

Voxel-basierte Morphometrie bei Ataxie-Krankheiten des höheren Erwachsenenalters

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

der Hohen Medizinischen Fakultät

der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität

Bonn

Justine Pascale Shahbaz

aus Aachen

2025

Angefertigt mit der Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Thomas Klockgether
2. Gutachter: PD Dr. med. Theodor Rüber

Tag der Mündlichen Prüfung: 03.04.2025

Aus dem Zentrum für Neurologie

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	5
1. Einleitung.....	8
1.1 RFC1-positives CANVAS.....	8
1.2 Strukturelle Bildgebung bei CANVAS	12
1.3 Multisystematrophie vom zerebellären Typ (MSA-C).....	13
1.4 Strukturelle Bildgebung bei MSA-C.....	16
1.5 Spinozerebelläre Ataxie Typ 6 (SCA6)	17
1.6 Strukturelle Bildgebung bei SCA6.....	18
1.7 Fragestellung der Arbeit.....	19
2. Material und Methoden	20
2.1 Daten	20
2.2 Analyse der MRT-Bildgebung	31
3. Ergebnisse.....	34
3.1 Klinische Daten.....	34
3.2 Voxel-basierte Morphometrie Kleinhirn	35
3.2.1 RFC1	36
3.2.2 MSA-C	39
3.2.3 SCA6	41
3.2.4 Vergleiche zwischen den Patientenkohorten	43
3.3 Voxel-basierte Morphometrie Ganzhirn	46
3.3.1 RFC1	46
3.3.2 MSA-C	49
3.3.3 SCA6	50
3.3.4 Vergleiche zwischen den Patientenkohorten	52
4. Diskussion.....	56
5. Zusammenfassung	63
6. Abbildungsverzeichnis.....	64
7. Tabellenverzeichnis	68
8. Literaturverzeichnis	69

9. Danksagung.....	82
---------------------------	-----------

Abkürzungsverzeichnis

AC	Anteriore Kommissur (<i>commissura anterior</i>)
ACC	Ataxie mit chronischem Husten
AC-PC	Anteriore Kommissur-posteriore Kommissur
cVEMP	Zervikales vestibulär evoziertes myogenes Potential
CANVAS	Zerebelläres Ataxie, Neuropathie, vestibuläres Areflexie Syndrom (<i>Cerebellar ataxia, neuropathy, vestibular areflexia syndrome</i>)
DAT-Scan	Dopamin-Transporter-Szintigraphie
DZNE	Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen
ENG	Elektro-neurographie
eTIV	Geschätztes Ganzhirnvolumen (<i>estimated total intracranial volume</i>)
FDG-PET	[¹⁸ F]Fluordesoxyglukose-Positronenemissionstomographie
FWE	Family wise error
FWHM	Halbwertsbreite (<i>full width at half maximum</i>)
GM	Graue Substanz (<i>gray matter</i>)
KIT	Kopfimpuls-Test
MATLAB	Matrix Laboratory
MRT	Magnetresonanztomographie
MSA	Multisystematrophie
MSA-C	Multisystematrophie vom zerebellären Typ

MSA-P	Multisystematrophie vom Parkinsontyp
OPCA	Olivopontozerebelläre Atrophie (<i>Olivo-Ponto-Cerebellar Atrophy</i>)
oVEMP	Okuläres vestibular-evoziertes myogenes Potential
PC	Posteriore Kommissur (<i>commissura posterior</i>)
RFC1	Replikationsfaktorkomplex-Untereinheit 1
ROI	Region of interest
SARA	Scale for the Assessment and Rating of Ataxia
SCA	Spinozerebelläre Ataxie (<i>Spinocerebellar Ataxia</i>)
SCA6	Spinozerebelläre Ataxie Typ 6 (<i>Spinocerebellar Ataxia Type 6</i>)
SD	Standardabweichung
SNAP	Sensorisches Nervenaktionspotential
SPECT	Single Photon Emission Computed Tomography
SPM	Statistical Parametric Mapping
SUIT	Spatially Unbiased Infra-Tentorial
VBM	Voxel-basierte Morphometrie (<i>voxel-based morphometry</i>)
VEMP	Vestibulär evoziertes myogenes Potential
VOG	Videookulographie
VOR	Vestibulookulärer Reflex
VVOR	Visuell verstärkter vestibulookulärer Reflex
WM	Weißer Substanz (<i>white matter</i>)

Hinweis: Zur besseren Lesbarkeit wird in dieser Arbeit darauf verzichtet, bei Personenbezeichnungen die männliche und die weibliche Form zu nennen. Das generische Maskulinum bezieht sich gleichermaßen auf alle Geschlechter.

1. Einleitung

Ataxien sind klinisch gekennzeichnet durch eine Gang- und Standunsicherheit, Koordinations- und Sprechstörung. Neben genetischen und sporadischen Ataxien sind erworbene Ursachen bekannt, beispielsweise Tumoren, Infektionen oder Autoimmunprozesse. Bei all diesen Erkrankungen steht eine Pathologie des Kleinhirns im Fokus. Neben den Symptomen der Ataxie kommen weitere krankheitsspezifische neurologische Symptome hinzu (Ashizawa und Xia, 2016). Der Schweregrad einer Ataxie lässt sich mit Hilfe der SARA (Scale for the Assessment and Rating of Ataxia) beschreiben, einer linearen Skala, welche die Fertigkeiten Gehen, Stehen, Sitzen, Sprechen, Fingerfolge, schnelle Wechselbewegungen, Finger-Nase-Versuch und Ferse-Schienbein-Test beurteilt (Schmitz-Hübsch et al., 2006).

Unter den Ataxien mit Krankheitsbeginn im höheren Erwachsenenalter finden sich neben unklassifizierten sporadischen Formen insbesondere die folgenden Entitäten: autosomal-rezessiv vererbtes RFC1-positives CANVAS (Cerebellar ataxia, neuropathy, vestibular areflexia syndrome), Multisystematrophie vom zerebellären Typ sowie die autosomal-dominant vererbte spinozerebelläre Ataxien (SCA). Während der Erstellungszeit der Arbeit wurde eine weitere genetische Ursache für Ataxien des höheren Erwachsenenalters identifiziert (Pellerin et al., 2022). Diese fließt nicht in die hier vorgelegte Arbeit ein.

1.1 RFC1-positives CANVAS

Bronstein und Kollegen beschrieben erstmals 1991 in einer Fallsammlung anhand klinischer Kriterien ein Zusammentreffen von zerebellärer Ataxie, peripherer Neuropathie und vestibulärer Areflexie. Das Akronym CANVAS für diese Symptomkombination wurde 2011 von Szmulewicz und Kollegen geprägt: Cerebellar ataxia, neuropathy, vestibular areflexia syndrome (Szmulewicz et al., 2011b). Teils liegt zunächst ein inkompletter Phänotyp vor (Szmulewicz et al., 2014). Ergänzt wird das klinische Bild durch einen chronischen, trockenen, spastischen Husten, der häufig schon bis zu Jahrzehnte vor den neurologischen Symptomen auftritt (Infante et al., 2018). Es sind Fälle beschrieben, in denen im späteren Krankheitsverlauf das Schmerzempfinden gesteigert und die Oberflächensensibilität gestört ist. Hinzu kommt ein breites Spektrum an leichten autonomen Dysfunktionen. Dies

beinhaltet eine orthostatische Hypotonie, eine erektile Dysfunktion, Harnfunktionsstörungen, trockene Schleimhäute und Störungen des Gastrointestinaltraktes wie Obstipation oder Diarrhoe, Blähungen und nahrungsabhängige Übelkeit bis hin zu Erbrechen. Allerdings leidet nicht jeder Patient an jedem dieser Merkmale (Szmulewicz et al., 2016; Wu et al., 2014).

Die zerebelläre Dysfunktion führt unter anderem zu Dysphagie und Dysarthrie, aber auch zu Augenbewegungsstörungen wie einem Nystagmus, einer gestörten Blickfolge und dysmetrischen Sakkaden. Zudem wird die zerebelläre Ataxie insbesondere durch die Neuropathie aggraviert (Migliaccio et al., 2004; Szmulewicz et al., 2011b).

Ein wichtiges diagnostisches Merkmal ist die längenunabhängige Neuropathie. Auch wenn manche Patienten bei einer klinischen Untersuchung keinerlei klinische Anzeichen einer Sensibilitätsstörung wie Taubheitsgefühle, Par- oder Dysästhesien aufweisen, ist die elektroneurographische Untersuchung (ENG) dennoch auffällig und es finden sich reduzierte oder gar nicht mehr messbare sensorische Nervenaktionspotentiale (SNAPs) (Szmulewicz et al., 2011b).

Nachdem zunächst angenommen wurde, dass der Fortschritt der Neuropathie abhängig von der Länge der Neurone verlief (Szmulewicz et al., 2011a), wurde kurz darauf das Gegenteil bewiesen, wobei sich auch hervorhob, dass nur bestimmte Neurone betroffen sind: Neben den Purkinjezellen des Kleinhirns, vestibulären und trigeminalen Ganglienzellen sind dies insbesondere die Spinalganglien (Szmulewicz et al., 2011b). Dabei scheinen diejenigen Spinalganglienneurone, die Afferenzen der Muskulatur in sich tragen, weniger anfällig zu sein als solche mit kutanen Afferenzen (Burke und Halmagyi, 2018).

Da die Patienten allerdings Schmerzen noch uneingeschränkt oder sogar verstärkt wahrnehmen können (Szmulewicz et al., 2016) und meist auch Reflexe ausgelöst werden können, gehen Cortese und Kollegen (2020) davon aus, dass A δ - und C-Faser-Neurone sowie große, Muskelspindeln innervierende Neurone erhalten bleiben, wohingegen A α - und A β -Faser-Neurone nach und nach zugrunde gehen. Folglich können die Propriozeption, Vibrationsempfindungen und oberflächlichen Empfindungen nur noch eingeschränkt oder gar nicht mehr wahrgenommen werden. In der neurologisch-klinischen Untersuchung werden in Bezug auf die Neuropathie somit verschiedene Reflexe, die sensiblen Empfindungen und der Romberg-Versuch getestet.

Symptome der vestibulären Areflexie sind Oszillopsien und bewegungsabhängiger Schwindel, was sich in einem auffälligen Kopfimpulstest (KIT) und Kalorikprüfung äußert. Nachweiskriterien für die vestibuläre Areflexie sind der fehlende visuell verstärkte vestibulookuläre Reflex (VVOR) und der pathologische VOR (vestibulookuläre Reflex). Sie sind in einer Videookulographie (VOG) oder schon während der neurologisch-klinischen Untersuchung nachweisbar. Bei CANVAS-Patienten kommt es bei rascher Kopfwendung sowohl horizontal in beide Richtungen, als auch vertikal zu einer pathologischen Verzögerung mit Korrektursakkaden. Der kalorische und Rotations-Nystagmus ist kaum auslösbar. Dies ist auf eine Atrophie des N. vestibularis und eine Hypoplasie dessen Ganglienzellen zurückzuführen, denn im Labyrinth des Innenohrs hingegen weisen die Cristae und Makulae keinerlei Störungen auf. Auch das auditive System ist nicht betroffen, da die Patienten an keinem oder nur nicht darauf zurückführbaren Hörverlusten leiden (Migliaccio et al., 2004; Szmulewicz et al., 2011b).

Dieser Befund passt zu dem Ergebnis der von Yacovino et al. (2019) durchgeführten VEMPs (vestibuläre evozierte myogene Potentiale). Während okuläre vestibuläre evozierte myogene Potentiale (oVEMPs) keinerlei Reflexe auslösen, bleiben zervikale vestibuläre evozierte myogene Potentiale (cVEMPs) größtenteils erhalten, was sich durch die gemeinsame embryonale Herkunft von Sacculus und Cochlea aus der Pars inferior und Utriculus und den Bogengängen aus der Pars superior des Innenohrs erklären ließe, so dass die Schädigung sich nur auf den oberen Teil des N. vestibularis beschränkt bzw. insbesondere dort auftritt (Yacovino et al., 2019).

Szmulewicz definierte klinische Diagnosekriterien des CANVAS mit der prominenten Symptomtrias (Szmulewicz et al., 2016). Cortese und Kollegen gelang es schließlich 2019 eine ursächliche Mutation des RFC1 Gens zu identifizieren, die einem Großteil der klinischen CANVAS Fälle zu Grunde liegt. Bei Patienten mit einem vollständigen CANVAS sind alle drei namensgebende Symptome vorhanden und es kommen keine atypischen Merkmale hinzu. In dieser Gruppe fanden Cortese und Kollegen in rund 90 % der Fälle die RFC1-Mutation, im Rest der Fälle, der nicht dem Vollbild des Syndroms entsprach, waren es hingegen nur 14 %.

Dies lässt vermuten, dass neben der genetischen Variante auch sporadische Formen mit dem klinischen Bild eines CANVAS auftreten. Zu beachten ist zudem, dass auch medikamentöse oder toxische Ursachen, beispielsweise Chemotherapeutika, beschrieben wurden (Traschütz et al., 2021).

Die genetische Form, RFC1-positives CANVAS, wird autosomal-rezessiv vererbt. Sie ist auf eine biallelische AAGGG-Wiederholungssequenz im Intron 2 des RFC1 Gens auf Chromosom 4 zurückzuführen, wobei es zu Anhäufungen von 400 bis 2000 Wiederholungen kommt und eine Frequenz von etwa 1000 Sequenzen typisch ist (Akçimen et al., 2019). Das mutierte Allel ist bei etwa 0,7 % der europäischen Bevölkerung heterozygot zu finden (Cortese et al., 2019). Bei gesunden Kontrollpersonen ist an dieser Stelle eine AAAAG-Sequenz mit elf Wiederholungen zu finden, allerdings gibt es auch weitere Variationen wie AAAGG- oder AAAAG-Wiederholungsexpansionen, die nicht pathologisch sind (Akçimen et al., 2019). Die Anzahl der Wiederholungen zeigt keinen Zusammenhang zum Alter bei Erkrankungsbeginn, dem Verlauf oder der Ausprägung der neurologischen Symptome (Cortese et al., 2020). Das RFC1-Gen kodiert für eine der fünf Untereinheiten des Replikationsfaktors C, der einen Teil der Replikation und auch Reparatur der DNA ermöglicht (Zhang et al., 1999). Allerdings ist durch die Mutation kein Funktionsverlust des Replikationsfaktors bekannt (Cortese et al., 2019). Jedoch wurde die Mutation auch in anderen Probanden, insbesondere bei Personen mit einer Ataxie mit chronischem Husten (ACC) festgestellt (Traschütz et al., 2021).

Insgesamt verläuft das RFC1-positive CANVAS langsam und beginnt regelhaft nach dem 35. Lebensjahr. Im Schnitt ist mit einer Verschlechterung von etwa 1,3 SARA-Punkten pro Jahr zu rechnen, allerdings gibt es auch Patienten mit einer Zunahme von bis zu 5,5 Punkten in einem Jahr. Der Großteil der Patienten ist rund 15 Jahre nach Beginn der Ataxie-Symptomatik auf die Nutzung eines Rollstuhls angewiesen. Dennoch ist der individuelle Verlauf sehr verschieden, weshalb keine exakte Prognoseabschätzung gegeben werden kann (Traschütz et al., 2021).

Da bis zum jetzigen Zeitpunkt keine ursächliche Therapie existiert, liegt der therapeutische Fokus auf Physiotherapie, Atemtherapie, Logopädie und Ergotherapie sowie einer regelmäßigen multidisziplinären Nachsorge, um möglichst lange die Alltagskompetenz und Selbständigkeit der Betroffenen erhalten zu können (Gandini et al., 2020).

1.2 Strukturelle Bildgebung bei CANVAS

Auswertungen von MRT-Aufnahmen zeigen bereits bei rein klinisch definierten CANVAS-Patienten eine Kleinhirnatrophie, insbesondere im Bereich des oberen hinteren Vermis (Vermisanteile korrespondierend zu den Lobuli VI, VIIa und VIIb) und des Crus I der zerebellären Hemisphären (Szmulewicz et al., 2016) sowie eine starke Atrophie der Spinalganglien und der Ganglien der Hirnnerven V, VII und VIII (Szmulewicz et al., 2014).

Genetisch bestätigte RFC1-Mutationsträger weisen in MRT-Studien sehr ähnliche Atrophiemuster auf: Neben der vermal betonten, aber auch in den Hemisphären auftretenden zerebellären Atrophie (Cortese et al., 2020; Meindl et al., 2020; Träschütz et al., 2021), die mit der Krankheitsdauer zunimmt (Kontogeorgiou et al., 2020), zeigen mehrere Studien zudem eine Atrophie des zervikalen Myelons (Cortese et al., 2020; Meindl et al., 2020). Passend zu den bildgebenden Befunden konnte in neuropathologischen Untersuchungen in den genannten Bereichen neben einer makroskopischen Atrophie auch histologisch eine stark verschmälerte Purkinjezellschicht und eine verringerte Körnerzellschicht gezeigt werden (Cortese et al., 2019; Montaut et al., 2021). Auch sind neuropathologisch eine diffuse Gliose, Demyelinisierung und Verschmälerung der Kleinhirnbahnen, des Tractus gracilis und cutaneus und somit der Medulla oblongata sowie ein starker Neuronenverlust im Ncl. dentatus und der unteren Olive nachweisbar. Verbliebene Neurone erscheinen geschrumpft (Montaut et al., 2021).

Auch die Hirnnervenatrophie der Hirnnerven V und VIII lässt sich in genetisch bestätigten CANVAS-Fällen reproduzieren (Matos et al., 2021). In einem Teil der MRTs zeigt sich außerdem eine Verringerung der zerebralen Substanz mit Betonung des Parietallappens. Diese Veränderung scheint aber mit dem Lebensalter zu korrelieren (Cortese et al., 2020; Träschütz et al., 2021). Die beschriebene Hirnstammatrophie hingegen scheint eher mit der Erkrankungsdauer, als mit dem Alter der Patienten einherzugehen. Im Zusammenhang mit dieser Auffälligkeit von Pons und Mesenzephalon treten autosomale Dysfunktionen wie eine Dysphagie, Harndrang oder –retention und Sakkadenanomalien auf (Träschütz et al., 2021). Hinzu kommen Signalauffälligkeiten und eine symmetrische Atrophie der Basalganglien (Matos et al., 2021, Träschütz et al., 2021) und eine Atrophie der zerebralen weißen Substanz insbesondere im Corpus callosum (Cortese et al., 2020; Matos et al., 2021).

Die bisher vorliegenden Studien zeigen, dass das Ausmaß und der Fortschritt der Atrophie interindividuell sehr variabel sind (Traschütz et al., 2021).

1.3 Multisystematrophie vom zerebellären Typ (MSA-C)

Die Multisystematrophie (kurz MSA) ist eine neurodegenerative Erkrankung des Erwachsenenalters (Fanciulli und Wenning, 2015), die sporadisch auftritt und deren Diagnose klinisch, gegebenenfalls unterstützt durch bildgebende Befunde, gestellt wird (Wenning et al., 2022). Eine genetische Ursache konnte bisher noch nicht gefunden werden (Ozawa, 2006). Es werden Unterformen unterschieden, abhängig davon welches der drei Hauptsymptome zerebelläre Ataxie, Parkinsonismus oder autonome Dysfunktion den klinischen Phänotyp dominiert. Somit ist auch ein Wechsel zwischen den Subtypen bei Verschiebung der Symptomausprägung im Verlauf der Erkrankung möglich (Fanciulli und Wenning, 2015).

Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 54 Jahren (Saito et al., 1994) mit einer Spannweite des klinischen Krankheitsbeginns vom 33. bis zum 76. Lebensjahr (Schrag et al., 2008). Im Durchschnitt kommt es bei der Multisystematrophie zu einer raschen Progression mit einem mittleren Überleben von 9,3 Jahren ab dem Symptombeginn (Fanciulli und Wenning, 2015). So berichten Saito et al. 1994 von einer 3-Jahresüberlebensrate von 90 % und einer 6-Jahresüberlebensrate von 54 %.

Patienten mit einem frühen Erkrankungsbeginn zeigen eine eher schleichende Verschlechterung, wohingegen die Erkrankung bei Patienten mit spätem Erkrankungsbeginn verhältnismäßig rascher progredient ist (Gilman et al., 2000).

Im Rahmen der ersten Konsensfindung 1998 wurde festgelegt, dass insbesondere auftretende Dysfunktionen des autonomen Nervensystems und des Harntraktes sowie des Kleinhirns und der so genannte Parkinsonismus diagnostisch relevant seien. Bei prädominierendem Parkinsonismus sei dabei von einer MSA-P (Multisystematrophie vom Parkinsonstyp) zu sprechen, während bei vornehmlich auftretenden zerebellären Ataxien eine MSA-C (Multisystematrophie vom zerebellären Typ) diagnostiziert würde. Des Weiteren wurde die Diagnose einer MSA in drei Validitätsstufen eingeteilt. Man unterschied eine mögliche von einer wahrscheinlichen und einer definitiven MSA (Gilman et al., 1998).

Die überarbeitete zweite und bis 2022 geltende Konsensfindung aus dem Jahre 2008 behielt diese Struktur bei, wobei die einzelnen Kriterien jedoch verändert wurden. Die definitive MSA lässt sich nur durch neuropathologische Merkmale diagnostizieren. Dies ist der Nachweis von α -Synuklein-, Tau- und Ubiquitin-positiven zytoplasmatischen Einschlusskörperchen in Oligodendrozyten. Wenige Ablagerungen sind auch nukleär in der Oligodendroglia oder zytoplasmatisch und nukleär in Neuronen zu finden. Dabei gibt es verschiedene Verteilungsmuster. Während eine striatonigrale Ausbreitung auf eine MSA-P hindeutet, lässt eine Ausbreitung in olivopontozerebellären Regionen eher auf eine MSA-C schließen.

Die klinischen Diagnosekriterien einer „wahrscheinlichen MSA“ umfassen das Vorliegen eines auf Levodopa nicht sensiblen Parkinsonismus oder einer sporadischen zerebellären Ataxie. Üblicherweise ist dies eine Gangataxie, aber auch Ataxien der Gliedmaßen, eine Dysarthrie oder Dysfunktionen der Okulomotorik treten in diesem Zusammenhang auf. Zudem ist das Vorliegen mindestens einer autonomen Dysfunktion zwingend, dazu zählen eine orthostatische Hypotension von systolisch 30 mmHg oder diastolisch 15 mmHg Blutdruckabfall nach 3 Minuten nach Aufrichten ins Stehen, Restharnbildung oder Inkontinenz. Die männliche erektile Dysfunktion und verringerte Empfindlichkeit im Genitalbereich der Frau hingegen werden nur bedingt zu den Diagnosekriterien hinzugezählt, da dies ebenso in vielen anderen Ursachen begründet sein kann. Allerdings schließt andersrum das Fehlen dieser Symptome die Diagnose MSA aus, da diese Dysfunktion meist schon vor allen anderen Symptomen auftritt. Eine „mögliche MSA“ wiederum kann diagnostiziert werden bei einem Parkinsonismus und/oder einer zerebellären Störung zusammen mit mindestens einem Symptom, das auf eine autonome Fehlfunktion schließen lässt, allerdings jeweils nicht die starke Ausprägung haben muss, die oben beschrieben wurde. Hinzu muss ein weiteres Symptom des Parkinsonismus, der zerebellären Dysfunktion, eine Hyperreflexie oder ein Stridor kommen (Gilman et al., 2008).

Zur Verbesserung der diagnostischen Genauigkeit in frühen Krankheitsstadien wurden die Diagnosekriterien der MSA 2022 nochmals überarbeitet. Nun wird die Erkrankung in vier Grade eingeteilt: Die neuropathologisch gesicherte MSA bleibt bestehen wie bereits zuvor definiert. Dazu kommen jetzt die Kategorien „klinisch etablierte MSA“, „klinisch wahrscheinliche MSA“ und „mögliche prodromale MSA“. Weiterhin unverändert wird jeweils der Parkinson-Typ vom Kleinhirn-Typ unterschieden. Die sehr spezifische klinisch

etablierte MSA benötigt zusätzlich zu dem Vorliegen einer autonomen Dysfunktion und Parkinsonismus oder zwei zerebellären Symptomen mindestens zwei weitere unterstützende klinische Merkmale und mindestens ein MRT-Merkmal. Zu den unterstützenden klinischen Merkmalen gehören eine rasche Progression oder eine schwere Sprechstörung oder Dysphagie innerhalb von drei Jahren, eine ausgeprägte posturale Instabilität, eine kraniozervikale Dystonie, ein unerklärtes Babinski-Zeichen, ein ruckartiger myoklonischer posturaler oder kinetischer Tremor, einatmende Seufzer, livide verfärbte Extremitäten und pathologisches Lachen oder Weinen. Ausschlusskriterien sind eine positive Reaktion auf dopaminerge Medikamente, eine unerklärliche Anosmie, schwankende Kognition und Aufmerksamkeit, ein Rückgang von visuell-operzeptiven Fähigkeiten, wiederkehrende visuelle Halluzinationen und MRT-Befunde, die für eine andere Erkrankung sprechen. Die Definition der klinisch wahrscheinlichen MSA nach den neuen Kriterien beinhaltet zwei der drei Hauptkategorien Autonome Dysfunktion, Parkinsonismus und Zerebelläres Syndrom sowie mindestens ein unterstützendes klinisches Merkmal. Ein bildgebendes MRT-Kriterium ist für die Diagnosestellung einer klinisch wahrscheinlichen MSA keine Voraussetzung. Eine mögliche prodromale MSA hingegen kann diagnostiziert werden bei einem Auftreten von mindestens einem nicht-motorischen Kriterium wie einer REM-Schlaf-Verhaltensstörung oder autonomen Dysfunktionen in Kombination mit leichtem Parkinsonismus oder leichten zerebellären Symptomen. Die Beschränkung der Kriterien für die Diagnosestellung einer möglichen prodromalen MSA sind entsprechend wenig spezifisch, dafür jedoch sensitiv zur möglichst frühen Identifikation (Wenning et al., 2022). Derzeit gibt es noch keine zugelassene ursächliche oder kurative Therapie der MSA, weshalb Logopädie, Ergotherapie und Physiotherapie die wesentlichen Bausteine der Behandlung darstellen (Gandini et al., 2020). Allerdings legen Untersuchungen von Lee und Kollegen aus dem Jahr 2012 nahe, dass MSA-C-Patienten im Frühstadium von einer intraarteriellen Therapie mit autologen mesenchymalen Stammzellen profitieren, die zu einem verlangsamten Fortschreiten der Erkrankung führen kann. Ebenso scheint eine intrathekale Gabe möglich zu sein (Singer et al., 2019). Weitere Studien zu ursächlichen Therapieansätzen sind Gegenstand aktueller Forschungen und bisher noch nicht Teil der klinischen Routine (Fanciulli et al., 2019).

1.4 Strukturelle Bildgebung bei MSA-C

Mittels MRT-Bildgebung lassen sich pathologische Veränderungen des Gehirns von MSA-C-Patienten gut darstellen. Neben einer Atrophie des Kleinhirns zeigt sich insbesondere eine Atrophie der mittleren Kleinhirnstiele und des gesamten Hirnstamms (Brenneis et al., 2006; Bürk et al., 2005; Specht et al., 2003; Specht et al., 2005). Am stärksten betroffen innerhalb des Kleinhirns sind der obere Kleinhirnwurm sowie der anteriore Lobus der Kleinhirnhemisphären mit einer gewissen Rechtsbetonung (Specht et al., 2003). Im Hirnstamm sind das Tegmentum des Mittelhirns sowie laterale und ventrale Anteile des Pons am stärksten betroffen (Specht et al., 2003). Dabei nehmen sowohl das Kleinhirn-, als auch das Hirnstammvolumen mit zunehmender Erkrankungsdauer kontinuierlich ab (Bürk et al., 2004), was mit der Schwere der zerebellären Ataxie korreliert (Specht et al., 2003).

Nachgewiesen werden konnte so das so genannte OPCA-Muster (olivopontocerebellar atrophy) mit der typischen Atrophieverteilung in Hirnstamm, den mittleren Kleinhirnstielen und dem Kleinhirn (Klockgether et al., 1990; Ormerod et al., 1994). Zudem wurden Veränderungen im Bereich der Basalganglien beschrieben, insbesondere eine Atrophie des Ncl. caudatus und des Putamens. Diese wurden assoziiert zu klinischen Symptomen wie Rigor und Akinese (Bürk et al., 2005).

Supratentoriell ist ebenfalls ein Rückgang des Hirnvolumens im Bereich des frontotemporalen und insularen Kortex möglich (Brenneis et al., 2006). Specht und Kollegen zeigten 2003 mithilfe von Voxel-basierter Morphometrie (VBM) wiederum eine Zunahme der weißen Substanz im Bereich der kortikospinalen Bahnen.

Typisch sind infratentoriell gelegene Hyperintensitäten, vorwiegend im Bereich des Pons und der mittleren Kleinhirnstiele (Bürk et al., 2005). Als klassische Zeichen einer MSA sind das „hot cross bun“-Zeichen im Pons (eine kreuzförmige Hyperintensität in der T2-Wichtung) und das „putaminal slit“-Zeichen (eine in T2-gewichteten MRT-Aufnahmen hyperintense Linie) beschrieben worden. Während bei MSA-C-Patienten das „hot cross bun“-Zeichen schon früh und das „putaminal slit“-Zeichen erst im späteren Verlauf auftritt, werden diese Auffälligkeiten bei MSA-P-Patienten in umgekehrter Reihenfolge sichtbar (Horimoto et al., 2002; Watanabe et al., 2002). Ein „Hot Cross Bun“-Zeichen kann auch im Rahmen anderer Erkrankungen auftreten und ist Ausdruck der Atrophie pontozerebellärer Bahnen (Naidoo et al., 2022).

Neben dem MRT wird bei der MSA zudem häufig eine nuklearmedizinische Bildgebung eingesetzt. Deren typische Veränderungen sollen hier der Vollständigkeit halber kurz erwähnt werden. Analog zu Veränderungen beim idiopathischen Parkinsonsyndrom zeigen sich bei MSA bilaterale nigrostriatale Degenerationen im DAT-Scan (Bellini et al., 2021). Die Perfusions-SPECT macht die verminderte Blutperfusion im Kleinhirn und im Pons sichtbar (Cilia et al., 2005; Kimura et al., 2009; Waragai et al., 2007) und das FDG-PET die verringerte Stoffwechselaktivität im Kleinhirn, Hirnstamm, frontalen Kortex sowie im linken Parietalkortex (Lee et al., 2008). Damit gehen auch die mikrostrukturellen Veränderungen der mittleren Kleinhirnstiele einher, die in der Diffusions-Tensor-Bildgebung detektiert wurden (Taoke et al., 2007).

1.5 Spinozerebelläre Ataxie Typ 6 (SCA6)

Die SCAs sind eine Gruppe von über 40 heterogenen, autosomal-dominanten, neurodegenerativen Erkrankungen (Schöls et al., 2004). Meist treten diese im mittleren Erwachsenenalter auf, allerdings existieren auch SCAs des Kindesalters oder des höheren Erwachsenenalters (Dürr, 2010).

Ursächlich liegen den SCAs verschiedene autosomal-dominante Mutationen zugrunde, nach denen die SCAs weiter eingeteilt werden können. SCAs, denen Polyglutamin-Expansionen zugrunde liegen, werden als Polyglutamin-SCAs zusammengefasst. Die häufigsten sind SCA 1, 2, 3 und 6, welche zusammen mehr als die Hälfte aller Patienten mit SCA ausmachen (Hersheson et al., 2012; Klockgether et al. 2019). Die Polyglutamin-Expansionen liegen auf verschiedenen Genen, je nach Subtyp treten zusätzlich weitere Symptome auf (Harding, 1989).

Die SCA6 mit einer Prävalenz von etwa 1:100000 (Geschwind et al., 1997; Soong et al., 2001) tritt im höheren Erwachsenenalter auf (Yabe et al., 2003). Die Penetranz beträgt nahezu 100 % (Ishikawa et al., 1999; Matsuyama et al., 1997). Typisch ist ein erstes Auftreten von Symptomen mit 43 bis 52 Jahren, es sind allerdings auch Fälle mit einem Erkrankungsbeginn 20 Jahre früher oder noch 20 Jahre später bekannt (Gomez et al., 1997; Jodice et al., 1997). Ebenso variabel ist der sich daran anschließende Erkrankungsver-

lauf. In 90 % der Fälle beginnt die Erkrankung mit der Gangataxie, aber auch die Dysarthrie ist als erstes Symptom möglich. Insgesamt nimmt die Symptomatik nur langsam zu, weshalb die Lebenserwartung in einem normalen Bereich liegt (Diallo et al., 2018; Gomez et al., 1997; Jodice et al., 1997). Hinzu kommen häufig eine Dysphagie und ein entweder vertikaler (Yabe et al., 2003) oder blickinduzierter horizontaler Nystagmus (Moscovich et al., 2015).

Krankheitsverursachend ist eine CAG-Repeatexpansion von 20 bis 33 Wiederholungen im Gen CACNA1A; somit kann die Diagnose einer SCA6 molekulargenetisch gestellt werden (Jodice et al., 1997; Yabe et al., 1998). Das betroffene Gen kodiert für die $\alpha 1A$ -Untereinheit von spannungsabhängigen Kalziumkanälen vom P/Q-Typ (Cav2.1). Diese Kanäle sind häufig in den Purkinjezellen des Kleinhirns zu finden, weshalb es zu einer makroskopischen Atrophie dort kommt. Mikroskopisch hingegen ist auch ein Verlust von Betz-Riesenpyramidenzellen in Großhirn, Kleinhirnkernen und dem Hirnstamm beschrieben (Sasaki et al., 1998). Insgesamt wird die SCA6 aber, im Gegensatz zu anderen Polyglutamin-SCAs, als eine primär zerebelläre Erkrankung betrachtet (Jacobi et al., 2012).

Derzeit gibt es keine zugelassene ursächliche Therapie für SCA6. Entsprechend liegt auch bei der SCA6 der therapeutische Fokus auf Ergo-, Physiotherapie und Logopädie (Gandini et al., 2020). Vereinzelt wurden klinische Verbesserungen durch die Gabe von Riluzol (Romano et al., 2015), durch Azetazolamid (Yabe et al., 2001) und durch Gabapentin (Nakamura et al., 2009) beschrieben. Die aktuelle deutsche Leitlinie rät allerdings nicht zu einem generellen Einsatz (Klockgether et al., 2023).

1.6 Strukturelle Bildgebung bei SCA6

Auswertungen von MRT-Aufnahmen zeigten eine Kleinhirnatrophie (Lukas et al., 2011; Nagaoka et al., 1999) mit Betonung des oberen Kleinhirnwurms bei symptomatischen SCA6-Patienten. Allerdings zeigen sich auch der untere Teil des Vermis sowie die Kleinhirnrinde der Hemisphären signifikant atroph, wenn auch geringer ausgeprägt (Butteris et al., 2005; Murata et al., 1998).

Die strukturellen Veränderungen der grauen Substanz in den Kleinhirnhemisphären und des Vermis werden auch durch Untersuchungen mittels Voxel-basierter Morphometrie (VBM) bestätigt (Bando et al., 2019; Lukas et al., 2006; Nanri et al., 2010; Schulz et al.,

2010; Tanaka et al., 2014). Ebenso weisen die Kleinhirnkern in der VBM eine starke Atrophie auf (Stefanescu et al., 2015). Die weiße Substanz hingegen wird teils als nicht atroph (Lukas et al., 2006), teils als atroph in der Nähe des Nucleus dentatus beschrieben (Tanaka et al., 2014).

Die Untersuchungen außerhalb des Kleinhirns sind weniger eindeutig: Ein Teil zeigt keine extrazerebellären Veränderungen (Butteris et al., 2005), in anderen Fällen wurden geringe Atrophien im Pons (Nagaoka et al., 1999) bis hin zu ausgedehnten Hirnstammatarophien beschrieben (Matsumura et al., 1997; Schulz et al., 2010). Des Weiteren fanden Murata et al. (1998) bei Patienten nach einer Krankheitsdauer von etwa neun Jahren leichte Atrophien im Ncl. ruber, in den mittleren Kleinhirnstielen und dem Pons. Die Großhirnrinde hingegen weist keine Auffälligkeiten auf (Schulz et al., 2010).

Insgesamt korrelieren die pathologischen Veränderungen mit der Krankheitsdauer (Nagaoka et al., 1999). Eine Korrelation der MRT-Befunde zu der Wiederholungsanzahl der CAG-Expansion konnte jedoch nicht bewiesen werden (Murata et al., 1998).

1.7 Fragestellung der Arbeit

Ziel dieser Dissertation ist es, die strukturellen Veränderungen des Gehirns anhand von VBM bei den folgenden Patientengruppen mit Ataxie im höheren Erwachsenenalter im Vergleich zu gesunden Kontrollen zu untersuchen: RFC1-positives CANVAS, MSA-C und SCA6.

2. Material und Methoden

2.1 Daten

Für die vorliegende Untersuchung wurden retrospektiv 134 MRT-Aufnahmen ausgewertet. Von allen Probanden standen pseudonymisierte DICOM-Dateien von T1-gewichteten MRT-Aufnahmen zur Verfügung. Für eine Subgruppe lagen zudem T2-gewichtete Aufnahmen vor.

Insgesamt fügten sich daraus vier Kohorten zusammen: (1) Patienten mit molekulargenetischem Nachweis einer biallelischen Pentanukleotidexpansion des RFC1-Gens und klinischem CANVAS. Diese werden im Folgenden als RFC1 abgekürzt. (2) Patienten, die die klinischen Kriterien einer MSA-C erfüllten. Da die Rekrutierung vor 2022 bereits abgeschlossen war, konnten nur die Gilman-Kriterien von 2008 zugrunde gelegt werden. (3) Patienten mit molekulargenetischem Nachweis einer SCA6. (4) Gesunde Kontrollpersonen.

RFC1: Es lagen MRTs von 40 RFC1-Patienten vor, von denen allerdings nur 27 MRTs auswertbar waren. Die übrigen hatten eine Auflösung von > 2 mm in mindestens einer Bildachse oder es lagen keine T1-gewichteten Sequenzen ohne Kontrastmittel vor. Bei 8 der RFC1 lagen neben den T1-gewichteten Sequenzen noch T2-gewichtete FLAIR-MRT vor. Die Daten positiver RFC1-Mutationsträger wurden zusammengestellt aus (i) Daten, die im Rahmen einer klinischen sowie deskriptiven MRT Auswertung von Traschütz und Kollegen (2021) erhoben wurden sowie (ii) weiteren RFC1-Probanden aus aktuellen Beobachtungsstudien am Deutschen Zentrum für neurodegenerative Erkrankungen (DZNE) und der Universitätsklinik Essen. Da die Daten aus verschiedenen neurologischen Zentren europaweit akquiriert wurden, lag kein einheitliches MRT-Protokoll vor. Die verschiedenen Geräte und Sequenzparameter sind Tabelle 1 zu entnehmen.

SCA6: Uns lagen MRTs von 20 Patienten mit molekulargenetisch bestätigter, klinisch manifester SCA6 vor. Alle SCA6-Patienten waren Teilnehmer der laufenden Beobachtungsstudie SCA-Registry des DZNE, mit den Standorten Bonn (N = 19) und Aachen (N = 1).

MSAC: Es lagen MRTs von 19 Patienten mit klinisch wahrscheinlicher MSA-C nach den von Gilman et al. 2008 definierten Einschlusskriterien der zweiten Konsensfindung vor. Alle MSA-C-Patienten waren Teilnehmer der laufenden Beobachtungsstudie SPORTAX des DZNE mit den Standorten Bonn (N = 12), Magdeburg (N = 6) und Rostock (N = 1).

Gesunde Kontrollen: Uns lagen MRTs von 55 neurologisch unauffälligen, gesunden Probanden vor. Die gesunden Kontrollen waren Teilnehmer der Beobachtungsstudie DEL-CODE des DZNE mit den Standorten Bonn (N=18) und Magdeburg (N = 37).

Die MRT-Protokolle aller DZNE-Beobachtungsstudien sind übereinstimmend, die Parameter finden sich ebenfalls in Tabelle 1.

Tab. 1: Zusammenstellung aller in der Studie verwendeten MRT-Scanner-Parameter (TR = Repetition time, TE = Echo Time, TI = Inversion Time)

<i>Standort & Scanner</i>	<i>Anzahl der Scans</i>	<i>Vendor</i>	<i>Feld- stärke (Tesla)</i>	<i>TR (ms)</i>	<i>TE (ms)</i>	<i>TI (ms)</i>	<i>Flip Angle (Grad)</i>	<i>Field of view</i>
<i>Bonn 1</i>	57	SIEMENS, Skyra	3	2500	4,37	1100	7	256 x 256
<i>Bonn 1</i>	8	SIEMENS, Skyra	3	5000	397	1800	120	256 x 256
<i>Magde- burg 1</i>	43	SIEMENS, Verio	3	2500	4,37	1100	7	256 x 256
<i>Aachen 1</i>	1	SIEMENS, Prisma	3	2500	4,37	1100	7	256 x 256
<i>Rostock 1</i>	1	SIEMENS, Verio	3	2500	4,82	1100	7	256 x 256
<i>Nimwe- gen 1</i>	1	GE MEDICAL SYSTEMS, GEN- ESIS_SIGNA	1,5	360	10		90	512 x 512

<i>Standort & Scanner</i>	<i>Anzahl der Scans</i>	<i>Vendor</i>	<i>Feld- stärke (Tesla)</i>	<i>TR (ms)</i>	<i>TE (ms)</i>	<i>TI (ms)</i>	<i>Flip Angle (Grad)</i>	<i>Field of view</i>
<i>Nimwe- gen 2</i>	1	GE MEDICAL SYSTEMS, Signa HDxt	1,5	420	9		80	512 x 512
<i>Santan- der 1</i>	1	Philips Medical Systems, Pano- rama HFO	1	711773	15		62	256 x 256
<i>Santan- der 2</i>	1	GE MEDICAL SYSTEMS, GEN- ESIS_SIGNA	1,5	2,158 e+03	7712	750	90	512 x 512
<i>Santan- der 3</i>	1	GE MEDICAL SYSTEMS, SIGNA Explorer	1,5	9208	2632		15	512 x 512
<i>Oviedo</i>	1	GE MEDICAL SYSTEMS, GEN- ESIS_SIGNA	1,5	600	20		90	256 x 256
<i>Türkei 1</i>	1	GE MEDICAL SYSTEMS, Signa HDxt	1,5	2158 e+03	7712	750	90	512 x 512
<i>Türkei 2</i>	1	SIEMENS, Skyra	3	516	6.4		70	256 x 256
<i>Türkei 3</i>	1	SIEMENS, MAG- NETOM_ES- SENZA	1,5	428	11		90	320 x 320

<i>Standort & Scanner</i>	<i>Anzahl der Scans</i>	<i>Vendor</i>	<i>Feld- stärke (Tesla)</i>	<i>TR (ms)</i>	<i>TE (ms)</i>	<i>TI (ms)</i>	<i>Flip Angle (Grad)</i>	<i>Field of view</i>
<i>Türkei 3</i>	1	SIEMENS, MAG- NETOM_ES- SENZA	1,5	467	11		90	264 x 320
<i>Türkei 3</i>	1	SIEMENS, MAG- NETOM_ES- SENZA	1,5	460	10		90	256 x 256
<i>Türkei 4</i>	1	GE MEDICAL SYSTEMS, Op- tima MR450w	1,5	535	11		90	250 x 320
<i>Türkei 5</i>	1	Philips Medical Systems, Achieva	1,5	596510	15		69	224 x 224
<i>Tübingen 1</i>	1	Philips Medical Systems, Achieva	1,5	595982	15		69	256 x 256
<i>Tübingen 2</i>	1	GE MEDICAL SYSTEMS, GEN- ESIS_SIGNA	1	660	14		90	256 x 256
<i>Tübingen 3</i>	1	SIEMENS, So- nata	1,5	450	12		70	192 x 256
<i>Tübingen 4</i>	1	SIEMENS, Sym- phonyTim	1,5	450	8,7		90	256 x 256

<i>Standort & Scanner</i>	<i>Anzahl der Scans</i>	<i>Vendor</i>	<i>Feld- stärke (Tesla)</i>	<i>TR (ms)</i>	<i>TE (ms)</i>	<i>TI (ms)</i>	<i>Flip Angle (Grad)</i>	<i>Field of view</i>
<i>Tübingen 5</i>	1	SIEMENS, Aera	1,5	461	12		70	192 x 256
<i>Tübingen 6</i>	1	SIEMENS, Avanto	1,5	456	12		70	192 x 256
<i>Essen 1</i>	1	SIEMENS, Skyra	3	1900	1,94	900	9	256 x 256

Die klinischen und demographischen Daten waren teils unvollständig. An demographischen Daten erhoben wurden Alter, Geschlecht und bei Patienten zusätzlich der Krankheitsbeginn sowie der SARA-Score (Schmitz-Hübsch et al., 2006) und der genetische Status. Diese sind im Folgenden in Tabelle 2 aufgeführt.

Für die Nutzung und Auswertung der Probandendaten wurde ein Ethikvotum entsprechend der lokalen Vorgaben eingeholt.

Tab. 2: Übersicht der klinischen Daten aller Probanden

<i>Proband</i>	<i>Alter [Jahre]</i>	<i>Geschlecht</i>	<i>SARA</i>	<i>Erkrankungsdauer / mit Husten [Jahre]</i>	<i>Alter bei Symptom- beginn / mit Husten [Jahre]</i>	<i>Zentrum</i>
<i>cont_01</i>	63	m	-	-	-	Bonn
<i>cont_02</i>	61	m	-	-	-	Bonn
<i>cont_03</i>	66	w	-	-	-	Bonn
<i>cont_04</i>	63	w	-	-	-	Bonn
<i>cont_05</i>	62	w	-	-	-	Bonn
<i>cont_06</i>	72	m	-	-	-	Bonn
<i>cont_07</i>	75	w	-	-	-	Bonn
<i>cont_08</i>	64	m	-	-	-	Bonn
<i>cont_09</i>	72	m	-	-	-	Bonn
<i>cont_10</i>	51	w	-	-	-	Bonn
<i>cont_11</i>	63	m	-	-	-	Bonn
<i>cont_12</i>	47	w	-	-	-	Bonn
<i>cont_13</i>	47	m	-	-	-	Bonn
<i>cont_14</i>	54	m	-	-	-	Bonn
<i>cont_15</i>	50	w	-	-	-	Bonn
<i>cont_16</i>	59	w	-	-	-	Bonn
<i>cont_17</i>	73	w	-	-	-	Bonn
<i>cont_18</i>	72	w	-	-	-	Bonn

<i>Proband</i>	<i>Alter [Jahre]</i>	<i>Geschlecht</i>	<i>SARA</i>	<i>Erkrankungsdauer / mit Husten [Jahre]</i>	<i>Alter bei Symptom- beginn / mit Husten [Jahre]</i>	<i>Zentrum</i>
<i>cont_19</i>	70	w	-	-	-	Magdeburg
<i>cont_20</i>	78	m	-	-	-	Magdeburg
<i>cont_21</i>	64	w	-	-	-	Magdeburg
<i>cont_22</i>	74	w	-	-	-	Magdeburg
<i>cont_23</i>	64	w	-	-	-	Magdeburg
<i>cont_24</i>	65	m	-	-	-	Magdeburg
<i>cont_25</i>	64	w	-	-	-	Magdeburg
<i>cont_26</i>	67	w	-	-	-	Magdeburg
<i>cont_27</i>	66	w	-	-	-	Magdeburg
<i>cont_28</i>	72	w	-	-	-	Magdeburg
<i>cont_29</i>	64	w	-	-	-	Magdeburg
<i>cont_30</i>	66	m	-	-	-	Magdeburg
<i>cont_31</i>	63	m	-	-	-	Magdeburg
<i>cont_32</i>	66	m	-	-	-	Magdeburg
<i>cont_33</i>	68	w	-	-	-	Magdeburg
<i>cont_34</i>	64	w	-	-	-	Magdeburg
<i>cont_35</i>	63	w	-	-	-	Magdeburg
<i>cont_36</i>	66	w	-	-	-	Magdeburg
<i>cont_37</i>	68	w	-	-	-	Magdeburg

<i>Proband</i>	<i>Alter [Jahre]</i>	<i>Geschlecht</i>	<i>SARA</i>	<i>Erkrankungsdauer / mit Husten [Jahre]</i>	<i>Alter bei Symptom- beginn / mit Husten [Jahre]</i>	<i>Zentrum</i>
<i>cont_38</i>	76	w	-	-	-	Magdeburg
<i>cont_39</i>	46	m	-	-	-	Magdeburg
<i>cont_40</i>	74	w	-	-	-	Magdeburg
<i>cont_41</i>	48	m	-	-	-	Magdeburg
<i>cont_42</i>	66	w	-	-	-	Magdeburg
<i>cont_43</i>	67	w	-	-	-	Magdeburg
<i>cont_44</i>	71	w	-	-	-	Magdeburg
<i>cont_45</i>	56	w	-	-	-	Magdeburg
<i>cont_46</i>	77	w	-	-	-	Magdeburg
<i>cont_47</i>	49	m	-	-	-	Magdeburg
<i>cont_48</i>	71	m	-	-	-	Magdeburg
<i>cont_49</i>	68	w	-	-	-	Magdeburg
<i>cont_50</i>	62	m	-	-	-	Magdeburg
<i>cont_51</i>	70	m	-	-	-	Magdeburg
<i>cont_52</i>	64	m	-	-	-	Magdeburg
<i>cont_53</i>	75	m	-	-	-	Magdeburg
<i>cont_54</i>	67	m	-	-	-	Magdeburg
<i>cont_55</i>	66	w	-	-	-	Magdeburg
<i>msac_01</i>	62	w	2	60	13,5	Bonn

<i>Proband</i>	<i>Alter [Jahre]</i>	<i>Geschlecht</i>	<i>SARA</i>	<i>Erkrankungsdauer / mit Husten [Jahre]</i>	<i>Alter bei Symptom- beginn / mit Husten [Jahre]</i>	<i>Zentrum</i>
<i>msac_02</i>	56	w	3	53	15	Bonn
<i>msac_04</i>	60	w	5	55	10	Magdeburg
<i>msac_05</i>	75	m	4	71	18	Bonn
<i>msac_06</i>	58	m	3	55	14	Bonn
<i>msac_07</i>	56	w	2	54	Unbekannt	Tübingen
<i>msac_08</i>	55	w	3	52	13	Magdeburg
<i>msac_09</i>	68	m	2	66	12	Bonn
<i>msac_10</i>	76	m	4	72	12,5	Bonn
<i>msac_11</i>	63	m	5	58	22	Bonn
<i>msac_12</i>	63	m	6	57	28	Magdeburg
<i>msac_13</i>	77	m	4	73	13,5	Rostock
<i>msac_14</i>	62	m	5	57	22	Bonn
<i>msac_15</i>	53	w	10	43	21	Bonn
<i>msac_16</i>	57	m	6	51	23	Magdeburg
<i>msac_17</i>	73	w	7	66	22,5	Magdeburg
<i>msac_18</i>	48	m	7	41	Unbekannt	Tübingen
<i>msac_19</i>	74	m	2	72	15	Magdeburg
<i>msac_20</i>	59	w	7	52	33	Bonn
<i>rfc1_04</i>	63	w	8	55	9,5	Bonn

<i>Proband</i>	<i>Alter [Jahre]</i>	<i>Geschlecht</i>	<i>SARA</i>	<i>Erkrankungsdauer / mit Husten [Jahre]</i>	<i>Alter bei Symptom- beginn / mit Husten [Jahre]</i>	<i>Zentrum</i>
<i>rfc1_05</i>	66	m	16	50	9	Bonn
<i>rfc1_06</i>	79	m	19	60	13	Bonn
<i>rfc1_07</i>	69	m	41	28	20	Bonn
<i>rfc1_10</i>	61	w	-5	66	Unbekannt	Nimwegen
<i>rfc1_11</i>	55	m	5/20	50/35	Unbekannt	Nimwegen
<i>rfc1_12</i>	63	m	13	50	10	Santander
<i>rfc1_15</i>	66	m	Unbe- kannt/33	Unbe- kannt/33	Unbekannt	Santander
<i>rfc1_16</i>	64	w	Unbe- kannt/44	Unbekannt /20	Unbekannt	Santander
<i>rfc1_18</i>	56	w	10	46	Unbekannt	Oviedo
<i>rfc1_19</i>	68	w	Unbe- kannt/20	Unbekannt /48	Unbekannt	Türkei
<i>rfc1_20</i>	68	m	14	54	Unbekannt	Türkei
<i>rfc1_21</i>	49	m	0/9	49/40	3,5	Türkei
<i>rfc1_23</i>	57	w	2/17	45/30	2,5	Türkei
<i>rfc1_24</i>	52	m	10	32	24	Türkei
<i>rfc1_25</i>	70	m	23	47	Unbekannt	Türkei
<i>rfc1_27</i>	52	m	2	50	Unbekannt	Türkei

<i>Proband</i>	<i>Alter [Jahre]</i>	<i>Geschlecht</i>	<i>SARA</i>	<i>Erkrankungsdauer / mit Husten [Jahre]</i>	<i>Alter bei Symptom- beginn / mit Husten [Jahre]</i>	<i>Zentrum</i>
<i>rfc1_29</i>	75	m	9	66	13,5	Tübingen
<i>rfc1_31</i>	69	w	15	54	18,5	Tübingen
<i>rfc1_32</i>	54	w	5	49	22,5	Tübingen
<i>rfc1_33</i>	54	w	5	49	10	Tübingen
<i>rfc1_34</i>	65	w	5	60	15	Tübingen
<i>rfc1_35</i>	59	w	16/24	43/35	20	Tübingen
<i>rfc1_36</i>	55	w	3	53	11,5	Bonn
<i>rfc1_37</i>	67	m	12	55	10	Bonn
<i>rfc1_38</i>	54	m	9/19	45/35	8	Bonn
<i>rfc1_40</i>	75	m	14	61	Unbekannt	Essen
<i>sca6_01</i>	54	w	4	68	12,5	Bonn
<i>sca6_02</i>	75	m	Unbekannt	Unbekannt	9,5	Bonn
<i>sca6_03</i>	72	w	9	63	16	Bonn
<i>sca6_04</i>	56	m	Unbekannt	Unbekannt	1	Bonn
<i>sca6_05</i>	56	m	17	39	22,5	Bonn
<i>sca6_06</i>	75	m	13	62	15,5	Bonn
<i>sca6_07</i>	63	m	4	59	6,5	Bonn
<i>sca6_08</i>	58	m	18	40	6	Aachen
<i>sca6_09</i>	46	w	Unbekannt	Unbekannt	2	Bonn
<i>sca6_10</i>	53	m	2	51	12	Bonn

<i>Proband</i>	<i>Alter [Jahre]</i>	<i>Geschlecht</i>	<i>SARA</i>	<i>Erkrankungsdauer / mit Husten [Jahre]</i>	<i>Alter bei Symptom- beginn / mit Husten [Jahre]</i>	<i>Zentrum</i>
sca6_11	56	w	5	51	2	Bonn
sca6_12	73	w	13	60	12	Bonn
sca6_13	57	w	Unbekannt	Unbekannt	1	Bonn
sca6_14	50	m	Unbekannt	Unbekannt	1,5	Bonn
sca6_15	74	m	1	73	11,5	Bonn
sca6_16	76	m	16	60	21,5	Bonn
sca6_17	61	m	4	57	6	Bonn
sca6_18	65	m	9	56	15,5	Bonn
sca6_19	73	w	5	67	15,5	Bonn
sca6_20	54	w	2	52	10	Bonn

2.2 Analyse der MRT-Bildgebung

Die Bearbeitung und Auswertung der MRT-Aufnahmen erfolgte mithilfe VBM. Für diese Datenanalyse wurde SPM12 (Statistical Parametric Mapping) implementiert in MATLAB (Matrix Laboratory) in der Version R2019b genutzt.

Als Vorverarbeitung wurde zunächst bei allen MRT-Aufnahmen zur Vermeidung von Feldinhomogenitäten eine Biasfield-Korrektur durchgeführt und diejenigen MRT, welche keine isotrope Voxel-Auflösung von 1x1x1 mm aufwiesen, entsprechend auf eine Auflösung von 1 mm³ neu berechnet (resampling) unter Verwendung von ants (Version 3.2, <http://stnava.github.io/ANTs>). Die Berechnung des geschätzten Ganzhirnvolumens (estimated total intracranial volume, eTIV) erfolgte mittels FreeSurfer (Buckner et al., 2004).

Für die VBM-Bearbeitung des Kleinhirns inklusive Hirnstamm wurde ENIGMA_SUIT (<https://www.diedrichsenlab.org/imaging/suit.htm>, Diedrichsen et al., 2004) genutzt. Zunächst wurde in allen MRT-Aufnahmen zunächst die commissura anterior (AC) als anatomischer Referenzpunkt markiert und die 3D Aufnahmen an der Verbindungslinie zur commissura posterior (PC), der AC-PC-Linie, ausgerichtet. Dabei wurden die Aufnahmen, wenn nötig, auch um die drei Raumachsen gedreht. So konnten alle Bilder im dreidimensionalen Raum weitgehend gleich ausgerichtet werden. Anschließend wurde das Kleinhirn mitsamt Hirnstamm bis hin zur Medulla oblongata automatisiert segmentiert im Rahmen der Analysepipeline. Die so entstandenen binären Masken mussten mit dem empfohlenen Bildbearbeitungsprogramm FSLeyes (<https://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fsl-wiki/FSLeyes>) manuell kontrolliert werden. Manuelle Korrekturen waren insbesondere bei denjenigen Probanden notwendig, von denen ausschließlich T1-gewichtete Aufnahmen zur Verfügung standen, da die Verfügbarkeit einer T2-gewichteten Aufnahme maßgeblich zur Genauigkeit der Isolierung beitrug. In wenigen Fällen wurde ein Teil des Kleinhirns in der binären Maske „abgeschnitten“, was bei stark veränderter Gehirnsubstanz vorkommen kann. Dies führte zwangsläufig zum Ausschluss der betroffenen Probanden. Nach der automatisierten Segmentierung der grauen und weißen Substanz war der nächste entscheidende Schritt im Rahmen der Analyse die Normalisierung auf ein studienspezifisches Standardgehirn. Hierbei wurden die einzelnen, individuell verschieden großen und geformten Kleinhirne auf die Form einer für diese Gruppe individuellen Kleinhirn-Schablone passend zurechtgestaucht und -gestreckt, das heißt unter Verwendung nicht-linearer Transformationen. Die VBM-Bearbeitung des gesamten Gehirns erfolgte analog. Anschließend wurden die normalisierten Datensätze der Segmentierung von grauer und weißer Substanz mit einer Gauß-Halbwertsbreite von 10 mm geglättet (Ashburner und Friston, 2000).

Auch für die statistische Auswertung der Bilder wurde SPM genutzt. Um für beide Prozessierungen weitere interindividuelle Faktoren in der Auswertung herauszurechnen wurden das Alter, das Geschlecht und das geschätzte Ganzhirnvolumen (estimated total intracranial volume, eTIV) als Kovariaten verwendet.

Im Zweistichproben-t-Test wurden jeweils zwei der vier Kohorten gegeneinander getestet. Insgesamt wurde so jede mit jeder Gruppe einmal verglichen. Volumenunterschiede wurden sowohl für die Masken der grauen Substanz (GM) als auch der weißen Substanz

(WM) durchgeführt. Unterschiede mit einem family-wise-error (FWE) korrigierten p-Wert $< 0,001$ wurden als signifikant betrachtet. Dies bedeutet, dass eine Korrektur für multiples Testen vorgenommen wurde. Zudem wurde ein Schwellenwert für die Ausdehnung des Effekts festgelegt. Nur Regionen mit mindestens zehn unmittelbar benachbarten Voxeln, wurden als signifikant betrachtet, um die falsch-positive Ergebnisrate zu minimieren. Das heißt mit anderen Worten, Cluster aus weniger als zehn zusammenhängenden Voxeln wurden nicht berücksichtigt.

Die Visualisierung statistisch signifikanter Gruppenunterschiede, sowohl in der Untersuchung des gesamten Gehirns, als auch in der isolierten Kleinhirnuntersuchung, erfolgte mittels einer 3D-glass-brain Darstellung in SPM. Hiermit konnten in einzelnen Bildern jeweils die Unterschiede in der grauen und weißen Substanz in jeder der drei Raumebenen dargestellt werden. Zusätzlich wurden die Unterschiede in der grauen Substanz des Kleinhirns aus der SUI-Segmentierung mit Hilfe von SPM auf die zweidimensionale sogenannte „Flatmap“-Darstellung des Kleinhirncortex projiziert (https://www.diedrichsenlab.org/imaging/sui_flatmap.htm).

3. Ergebnisse

Die statistische Auswertung der Gruppenvergleiche zwischen RFC1, MSA-C, SCA6 und den gesunden Kontrollen zeigt deutliche Unterschiede sowohl der grauen (GM) als auch der weißen Substanz (WM) in beiden durchgeführten VBM-Untersuchungen.

3.1 Klinische Daten

Die klinischen und demographischen Daten der Probanden für die Gruppe der gesunden Kontrollen sowie der Patienten mit MSA-C, RFC1 und SCA6 sind in Tabelle 3 zusammengefasst. Angegeben sind die Anzahl der Teilnehmer der jeweiligen Kohorten, die Zusammensetzung der Geschlechter, das Alter (Mittelwert und Standardabweichungen sowie Alter der jeweils jüngsten und ältesten Person), die Ataxieschwere, erhoben mittels SARA (Mittelwert und Standardabweichung), das Alter bei dem ersten neurologischen Symptom und die Krankheitsdauer der jeweiligen Ataxie in Jahren (je Mittelwert und Standardabweichung). Die beiden letztgenannten Parameter werden in der RFC1-positiven Gruppe unter Hinzunahme von „chronischen Husten“ als Symptom ergänzt.

Tab. 3: Zusammenfassung klinischer Daten

Kohorte	N	N männlich /N weiblich	Alter Mittelwert (SD, [Min, Max])	SARA Mittelwert (SD)	Alter bei erstem neurologischen Symptom Mittelwert (SD) [Angabe inkl. Husten]	Krankheitsdauer in Jahren Mittelwert (SD) [Angabe inkl. Husten]
RFC1	27	15/12	61,7 (8,6 [42, 79])	12,97 (6,3)	50,7 (9,0) [46,7 (12,1)]	10,5 (9,2) [15,0 (11,2)]
MSA-C	19	11/8	62,9 (8,6 [48, 77])	18,12 (6,3)	58,3 (9,5)	4,6 (2,2)
SCA6	20	12/8	62,5 (9,3 [46, 76])	10,00 (6,6)	57,2 (9,5)	8,1 (5,9)
HC	55	22/33	64,7 (8,0 [46, 78])	n.z.	n.z.	n.z.

Min = Minimum, Max = Maximum, n.z. = nicht zutreffend

3.2 VBM Kleinhirn

Die Untersuchung mit Fokus auf das Kleinhirn und den Hirnstamm zeigt eine deutliche Atrophie der grauen Substanz aller drei Ataxie-Krankheiten je im Vergleich zu den gesunden Kontrollen (Abb. 1b, 4b & 7b). Dabei ist allerdings eine unterschiedliche Lokalisation der Atrophie auffällig.

3.2.1 RFC1

Im Vergleich zu den gesunden Kontrollen weisen die RFC1-Patienten eine sehr ausgeprägte Atrophie der grauen Substanz des Kleinhirns auf. Diese tritt über weite Bereiche des Kleinhirncortex hinweg auf, ist jedoch insbesondere vermal betont. Dabei zeigt die rechte Hemisphäre insgesamt mehr Atrophie und einen insgesamt stärkeren Rückgang der grauen Substanz (Abb.1a & 1b).

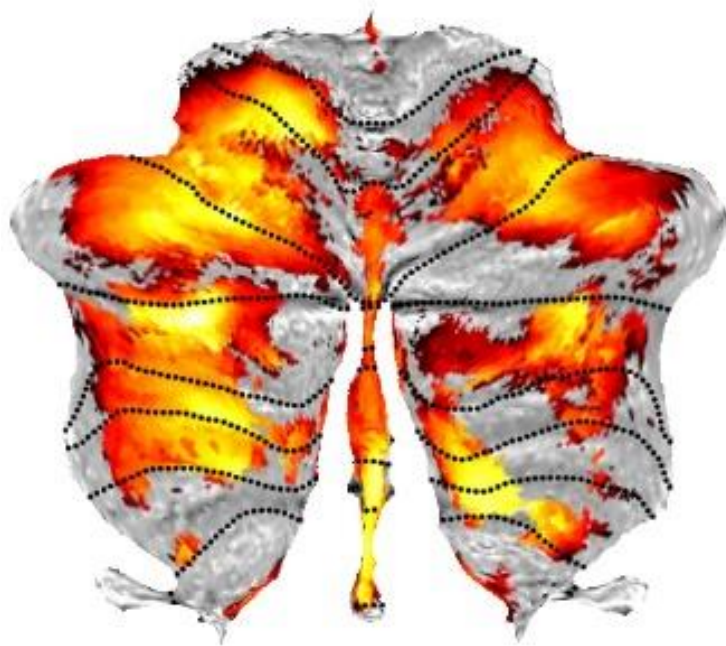


Abb. 1a: Signifikante Volumenreduktion der grauen Substanz des Kleinhirns bei RFC1 im Vergleich zu gesunden Kontrollen, $p_{FWE} < 0,001$

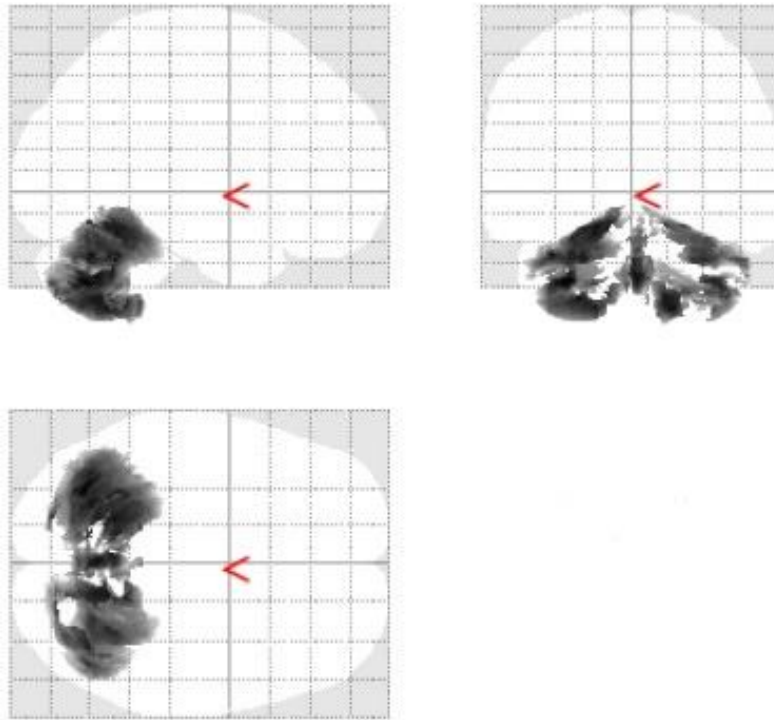


Abb. 1b: Signifikante Volumenreduktion der grauen Substanz des Kleinhirns bei RFC1 im Vergleich zu gesunden Kontrollen in der Glassbrain-Darstellung, $p_{FWE} < 0,001$

Die weiße Substanz hingegen weist andere Auffälligkeiten auf: Einerseits zeigt sich eine auf den Bereich des Pons und der Medulla oblongata begrenzte, deutliche Atrophie bei den RFC1 Patienten (Abb. 2). Andererseits zeigt sich bei RFC1 im Vergleich zu den gesunden Kontrollen vermehrte weiße Substanz zentral in beiden Kleinhirnhälften (Abb. 3).

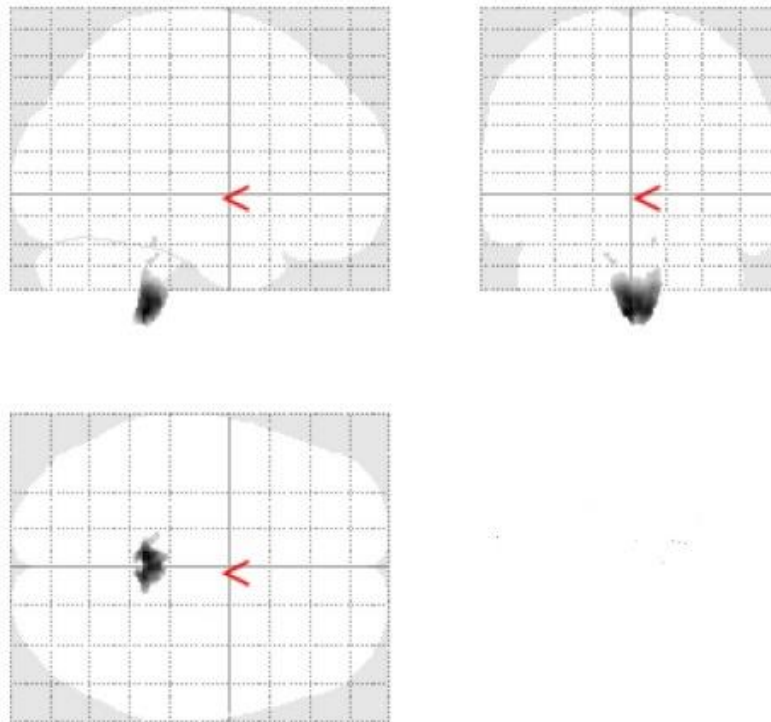


Abb. 2: Signifikante Volumenreduktion der weißen Substanz des Kleinhirns bei RFC1 im Vergleich zu gesunden Kontrollen in der Glassbrain-Darstellung, $p_{FWE} < 0,001$

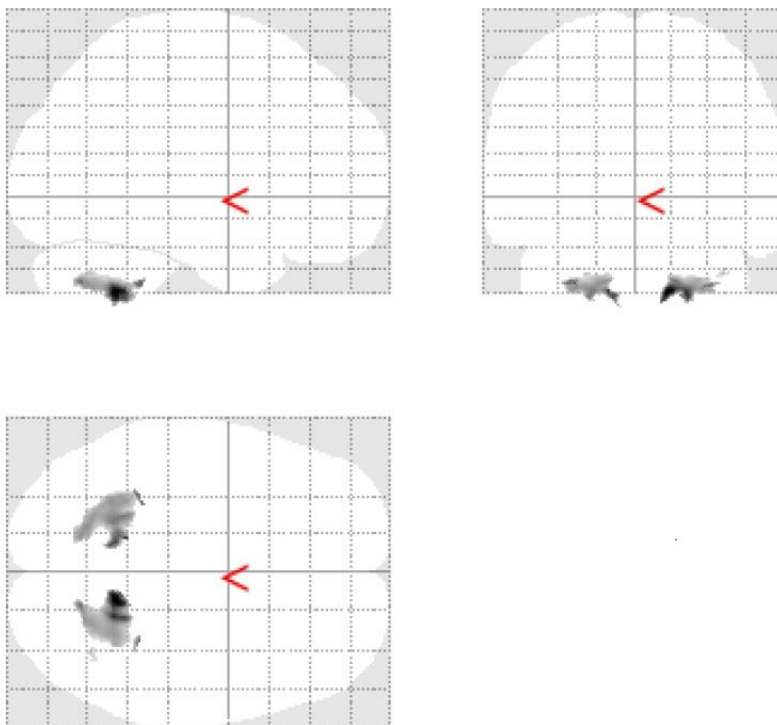


Abb. 3: Signifikante Volumenreduktion der weißen Substanz des Kleinhirns bei gesunden Kontrollen im Vergleich zu RFC1 in der Glassbrain-Darstellung, $p_{FWE} < 0,001$

3.2.2 MSA-C

Der Vergleich zwischen den Patienten mit MSA-C und den gesunden Kontrollen zeigt ebenfalls eine deutliche Atrophie der grauen Substanz des gesamten Kleinhirns mit rechtsseitiger Lateralisation, allerdings in etwas geringerer Ausprägung als im Vergleich von RFC1 mit Gesunden. Insbesondere der Bereich der Fissura prima zeigt wenig bis keine Atrophie (Abb. 4a & 4b).

Die weiße Substanz in der Gegenüberstellung von MSA-C und gesunden Probanden erweist sich als sehr stark atroph über den gesamten Hirnstamm und insbesondere die Kleinhirnpedunculi hinweg, auch hier rechtsseitig stärker als links (Abb. 5). Andererseits zeigen die gesunden Kontrollen an sehr kleinen Bereichen am kaudalen, anterioren Teil des Zerebellums weniger Volumen, was jedoch als Randartefakt zu werten ist (Abb. 6).

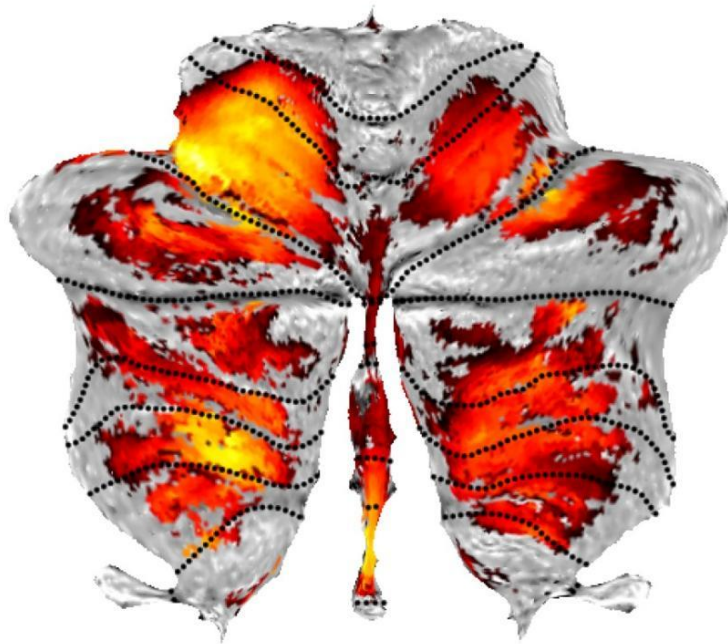


Abb. 4a: Signifikante Volumenreduktion der grauen Substanz des Kleinhirns bei MSA-C im Vergleich zu gesunden Kontrollen, $p_{FWE} < 0,001$

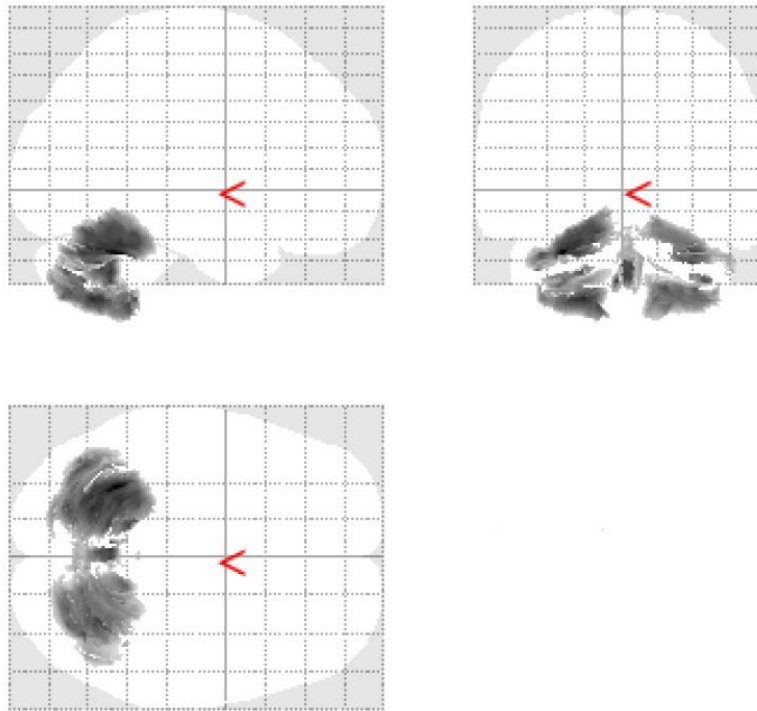


Abb. 4b: Signifikante Volumenreduktion der grauen Substanz des Kleinhirns bei MSA-C im Vergleich zu gesunden Kontrollen in der Glassbrain-Darstellung, $p_{FWE} < 0,001$

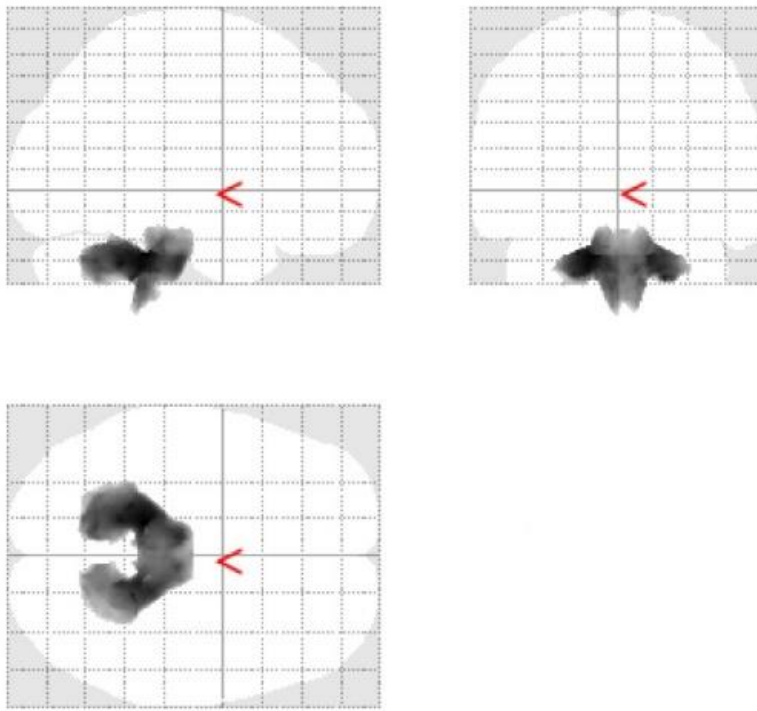


Abb. 5: Signifikante Volumenreduktion der weißen Substanz des Kleinhirns bei MSA-C im Vergleich zu gesunden Kontrollen in der Glassbrain-Darstellung, $p_{FWE} < 0,001$

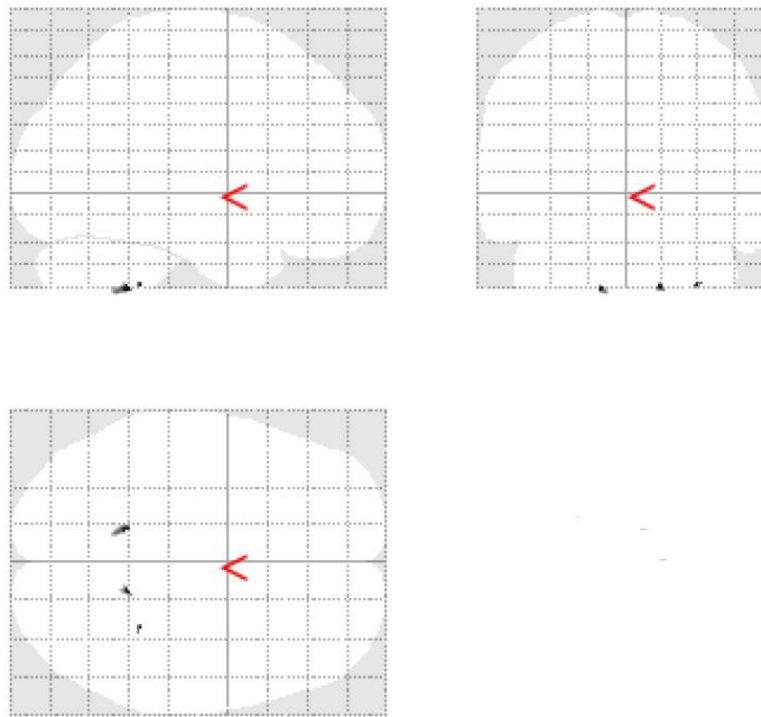


Abb. 6: Signifikante Volumenreduktion der weißen Substanz des Kleinhirns bei gesunden Kontrollen im Vergleich zu MSA-C in der Glassbrain-Darstellung, $p_{FWE} < 0,001$

3.2.3 SCA6

Bei Patienten mit SCA6 ist eine Atrophie des Kleinhirns im Vergleich zu den gesunden Kontrollen deutlich sichtbar, sowohl in der grauen als auch in der weißen Substanz. Hier begrenzt sich die Atrophie aber sowohl in der grauen Substanz (Abb. 7a & 7b) als auch in der weißen Substanz (Abb. 8) ausschließlich auf das Kleinhirn, wobei erneut die rechte Hemisphäre stärker betroffen ist, als die linke. Der Hirnstamm hingegen zeigt keine Unterschiede zwischen beiden Kohorten.

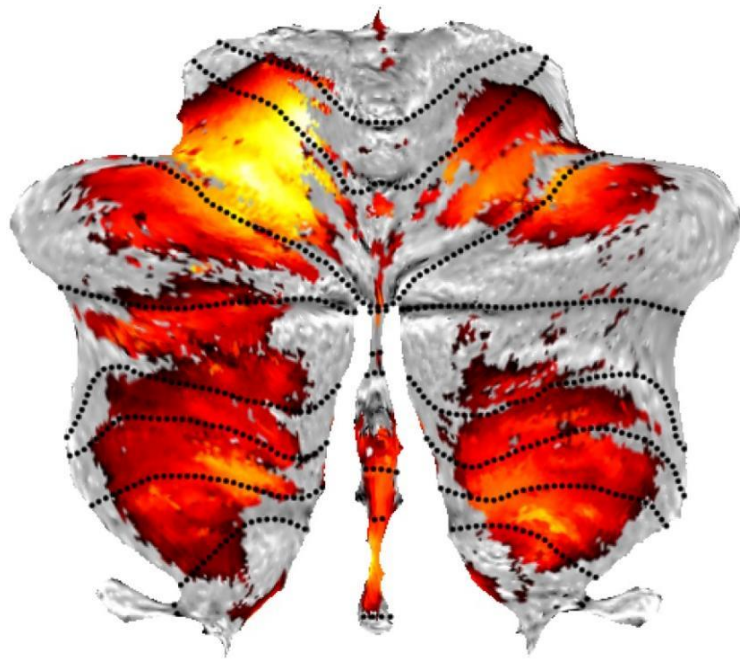


Abb. 7a: Signifikante Volumenreduktion der grauen Substanz des Kleinhirns bei SCA6 im Vergleich zu gesunden Kontrollen, $p_{FWE} < 0,001$

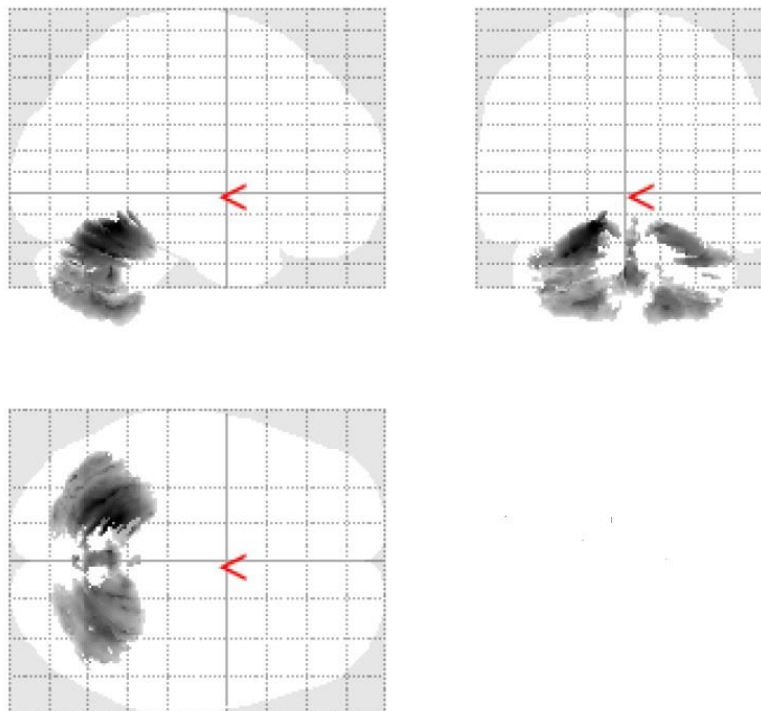


Abb. 7b: Signifikante Volumenreduktion der grauen Substanz des Kleinhirns bei SCA6 im Vergleich zu gesunden Kontrollen in der Glassbrain-Darstellung, $p_{FWE} < 0,001$

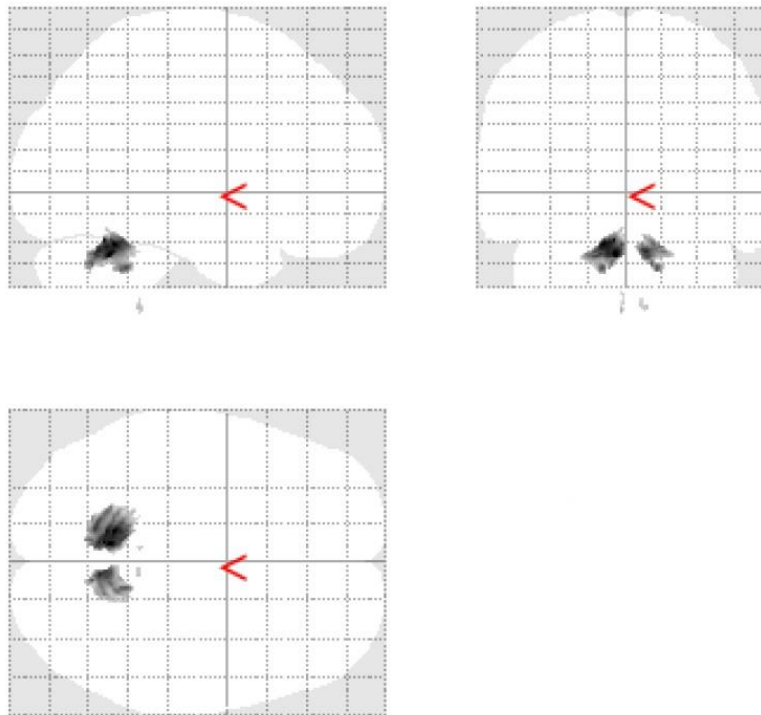


Abb. 8: Signifikante Volumenreduktion der weißen Substanz des Kleinhirns bei SCA6 im Vergleich zu gesunden Kontrollen in der Glassbrain-Darstellung, $p_{FWE} < 0,001$

3.2.4 Vergleiche zwischen den Patientenkohorten

Die graue Substanz zeigt keinerlei signifikante Unterschiede zwischen den drei Ataxie-Krankheiten RFC1, SCA6 und MSA-C.

Im Vergleich der weißen Substanz zwischen den drei untersuchten Ataxieerkrankungen zeigen sich allerdings Unterschiede.

MSA-C vs. RFC1: MSA-C Patienten haben einen stärkeren Volumenverlust im größten Teil des Hirnstamms, insbesondere an den Kleinhirnstielen, im Vergleich zu RFC1-Patienten (Abb. 9). Mehr weiße Substanz als diese fanden sich bei MSA-C-Patienten nur am Übergang des Pons zur Medulla oblongata in so geringem Ausmaß, dass dies am ehesten als Randartefakt zu werten ist (Abb. 10).

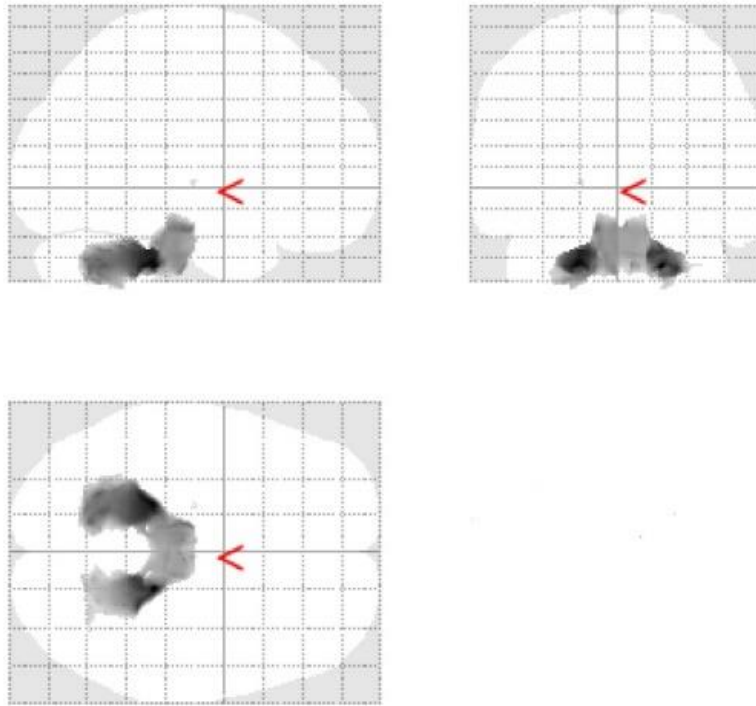


Abb. 9: Signifikante Volumenreduktion der weißen Substanz des Kleinhirns bei MSA-C im Vergleich zu RFC1 in der Glassbrain-Darstellung, $p_{FWE} < 0,001$

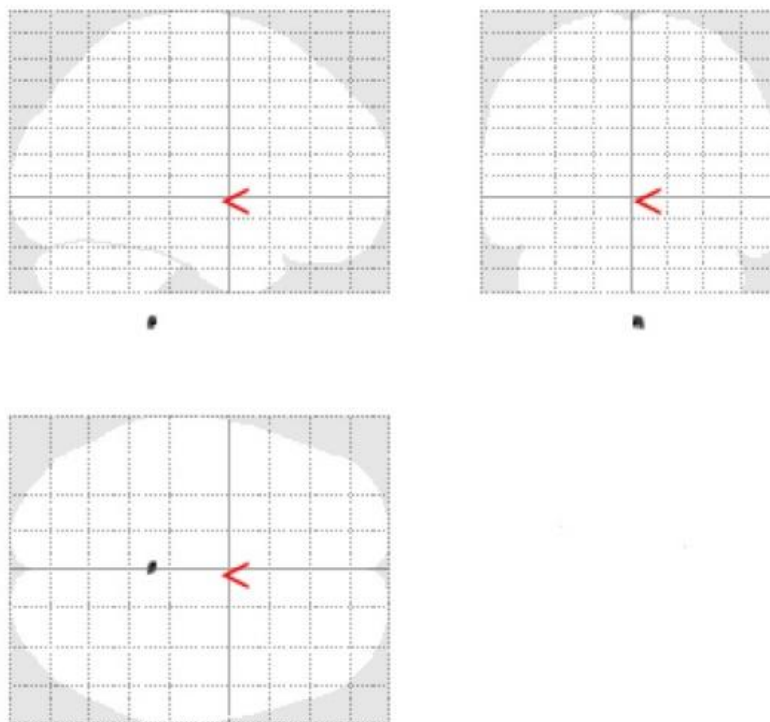


Abb. 10: Signifikante Volumenreduktion der weißen Substanz des Kleinhirns bei RFC1 im Vergleich zu MSA-C in der Glassbrain-Darstellung, $p_{FWE} < 0,001$

MSA-C vs. SCA6: Ähnlich offensichtlich wird die Hirnstammatrophie bei MSA-C im Vergleich zu der SCA6-Kohorte. Die pontine Atrophie ist hier noch deutlicher sichtbar als im vorherigen Vergleich, wohingegen die Atrophie der weißen Substanz im Zerebellum weniger stark ausgeprägt war (Abb. 11). Der Gegenvergleich zeigt an keiner Stelle signifikant weniger Volumen der SCA6-Gruppe.

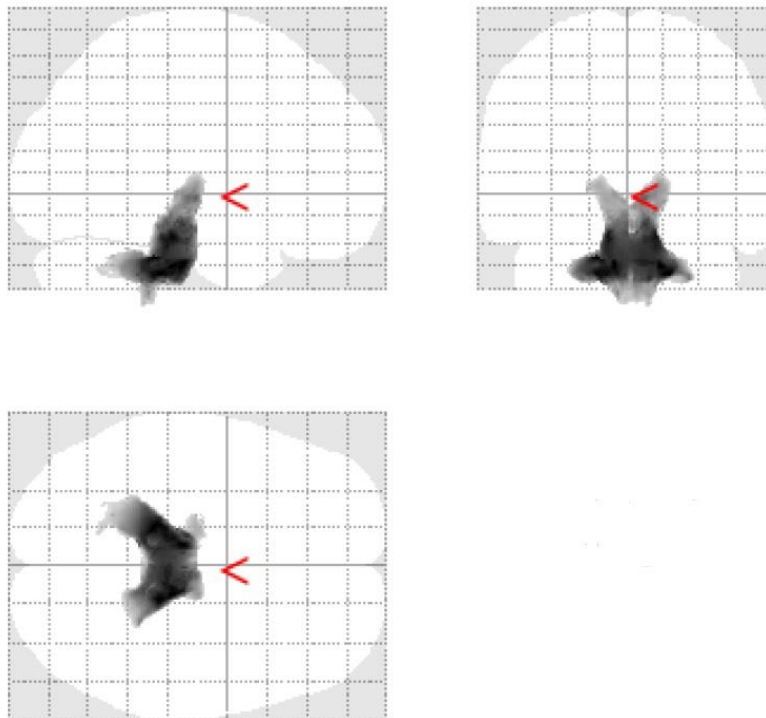


Abb. 11: Signifikante Volumenreduktion der weißen Substanz des Kleinhirns bei MSA-C im Vergleich zu SCA6 in der Glassbrain-Darstellung, $p_{FWE} < 0,001$

SCA6 vs. RFC1: Im Zuge der Gegenüberstellung der RFC1 und SCA6 Gruppe fällt lediglich – wie auch schon im Vergleich RFC1 zu den gesunden Kontrollen – wieder die Atrophie des Pons und der Medulla oblongata in der Gruppe der RFC1 Mutationsträger auf (Abb. 12).

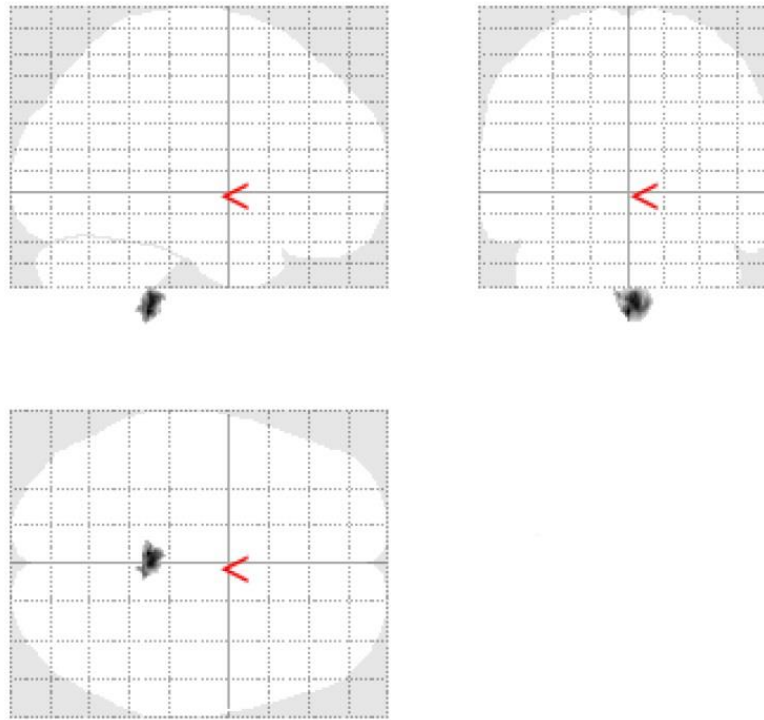


Abb. 12: Signifikante Volumenreduktion der weißen Substanz des Kleinhirns bei RFC1 im Vergleich zu SCA6 in der Glassbrain-Darstellung, $p_{FWE} < 0,001$

3.3 VBM Ganzhirn

Die Ergebnisse der VBM des gesamten Gehirns sind vergleichbar zu den Ergebnissen aus der auf das Kleinhirn fokussierten SUIT VBM.

3.3.1 RFC1

Es zeigt sich eine deutliche Atrophie der gesamten grauen Substanz des Kleinhirns in der RFC1-Gruppe im Vergleich mit den gesunden Kontrollen. Hinzu kommen noch weitere eher diffus verteilte Bereiche mit Atrophie der grauen Substanz im Großhirn, am stärksten im Bereich der Basalganglien und dem Temporallappen (Abb. 13). Die weiße Substanz zeigt auch hier Auffälligkeiten. Wieder zeigt sich einerseits die Atrophie des Pons und der Medulla oblongata der RFC1-Gruppe (Abb. 14). Andersrum ist währenddessen die weiße

Substanz sowohl im Kleinhirn als auch im Großhirn, insbesondere im Temporal- und Okzipitallappen, aber auch an weiteren diffus verteilten Regionen deutlich mehr Gewebe als in den gesunden Kontrollen zu sehen (Abb. 15).

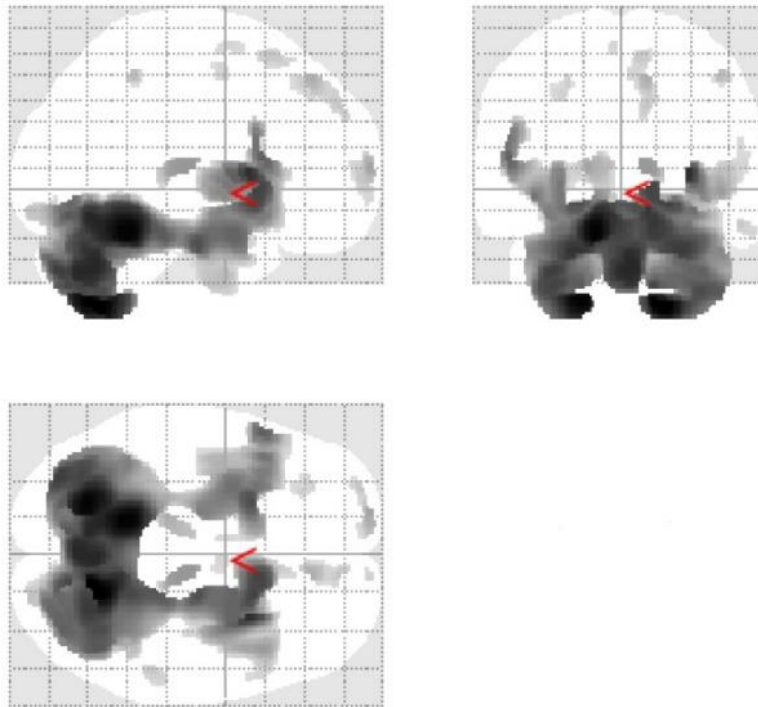


Abb. 13: Signifikante Volumenreduktion der grauen Substanz des gesamten Gehirns bei RFC1 im Vergleich zu gesunden Kontrollen in der Glassbrain-Darstellung, $p_{FWE} < 0,001$

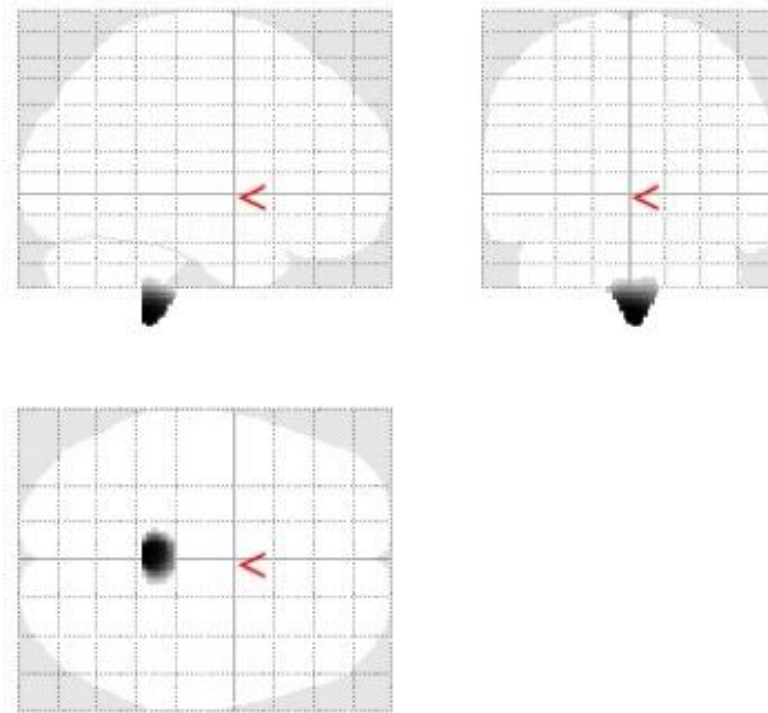


Abb. 14: Signifikante Volumenreduktion der weißen Substanz des gesamten Gehirns bei RFC1 im Vergleich zu gesunden Kontrollen in der Glassbrain-Darstellung, $p_{FWE} < 0,001$

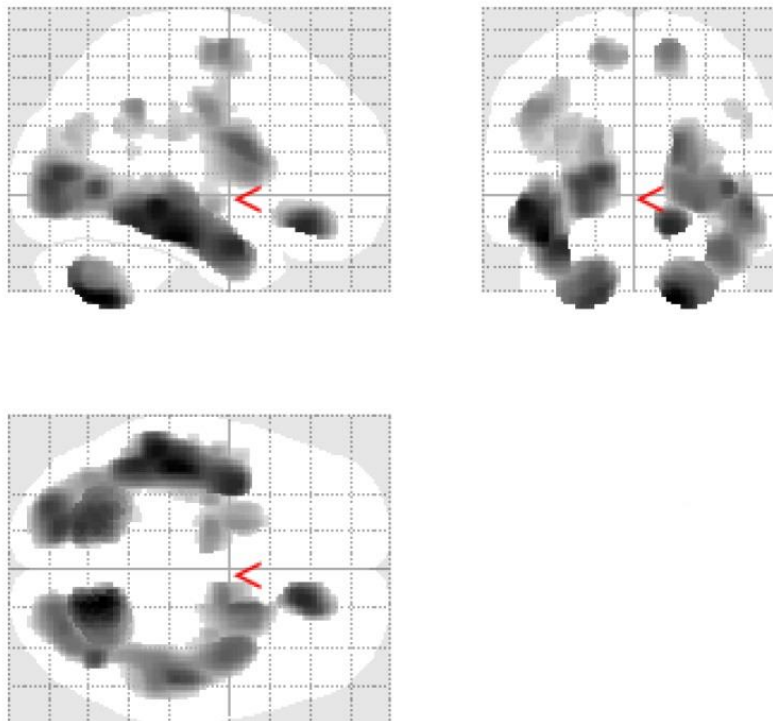


Abb. 15: Signifikante Volumenreduktion der weißen Substanz des gesamten Gehirns bei gesunden Kontrollen im Vergleich zu RFC1 in der Glassbrain-Darstellung, $p_{FWE} < 0,001$

3.3.2 MSA-C

Der Vergleich der gesunden Kontrollen mit den MSA-C Patienten zeigt neben den bereits oben beschriebenen Veränderungen in Kleinhirn und Hirnstamm (beides in der MSA-C Gruppe stark atroph, in GM und WM) nur zwei kleine, schwach signifikante Punkte im Frontallappen, die in der MSA-C-Gruppe kleiner als in den gesunden Kontrollen erscheinen (Abb. 16 & 17).

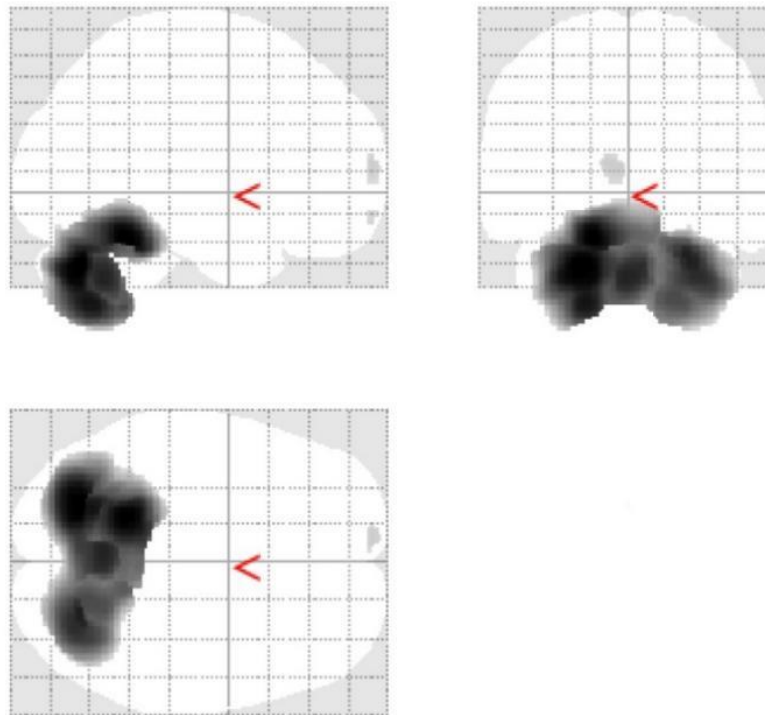


Abb. 16: Signifikante Volumenreduktion der grauen Substanz des gesamten Gehirns bei MSA-C im Vergleich zu gesunden Kontrollen in der Glassbrain-Darstellung, $p_{FWE} < 0,001$

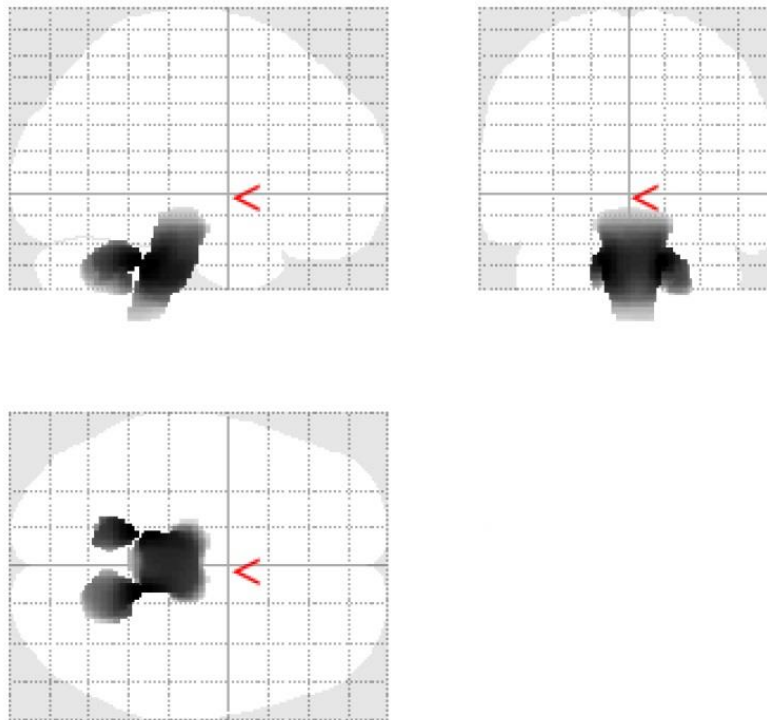


Abb. 17: Signifikante Volumenreduktion der weißen Substanz des gesamten Gehirns bei MSA-C im Vergleich zu gesunden Kontrollen in der Glassbrain-Darstellung, $p_{FWE} < 0,001$

3.3.3 SCA6

Die Atrophie in der Kohorte der SCA6 Patienten ist auch in der VBM-Untersuchung des gesamten Gehirns ausschließlich auf das Zerebellum beschränkt (Abb. 18 & 19). An verschiedenen lokal umschriebenen Bereichen im Großhirn, vor allem parietal gelegen, fand sich eine Volumenzunahme der weißen Substanz im Vergleich zu den gesunden Kontrollen (Abb. 20).

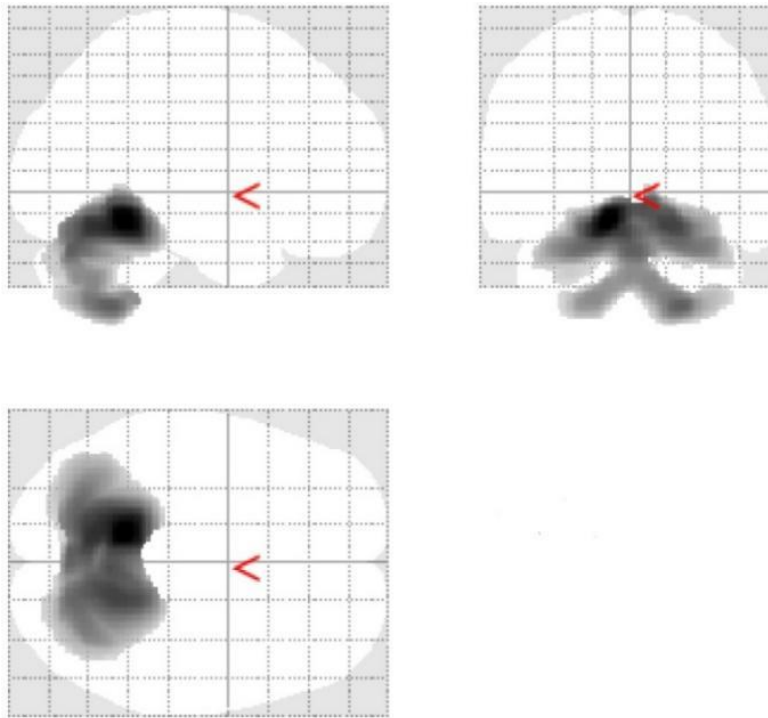


Abb. 18: Signifikante Volumenreduktion der grauen Substanz des gesamten Gehirns bei SCA6 im Vergleich zu gesunden Kontrollen in der Glassbrain-Darstellung, $p_{FWE} < 0,001$

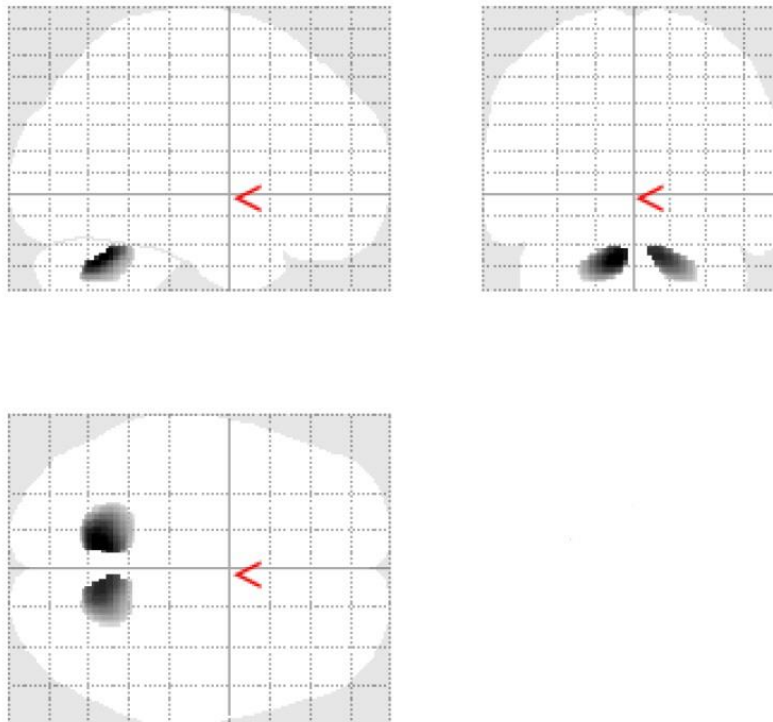


Abb. 19: Signifikante Volumenreduktion der weißen Substanz des gesamten Gehirns bei SCA6 im Vergleich zu gesunden Kontrollen in der Glassbrain-Darstellung, $p_{FWE} < 0,001$

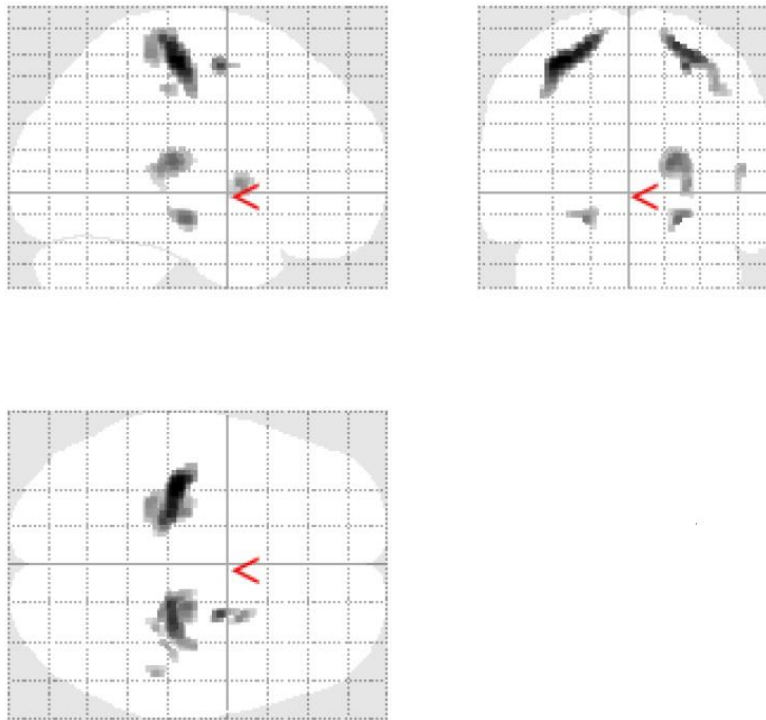


Abb. 20: Signifikante Volumenreduktion der weißen Substanz des gesamten Gehirns bei gesunden Kontrollen im Vergleich zu SCA6 in der Glassbrain-Darstellung, $p_{FWE} < 0,001$

3.3.4 Vergleiche zwischen den Patientenkohorten

Auch hier gibt es Unterschiede zwischen den Gehirnvolumina der drei Ataxie-Krankheiten, allerdings weitgehend unverändert zu den bereits beschriebenen Ergebnissen der SUIT VBM. Insbesondere zeigte die graue Substanz bis auf eine am ehesten als Randartefakt zu wertende Veränderung keine wesentlichen signifikanten Unterschiede zwischen den drei Ataxie-Krankheiten RFC1, SCA6 und MSA-C.

MSA-C vs. RFC1: Es zeigt sich bei MSA-C im Vergleich zur RFC1 ein deutlich reduziertes Volumen der weißen Substanz im Kleinhirn und Hirnstamm (Abb. 22). Eine kaudal gelegene Region in der linken Großhirnhemisphäre fällt mit einem deutlichen Volumenunterschied zu Ungunsten der RFC1 Patientengruppe im Vergleich zu MSA-C auf. Allerdings ist die Zuordnung zu einer anatomisch definierten Struktur nicht möglich, sodass dies aufgrund der Lage am ehesten als Randartefakt zu werten ist (Abb. 21).

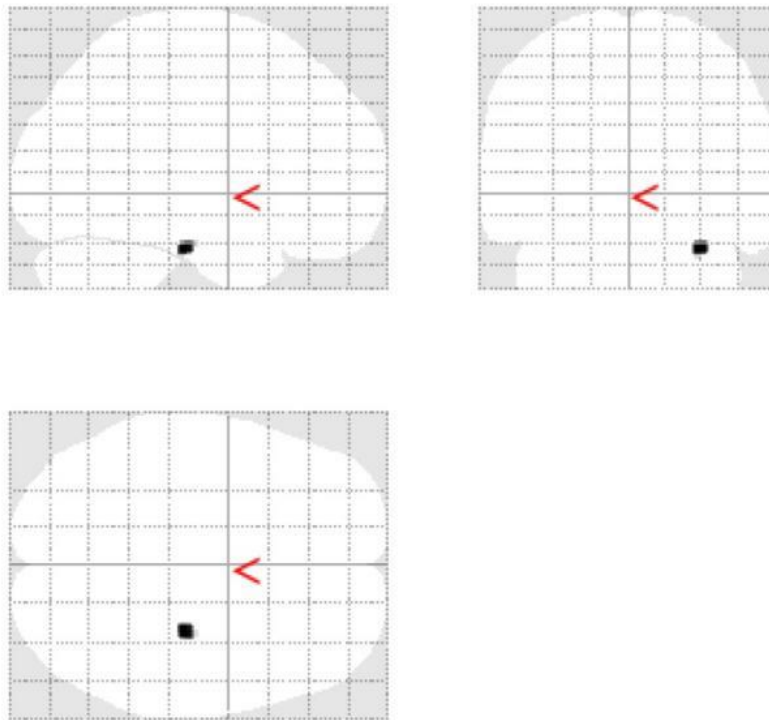


Abb. 21: Signifikante Volumenreduktion der grauen Substanz des gesamten Gehirns bei RFC1 im Vergleich zu MSA-C in der Glassbrain-Darstellung, $p_{FWE} < 0,001$

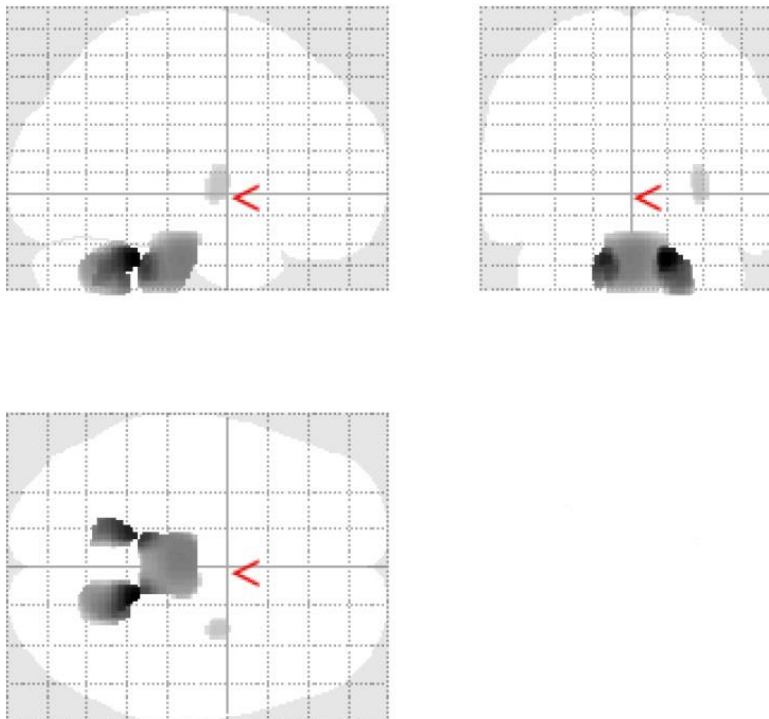


Abb. 22: Signifikante Volumenreduktion der weißen Substanz des gesamten Gehirns bei MSA-C im Vergleich zu RFC1 in der Glassbrain-Darstellung, $p_{FWE} < 0,001$

MSA-C vs. SCA6: Die MSA-C-Gruppe zeigt im Vergleich zu SCA6 eine Atrophie der WM des Hirnstamms (Abb. 33).

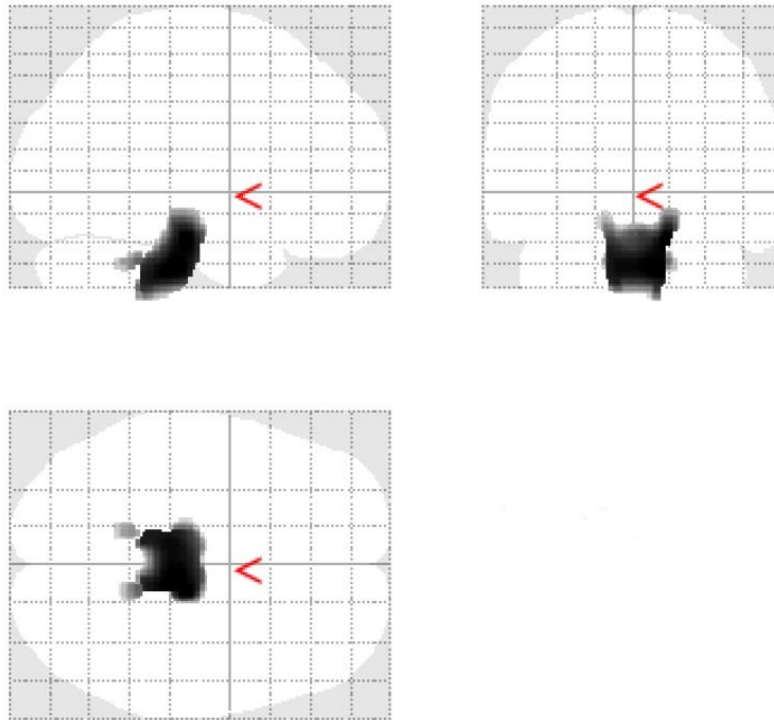


Abb. 23: Signifikante Volumenreduktion der weißen Substanz des gesamten Gehirns bei MSA-C im Vergleich zu SCA6 in der Glassbrain-Darstellung, $p_{FWE} < 0,001$

SCA6 vs. RFC1: Die Gegenüberstellung der SCA6- und RFC1-Kohorte zeigt in der Ganzhirn-VBM keine weiteren Unterschiede als die oben bereits dargestellte, verminderte weiße Substanz der SCA6 Patienten im Kleinhirn verglichen mit RFC1 (Abb. 24).

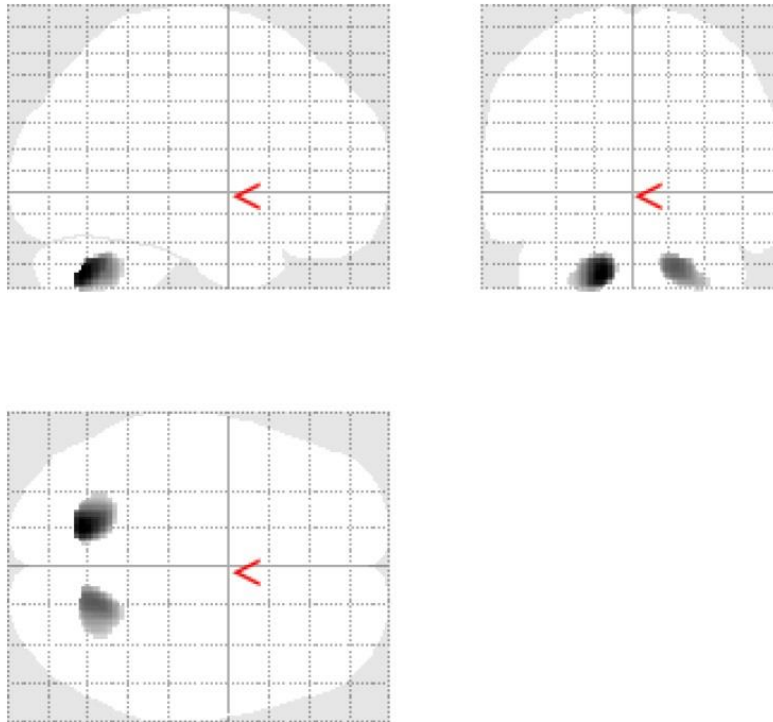


Abb. 24: Signifikante Volumenreduktion der weißen Substanz des gesamten Gehirns bei SCA6 im Vergleich zu RFC1 in der Glassbrain-Darstellung, $p_{FWE} < 0,001$

4. Diskussion

In der hier vorliegenden Arbeit werden drei wesentliche neurodegenerative Ataxie-Krankheiten des höheren Erwachsenenalters, die MSA-C, RFC1-assoziiertes CANVAS und die SCA6, im Hinblick auf den Umfang und die Verteilung der Volumenänderungen mittels VBM untersucht.

VBM ist eine sehr gut geeignete Methode, um volumetrische Veränderungen in hoher räumlicher Auflösung auf Gruppenebene zu vergleichen (Ashburner und Friston, 2000; Good et al., 2001; Wright et al., 1995). Sie ist vollständig automatisiert und somit einfach und zeiteffizient anzuwenden. Dies stellt eine deutliche Verbesserung zu der rein visuellen Bewertung dar. Hier werden, ebenso wie oftmals in manuellen volumetrischen Untersuchungen, nur vorher festgelegte Regionen untersucht, sodass dies im Vergleich zu der VBM einer deutlichen Voreingenommenheit unterliegt. Das führt dazu, dass unerwartete Befunde in nicht beachteten Lokalisationen leicht übersehen werden können (Busatto et al., 2008).

Allerdings gelten auch gewisse methodische Einschränkungen aufgrund der heterogenen Datenbasis. Beschrieben sind Einflüsse durch Ungenauigkeiten der Ausrichtung mehrerer MRT-Aufnahmen zueinander (Ashburner und Friston, 2001; Simon et al., 2005; Vangberg et al., 2005). Andererseits wird die tiefer liegende GM aufgrund ihrer Intensität häufig nur unzureichend genau von WM unterschieden. Im Besonderen führen Partialvolumina der einzelnen Voxel zu Ungenauigkeiten in der Segmentierung (Ashburner und Friston, 2000).

Eine wesentlich besser geeignete Methode zur Beurteilung der weißen Substanz stellen die Verwendung diffusionsgewichteter MR-Sequenzen (Faber et al., 2020) oder die Traktographie von handgezeichneten ROIs dar (Behrens et al., 2003; Conturo et al., 1999).

Zusätzlich wäre es auch möglich zum Vergleich zusätzlich noch eine reine Volumetrie durchzuführen, die jedoch die exakte Lokalisation der Atrophie nicht definieren kann. Dafür können so jedoch die individuellen Personen einzeln beurteilt werden (Silva et al., 2017).

Die VBM hingegen lässt den Gruppenvergleich zwischen den verschiedenen Erkrankungskohorten zu und ermöglicht keine Unterscheidung zwischen den einzelnen Indivi-

duen (Ashburner und Friston, 2000; Mehta et al., 2003; Whitwell, 2009). Sehr kleine Unterschiede fallen auch deshalb nicht auf, weil wir im Vorhinein festgelegt haben, dass diese erst angezeigt werden, wenn mindestens zehn Voxel an einem Stück signifikante Differenzen zwischen den Kohorten aufweisen.

Die Probandenauswahl war in Bezug auf die klinischen und demographischen Daten weitgehend homogen. Zwar unterscheiden sich die Gruppengrößen mit 55 Kontrollpersonen gegenüber 27 RFC1-, 20 SCA6- und 19 MSA-C-Patienten teilweise deutlich, allerdings erachten wir eine große Kontrollkohorte als sinnvoll, da im höheren Erwachsenenalter aufgrund der zunehmenden Wahrscheinlichkeit von Komorbiditäten dies eine stabilere Abbildung der erwartbaren Varianz im Gesunden erlaubt. Sowohl das durchschnittliche Alter von Anfang 60, als auch dessen Spannweite von etwa Mitte 40 bis Ende 70 lagen in einem sehr ähnlichen Bereich und auch das Geschlecht war relativ ausgeglichen, sodass die Patientengruppen auch klinisch gut verglichen werden konnten.

Die Patientenauswahl der RFC1- und SCA6-Gruppe durch eine genetische Testung erfüllt alle drei quantitative Gütekriterien: Sie ist valide, reliabel und objektiv. Die MSA-C lässt sich zwar nur klinisch diagnostizieren und nicht anhand von einer genetischen Ursache klassifizieren, allerdings passiert dies anhand von spezifischen Kriterien, die bereits in der Vergangenheit einheitliche Ergebnisse hervorgebracht hat und somit ebenfalls eine gute Grundlage für die Diagnosestellung darstellt (Gilman et al., 2008). Da es sich um eine retrospektive Auswertung handelt, werden die zum damaligen Zeitpunkt gültigen Kriterien von Gilman (Gilman et al., 2008) verwendet und nicht die in der Zwischenzeit revidierten neuen Diagnosekriterien für MSA-C (Wenning et al., 2022).

Eine wesentliche Limitation der untersuchten MRT-Aufnahmen stellt die Zusammenstellung aus retrospektiven Aufnahmen dar. Insbesondere sind die Quellen der MRT unbalanciert zwischen den einzelnen Krankheitsentitäten mit einem deutlich höheren Anteil an Inhomogenität und Scannervariabilität in der RFC1 Gruppe mit zahlreichen Aufnahmen von einem einzelnen MRT-Scanner. Unterschiede zwischen den Aufnahmen von verschiedenen Geräten und Geräteeinstellungen können zu signifikanten statistischen Unterschieden in der VBM führen (Ashburner und Friston, 2000; Good et al., 2001). Hinzu kommt, dass manche der RFC1-Bilder eine unterschiedliche Auflösung hatten, sodass sie

zunächst auf die 1 mm³-Voxel neu berechnet werden mussten. Dies führt zwangsläufig zu einem weiteren Qualitätsverlust.

Die ausgeprägte Atrophie bei MSA-C, insbesondere unter Einschluss der weißen Substanz des Hirnstamms entsprechen zahlreichen vergleichbaren Ergebnissen in der Literatur. Ebenso sind ausgeprägte Atrophien der grauen Substanz bei MSA-C und SCA6 vorbeschrieben im Rahmen von reinen Volumetriemessungen (Bürk et al., 2004; Lukas et al., 2011). Voxelbasierte Verfahren bestätigen diese Funde, wie oben bereits beschrieben, mit entsprechend höherer Auflösung (Bando et al., 2019; Brenneis et al., 2006; Faber et al., 2020; Lukas et al., 2006; Nanri et al., 2010; Schulz et al., 2010; Specht et al., 2003; Specht et al., 2005; Stefanescu et al., 2015; Tanaka et al. 2014). Ebenso existierten bereits visuelle Beurteilungen durch erfahrene Neuroradiologen zu den Erkrankungen, die besonders atrophe Strukturen identifizieren konnten, wie etwa das OPCA-Muster und eine ausgeprägte Atrophie von Hirnstamm und Kleinhirn bei der MSA-C sowie die vermehrte Betonung der zerebellären Atrophie in RFC1-Patienten (Bürk et al., 2005; Cortese et al., 2020; Klockgether et al., 1990; Meindl et al., 2020; Ormerod et al., 1994; Träschütz et al., 2021). Auch zeigen Auswertungen von automatisierten Segmentierungen eine Atrophieverteilung in RFC1-positiv Getesteten (Matos et al., 2021), deren Ergebnisse aufgrund der differenzierten Parzellierung gut mit den unseren verglichen werden können. Die Kohortengröße dieser Segmentierungsstudie liegt mit 22 Personen in einer ähnlichen Größenordnung wie die hier untersuchten 27 Probanden, als Kontrollen hingegen nutzten sie 22 alters- und geschlechtskorrelierende gesunde Menschen. Auch der Altersdurchschnitt von 62,8 Jahren und die Erkrankungsdauer von 10,9 Jahren ähnelten den unseren Daten mit 61,7 Jahren Altersdurchschnitt und 10,5, beziehungsweise 15,0 Jahren Erkrankungsdauer sehr. Dies verdeutlicht, dass sich die Ergebnisse beider Studien sehr gut miteinander vergleichen lassen. Allerdings wurden, im Vergleich zu unserer Arbeit, alle Probanden im Rahmen einer wissenschaftlichen Untersuchung nach einem standardisierten MRT-Protokoll untersucht. In beiden Studien ist die Atrophie der grauen Substanz sowohl im Kleinhirnwurm und den Kleinhirnhemisphären als auch im temporalen zerebralen Kortex und dem Bereich der Basalganglien nachweisbar. Die Volumenzunahme der weißen Substanz in der hier vorgelegten Arbeit wird hingegen weder zerebral, noch zerebellär bestätigt. Im Gegenteil, Matos und Kollegen fanden eine Abnahme der WM, wie sie auch schon

von begutachtenden Neuroradiologen festgestellt wurde (Cortese et al., 2020). Diese Diskrepanz lässt sich zum aktuellen Zeitpunkt nicht auflösen. Es liegt allerdings nahe, dass dies am ehesten durch den inhomogenen Datensatz bedingt sein mag. Weitergehende, zukünftige Untersuchungen an einheitlich erhobenen Kohorten und mit Methoden, die für die Analyse der Integrität der weißen Substanz besser geeignet sind, sind notwendig, um dies mit ausreichender Sicherheit zu beurteilen. Einheitlich finden sich auch in der Studie von Matos et al. Hinweise auf eine gewisse Lateralisation. Übereinstimmend ist die rechte Hälfte des Zerebellums insgesamt etwas stärker von der Atrophie betroffen (Matos et al., 2021). Auch die Hirnstammatrophie im Bereich der Pons und der Medulla oblongata kann sowohl durch visuelle Begutachtungen, als auch anhand von neuropathologischen Untersuchungen untermauert werden (Cortese et al., 2020; Montaut et al., 2021).

Die Kleinhirnatrophie der grauen Substanz im Vermis und in den Kleinhirnhemisphären der SCA6-Mutationsträger wird ebenfalls durch vorangehende VBM- und Volumetrie-Studien bestätigt (Bando et al., 2019; Lukas et al., 2006; Nanri et al., 2010; Schulz et al., 2010; Tanaka et al., 2014). Dabei wurden für die Glättung ein Gauß-Filter mit einer FWHM von 6 mm bis zu 10 mm verwendet. Die Reduktion der weißen Substanz im Kleinhirn hingegen ist nur teilweise in der Literatur wiederzufinden (Tanaka et al., 2014), wohingegen andere Quellen entweder keinen Unterschied (Lukas et al., 2006) oder Unterschiede nur im Hirnstamm fanden (Schulz et al., 2010), welche sich wiederum bei uns nicht als signifikant erwiesen. Allerdings scheinen neuropathologische Studien die Volumenminderung in der zerebellären weißen Substanz ebenfalls zu bestätigen (Tanaka et al., 2014). Mit der Untersuchung der MSA-C-Gruppe können wir die aus der Literatur bekannten starken Volumenminderungen des Hirnstamms, des Kleinhirnwurms und der Kleinhirnhemisphären in der grauen und weißen Substanz eindeutig bestätigen (Brenneis et al., 2006; Bürk et al., 2005; Faber et al., 2020; Nanri et al., 2010; Specht et al., 2003; Specht et al., 2005). Die vorangegangenen Studien konnten zudem mit einer einheitlichen MRT-Akquisition punkten, was das Ergebnis bekräftigt. Zudem nutzten sie alle eine Glättung von 8 mm FMWH. Auch in dieser Kohorte zeigt sich eine rechtsseitige Betonung der Schädigung, die in der Literatur wiederzufinden ist (Specht et al., 2003).

Für vereinzelte, lokal umschriebene kontraintuitive Volumenänderungen wie etwa die beidseitig parietal lokalisierten Konzentrationsverstärkungen der weißen Substanz in der

SCA6-Gruppe und die Volumenzunahme der WM in Klein- und Großhirn in der RFC1-Kohorte finden sich keine unterstützenden Studien in der Literatur. Wir gehen, insbesondere aufgrund der umschriebenen regionalen Ausdehnung, am ehesten von Randartefakten und methodisch bedingten Effekten, beispielsweise durch die verschiedenen verwendeten MR-Tomographen ohne reales, neuropathologisches Korrelat aus.

Durch den direkten Vergleich der drei Ataxie-Krankheiten können die jeweiligen Besonderheiten im Hinblick auf Ausprägung und Verteilungsmuster der Volumenverluste charakterisiert werden, welche im Wesentlichen aus Veränderungen der WM bestehen. Relevante GM-Unterschiede zwischen den von uns untersuchten Patientenkohorten finden sich hingegen keine. Bei der MSA-C ist insbesondere der Hirnstamm und die weiße Substanz des Kleinhirns von der Atrophie betroffen, bei der RFC1 der Pons und die Medulla oblongata ebenfalls, allerdings in geringerem Ausmaß, wohingegen die SCA6 sich durch ihre starke, aber auf das Kleinhirn begrenzte Atrophie auszeichnet. Im Vergleich zu den gesunden Kontrollen lassen sich in der RFC1-Gruppe eine vermale und in allen Patientengruppen eine rechtsseitige Betonung der GM- und WM-Atrophie ausmachen. Diese Beobachtungen finden sich dann im direkten Patientenkohortenvergleich nicht mehr wieder.

Im Hinblick auf die klinischen Daten fällt insbesondere die rasche Progredienz der MSA-C im Vergleich zu den beiden anderen untersuchten Ataxie-Krankheiten ins Auge. Die Erkrankungsdauer seit Symptombeginn beträgt bei MSA-C im Durchschnitt 4,6 Jahre. SCA6-Erkrankte hingegen litten bereits seit 8 Jahren, RFC1-Positive seit 11,2 beziehungsweise 15 Jahren, wenn chronischer Husten hinzugezählt wird, an Symptomen ihrer jeweiligen Erkrankung. Der SARA-Score mit im Mittel 18,12 bei MSA-C-Betroffenen ist trotz der kürzeren Krankheitsdauer höher als die Scores der SCA6-Kohorte (10,00), aber auch der RFC1-Erkrankten mit einem mittleren Score von 12,97. Dies bestätigt erneut den Fakt, dass die MSA-C eine deutlich schneller fortschreitende Ataxie-Krankheit ist, als die beiden anderen Ataxien (Fanciulli und Wenning, 2015; Gomez et al., 1997; Jodice et al., 1997; Saito et al., 1994; Träschütz et al., 2021) und bei RFC1-positivem CANVAS sogar noch von einem langsameren Verlauf als bei der SCA6 auszugehen ist. Im Kontext der vorhandenen Literatur ist auch das Alter unserer Probanden in einem realistischen, krankheitstypischen Rahmen (Gomez et al., 1997; Jodice et al., 1997; Saito et al., 1994;

Schrag et al., 2008; Träschütz et al., 2021). Während in unserer Untersuchung MSA-C-Patienten in einem durchschnittlichen Alter von 58,3 Jahren und SCA6-Patienten mit im Mittel 57,2 Jahren erkrankten, trat das CANVAS-Syndrom bei RFC1-positiv Getesteten mit durchschnittlich 50,7 Jahren zuerst auf, bei Einbeziehung des Symptoms chronischer Husten schon mit 46,7 Jahren. Trotz dieses im Vergleich eher frühen Beginns ist der Verlauf jedoch so langsam fortschreitend, dass das Erkrankungsalter wiederum zwischen allen Kohorten sehr ähnlich war.

RFC1 stellt neben den bereits in der Vergangenheit ausführlicher untersuchten Ataxien SCA6 und MSA-C eine wesentliche Differentialdiagnose der Ataxien des höheren Erwachsenenalters dar. Im Rahmen einer Abklärung sollte stets auch eine MRT-Untersuchung als apparative Zusatzdiagnostik erfolgen. Diese kann insbesondere bei einem Verdacht auf das CANVAS-Syndrom aber gegebenenfalls noch unvollständiger klinischer Präsentation für eine Differenzierung hilfreich sein. Dabei grenzen eine geringe Ponsatrophy, die stärkere zerebrale Beteiligung und die insbesondere vermal betonte Kleinhirnatrophie die RFC1 von der stark zerebellär betonten Atrophie der SCA6 und der ausgeprägten Hirnstammatrophie der MSA-C ab. Daneben sind qualitative Merkmale wie das hot-cross bun-sign oder Hyperintensitäten der Kleinhirnstiele wichtige, hinweisende Kriterien bei MSA-C (Önder et al., 2023; Wenning et al., 2022). Bildgebende Parameter fanden Eingang in die überarbeiteten Diagnosekriterien der MSA, was die Bedeutung von MRT-Bildgebung in der Differentialdiagnostik unterstreicht.

Prospektive Studien mit einem einheitlichen MRT-Protokoll in möglichst hoher Auflösung erlauben validere und präzisere Erhebungen und somit insgesamt qualitativ hochwertigere Ergebnisse zur genaueren Charakterisierung der bildmorphologischen Verteilungsmuster der Atrophie bei MSA-C, SCA6 und RFC1 als die vorliegende retrospektive Arbeit. Da sich die krankheitsspezifischen Unterschiede insbesondere in der weißen Substanz manifestierten, sollten zudem diffusionsgewichtete Verfahren berücksichtigt und ergänzt werden.

Die Auswertung der Volumina der einzelnen anatomischen Lobuli und Lobi des Kleinhirns würden zudem die Messung intraindividuelle Trajektorien ermöglichen. Dies könnte weiteren Aufschluss über den Zusammenhang einiger bildmorphologischer Auffälligkeiten mit

bestimmten Symptomkomplexen geben, was bei einem Gruppenvergleich wie dem hier vorgestellten nicht möglich ist.

5. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurden die Volumenveränderungen des Gehirns RFC1-positiver CANVAS-Patienten untersucht. Diese wurden anschließend mit gesunden Kontrollpersonen sowie SCA6- und MSA-C-Patienten verglichen. Alle drei untersuchten Krankheiten zählen zu den Ataxien des höheren Erwachsenenalters.

Insgesamt 121 MRTs von Probanden im Alter von 42 bis 79 Jahren wurden mittels VBM untersucht und anschließend ein Gruppenvergleich zwischen den Volumina der vier Kohorten vorgenommen.

Alle drei Ataxieformen zeigten eine ausgeprägte Atrophie der grauen Substanz des Kleinhirns. Die Atrophie bei RFC1-positivem CANVAS ist nicht auf das Kleinhirn beschränkt, sondern zeigt volumetrische Auffälligkeiten über das gesamte Gehirn hinweg. Während in der RFC1-Gruppe am Kleinhirn die stärkste Atrophie der grauen Substanz mit einer deutlichen vermalem und im Vergleich zu den anderen untersuchten Ataxien eher posterioren Betonung auffällt, weisen der Hirnstamm eine auf den Pons und die Medulla oblongata beschränkte Atrophie und das Großhirn multilokuläre atrophe Veränderungen auf. Die vorliegenden Ergebnisse zeigen, wie auch vorangehende Untersuchungen, dass die SCA6 eine Erkrankung mit auf das Kleinhirn beschränkter Neuropathologie ist, da morphologische Veränderungen fast ausschließlich dort, allerdings gleichermaßen in der grauen und weißen Substanz, zu finden waren.

MSA-C hingegen imponiert neben den Kleinhirnveränderungen mit einer äußerst ausgeprägten Hirnstammatrophie. Dabei fällt, wie auch schon in vorangegangenen Studien festgestellt werden konnte, auf, dass Patienten, die an einer MSA-C leiden, bereits nach einem wesentlich kürzeren Krankheitsverlauf stark symptomatisch sind und ihr Gehirn schon zu einem frühen Zeitpunkt eine sehr deutliche Atrophie aufweist.

Das auffälligste Merkmal bei RFC1 war die vermale Betonung der Veränderungen. Dies kann als bildgebender Hinweis gewertet werden und sollte bei klinischem Verdacht die Differentialdiagnose leiten, sodass eine genetische Untersuchung auch bei inkomplettem klinischen Phänotyp angestrebt werden sollte. Prospektive Studien mit standardisiertem Protokoll unter Einschluss von diffusionsgewichteten Sequenzen zur besseren Charakterisierung der weißen Substanz sollten sich anschließen.

6. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1a: Signifikante Volumenreduktion der grauen Substanz des Kleinhirns bei RFC1 im Vergleich zu gesunden Kontrollen, $p_{FWE} < 0,001$	36
Abbildung 1b: Signifikante Volumenreduktion der grauen Substanz des Kleinhirns bei RFC1 im Vergleich zu gesunden Kontrollen in der Glassbrain-Darstellung, $p_{FWE} < 0,001$	37
Abbildung 2: Signifikante Volumenreduktion der weißen Substanz des Kleinhirns bei RFC1 im Vergleich zu gesunden Kontrollen in der Glassbrain-Darstellung, $p_{FWE} < 0,001$	38
Abbildung 3: Signifikante Volumenreduktion der weißen Substanz des Kleinhirns bei gesunden Kontrollen im Vergleich zu RFC1 in der Glassbrain-Darstellung, $p_{FWE} < 0,001$	38
Abbildung 4a: Signifikante Volumenreduktion der grauen Substanz des Kleinhirns bei MSA-C im Vergleich zu gesunden Kontrollen, $p_{FWE} < 0,001$	39
Abbildung 4b: Signifikante Volumenreduktion der grauen Substanz des Kleinhirns bei MSA-C im Vergleich zu gesunden Kontrollen in der Glassbrain-Darstellung, $p_{FWE} < 0,001$	40
Abbildung 5: Signifikante Volumenreduktion der weißen Substanz des Kleinhirns bei MSA-C im Vergleich zu gesunden Kontrollen in der Glassbrain-Darstellung, $p_{FWE} < 0,001$	40
Abbildung 6: Signifikante Volumenreduktion der weißen Substanz des Kleinhirns bei gesunden Kontrollen im Vergleich zu MSA-C in der Glassbrain-Darstellung, $p_{FWE} < 0,001$	41

Abbildung 7a: Signifikante Volumenreduktion der grauen Substanz des Kleinhirns bei SCA6 im Vergleich zu gesunden Kontrollen, $p_{\text{FWE}} < 0,001$	42
Abbildung 7b: Signifikante Volumenreduktion der grauen Substanz des Kleinhirns bei SCA6 im Vergleich zu gesunden Kontrollen in der Glassbrain-Darstellung, $p_{\text{FWE}} < 0,001$	42
Abbildung 8: Signifikante Volumenreduktion der weißen Substanz des Kleinhirns bei SCA6 im Vergleich zu gesunden Kontrollen in der Glassbrain-Darstellung, $p_{\text{FWE}} < 0,001$	43
Abbildung 9: Signifikante Volumenreduktion der weißen Substanz des Kleinhirns bei MSA-C im Vergleich zu RFC1 in der Glassbrain-Darstellung, $p_{\text{FWE}} < 0,001$..	44
Abbildung 10: Signifikante Volumenreduktion der weißen Substanz des Kleinhirns bei RFC1 im Vergleich zu MSA-C in der Glassbrain-Darstellung, $p_{\text{FWE}} < 0,001$..	44
Abbildung 11: Signifikante Volumenreduktion der weißen Substanz des Kleinhirns bei MSA-C im Vergleich zu SCA6 in der Glassbrain-Darstellung, $p_{\text{FWE}} < 0,001$..	45
Abbildung 12: Signifikante Volumenreduktion der weißen Substanz des Kleinhirns bei RFC1 im Vergleich zu SCA6 in der Glassbrain-Darstellung, $p_{\text{FWE}} < 0,001$...	46
Abbildung 13: Signifikante Volumenreduktion der grauen Substanz des gesamten Gehirns bei RFC1 im Vergleich zu gesunden Kontrollen in der Glassbrain-Darstellung, $p_{\text{FWE}} < 0,001$	47
Abbildung 14: Signifikante Volumenreduktion der weißen Substanz des gesamten Gehirns bei RFC1 im Vergleich zu gesunden Kontrollen in der Glassbrain-Darstellung, $p_{\text{FWE}} < 0,001$	48

Abbildung 15: Signifikante Volumenreduktion der weißen Substanz des gesamten Gehirns bei gesunden Kontrollen im Vergleich zu RFC1 in der Glassbrain-Darstellung, $p_{FWE} < 0,001$	48
Abbildung 16: Signifikante Volumenreduktion der grauen Substanz des gesamten Gehirns bei MSA-C im Vergleich zu gesunden Kontrollen in der Glassbrain-Darstellung, $p_{FWE} < 0,001$	49
Abbildung 17: Signifikante Volumenreduktion der weißen Substanz des gesamten Gehirns bei MSA-C im Vergleich zu gesunden Kontrollen in der Glassbrain-Darstellung, $p_{FWE} < 0,001$	50
Abbildung 18: Signifikante Volumenreduktion der grauen Substanz des gesamten Gehirns bei SCA6 im Vergleich zu gesunden Kontrollen in der Glassbrain-Darstellung, $p_{FWE} < 0,001$	51
Abbildung 19: Signifikante Volumenreduktion der weißen Substanz des gesamten Gehirns bei SCA6 im Vergleich zu gesunden Kontrollen in der Glassbrain-Darstellung, $p_{FWE} < 0,001$	51
Abbildung 20: Signifikante Volumenreduktion der weißen Substanz des gesamten Gehirns bei gesunden Kontrollen im Vergleich zu SCA6 in der Glassbrain-Darstellung, $p_{FWE} < 0,001$	52
Abbildung 21: Signifikante Volumenreduktion der grauen Substanz des gesamten Gehirns bei RFC1 im Vergleich zu MSA-C in der Glassbrain-Darstellung, $p_{FWE} < 0,001$	53
Abbildung 22: Signifikante Volumenreduktion der weißen Substanz des gesamten Gehirns bei MSA-C im Vergleich zu RFC1 in der Glassbrain-Darstellung, $p_{FWE} < 0,001$	53

Abbildung 23: Signifikante Volumenreduktion der weißen Substanz des gesamten Gehirns bei MSA-C im Vergleich zu SCA6 in der Glassbrain-Darstellung, $p_{\text{FWE}} < 0,001$	54
Abbildung 24: Signifikante Volumenreduktion der weißen Substanz des gesamten Gehirns bei SCA6 im Vergleich zu RFC1 in der Glassbrain-Darstellung, $p_{\text{FWE}} < 0,001$	55

7. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Zusammenstellung aller in der Studie verwendeten MRT-Scanner-Parameter.....	21
Tabelle 2: Übersicht der klinischen Daten aller Probanden.....	25
Tabelle 3: Zusammenfassung klinischer Daten	35

8. Literaturverzeichnis

Akçimen F, Ross JP, Bourassa CV, Liao C, Rochefort D, Gama MTD, Dicaire M-J, Barsottini OG, Brais B., Pedroso JL, Dion PA, Rouleau GA. Investigation of the *RFC1* Repeat Expansion in a Canadian and a Brazilian Ataxia Cohort: Identification of Novel Conformations. *Front Genet* 2019; 10: 1219

Ashburner J, Friston KJ. Voxel-based morphometry—the methods. *NeuroImage* 2000; 11: 805-821.

Ashburner J, Friston K. Why voxel-based morphometry should be used. *NeuroImage* 2001; 14: 1238-1243

Ashizawa T, Öz G, Paulson HL. Spinocerebellar ataxias: prospects and challenges for therapy development. *Nat Rev Neurol* 2018; 14: 590-605

Ashizawa T, Xia G. Ataxia. *Continuum (Minneap Minn)* 2016; 22: 1208-1226.

Bando K, Honda T, Ishikawa K, Takahashi Y, Mizusawa H, Hanakawa T. Impaired Adaptive Motor Learning Is Correlated With Cerebellar Hemispheric Gray Matter Atrophy in Spinocerebellar Ataxia Patients: A Voxel-Based Morphometry Study. *Front Neurol* 2019; 10: 1183

Behrens TEJ, Johansen-Berg H, Woolrich MW, Smith SM, Wheeler-Kingshott CaM, Boulby PA, Barker GJ, Sillery EL, Sheehan K, Ciccarelli O, Thompson AJ, Brady JM, Matthews PM. Non-invasive mapping of connections between human thalamus and cortex using diffusion imaging. *Nat Neurosci* 2003; 6: 750-757

Bellini G, Del Prete E, Unti E, Frosini D, Siciliano G, Ceravolo R. Positive DAT-SCAN in SPG7: a case report mimicking possible MSA-C. *BMC Neurol* 2021; 21: 328

Brenneis C, Boesch SM, Egger KE, Seppi K, Scherfler C, Schocke M, Wenning GK, Poewe W. Cortical atrophy in the cerebellar variant of multiple system atrophy: A voxel-based morphometry study. *Mov Disord* 2006; 21: 159-165

Bronstein AM, Mossman S, Luxon LM. The neck-eye reflex in patients with reduced vestibular and optokinetic function. *Brain* 1991; 114: 1-11

Buckner RL, Head D, Parker J, Fotenos AF, Marcus D, Morris JC, Snyder AZ. A unified approach for morphometric and functional data analysis in young, old, and demented adults using automated atlas-based head size normalization: reliability and validation against manual measurement of total intracranial volume. *NeuroImage* 2004; 23: 724-738

Bürk K, Bühring U, Schulz JB, Zühlke C, Hellenbroich X, Dichgans J. Clinical and Magnetic Resonance Imaging Characteristics of Sporadic Cerebellar Ataxia. *Archives of Neurology* 2005; 62: 981-985

Bürk K, Globas C, Wahl T, Bühring U, Dietz K, Zühlke C, Luft A, Schulz JB, Voigt K, Dichgans J. MRI-based volumetric differentiation of sporadic cerebellar ataxia. *Brain* 2004; 127: 175-181

Burke D, Halmagyi GM. Normal tendon reflexes despite absent sensory nerve action potentials in CANVAS: a neurophysiological study. *J Neurol Sci* 2018; 387: 75–79

Busatto GF, Diniz BS, Zanetti MV. Voxel-based morphometry in Alzheimer's disease. *Expert Rev. Neurother.* 2008, 8: 1691-1702

Butteriss D, Chinnery P, Birchall D. Radiological characterization of spinocerebellar ataxia type 6. *BJR*, 2005; 932: 694-696

Cilia R, Marotta G, Benti R, Pezzoli G, Antonini A. Brain SPECT imaging in multiple system atrophy. *J Neural Transm (Vienna)* 2005; 112: 1635-1645.

Conturo TE, Lori NF, Cull TS, Akbudak E, Snyder AZ, Shimony JS, McKinstry RC, Burton H, Raichle ME. Tracking neuronal fiber pathways in the living human brain. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 1999; 96: 10422-10427

Cortese A, Simone R, Sullivan R, Vandrovcova J, Tariq H, Yau WY, Humphrey J, Jaunmuktane Z, Sivakumar P, Polke J, Ilyas M, Tribollet E, Tomaselli PJ, Devigili G, Callegari I, Versino M, Salpietro V, Efthymiou S, Kaski D, Wood NW, Andrade NS, Bulgo E, Rebelo A, Rossor AM, Bronstein A, Fratta P, Marques WJ, Züchner S, Reilly MM, Houlden H.

Biallelic expansion of an intronic repeat in RFC1 is a common cause of late-onset ataxia. *Nat Genet* 2019; 51: 649-658

Cortese A, Tozza S, Yan Yau W, Rossi S, Beecroft SJ, Jaunmuktane Z, Dyer Z, Ravenscroft G, Lamont PJ, Mossman S, Chancellor A, Maissonobe T, Pereon Y, Cauquil C, Colnaghi S, Mallucci G, Curro R, Tomaselli PJ, Thomas-Black G, Sullivan R, Efthymiou S, Rossor AM, Laura M, Pipis M, Horga A, Polke J, Kaski D, Horvath R, Chinnery PF, Marques W, Tassorelli C, Devigili G, Leonardis L, Wood NW, Bronstein A, Giunti P, Züchner S, Stojkovic T, Laing N, Roxburgh RH, Houlden H, Reilly MM. Cerebellar ataxia, neuropathy, vestibular areflexia syndrome due to RFC1 repeat expansion. *Brain* 2020; 143: 480-490

Diallo A, Jacobi H, Cook A, Labrum R, Dürr A, Brice A, Charles P, Marelli C, Matiotti C, Nanetti L, Panzeri M, Rakowicz M, Sobanska A, Sulek A, Schmitz-Hübsch T, Schöls L, Hengel H, Melegh B, Filla A, Antenora A, Infante J, Berciano J, van de Warrenburg BP, Timmann D, Boesch S, Pandolfo M, Schulz JB, Bauer P, Hiunti P, Kang JS, Klockgether T, Tezenas du Montcel S. Survival in patients with spinocerebellar ataxia types 1, 2, 3, and 6 (EUROSCA): a longitudinal cohort study. *Lancet Neurol* 2018; 17: 327-334

Diedrichsen J. A spatially unbiased atlas template of the human cerebellum. *NeuroImage* 2006; 33: 127-138

Diedrichsen J, Maderwald S, Küper M, Thürling M, Rabe K, Gizewski ER, Ladd ME, Timmann D. Imaging the deep cerebellar nuclei: a probabilistic atlas and normalization procedure. *NeuroImage* 2011; 54: 1786-1794

Diedrichsen J, Zotow E, Sugihara I. Surface-Based Display of Volume-Averaged Cerebellar Imaging Data. *PLoS ONE* 2015; 10: e0133402

Dürr A. Autosomal dominant cerebellar ataxias: polyglutamine expansions and beyond. *Lancet Neurol* 2010; 9: 885–894

Faber J, Giordano I, Jiang X, Kindler C, Spottke A, Acosta-Cabronero J, Nestor PJ, Machts J, Düzel E, Vielhaber S, Speck O, Dudesek A, Kamm C, Scheef L, Klockgether T.

Prominent White Matter Involvement in Multiple System Atrophy of Cerebellar Type. *Mov Disord* 2020; 35: 816-824

Fanciulli A, Wenning GK. Multiple-System Atrophy. *N Engl J Med* 2015; 372: 249-263

Gandini J, Manto M, Bremova-Ertl T, Feil K, Strupp M. The neurological update: therapies for cerebellar ataxias in 2020. *J Neurol* 2020; 267: 1211-1220

Geschwind DH, Perlman S, Figueroa KP, Karrim J, Baloh RW, Pulst SM. Spinocerebellar ataxia type 6: Frequency of the mutation and genotype-phenotype correlations. *Neurology* 1997; 49: 1247-1251

Gilman S, Little R, Johanns J, Heumann M, Kluin KJ, Junck L, Koeppe RA, An H. Evolution of sporadic olivopontocerebellar atrophy into multiple system atrophy. *Neurology* 2000; 55: 527-532

Gilman S, Low PA, Quinn N, Albanese A, Ben-Shlomo Y, Fowler CJ, Kaufmann H, Lang A, Lantos P, Litvan I, Mathias CJ, Robertson D, Schatz I, Wenning GK. Consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. *J Neurol Sci* 1999; 163: 94-98

Gilman S, Wenning GK, Low PA, Brooks DJ, Mathias CJ, Trojanowski JQ, Wood NW, Colosimo C, Dürr A, Fowler CJ, Kaufmann H, Klockgether T, Lees A, Poewe W, Quinn N, Revesz T, Robertson D, Sandroni P, Seppi K, Vidailhet M. Second consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. *Neurology* 2008; 71: 670-676

Gomez CM, Thompson RM, Gammack JT, Perlman SL, Dobyns WB, Truwit CL, Zee DS, Clark HB, Anderson JH. Spinocerebellar ataxia type 6: gaze-evoked and vertical nystagmus, Purkinje cell degeneration, and variable age of onset. *Ann Neurol* 1997; 42: 933-950

Good C, Johnsrude I, Ashburner J, Henson R, Friston K, Frackowiak R. A voxel-based morphometric study of ageing in 465 normal adult human brains. *NeuroImage* 2001; 14: 21-36.

Harding, A. E. Classification of the hereditary ataxias and paraplegias. *Lancet* 1983; 1: 1151-1155

Hersheson J, Haworth A, Houlden H. The inherited ataxias: genetic heterogeneity, mutation databases, and future directions in research and clinical diagnostics. *Hum Mutat* 2012; 33: 1324-1332

Horimoto Y, Aiba I, Yasuda T, Ohkawa Y, Katayama T, Yokokawa Y, Goto A, Ito Y. Longitudinal MRI study of multiple system atrophy—when do the findings appear, and what is the course? *J Neurol* 2002; 249: 847- 854

Infante J, Garcia A, Serrano-Cardenas KM, Gonzalez-Aguado R, Gazulla J, de Lucas EM, Berciano J. Cerebellar ataxia, neuropathy, vestibular areflexia syndrome (CANVAS) with chronic cough and preserved muscle stretch reflexes: evidence for selective sparing of afferent Ia fibres. *J Neurol* 2018; 265: 1454–1462

Ishikawa K, Fujigasaki H, Saegusa H, Ohwada K, Fujita T, Iwamoto H, Komatsuzaki Y, Toru S, Toriyama H, Watanabe M, Ohkoshi N, Shoji S, Kanazawa I, Tanabe T, Mizusawa H. Abundant expression and cytoplasmic aggregations of $\alpha 1A$ voltage-dependent calcium channel protein associated with neurodegeneration in spinocerebellar ataxia type 6. *Hum Mol Genet* 1999; 8: 1185-1193

Jacobi H, Hauser TK, Giunti P, Globas C, Bauer P, Schmitz-Hübsch T, Baliko L, Filla A, Mariotti C, Rakowicz M, Charles P, Ribai P, Szymanski S, Infante J, van de Warrenburg BP, Dürr A, Timmann D, Boesch S, Fancellu R, Rola R, Depondt C, Schöls L, Zdzienicka E, Kang JS, Ratzka S, Kremer B, Stephenson DA, Melegh B, Pandolfo M, Tezenas du Montcel S, Borkert J, Schulz JB, Klockgether T. Spinocerebellar ataxia types 1, 2, 3 and 6: the clinical spectrum of ataxia and morphometric brainstem and cerebellar findings. *Cerebellum* 2012; 11: 155-166

Jodice C, Mantuano E, Veneziano L, Trettel F, Sabbadini G, Calandriello L, Francia A, Spadaro M, Pierelli F, Salvi F, Ophoff RA, Frants RR, Frontali M. Episodic ataxia type 2 (EA2) and spinocerebellar ataxia type 6 (SCA6) due to CAG repeat expansion in the CACNA1A gene on chromosome 19p. *Hum Mol Genet* 1997; 6: 1973–1978

Kaasinen V, Kankare T, Joutsa J, Vahlberg T. Presynaptic Strial Dopaminergic Function in Atypical Parkinsonism: A Metaanalysis of Imaging Studies. *J Nucl Med* 2019; 60: 1757-1763

Kimura N, Kumamoto T, Masuda T, Nomura Y, Hanaoka T, Hazama Y, Okazaki T. Evaluation of regional cerebral blood flow in cerebellar variant of multiple system atrophy using FineSRT. *CLin Neurol Neurosurg* 2009; 111: 829-234

Klockgether et al., Ataxien des Erwachsenenalters, S1-Leitlinie, 2023, in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Online: www.dgn.org/leitlinien (abgerufen am 06.03.2024)

Klockgether T, Mariotti C, Paulson HL. Spinocerebellar ataxia. *Nat Rev Dis Primers* 2019; 5: 24

Klockgether T, Schroth G, Diener HC, Dichgans J. Idiopathic cerebellar ataxia with late onset: natural history and MRI morphology. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1990; 53: 297–305

Lee PH, An YS, Yong SW, Yoon SN. Cortical metabolic changes in the cerebellar variant of multiple system atrophy: a voxel-based FDG-PET study in 41 patients. *NeuroImage* 2008; 40: 796-801

Lee PH, Lee JE, Kim HS, Song SK, Lee HS, Nam HS, Cheong JW, Jeong Y, Park HJ, Kim DJ, Nam CM, Lee JD, Kim HO, Sohn YH. A randomized trial of mesenchymal stem cells in multiple system atrophy. *Annals of Neurology* 2012; 72: 32-40

Lukas C, Bellenberg B, Köster O, Greschner S, Hahn HK. A new sulcus-corrected approach for assessing cerebellar ataxia. *Psychiatry Research: Neuroimaging* 2011; 193: 123-130

Lukas C, Schöls L, Bellenberg B, Rüb U, Przuntek H, Schmid G, Köster O, Suchan B. Dissociation of grey and white matter reduction in spinocerebellar ataxia type 3 and 6: a voxel-based morphometry study. *Neurosci Lett* 2006; 408: 230-235

Matos PCAAP, Rezende TJR, Schmitt GS, Bonadia LC, Reis F, Martinez ARM, de Lima FD, Bueno MG, Tomaselli PJ, Cendes F, Pedroso JL, Barsottini OGP, Marques W, França MC. Brain Structural Signature of RFC1-Related Disorder. *Mov Disord* 2021; 36: 2634-2641

Matsumura R, Futamura N, Fujimoto Y, Yanagimoto S, Horikawa H, Suzumura A, Takanagi T. Spinocerebellar ataxia type 6. Molecular and clinical features of 35 Japanese patients including one homozygous for the CAG repeat expansion. *Neurology* 1997; 49: 1238–1243

Matsuyama Z, Kawakami H, Maruyama H, Izumi Y, Komure O, Uda F, Kameyama M, Nishio T, Kuroda Y, Nishimura M, Nakamura S. Molecular features of the CAG repeats of spinocerebellar ataxia 6 (SCA6). *Hum Mol Genet* 1997; 6: 1283–1287

Mehta S, Grabowski T, Trivedi Y, Damasio H. Evaluation of voxel-based morphometry for focal lesion detection in individuals. *NeuroImage* 2003; 20: 1438-1454

Meindl T, Cordts I, Scherzer A-L, Lingor P, Maegerlein C, Galassi Deforie V, Dominik N, Houlden H, Cortese A, Deschauer M. CANVAS: case report on a novel repeat expansion disorder with late-onset ataxia. *Nervenarzt* 2020; 91: 537-540

Migliaccio AA, Halmagyi GM, McGarvie LA, Cremer PD. Cerebellar ataxia with bilateral vestibulopathy: description of a syndrome and its characteristic clinical sign. *Brain* 2004; 127: 280–293

Montaut S, Diedhiou N, Fahrer P, Marelli C, Lhermitte B, Robelin L, Vincent MC, Corti L, Taieb G, Gebus O, Rudolf G, Tarabeux J, Dondaine N, Canuet M, Almeras M, Benkirane M, Larrieu L, Chanson J-B, Nadja-Pakleza A, Echaniz-Laguna A, Cauquil C, Lannes B, Chelly J, Anheim M, Puccio H, Tranchant C. Biallelic RFC1-expansion in a French multicentric sporadic ataxia cohort. *J Neurol* 2021; 268: 3337-3343

Moscovich M, Okun MS, Favilla C, Figueroa KP, Pulst SM, Perlman S, Wilmot G, Gomez C, Schmahmann J, Paulson H, Shakkottai V, Ying S, Zesiewicz T, Kuo SH, Mazzoni P, Bushara K, Xia G, Ashizawa T, Subramony SH. Clinical evaluation of eye movements in spinocerebellar ataxias: a prospective multicenter study. *J Neuroophthalmol* 2015; 35: 16–21.

Murata Y, Kawakami H, Yamaguchi S, Nishimura M, Kohriyama T, Ishizaki F, Matsuyama Z, Mimori Y, Nakamura S. Characteristic Magnetic Resonance Imaging Findings in Spinocerebellar Ataxia 6. *Archives of Neurology* 1998; 55: 1348-1352

Nagaoka U, Suzuki Y, Kawanami T, Kurita K, Shikama Y, Honda K, Abe K, Nakajima T, Kato T. Regional differences in genetic subgroup frequency in hereditary cerebellar ataxia, and a morphometrical study of brain MR images in SCA1, MJD and SCA6. *Journal of the Neurological Sciences* 1999; 164: 187-194

Naidoo AK, Wells CD, Rugbeer Y, Naidoo N. The “Hot Cross Bun Sign” in Spinocerebellar Ataxia Types 2 and 7-Case Reports and Review of Literature. *Mov Disord Clin Pract* 2022; 9: 1105-1113

Nanri K, Koizumi K, Mitoma H, Taguchi T, Takeguchi M, Ishiko T, Otsuka T, Nishioka H, Mizusawa H. Classification of cerebellar atrophy using voxel-based morphometry and SPECT with an easy Z-score imaging system. *Intern Med* 2010; 49: 535-541

Oender D, Faber J, Wilke C, Schaprian T, Lakghomi A, Mengel D, Schöls L, Traschütz A, Fleszar Z, Dufke C, Vielhaber S, Machts J, Giordano I, Grobe-Einsler M, Klopstock T, Stendel C, Boesch S, Nachbauer W, Timmann-Braun D, Thieme AG, Kamm C, Dudesek A, Tallaksen C, Wedding I, Filla A, Schmid M, Synofzik M, Klockgether T. Evolution of Clinical Outcome Measures and Biomarkers in Sporadic Adult-Onset Degenerative Ataxia. *Mov Disord* 2023; 38: 654-664

Ormerod IE, Harding AE, Miller DH, Jahnsen G, MacManus D, du Boulay EP, Kendall BE, Moseley IF, McDonald WI. Magnetic resonance imaging in degenerative ataxic disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; 57: 51-57

Ozawa T, Onodera O. Multiple system atrophy: clinicopathological characteristics in Japanese patients. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci* 2017; 93: 251-258

Ozawa T, Healy DG, Abou-Sleiman PM, Ahmadi KR, Quinn N, Lees AJ, Shaw K, Wüllner U, Berciano J, Moller J C, Kamm C, Burk K, Josephs KA, Barone P, Tolosa E, Goldstein DB, Wenning G, Geser F, Holton JL, Gasser T, Revesz T, Wood NW. The alpha-synuclein gene in multiple system atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77: 464–467

Paulson HL, Shakkottai V, Brent Clark H, Orr HT. Polyglutamine spinocerebellar ataxias – from genes to potential treatments. *Nat Rev Neurosci* 2017; 18: 613-626

Pellecchia MT, Barone P, Mollica C, Salvatore E, Ianniciello M, Longo K, Varrone A, Vicidomini C, Picillo M, De Michele G, Filla A, Salvatore M, Pappatà S. Diffusion weighted imaging in multiple system atrophy: A comparison between clinical subtypes. *Mov Disord* 2009; 24: 689-696

Pellerin D, Danzi MC, Wilke C, Renaud M, Fazal S, Dicaire MJ, Scriba CK, Ashton C, Yanick C, Beijer D, Rebelo A, Rocca C, Jaunmuktane Z, Sonnen JA, Larivière R, Genís D, Molina Porcel L, Choquet K, Sakalla R, Provost S, Robertson R, Allard-Chamard X, Tétreault M, Reiling SJ, Nagy S, Nishadham V, Purushottam M, Vengalil S, Bardhan M, Nalini A, Chen Z, Mathieu J, Massie R, Chalk CH, Lafontaine AL, Evoy F, Rioux MF, Ragoussis J, Boycott KM, Dubé MP, Duquette A, Houlden H, Ravenscroft G, Laing NG, Lamont PJ, Saporta MA, Schüle R, Schöls L, La Piana R, Synofzik M, Zuchner S, Brais B. Deep Intronic FGF14 GAA Repeat Expansion in Late-Onset Cerebellar Ataxia. *New Engl J Med* 2023; 388: 128-141

Rafehi H, Szmulewicz DJ, Bennett MF, Sobreira NLM, Pope K, Smith KR, Gillies G, Diakumis P, Dolzhenko E, Eberle MA, Barcina MG, Breen DP, Chancellor AM, Cremer PD, Delatycki MB, Fogel BL, Hackett A, Halmagyi GM, Kapetanovic S, Lang A, Mossmann S, Mu W, Patrikios P, Perlman SL, Rosemergy I, Storey E, Watson SRD, Wilson MA, Zee DS, Valle D, Amor DJ, Bahlo M, Lockhart PJ. Bioinformatics-Based Identification of Expanded Repeats: A Non-reference Intronic Pentamer Expansion in RFC1 Causes CANVAS. *Am J Hum Genet* 2019; 105: 151–165.

Saito Y, Matsuoka Y, Takahashi A, Ohno Y. Survival of Patients with Multiple System Atrophy. *Intern. Med.* 1994; 33: 321-325

Sasaki H, Kojima H, Yabe I, Tashiro K, Hamada T, Sawa H, Hiraga H, Nagashima K. Neuropathological and molecular studies of spinocerebellar ataxia type 6 (SCA6). *Acta Neuropathologica* 1998; 95: 199-205

Schmitz-Hübsch T, du Montcel S T, Baliko L, Berciano J, Boesch S, Depondt C, Giunti P, Globas C, Infante J, Kang JS, Kremer H, Mariotti C, Melegh B, Pandolfo M, Rakowicz M, Ribai P, Rola R, Schöls L, Szymanski S, Fancellu R. Scale for the assessment and rating of ataxia: Development of a new clinical scale. *Neurology* 2006; 66: 1717–1720

Schöls L, Bauer P, Schmidt T, Schulte T, Riess O. Autosomal dominant cerebellar ataxias: clinical features, genetics and pathogenesis. *Lancet Neurol* 2004; 3: 291-304.

Schrag A, Wenning GK, Quinn N, Ben-Shlomo Y. Survival in multiple system atrophy. *Mov Disord* 2008; 23: 294-296

Schulz JB, Borkert J, Wolf S, Schmitz-Hübsch T, Rakowicz M, Mariotti C, Schoels L, Timmann D, van de Warrenburg B, Dürr A, Pandolfo M, Kang J-S, Mandly AG, Nägele T, Grisoli M, Boguslawska R, Bauer P, Klockgether T, Hauser T-K. Visualization, quantification and correlation of brain atrophy with clinical symptoms in spinocerebellar ataxia types 1, 3 and 6. *NeuroImage* 2010; 49: 158-168

Silva G, Martins C, Moreira da Silva N, Vieira D, Costa D, Rego R, Fonseca J, Silva Cunha JP. Automated volumetry of hippocampus is useful to confirm unilateral mesial temporal sclerosis in patients with radiologically positive findings. *Neuroradiol J* 2017; 30: 318-323

Simon TJ, Ding L, Bish JP, McDonald-McGinn DM, Zackai EH, Gee J. Volumetric, connective, and morphologic changes in the brains of children with chromosome 22q11.2 deletion syndrome: an integrative study. *NeuroImage* 2005; 25: 169-180

Singer W, Dietz AB, Zeller AD, Gehrking TL, Schmelzer JD, Schmeichel AM, Gehrking JA, Suarez MD, Sletten DM, Pacheto KVM, Coon EA, Sandroni P, Benarroch EE, Fealey RD, Matsumoto JY, Bower JH, Hassan A, McKeon A, Windebank AJ, Mandrekar JN, Low PA. Intrathecal administration of autologous mesenchymal stem cells in multiple system atrophy. *Neurology* 2019; 93: e77-e87

Sommer M, Koch MA, Paulus W, Weiller C, Büchel C. Disconnection of speech-relevant brain areas in persistent developmental stuttering. *The Lancet* 2002; 360: 380-383

Soong BW, Lu YC, Choo KB, Lee HY. Frequency analysis of autosomal dominant cerebellar ataxias in Taiwanese patients and clinical and molecular characterization of spinocerebellar ataxia type 6. *Arch Neurol* 2001; 58: 1105-1109

Specht K, Minnerop M, Abele M, Reul J, Wüllner U, Klockgether T. In Vivo Voxel-Based Morphometry in Multiple System Atrophy of the Cerebellar Type. *Archives of Neurology* 2003; 60: 1431-1435

Specht K, Minnerop M, Müller-Hübenthal J, Klockgether T. Voxel-based analysis of multiple-system atrophy of cerebellar type: complementary results by combining voxel-based morphometry and voxel-based relaxometry. *NeuroImage* 2005; 25: 287-293

Stefanescu MR, Dohnalek M, Maderwald S, Thürling M, Minnerop M, Beck A, Schlamann M, Diedrichsen J, Ladd ME, Timmann D. Structural and functional MRI abnormalities of cerebellar cortex and nuclei in SCA3, SCA6 and Friedreich's ataxia. *Brain* 2015; 138: 1182-1197

Szmulewicz DJ, McLean CA, MacDougall HG, Roberts L, Storey E, Halmagyi GM. CANVAS an update: clinical presentation, investigation and management. *J Vestib Res* 2014; 24: 465–474

Szmulewicz DJ, Waterston JA, Halmagyi GM, Mossman S, Chancellor AM, McLean CA, Storey E. Sensory neuropathy as part of the cerebellar ataxia neuropathy vestibular areflexia syndrome. *Neurology* 2011; 76: 1903-1910

Szmulewicz DJ, Waterston JA, MacDougall HG, Mossman S, Chancellor AM, McLean CA, Merchant S, Patrikios P, Halmagyi GM, Storey E. Cerebellar ataxia, neuropathy, vestibular areflexia syndrome (CANVAS): a review of the clinical features and video-oculographic diagnosis. *Ann N Y Acad Sci* 2011; 1233: 139–147

Tanaka N, Nanri K, Taguchi T, Tanaka N, Fujita T, Mitoma H, Kawata A, Mizusawa H. The utility of voxel-based morphometry in the diagnosis of spinocerebellar degeneration. *Brain Nerve* 2014; 66: 699-704

Taoka T, Kin T, Nakagawa H, Hirano M, Sakamoto M, Wada T, Takayama K, Wuttikul C, Iwasaki S, Ueno S, Kichikawa K. Diffusivity and diffusion anisotropy of cerebellar peduncles in cases of spinocerebellar degenerative disease. *NeuroImage* 2007; 37: 387-393

Traschütz A, Cortese A, Reich S, Dominik N, Faber J, Jacobi H, Hartmann A, Rujescu D, Montaut S, Echaniz-Laguna A, Erer S, Schütz VC, Tarnutzer AA, Sturm M, Haack TB, Vaucamps-Diedhiou N, Puccio H, Schöls L, Klockgether T, van de Warrenburg BP, Paucar M, Timmann D, Hilgers RD, Gazulla J, Strupp M, Moris G, Filla A, Houlden H, Anheim M, Infante J, Basak AN, Synofzik M. Natural History, Phenotypic Spectrum, and Discriminative Features of Multisystemic RFC1 Disease. *Neurology* 2021; 96: e1369-e1382

Vangberg TR, Skranes J, Dale AM, Brubakk A-M, Haraldseth O. Changes in white matter diffusion anisotropy in adolescents born prematurely. *NeuroImage*; 32: 1538-1548

Warangi M, Yamada T, Matsuda H. Evaluation of brain perfusion SPECT using an easy Z-score imaging system (eZIS) as an adjunct to early-diagnosis of neurodegenerative diseases. *J Neurol Sci* 2007; 260: 57-64

Watanabe H, Saito Y, Terao S, Ando T, Kachi T, Mukai E, Aiba I, Abe Y, Tamakoshi A, Doyu M, Hirayama M, Soue G. Progression and prognosis in multiple system atrophy – an analysis of 230 Japanese patients. *Brain* 2002; 125: 1070-1083

Wenning GK, Stankovic I, Vignatelli L, Fanciulli A, Calandra-Bounaura G, Seppi K, Palma JA, Meissner WG, Krismer F, Berg D, Cortelli P, Freeman R, Halliday G, Höglinger G, Lang A, Ling H, Litvan I, Low P, Miki Y, Panicker J, Pellecchia MT, Quinn N, Sakakibara R, Stamelou M, Tolosa E, Tsuji S, Warner T, Poewe W, Kaufmann H. The movement Disorder Society Criteria for the Diagnosis of Multiple System Atrophy. *Mov Disord* 2022; 37: 1131-1148

Whitwell JL. Voxel-based morphometry: an automated technique for assessing structural changes in the brain. *J Neurosci* 2009; 29: 9661-9664

Wright IC, McGuire PK, Poline J-B, Traverso JM, Murray RM, Frith CD, Frackowiak RS, Friston KJ. A voxel-based method for the statistical analysis of gray and white matter density applied to schizophrenia. *NeuroImage* 1995; 2: 244-252

Wu TY, Taylor JM, Kilfoyle DH, Smith AD, McGuinness BJ, Simpson MP, et al. Autonomic dysfunction is a major feature of cerebellar ataxia, neuropathy, vestibular areflexia ‘CANVAS’ syndrome. *Brain* 2014; 137: 2649–2656

Yabe I, Sasaki H, Matsuura T, Takada A, Wakisaka A, Suzuki Y, Fukazawa T, Hamada T, Oda T, Ohnishi A, Tashiro K. SCA6 mutation analysis in a large cohort of the Japanese patients with late-onset pure cerebellar ataxia. *J Neurol Sc.* 1998; 156: 89–95

Yabe I, Sasaki H, Takeichi N, Takei A, Hamada T, Fukushima K, Tashiro K. Positional vertigo and macroscopic downbeat positioning nystagmus in spinocerebellar ataxia type 6 (SCA6). *J Neurol* 2003; 250: 440–443

Yacovino DA, Zanolini E, Hain TC. Is Cerebellar Ataxia, Neuropathy, and Vestibular Areflexia Syndrome (CANVAS) a Vestibular Ganglionopathy?. *J Int Adv Otol* 2019; 15: 304-308

Zhang G., Gibbs E., Kelman Z., O'Donnell M., Hurwitz J. Studies on the interactions between human replication factor C and human proliferating cell nuclear antigen. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1999; 96: 1869–1874

9. Danksagung

Nun möchte ich mich noch bei all denjenigen bedanken, die die Verwirklichung dieser Arbeit ermöglicht haben.

An erster Stelle ist hier Herr Prof. Dr. Thomas Klockgether zu nennen. Herzlichen Dank für die Überlassung dieses interessanten Themas und die professionelle Betreuung der Arbeit.

Mein ganz besonderer Dank gilt Frau PD Dr. med. Jennifer Faber, die mich über das ganze Projekt hinweg hervorragend betreut hat. Ihr gebührt einerseits Dank für ihre fachliche Expertise und ihre wertvollen Ratschläge, die maßgeblich zum Erfolg dieser Arbeit beigetragen haben. Andererseits danke ich ihr für ihre unglaublich wertschätzende und lebhafte Art, aufgrund derer ich große Freude hatte, mit ihr zusammenzuarbeiten.

Wertvoll war auch die unkomplizierte Zusammenarbeit am DZNE, sodass ich jederzeit beispielsweise die richtige Literatur und ähnliches zur Verfügung gestellt bekommen habe oder auch IT-Probleme zügig für mich beseitigt wurden: Absolut Grundlagen, die ich zu schätzen gelernt habe.

Nicht zuletzt möchte ich mich an dieser Stelle auch bei meiner Familie bedanken für den gesamten Lebensweg, der mich bis hierhin gebracht hat.