen belastbare Ergebnisse erzielt werden, um möglicherweise hier dargelegte Metaboliten als Biomarker zu verifizieren.

Die vorliegende Arbeit konnte vorangegangene Studien annähernd vollumfänglich bestätigen sowie zusätzlich neue Erkenntnisse beschreiben. Obwohl sich die SCA14 und SCA1 in der Gruppe der SCA klar voneinander unterscheiden, wiesen beide Veränderungen auf, die als Beeinträchtigung des Energiemetabolismus interpretiert werden können. Diese Resultate erweiterten das pathophysiologische Verständnis und zeigten Parallelen zu anderen neurodegenerativen Erkrankungen auf, wodurch potentielle Therapieansätze geprüft werden könnten. Darüber hinaus wurden spezifische Unterschiede zwischen SCA14 und SCA1 identifiziert und umfassend diskutiert, sodass hier Ansatzpunkte für künftige Studien gegeben wurden. Außerdem wurden Implikationen für das Design nachfolgender ^1H Magnetresonanztomographie-Studien vorgestellt, um robustere Aussagen zu spezifischen Metaboliten und Biomarkern treffen zu können und die hier dargelegten Ergebnisse validieren oder gegebenenfalls revidieren zu können.

Literaturverzeichnis

1. Grosch AS, Rinnenthal JL, Ronnefarth M, Lux S, Scheel M, Endres M, Brandt AU, Paul F, Schmitz-Hubsch T, Minnerop M and Doss S. Neurochemical Differences in Spinocerebellar Ataxia Type 14 and 1. *Cerebellum*. 2021;20(2):169-178.
2. Sun YM, Lu C and Wu ZY. Spinocerebellar ataxia: relationship between phenotype and genotype - a review. *Clin Genet*. 2016;90:305-14.
3. Ruano L, Melo C, Silva MC and Coutinho P. The global epidemiology of hereditary ataxia and spastic paraplegia: a systematic review of prevalence studies. *Neuroepidemiology*. 2014;42:174-83.
4. Genis D, Ortega-Cubero S, San Nicolas H, Corral J, Gardenyes J, de Jorge L, Lopez E, Campos B, Lorenzo E, Tonda R, Beltran S, Negre M, Obon M, Beltran B, Fabregas L, Alemany B, Marquez F, Ramio-Torrenta L, Gich J, Volpini V and Pastor P. Heterozygous STUB1 mutation causes familial ataxia with cognitive affective syndrome (SCA48). *Neurology*. 2018;91:e1988-e98.
5. Sullivan R, Yau WY, O'Connor E and Houlden H. Spinocerebellar ataxia: an update. *J Neurol*. 2019;266:533-44.
6. Harding AE. The clinical features and classification of the late onset autosomal dominant cerebellar ataxias. A study of 11 families, including descendants of the 'the Drew family of Walworth'. *Brain*. 1982;105:1-28.
7. Marras C, Lang A, van de Warrenburg BP, Sue CM, Tabrizi SJ, Bertram L, Mercimek-Mahmutoglu S, Ebrahimi-Fakhari D, Warner TT, Durr A, Assmann B, Lohmann K, Kostic V and Klein C. Nomenclature of genetic movement disorders: Recommendations of the international Parkinson and movement disorder society task force. *Mov Disord*. 2016;31:436-57.
8. Klockgether T, Mariotti C and Paulson HL. Spinocerebellar ataxia. *Nat Rev Dis Primers*. 2019;5:24.
9. Trepel M. Neuroanatomie. Struktur und Funktion. Elsevier GmbH, Urban & Fischer Verlag; 2012.
10. Durr A. Autosomal dominant cerebellar ataxias: polyglutamine expansions and beyond. *Lancet Neurol*. 2010;9:885-94.

11. Orr HT, Chung MY, Banfi S, Kwiatkowski TJ, Jr., Servadio A, Beaudet AL, McCall AE, Duvick LA, Ranum LP and Zoghbi HY. Expansion of an unstable trinucleotide CAG repeat in spinocerebellar ataxia type 1. *Nat Genet.* 1993;4:221-6.
12. Asai H, Hirano M, Shimada K, Kiriyama T, Furiya Y, Ikeda M, Iwamoto T, Mori T, Nishinaka K, Konishi N, Udaka F and Ueno S. Protein kinase C gamma, a protein causative for dominant ataxia, negatively regulates nuclear import of recessive-ataxia-related aprataxin. *Hum Mol Genet.* 2009;18:3533-43.
13. Yamashita I, Sasaki H, Yabe I, Fukazawa T, Nogoshi S, Komeichi K, Takada A, Shiraishi K, Takiyama Y, Nishizawa M, Kaneko J, Tanaka H, Tsuji S and Tashiro K. A novel locus for dominant cerebellar ataxia (SCA14) maps to a 10.2-cM interval flanked by D19S206 and D19S605 on chromosome 19q13.4-qter. *Ann Neurol.* 2000;48:156-63.
14. Chelban V, Wiethoff S, Fabian-Jessing BK, Haridy NA, Khan A, Efthymiou S, Becker EBE, O'Connor E, Hersheson J, Newland K, Hojland AT, Gregersen PA, Lindquist SG, Petersen MB, Nielsen JE, Nielsen M, Wood NW, Giunti P and Houlden H. Genotype-phenotype correlations, dystonia and disease progression in spinocerebellar ataxia type 14. *Mov Disord.* 2018;33:1119-29.
15. Chen DH, Cimino PJ, Ranum LP, Zoghbi HY, Yabe I, Schut L, Margolis RL, Lipe HP, Feleke A, Matsushita M, Wolff J, Morgan C, Lau D, Fernandez M, Sasaki H, Raskind WH and Bird TD. The clinical and genetic spectrum of spinocerebellar ataxia 14. *Neurology.* 2005;64:1258-60.
16. Ihl T, Kadas EM, Oberwahrenbrock T, Endres M, Klockgether T, Schroeter J, Brandt AU, Paul F, Minnerop M, Doss S, Schmitz-Hubsch T and Zimmermann HG. Investigation of Visual System Involvement in Spinocerebellar Ataxia Type 14. *Cerebellum.* 2020;19:469-82.
17. Meira AT, Arruda WO, Ono SE, Neto AC, Raskin S, Camargo CHF and Teive HAG. Neuroradiological Findings in the Spinocerebellar Ataxias. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y).* 2019;9.
18. Chen DH, Brkanac Z, Verlinde CL, Tan XJ, Bylenok L, Nochlin D, Matsushita M, Lipe H, Wolff J, Fernandez M, Cimino PJ, Bird TD and Raskind WH. Missense mutations in the regulatory domain of PKC gamma: a new mechanism for dominant nonepisodic cerebellar ataxia. *Am J Hum Genet.* 2003;72:839-49.
19. Wong MMK, Hoekstra SD, Vowles J, Watson LM, Fuller G, Nemeth AH, Cowley SA, Ansorge O, Talbot K and Becker EBE. Neurodegeneration in SCA14 is

- associated with increased PKC γ kinase activity, mislocalization and aggregation. *Acta Neuropathol Commun.* 2018;6:99.
20. Saito N and Shirai Y. Protein kinase C gamma (PKC gamma): function of neuron specific isotype. *J Biochem.* 2002;132:683-7.
 21. Tanaka C and Nishizuka Y. The protein kinase C family for neuronal signaling. *Annu Rev Neurosci.* 1994;17:551-67.
 22. Kano M, Hashimoto K, Chen C, Abeliovich A, Aiba A, Kurihara H, Watanabe M, Inoue Y and Tonegawa S. Impaired synapse elimination during cerebellar development in PKC gamma mutant mice. *Cell.* 1995;83:1223-31.
 23. Shuvaev AN, Horiuchi H, Seki T, Goenawan H, Irie T, Iizuka A, Sakai N and Hirai H. Mutant PKC γ in spinocerebellar ataxia type 14 disrupts synapse elimination and long-term depression in Purkinje cells in vivo. *J Neurosci.* 2011;31:14324-34.
 24. Surendran D. PKC γ and PKC ϵ are Differentially Activated and Modulate Neurotoxic Signaling Pathways During Oxygen Glucose Deprivation in Rat Cortical Slices. *Neurochem Res.* 2019;44:2577-89.
 25. Newton AC. Regulation of the ABC kinases by phosphorylation: protein kinase C as a paradigm. *Biochem J.* 2003;370:361-71.
 26. Shirafuji T, Shimazaki H, Miyagi T, Ueyama T, Adachi N, Tanaka S, Hide I, Saito N and Sakai N. Spinocerebellar ataxia type 14 caused by a nonsense mutation in the PRKCG gene. *Mol Cell Neurosci.* 2019;98:46-53.
 27. Chopra R, Wasserman AH, Pulst SM, De Zeeuw CI and Shakkottai VG. Protein kinase C activity is a protective modifier of Purkinje neuron degeneration in cerebellar ataxia. *Hum Mol Genet.* 2018;27:1396-410.
 28. Verbeek DS, Knight MA, Harmison GG, Fischbeck KH and Howell BW. Protein kinase C gamma mutations in spinocerebellar ataxia 14 increase kinase activity and alter membrane targeting. *Brain.* 2005;128:436-42.
 29. Shimobayashi E and Kapfhammer JP. Increased biological activity of protein Kinase C gamma is not required in Spinocerebellar ataxia 14. *Mol Brain.* 2017;10:34.
 30. Verbeek DS, Goedhart J, Bruinsma L, Sinke RJ and Reits EA. PKC gamma mutations in spinocerebellar ataxia type 14 affect C1 domain accessibility and kinase activity leading to aberrant MAPK signaling. *J Cell Sci.* 2008;121:2339-49.

31. Seki T, Adachi N, Ono Y, Mochizuki H, Hiramoto K, Amano T, Matsubayashi H, Matsumoto M, Kawakami H, Saito N and Sakai N. Mutant protein kinase Cgamma found in spinocerebellar ataxia type 14 is susceptible to aggregation and causes cell death. *J Biol Chem.* 2005;280:29096-106.
32. Takahashi H, Adachi N, Shirafuji T, Danno S, Ueyama T, Vendruscolo M, Shuvaev AN, Sugimoto T, Seki T, Hamada D, Irie K, Hirai H, Sakai N and Saito N. Identification and characterization of PKCgamma, a kinase associated with SCA14, as an amyloidogenic protein. *Hum Mol Genet.* 2015;24:525-39.
33. Adachi N, Kobayashi T, Takahashi H, Kawasaki T, Shirai Y, Ueyama T, Matsuda T, Seki T, Sakai N and Saito N. Enzymological analysis of mutant protein kinase Cgamma causing spinocerebellar ataxia type 14 and dysfunction in Ca²⁺ homeostasis. *J Biol Chem.* 2008;283:19854-63.
34. Lin D, Shanks D, Prakash O and Takemoto DJ. Protein kinase C gamma mutations in the C1B domain cause caspase-3-linked apoptosis in lens epithelial cells through gap junctions. *Exp Eye Res.* 2007;85:113-22.
35. Oertel FC, Zeitz O, Ronnefarth M, Bereuter C, Motamedi S, Zimmermann HG, Kuchling J, Grosch AS, Doss S, Browne A, Paul F, Schmitz-Hubsch T and Brandt AU. Functionally Relevant Maculopathy and Optic Atrophy in Spinocerebellar Ataxia Type 1. *Mov Disord Clin Pract.* 2020;7:502-8.
36. Sasaki H, Fukazawa T, Yanagihara T, Hamada T, Shima K, Matsumoto A, Hashimoto K, Ito N, Wakisaka A and Tashiro K. Clinical features and natural history of spinocerebellar ataxia type 1. *Acta Neurol Scand.* 1996;93:64-71.
37. Schulz JB, Borkert J, Wolf S, Schmitz-Hubsch T, Rakowicz M, Mariotti C, Schols L, Timmann D, van de Warrenburg B, Durr A, Pandolfo M, Kang JS, Mandly AG, Nagele T, Grisoli M, Boguslawska R, Bauer P, Klockgether T and Hauser TK. Visualization, quantification and correlation of brain atrophy with clinical symptoms in spinocerebellar ataxia types 1, 3 and 6. *Neuroimage.* 2010;49:158-68.
38. Jacobi H, Reetz K, du Montcel ST, Bauer P, Mariotti C, Nanetti L, Rakowicz M, Sulek A, Durr A, Charles P, Filla A, Antenora A, Schols L, Schicks J, Infante J, Kang JS, Timmann D, Di Fabio R, Masciullo M, Baliko L, Melegh B, Boesch S, Burk K, Peltz A, Schulz JB, Dufaure-Gare I and Klockgether T. Biological and clinical characteristics of individuals at risk for spinocerebellar ataxia types 1, 2, 3,

- and 6 in the longitudinal RISCA study: analysis of baseline data. *Lancet Neurol.* 2013;12:650-8.
39. Joers JM, Deelchand DK, Lyu T, Emir UE, Hutter D, Gomez CM, Bushara KO, Eberly LE and Oz G. Neurochemical abnormalities in premanifest and early spinocerebellar ataxias. *Ann Neurol.* 2018;83:816-29.
 40. Rub U, Burk K, Timmann D, den Dunnen W, Seidel K, Farrag K, Brunt E, Heinsen H, Egensperger R, Bornemann A, Schwarzacher S, Korf HW, Schols L, Bohl J and Deller T. Spinocerebellar ataxia type 1 (SCA1): new pathoanatomical and clinico-pathological insights. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2012;38:665-80.
 41. Zuhlke C, Dalski A, Hellenbroich Y, Bubel S, Schwinger E and Burk K. Spinocerebellar ataxia type 1 (SCA1): phenotype-genotype correlation studies in intermediate alleles. *Eur J Hum Genet.* 2002;10:204-9.
 42. Chung MY, Ranum LP, Duvick LA, Servadio A, Zoghbi HY and Orr HT. Evidence for a mechanism predisposing to intergenerational CAG repeat instability in spinocerebellar ataxia type I. *Nat Genet.* 1993;5:254-8.
 43. Tezenas du Montcel S, Durr A, Rakowicz M, Nanetti L, Charles P, Sulek A, Mariotti C, Rola R, Schols L, Bauer P, Dufaure-Gare I, Jacobi H, Forlani S, Schmitz-Hubsch T, Filla A, Timmann D, van de Warrenburg BP, Marelli C, Kang JS, Giunti P, Cook A, Baliko L, Melegh B, Boesch S, Szymanski S, Berciano J, Infante J, Buerk K, Masciullo M, Di Fabio R, Depondt C, Ratka S, Stevanin G, Klockgether T, Brice A and Golmard JL. Prediction of the age at onset in spinocerebellar ataxia type 1, 2, 3 and 6. *J Med Genet.* 2014;51:479-86.
 44. Menon RP, Nethisinghe S, Faggiano S, Vannocci T, Rezaei H, Pemble S, Sweeney MG, Wood NW, Davis MB, Pastore A and Giunti P. The role of interruptions in polyQ in the pathology of SCA1. *PLoS Genet.* 2013;9:e1003648.
 45. Servadio A, Koshy B, Armstrong D, Antalffy B, Orr HT and Zoghbi HY. Expression analysis of the ataxin-1 protein in tissues from normal and spinocerebellar ataxia type 1 individuals. *Nat Genet.* 1995;10:94-8.
 46. Cvetanovic M, Kular RK and Opal P. LANP mediates neuritic pathology in Spinocerebellar ataxia type 1. *Neurobiol Dis.* 2012;48:526-32.
 47. Venkatraman A, Hu YS, Didonna A, Cvetanovic M, Krbanjevic A, Bilesimo P and Opal P. The histone deacetylase HDAC3 is essential for Purkinje cell function, potentially complicating the use of HDAC inhibitors in SCA1. *Hum Mol Genet.* 2014;23:3733-45.

48. Yue S, Serra HG, Zoghbi HY and Orr HT. The spinocerebellar ataxia type 1 protein, ataxin-1, has RNA-binding activity that is inversely affected by the length of its polyglutamine tract. *Hum Mol Genet.* 2001;10:25-30.
49. Matilla A, Roberson ED, Banfi S, Morales J, Armstrong DL, Burrig EN, Orr HT, Sweatt JD, Zoghbi HY and Matzuk MM. Mice lacking ataxin-1 display learning deficits and decreased hippocampal paired-pulse facilitation. *J Neurosci.* 1998;18:5508-16.
50. Cummings CJ, Mancini MA, Antalffy B, DeFranco DB, Orr HT and Zoghbi HY. Chaperone suppression of aggregation and altered subcellular proteasome localization imply protein misfolding in SCA1. *Nat Genet.* 1998;19:148-54.
51. Klement IA, Skinner PJ, Kaytor MD, Yi H, Hersch SM, Clark HB, Zoghbi HY and Orr HT. Ataxin-1 nuclear localization and aggregation: role in polyglutamine-induced disease in SCA1 transgenic mice. *Cell.* 1998;95:41-53.
52. Lin X, Antalffy B, Kang D, Orr HT and Zoghbi HY. Polyglutamine expansion down-regulates specific neuronal genes before pathologic changes in SCA1. *Nat Neurosci.* 2000;3:157-63.
53. Serra HG, Byam CE, Lande JD, Tousey SK, Zoghbi HY and Orr HT. Gene profiling links SCA1 pathophysiology to glutamate signaling in Purkinje cells of transgenic mice. *Hum Mol Genet.* 2004;13:2535-43.
54. Cvetanovic M. Decreased expression of glutamate transporter GLAST in Bergmann glia is associated with the loss of Purkinje neurons in the spinocerebellar ataxia type 1. *Cerebellum.* 2015;14:8-11.
55. Smeets CJ and Verbeek DS. Climbing fibers in spinocerebellar ataxia: A mechanism for the loss of motor control. *Neurobiol Dis.* 2016;88:96-106.
56. Barnes JA, Ebner BA, Duvick LA, Gao W, Chen G, Orr HT and Ebner TJ. Abnormalities in the climbing fiber-Purkinje cell circuitry contribute to neuronal dysfunction in ATXN1[82Q] mice. *J Neurosci.* 2011;31:12778-89.
57. Ebner BA, Ingram MA, Barnes JA, Duvick LA, Frisch JL, Clark HB, Zoghbi HY, Ebner TJ and Orr HT. Purkinje cell ataxin-1 modulates climbing fiber synaptic input in developing and adult mouse cerebellum. *J Neurosci.* 2013;33:5806-20.
58. Jorgensen ND, Andresen JM, Lagalwar S, Armstrong B, Stevens S, Byam CE, Duvick LA, Lai S, Jafar-Nejad P, Zoghbi HY, Clark HB and Orr HT. Phosphorylation of ATXN1 at Ser776 in the cerebellum. *J Neurochem.* 2009;110:675-86.

59. Perez Ortiz JM, Mollema N, Toker N, Adamski CJ, O'Callaghan B, Duvick L, Friedrich J, Walters MA, Strasser J, Hawkinson JE, Zoghbi HY, Henzler C, Orr HT and Lagalwar S. Reduction of protein kinase A-mediated phosphorylation of ATXN1-S776 in Purkinje cells delays onset of Ataxia in a SCA1 mouse model. *Neurobiol Dis.* 2018;116:93-105.
60. Schmitz-Hubsch T, du Montcel ST, Baliko L, Berciano J, Boesch S, Depondt C, Giunti P, Globas C, Infante J, Kang JS, Kremer B, Mariotti C, Melegh B, Pandolfo M, Rakowicz M, Ribai P, Rola R, Schols L, Szymanski S, van de Warrenburg BP, Durr A, Klockgether T and Fancellu R. Scale for the assessment and rating of ataxia: development of a new clinical scale. *Neurology.* 2006;66:1717-20.
61. Burk K, Malzig U, Wolf S, Heck S, Dimitriadis K, Schmitz-Hubsch T, Hering S, Lindig TM, Haug V, Timmann D, Degen I, Kruse B, Dorr JM, Ratzka S, Ivo A, Schols L, Boesch S, Klockgether T, Klopstock T and Schulz JB. Comparison of three clinical rating scales in Friedreich ataxia (FRDA). *Mov Disord.* 2009;24:1779-84.
62. Kalbe E, Kessler J, Calabrese P, Smith R, Passmore AP, Brand M and Bullock R. DemTect: a new, sensitive cognitive screening test to support the diagnosis of mild cognitive impairment and early dementia. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2004;19:136-43.
63. Scheffels JF, Kraling H, Kalbe E and Kessler J. [Conversions of cognitive screenings : Mini-Mental State Examination vs. Montreal Cognitive Assessment vs. DemTect]. *Nervenarzt.* 2018;89:1371-7.
64. Weishaupt D, Köchli VD and Marincek B. *Wie funktioniert MRI? Eine Einführung in Physik und Funktionsweise der Magnetresonanztomographie.* 2014.
65. Roth CG and Deshmukh S. *Fundamentals of Body MRI.* Elsevier Health Sciences; 2012.
66. Backens M. [Basic principles of MR spectroscopy]. *Radiologe.* 2010;50:767-74.
67. Oz G, Alger JR, Barker PB, Bartha R, Bizzi A, Boesch C, Bolan PJ, Brindle KM, Cudalbu C, Dincer A, Dydak U, Emir UE, Frahm J, Gonzalez RG, Gruber S, Gruetter R, Gupta RK, Heerschap A, Henning A, Hetherington HP, Howe FA, Huppi PS, Hurd RE, Kantarci K, Klomp DW, Kreis R, Kruiskamp MJ, Leach MO, Lin AP, Luijten PR, Marjanska M, Maudsley AA, Meyerhoff DJ, Mountford CE, Nelson SJ, Pamir MN, Pan JW, Peet AC, Poptani H, Posse S, Pouwels PJ, Ratai EM, Ross BD, Scheenen TW, Schuster C, Smith IC, Soher BJ, Tkac I, Vigneron

- DB, Kauppinen RA and Group MRSC. Clinical proton MR spectroscopy in central nervous system disorders. *Radiology*. 2014;270:658-79.
68. Ratai EM and Gilberto Gonzalez R. Clinical magnetic resonance spectroscopy of the central nervous system. *Handb Clin Neurol*. 2016;135:93-116.
 69. Rae CD. A guide to the metabolic pathways and function of metabolites observed in human brain ¹H magnetic resonance spectra. *Neurochem Res*. 2014;39:1-36.
 70. Provencher SW. LCMModel & LCMgui User's Manual. <http://s-provencher.com/pub/LCMModel/manual/manual.pdf>.
 71. Provencher SW. Automatic quantitation of localized in vivo ¹H spectra with LCMModel. *NMR Biomed*. 2001;14:260-4.
 72. Doss S, Rinnenthal JL, Schmitz-Hubsch T, Brandt AU, Papazoglou S, Lux S, Maul S, Wurfel J, Endres M, Klockgether T, Minnerop M and Paul F. Cerebellar neurochemical alterations in spinocerebellar ataxia type 14 appear to include glutathione deficiency. *J Neurol*. 2015;262:1927-35.
 73. Wang PS, Liu RS, Yang BH and Soong BW. Regional patterns of cerebral glucose metabolism in spinocerebellar ataxia type 2, 3 and 6 : a voxel-based FDG-positron emission tomography analysis. *J Neurol*. 2007;254:838-45.
 74. Wullner U, Reimold M, Abele M, Burk K, Minnerop M, Dohmen BM, Machulla HJ, Bares R and Klockgether T. Dopamine transporter positron emission tomography in spinocerebellar ataxias type 1, 2, 3, and 6. *Arch Neurol*. 2005;62:1280-5.
 75. Ivannikov MV, Sugimori M and Llinas RR. Calcium clearance and its energy requirements in cerebellar neurons. *Cell Calcium*. 2010;47:507-13.
 76. Randall RD and Thayer SA. Glutamate-induced calcium transient triggers delayed calcium overload and neurotoxicity in rat hippocampal neurons. *J Neurosci*. 1992;12:1882-95.
 77. Heathcote HR, Mancini SJ, Strembitska A, Jamal K, Reihill JA, Palmer TM, Gould GW and Salt IP. Protein kinase C phosphorylates AMP-activated protein kinase alpha1 Ser487. *Biochem J*. 2016;473:4681-97.
 78. Turnley AM, Stapleton D, Mann RJ, Witters LA, Kemp BE and Bartlett PF. Cellular distribution and developmental expression of AMP-activated protein kinase isoforms in mouse central nervous system. *J Neurochem*. 1999;72:1707-16.

79. Do SH, Fang HY, Ham BM and Zuo Z. The effects of lidocaine on the activity of glutamate transporter EAAT3: the role of protein kinase C and phosphatidylinositol 3-kinase. *Anesth Analg.* 2002;95:1263-8, table of contents.
80. Fang H, Huang Y and Zuo Z. The different responses of rat glutamate transporter type 2 and its mutant (tyrosine 403 to histidine) activity to volatile anesthetics and activation of protein kinase C. *Brain Res.* 2002;953:255-64.
81. Lopez-Bayghen E and Ortega A. Glutamate-dependent transcriptional regulation of GLAST: role of PKC. *J Neurochem.* 2004;91:200-9.
82. Rodriguez-Rodriguez P, Fernandez E, Almeida A and Bolanos JP. Excitotoxic stimulus stabilizes PFKFB3 causing pentose-phosphate pathway to glycolysis switch and neurodegeneration. *Cell Death Differ.* 2012;19:1582-9.
83. Skinner PJ, Vierra-Green CA, Clark HB, Zoghbi HY and Orr HT. Altered trafficking of membrane proteins in purkinje cells of SCA1 transgenic mice. *Am J Pathol.* 2001;159:905-13.
84. Doss S, Brandt AU, Oberwahrenbrock T, Endres M, Paul F and Rinnenthal JL. Metabolic evidence for cerebral neurodegeneration in spinocerebellar ataxia type 1. *Cerebellum.* 2014;13:199-206.
85. Oz G, Hutter D, Tkac I, Clark HB, Gross MD, Jiang H, Eberly LE, Bushara KO and Gomez CM. Neurochemical alterations in spinocerebellar ataxia type 1 and their correlations with clinical status. *Mov Disord.* 2010;25:1253-61.
86. Emir UE, Brent Clark H, Vollmers ML, Eberly LE and Oz G. Non-invasive detection of neurochemical changes prior to overt pathology in a mouse model of spinocerebellar ataxia type 1. *J Neurochem.* 2013;127:660-8.
87. Mascalchi M, Tosetti M, Plasmati R, Bianchi MC, Tessa C, Salvi F, Frontali M, Valzania F, Bartolozzi C and Tassinari CA. Proton magnetic resonance spectroscopy in an Italian family with spinocerebellar ataxia type 1. *Ann Neurol.* 1998;43:244-52.
88. Costa MDC, Radzwion M, McLoughlin HS, Ashraf NS, Fischer S, Shakkottai VG, Maciel P, Paulson HL and Oz G. In Vivo Molecular Signatures of Cerebellar Pathology in Spinocerebellar Ataxia Type 3. *Mov Disord.* 2020.
89. Bianchi MC, Tosetti M, Battini R, Manca ML, Mancuso M, Cioni G, Canapicchi R and Siciliano G. Proton MR spectroscopy of mitochondrial diseases: analysis of brain metabolic abnormalities and their possible diagnostic relevance. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2003;24:1958-66.

90. Lax NZ, Hepplewhite PD, Reeve AK, Nesbitt V, McFarland R, Jaros E, Taylor RW and Turnbull DM. Cerebellar ataxia in patients with mitochondrial DNA disease: a molecular clinicopathological study. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2012;71:148-61.
91. Oz G, Kittelson E, Demirgoz D, Rainwater O, Eberly LE, Orr HT and Clark HB. Assessing recovery from neurodegeneration in spinocerebellar ataxia 1: Comparison of in vivo magnetic resonance spectroscopy with motor testing, gene expression and histology. *Neurobiol Dis.* 2015;74:158-66.
92. Oz G, Nelson CD, Koski DM, Henry PG, Marjanska M, Deelchand DK, Shanley R, Eberly LE, Orr HT and Clark HB. Noninvasive detection of presymptomatic and progressive neurodegeneration in a mouse model of spinocerebellar ataxia type 1. *J Neurosci.* 2010;30:3831-8.
93. Ciarmiello A, Cannella M, Lastoria S, Simonelli M, Frati L, Rubinsztein DC and Squitieri F. Brain white-matter volume loss and glucose hypometabolism precede the clinical symptoms of Huntington's disease. *J Nucl Med.* 2006;47:215-22.
94. Tondo G, Iaccarino L, Caminiti SP, Presotto L, Santangelo R, Iannaccone S, Magnani G and Perani D. The combined effects of microglia activation and brain glucose hypometabolism in early-onset Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther.* 2020;12:50.
95. Endo H, Sekiguchi K, Ueda T, Kowa H, Kanda F and Toda T. Regional glucose hypometabolic spread within the primary motor cortex is associated with amyotrophic lateral sclerosis disease progression: A fluoro-deoxyglucose positron emission tomography study. *eNeurologicalSci.* 2017;6:74-9.
96. Firbank MJ, Yarnall AJ, Lawson RA, Duncan GW, Khoo TK, Petrides GS, O'Brien JT, Barker RA, Maxwell RJ, Brooks DJ and Burn DJ. Cerebral glucose metabolism and cognition in newly diagnosed Parkinson's disease: ICICLE-PD study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2017;88:310-6.
97. An Y, Varma VR, Varma S, Casanova R, Dammer E, Pletnikova O, Chia CW, Egan JM, Ferrucci L, Troncoso J, Levey AI, Lah J, Seyfried NT, Legido-Quigley C, O'Brien R and Thambisetty M. Evidence for brain glucose dysregulation in Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2018;14:318-29.
98. Mullins R, Reiter D and Kapogiannis D. Magnetic resonance spectroscopy reveals abnormalities of glucose metabolism in the Alzheimer's brain. *Ann Clin Transl Neurol.* 2018;5:262-72.

99. Magistretti PJ and Allaman I. Brain Energy Metabolism. Pfaff D.W. (eds) Neuroscience in the 21st Century.: Springer, New York, NY; 2013.
100. Owen OE, Morgan AP, Kemp HG, Sullivan JM, Herrera MG and Cahill GF, Jr. Brain metabolism during fasting. *J Clin Invest.* 1967;46:1589-95.
101. Lund TM, Risa O, Sonnewald U, Schousboe A and Waagepetersen HS. Availability of neurotransmitter glutamate is diminished when beta-hydroxybutyrate replaces glucose in cultured neurons. *J Neurochem.* 2009;110:80-91.
102. Schünke M, Schulte E and Schumacher U. Prometheus. Kopf, Hals und Neuroanatomie. Georg Thieme Verlag; 2015.
103. Pellerin L and Magistretti PJ. Glutamate uptake into astrocytes stimulates aerobic glycolysis: a mechanism coupling neuronal activity to glucose utilization. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1994;91:10625-9.
104. Pellerin L and Magistretti PJ. Sweet sixteen for ANLS. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2012;32:1152-66.
105. Barros LF, Courjaret R, Jakoby P, Loaiza A, Lohr C and Deitmer JW. Preferential transport and metabolism of glucose in Bergmann glia over Purkinje cells: a multiphoton study of cerebellar slices. *Glia.* 2009;57:962-70.
106. Mendez-Flores OG, Hernandez-Kelly LC, Suarez-Pozos E, Najimi M and Ortega A. Coupling of glutamate and glucose uptake in cultured Bergmann glial cells. *Neurochem Int.* 2016;98:72-81.
107. Miyazaki T, Yamasaki M, Hashimoto K, Kohda K, Yuzaki M, Shimamoto K, Tanaka K, Kano M and Watanabe M. Glutamate transporter GLAST controls synaptic wrapping by Bergmann glia and ensures proper wiring of Purkinje cells. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2017;114:7438-43.
108. Shiwaku H, Yoshimura N, Tamura T, Sone M, Ogishima S, Watase K, Tagawa K and Okazawa H. Suppression of the novel ER protein Maxer by mutant ataxin-1 in Bergman glia contributes to non-cell-autonomous toxicity. *EMBO J.* 2010;29:2446-60.
109. Shiwaku H, Yagishita S, Eishi Y and Okazawa H. Bergmann glia are reduced in spinocerebellar ataxia type 1. *Neuroreport.* 2013;24:620-5.
110. Custer SK, Garden GA, Gill N, Rueb U, Libby RT, Schultz C, Guyenet SJ, Deller T, Westrum LE, Sopher BL and La Spada AR. Bergmann glia expression of

- polyglutamine-expanded ataxin-7 produces neurodegeneration by impairing glutamate transport. *Nat Neurosci.* 2006;9:1302-11.
111. Shin JY, Fang ZH, Yu ZX, Wang CE, Li SH and Li XJ. Expression of mutant huntingtin in glial cells contributes to neuronal excitotoxicity. *J Cell Biol.* 2005;171:1001-12.
 112. Carter SF, Chiotis K, Nordberg A and Rodriguez-Vieitez E. Longitudinal association between astrocyte function and glucose metabolism in autosomal dominant Alzheimer's disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2019;46:348-56.
 113. Adanyeguh IM, Henry PG, Nguyen TM, Rinaldi D, Jauffret C, Valabregue R, Emir UE, Deelchand DK, Brice A, Eberly LE, Oz G, Durr A and Mochel F. In vivo neurometabolic profiling in patients with spinocerebellar ataxia types 1, 2, 3, and 7. *Mov Disord.* 2015;30:662-70.
 114. Valenzuela MJ, Jones M, Wen W, Rae C, Graham S, Shnier R and Sachdev P. Memory training alters hippocampal neurochemistry in healthy elderly. *Neuroreport.* 2003;14:1333-7.
 115. Sanchez I, Balague E and Matilla-Duenas A. Ataxin-1 regulates the cerebellar bioenergetics proteome through the GSK3beta-mTOR pathway which is altered in Spinocerebellar ataxia type 1 (SCA1). *Hum Mol Genet.* 2016;25:4021-40.
 116. Stucki DM, Ruegsegger C, Steiner S, Radecke J, Murphy MP, Zuber B and Saxena S. Mitochondrial impairments contribute to Spinocerebellar ataxia type 1 progression and can be ameliorated by the mitochondria-targeted antioxidant MitoQ. *Free Radic Biol Med.* 2016;97:427-40.
 117. Cornelius N, Wardman JH, Hargreaves IP, Neergheen V, Bie AS, Tumer Z, Nielsen JE and Nielsen TT. Evidence of oxidative stress and mitochondrial dysfunction in spinocerebellar ataxia type 2 (SCA2) patient fibroblasts: Effect of coenzyme Q10 supplementation on these parameters. *Mitochondrion.* 2017;34:103-14.
 118. Laco MN, Oliveira CR, Paulson HL and Rego AC. Compromised mitochondrial complex II in models of Machado-Joseph disease. *Biochim Biophys Acta.* 2012;1822:139-49.
 119. Ward JM, Stoyas CA, Switonski PM, Ichou F, Fan W, Collins B, Wall CE, Adanyeguh I, Niu C, Sopher BL, Kinoshita C, Morrison RS, Durr A, Muotri AR, Evans RM, Mochel F and La Spada AR. Metabolic and Organelle Morphology

- Defects in Mice and Human Patients Define Spinocerebellar Ataxia Type 7 as a Mitochondrial Disease. *Cell Rep.* 2019;26:1189-202 e6.
120. Wang YC, Lee CM, Lee LC, Tung LC, Hsieh-Li HM, Lee-Chen GJ and Su MT. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress contribute to the pathogenesis of spinocerebellar ataxia type 12 (SCA12). *J Biol Chem.* 2011;286:21742-54.
 121. Monzio Compagnoni G, Di Fonzo A, Corti S, Comi GP, Bresolin N and Masliah E. The Role of Mitochondria in Neurodegenerative Diseases: the Lesson from Alzheimer's Disease and Parkinson's Disease. *Mol Neurobiol.* 2020;57:2959-80.
 122. Ding XQ, Maudsley AA, Sabati M, Sheriff S, Schmitz B, Schutze M, Bronzlik P, Kahl KG and Lanfermann H. Physiological neuronal decline in healthy aging human brain - An in vivo study with MRI and short echo-time whole-brain (1)H MR spectroscopic imaging. *Neuroimage.* 2016;137:45-51.
 123. Terpstra M, Cheong I, Lyu T, Deelchand DK, Emir UE, Bednarik P, Eberly LE and Oz G. Test-retest reproducibility of neurochemical profiles with short-echo, single-voxel MR spectroscopy at 3T and 7T. *Magn Reson Med.* 2016;76:1083-91.
 124. Yang Z and Li J. Influence of temperature on cerebellar metabolite levels. *Int J Hyperthermia.* 2018;34:273-5.
 125. Deelchand DK, Adanyeguh IM, Emir UE, Nguyen TM, Valabregue R, Henry PG, Mochel F and Oz G. Two-site reproducibility of cerebellar and brainstem neurochemical profiles with short-echo, single-voxel MRS at 3T. *Magn Reson Med.* 2015;73:1718-25.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Anne Sophie Grosch, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Untersuchung des Neurometabolismus bei Patienten mit Spinozerebellärer Ataxie Typ 14 und Typ 1 durch ¹H Magnetresonanzspektroskopie“ (englisch: „investigation of the neurometabolism in patients with spinocerebellar ataxia type 14 and type 1 by ¹H magnetic resonance spectroscopy“) selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Erstbetreuer, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

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

Datum

Unterschrift

Anteilerklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

Anne Sophie Grosch hatte folgenden Anteil an der Publikation:

Grosch AS, Rinnenthal JL, Rönnefarth M, Lux S, Scheel M, Endres M, Brandt AU, Paul F, Schmitz-Hübsch T, Minnerop M, Doss S. Neurochemical Differences in Spinocerebellar Ataxia Type 14 and 1. *Cerebellum*. 2021;20(2):169-178.

Unter freundlicher Vermittlung von Dr. med. Doss und Dr. med. Minnerop übernahm Anne Sophie Grosch die Akquisition der Studienteilnehmer der Kontroll- und Patientengruppen vollumfänglich. Im Anschluss an die Basic-User-Sicherheitseinweisung in die MRT stellte sie die Termine ein und betreute die Messungen. Sie erhob die demografischen Daten und führte nach Unterrichtung durch Dr. med. Doss die klinischen Tests bei den Studienteilnehmern durch. Unter der Betreuung von Dr. rer. nat. Rinnenthal erlernte sie die grundlegenden Methoden der Metabolitenquantifizierung in der ^1H Magnetresonanzspektroskopie. Aufgrund der umfangreichen Erfahrung von Dr. rer. nat. Rinnenthal auf diesem Gebiet erfolgte die gültige Quantifizierung der Metaboliten durch ihn. Basierend hierauf erstellte Dr. rer. nat. Rinnenthal Abbildung 2. Im Anschluss an die statistische Beratung von Anne Sophie Grosch durch das Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie der Charité führte sie die statistische Auswertung eigenverantwortlich durch. Basierend darauf erstellte sie Abbildung 1, Abbildung 3 und Tabelle 1 sowie Tabelle S1 und S2 im Begleitmaterial der Publikation. Sie fertigte das Manuskript in englischer Sprache an und nahm im Anschluss ebenfalls die Revisionen vor. Darüber hinaus betreute Anne Sophie Grosch den Publikationsprozess und ist für diese Publikation als corresponding author gelistet.

Unterschrift, Datum und Stempel des erstbetreuenden Hochschullehrers

Unterschrift der Doktorandin

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Komplette Publikationsliste

Auszug aus der Online-Datenbank PubMed am 17. September 2021

(<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Grosch+AS%5Bauthor%5D>):

1. Oertel FC, Zeitz O, Rönnefarth M, Bereuter C, Motamedi S, Zimmermann HG, Kuchling J, **Grosch AS**, Doss S, Browne A, Paul F, Schmitz-Hübsch T, Brandt AU. Functionally Relevant Maculopathy and Optic Atrophy in Spinocerebellar Ataxia Type 1. *Mov Disord Clin Pract*. 2020;7(5):502-508.
2. **Grosch AS**, Schröder T, Schröder T, Onken J, Picht T. Development and initial evaluation of a novel simulation model for comprehensive brain tumor surgery training. *Acta Neurochir (Wien)*. 2020;162(8):1957-1965.
3. **Grosch AS**, Rinnenthal JL, Rönnefarth M, Lux S, Scheel M, Endres M, Brandt AU, Paul F, Schmitz-Hübsch T, Minnerop M, Doss S. Neurochemical Differences in Spinocerebellar Ataxia Type 14 and 1. *Cerebellum*. 2021;20(2):169-178.
4. **Grosch AS**, Kufner A, Boutitie F, Cheng B, Ebinger M, Endres M, Fiebach JB, Fiehler J, Königsberg A, Lemmens R, Muir KW, Nighoghossian N, Pedraza S, Simonsen CZ, Thijs V, Wouters A, Gerloff C, Thomalla G, Galinovic I. Extent of FLAIR Hyperintense Vessels May Modify Treatment Effect of Thrombolysis: A Post hoc Analysis of the WAKE-UP Trial. *Front Neurol*. 2021;11:623881.
5. Schmitz-Hübsch T, Lux S, Bauer P, Brandt AU, Schlapakow E, Greschus S, Scheel M, Gärtner H, Kirlangic ME, Gras V, Timmann D, Synofzik M, Giorgetti A, Carloni P, Shah JN, Schöls L, Kopp U, Bußenius L, Oberwahrenbrock T, Zimmermann H, Pfueller C, Kadas EM, Rönnefarth M, **Grosch AS**, Endres M, Amunts K, Paul F, Doss S, Minnerop M. Spinocerebellar ataxia type 14: refining clinicogenetic diagnosis in a rare adult-onset disorder. *Ann Clin Transl Neurol*. 2021;8(4):774-789.

Danksagung

Ich möchte mich an dieser Stelle herzlich bei Prof. Dr. med. Friedemann Paul, Dr. med. Sarah Doss und Dr. rer. nat. Jan-Leo Rinnenthal für die Vergabe dieser interessanten Forschungsthematik sowie der Unterstützung bei der Durchführung und Publikation dieser Arbeit bedanken. Dr. rer. nat. Jan-Leo Rinnenthal danke ich außerdem vielmals für die Einarbeitung in die physikalischen Grundlagen der NMR sowie der wissenschaftlichen Ausbildung im Bereich der ^1H Magnetresonanzspektroskopie.

Mein Dank gilt ebenfalls Cynthia Kraut und Susan Pikol für die freundliche Einarbeitung in die Abläufe im BCAN sowie die zuverlässige Unterstützung bei den Messungen. Darüber hinaus möchte ich allen an dieser Arbeit beteiligten Mitarbeitern und Kollegen herzlich für ihre Mitwirkung und die nette Zusammenarbeit danken.

Ein besonderer Dank gilt meiner Familie, die mich stets in allen Angelegenheiten unterstützt.