

Differenzielle Modellierung infratentorieller Atrophiemuster bei Rasmussen Enzephalitis mittels struktureller und diffusionsgewichteter MRT

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades (Dr. med.)

der Medizinischen Fakultät

der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität

Bonn

Johannes Tarek Reiter

aus Freiburg im Breisgau

2025

Angefertigt mit der Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: PD Dr. med. Theodor Rüber
2. Gutachterin: Prof. Dr. med. Alexandra Klotz

Tag der Mündlichen Prüfung: 19.09.2025

Aus der Klinik und Poliklinik für Epileptologie

In Dankbarkeit meinen Eltern gewidmet.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	6
1. Deutsche Zusammenfassung	7
1.1 Einleitung	7
1.1.1 Fragestellung	8
1.2 Material und Methoden	9
1.3 Ergebnisse	14
1.4 Diskussion	21
1.5 Zusammenfassung	27
1.6 Literaturverzeichnis der deutschen Zusammenfassung	28
2. Veröffentlichung	36
3. Erklärung zum Eigenanteil	37
4. Danksagung	38

Abkürzungsverzeichnis

AI	Asymmetrie Index
CCA	Gekreuzte zerebellare Atrophie (<i>Crossed Cerebellar Atrophy</i>)
DTI	Diffusions-Tensor-Bildgebung (<i>Diffusion Tensor Imaging</i>)
FA	Fraktionelle Anisotropie
FLAIR	<i>FLuid Attenuated Inversion Recovery</i>
FSL	<i>FMRIB Software Library</i>
ICA	Unabhängigkeitsanalyse (<i>Independent Component Analysis</i>)
RE	Rasmussen Enzephalitis
SUIT	<i>Spatially Unbiased Infratentorial atlas Template</i>
VBM	Voxel-basierte Morphometrie

1. Deutsche Zusammenfassung

1.1 Einleitung

Die Rasmussen Enzephalitis (RE) ist eine im Jahre 1958 von Theodor Rasmussen erstbeschriebene, seltene, immunvermittelte Entzündung des Gehirns bisher ungeklärter Ätiologie, welche charakteristischerweise auf eine Großhirnhemisphäre begrenzt ist und dort zu einer progressiven zerebralen Hemiatrophie führt (Bien et al., 2005; Rasmussen et al., 1958; Varadkar et al., 2014; Wiendl et al., 2021). Meist manifestiert sich die Erkrankung bereits im Kindesalter, tritt jedoch in einigen Fällen erst in der Adoleszenz oder im Erwachsenenalter auf (Bien et al., 2013; Dupont et al., 2017). Klinisch imponiert eine therapierefraktäre, polymorphe, fokale Epilepsie, häufig in Form einer Epilepsia partialis continua, welche in Kombination mit einem chronisch progressiven Hemisphärensyndrom und kognitiven Einbußen auftritt (Bien et al., 2005). Therapeutisch kommen insbesondere anfallssuppressive Medikamente, Immunsuppressiva und operative Verfahren, welche die Isolation der betroffenen Hemisphäre zum Ziel haben, zum Einsatz (Bien und Schramm, 2009). Die Diagnose kann anhand der klinischen Präsentation, der Elektroenzephalographie (EEG), der Histopathologie sowie der Magnetresonanztomographie (MRT) gestellt werden, wobei insbesondere Letzterer auch bei der Verlaufsbeurteilung eine entscheidende Rolle zukommt (Bien et al., 2005). Hyperintensitäten in T2-gewichteten oder "fluid attenuated inversion recovery" (FLAIR) Sequenzen scheinen dabei den aktiven Entzündungsprozess zu repräsentieren (Bien et al., 2002a; Yamazaki et al., 2011). Die konsekutive Hirnatrophie kann mittels struktureller MRT qualitativ und quantitativ nachgewiesen werden und betrifft sowohl den zerebralen Kortex als auch die subkortikale graue Substanz (Bauer et al., 2023; Bien et al., 2002b; Chiapparini et al., 2003; Wagner et al., 2012).

Obwohl die RE als eine Erkrankung des Großhirns betrachtet wird, zeigten sich in Bildgebungsstudien jedoch immer wieder auch atrophische Auffälligkeiten im Hirnstamm und Kleinhirn (Agarwal et al., 2021; Chiapparini et al., 2003; Cianfoni et al., 2010; Doniselli et al., 2022; Ichikawa et al., 2009; Mahale et al., 2015; McDonald et al., 2001; Michelucci et al., 2015; Moreira et al., 2018; Mourelatos et al., 2003; Peariso et al., 2013;

Pechlivanidou et al., 2024; Quesada et al., 2007; Sansevere et al., 2020; Takeoka et al., 2003; Tang et al., 2022; Vyas et al., 2021; Wagner et al., 2012; Wang et al., 2016; Zipper et al., 1998). Mittels funktioneller Bildgebung konnte zudem das gelegentliche Auftreten gekreuzter zerebellarer Diaschisis bei RE gezeigt werden (Fogarasi et al., 2003; Geller et al., 1998). Als morphologisches Korrelat dieses Phänomens wurde die gekreuzte zerebellare Atrophie (CCA) beschrieben, bei welcher es durch eine supratentorielle Läsion, vermutlich vermittelt über eine antegrade Degeneration des Traktus kortikopontozerebellaris, zu einem Substanzverlust der kontraläsionalen Kleinhirnhemisphäre kommt (Teixeira et al., 2002; Tien und Ashdown, 1992). Eine Atrophie des kontraläsionalen Hemizerebellums bei RE scheint daher durch das Konzept der CCA als sekundäre Veränderung erklärbar (Chiapparini et al., 2003). Erstaunlicherweise betrifft die bei RE berichtete infratentorielle Atrophie jedoch keineswegs nur die kontraläsionale, sondern teilweise auch die ipsiläsionale zerebellare Hemisphäre (Chiapparini et al., 2003; Moreira et al., 2018; Quesada et al., 2007; Sansevere et al., 2020; Takeoka et al., 2003). Dieser Befund wirft vor dem Hintergrund der streng unilateralen Primärerkrankung des Großhirnes ätiologische Fragen auf und könnte auf eine primär entzündliche Affektion des Kleinhirnes durch die RE hindeuten. Trotz der häufigen Beschreibung infratentorieller Auffälligkeiten wurde vor Publikation der vorliegenden Studie keine quantitative Untersuchung infratentorieller, insbesondere zerebellarer, Strukturen in einer größeren Kohorte von Menschen mit RE durchgeführt. Zudem herrschte Unklarheit über die ätiologische Interpretation der in ihrer Lateralität divergierenden infratentoriellen Befunde.

1.1.1 Fragestellung

Aus der dargestellten Datenlage ergaben sich für die vorliegende Studie folgende Fragen:

- I. In welchem Ausmaß und in welcher Lokalisation zeigt sich eine infratentorielle Atrophie, insbesondere im Kleinhirn?
 - Hierzu erfolgte die volumetrische Analyse struktureller MRT Datensätze einer vergleichsweise großen Kohorte von Menschen mit RE.

- II. Folgt die gemessene zerebellare Atrophie einer uniformen Verteilung oder treten unterschiedliche Atrophiemuster auf? Wenn ja, welche?
- Zu diesem Zwecke wurde auf Einzelfallebene ein Maß zerebellarer Asymmetrie berechnet und
 - die Gesamtatrophie über die Kohorte hinweg mittels einer Unabhängigkeitsanalyse (ICA) in einzelne Subkomponenten zerlegt.
- III. Welche Ursachen liegen potentiell unterschiedlichen Atrophiemustern zugrunde?
- Hierfür wurde eine Traktographie kortikopontozerebellarer Fasern sowie eine Untersuchung von Intensitäten in FLAIR Sequenzen durchgeführt.

Wir etablierten die Hypothese, dass bei Menschen mit RE unterschiedliche zerebellare Atrophiemuster vorliegen und eine kontraläsionale zerebellare Atrophie sekundär bedingt auftritt, wohingegen eine ipsiläsionale zerebellare Atrophie einer infratentoriellen Ausbreitung des charakteristisch unilateralen Entzündungsprozesses entspricht.

1.2 Material und Methoden

Siebenundfünfzig Menschen mit RE (37 weiblich, 33 linkshemisphärisch betroffen, mittleres Alter \pm Standardabweichung: $21,6 \pm 15,7$ Jahre), welche sich zwischen 2001 und 2019 an der Klinik und Poliklinik für Epileptologie des Universitätsklinikums Bonn in Behandlung befanden, wurden retrospektiv in die Studie eingeschlossen. Neben der Diagnose RE gemäß den Kriterien von Bien et al. (2005) musste jeweils mindestens ein präoperativer T1-gewichteter 3D MRT Datensatz vorliegen. Eine bilaterale Variante der RE wurde in keinem Fall klinisch diagnostiziert. Um möglichst ausgeprägte Pathologien messen zu können, wurde bei Vorliegen mehrerer Datensätze der jeweils späteste Bildgebungszeitpunkt untersucht. Zur besseren Differenzierung zwischen akuten und chronischen Befunden wurden die Datensätze von Menschen mit einem Erkrankungsbeginn von weniger als 4 ($n = 17$) bzw. 4 oder mehr Jahren ($n = 39$) zusätzlich separat analysiert (Bien et al., 2002b). In 13 Fällen konnten außerdem Datensätze aus der Diffusions-Tensor-Bildgebung (DTI) analysiert werden. Alle eingeschlossenen Menschen mit RE wiesen epileptische Anfälle auf, 55 erhielten daher anfallssuppressive Medikamente, 12 von ihnen Phenytoin. Immunsuppressive

Medikamente wurden von 47 Menschen mit RE eingenommen. Einen Status epilepticus hatten 7 Menschen mit RE zuvor mindestens einmal erlitten. Als Vergleichsgruppe dienten MRT Datensätze von 57 Kontrollpersonen (37 weiblich, mittleres Alter \pm Standardabweichung: $21,6 \pm 15,9$ Jahre), welche den Menschen mit RE in Alter und Geschlecht glichen. Diese wurden ebenfalls retrospektiv eingeschlossen, teils am Universitätsklinikum Bonn ($n = 28$), teils an der Charité Universitätsmedizin Berlin ($n = 18$) sowie teilweise über das "Human Connectome Project" ($n = 11$) (Van Essen et al., 2012). Für nähere Informationen zu demographischen Daten beider Gruppen sowie klinischen Daten der Menschen mit RE siehe Tabelle 1 und „eTable 1“ der Originalpublikation.

Die hier analysierten MRT Datensätze von Menschen mit RE wurden über mehrere Jahre hinweg an den Kliniken für Epileptologie, Radiologie und Neuroradiologie des Universitätsklinikums Bonn gesammelt und variierten daher hinsichtlich ihrer Aufnahmeparameter. Die Aufnahme erfolgte über ein MRT mit einer Feldstärke von 3 Tesla ($n = 46$) oder 1,5 Tesla ($n = 11$) und einer Kopfspule mit 32 oder 8 Kanälen. Die MRT Datensätze der Kontrollpersonen wurden alle mittels eines 3 Tesla MRT und einer Kopfspule mit 32 (Bonn und "Human Connectome Project") oder 64 Kanälen (Berlin) akquiriert. Alle strukturellen T1-gewichteten Volumina wiesen eine isotrope Voxelgröße $\leq 1,1$ mm auf. Bei 53 Menschen mit RE konnten zusätzlich 3D oder 2D FLAIR Datensätze untersucht werden, in den übrigen 4 Fällen ohne verfügbare FLAIR Datensätze wurde stattdessen auf T2-gewichtete Sequenzen zurückgegriffen. Die analysierten DTI Datensätze wurden entweder mit 60 ($n = 7$) oder 32 ($n = 6$) Richtungen der Diffusionsgradienten aufgenommen und wiesen einen b-Wert von 1000 s/mm^2 ($n = 12$) oder 800 s/mm^2 ($n = 1$) auf. Für nähere Informationen zu den MRT Aufnahmeparametern siehe eAppendix 1 der Originalpublikation.

In einem 1. Schritt wurde zum volumetrischen Vergleich infratentorieller Strukturen zwischen Menschen mit RE und Kontrollpersonen eine Voxel-basierte Morphometrie (VBM) durchgeführt. Dazu wurden die Gehirne von Menschen mit rechtsseitiger RE sowie von entsprechenden Kontrollpersonen mittels der "FMRIB Software Library" (FSL) Version 6.0 zunächst entlang der x-Achse gespiegelt (Smith et al., 2004). Anschließend erfolgte die weitere Vorverarbeitung aller strukturellen T1-gewichteten Volumina mittels der "spatially unbiased infratentorial atlas template" (SUIT) Toolbox innerhalb der

“statistical parametric mapping“ Software (Diedrichsen, 2006). Die Vorverarbeitung beinhaltete eine Reorientierung der Volumina im Raum, Isolation des Kleinhirnes und Hirnstammes, Segmentierung in weiße und graue Substanz sowie schließlich die Registrierung der Segmentierungen auf die SUI Atlas Schablone mittels eines diffeomorphen Bildregistrierungsalgorithmus (Ashburner, 2007). Die so generierten Karten der Jacobi-Determinanten repräsentieren mathematisch die lokalen Streckungen und Stauchungen der Volumina von grauer und weißer Substanz im Rahmen der nicht-linearen Bildregistrierung auf die SUI Schablone. Darauf basierend erfolgte anschließend der Gruppenvergleich mittels eines Voxel-weisen allgemeinen linearen Modells. Zur Korrektur für multiple Vergleiche wurden 5000 nicht-parametrische Permutationen im Rahmen der “threshold free cluster enhancement“ Methode durchgeführt (Winkler et al., 2014). Um zusätzlich für die Sequenzaufnahme an unterschiedlichen MRT Geräten sowie für die Einnahme von Kortisonpräparaten zum Zeitpunkt der MRT-Datenakquise zu korrigieren, erfolgte die Wiederholung dieses Verfahrens unter Adjustierung für die genannten Parameter. Darüber hinaus wurden zerebellare Volumina von Menschen mit RE und einer Erkrankungsdauer von weniger als 4 Jahren und 4 oder mehr Jahren gesondert mit Kontrollpersonen verglichen.

Darauf aufbauend erfolgte in einem 2. Schritt die Berechnung von Asymmetrie Indizes (AI) des Kleinhirnes, welche, analog zur “hemispheric ratio“ des Großhirnes, als relative Maßzahl für die Lateralität individueller zerebellarer Auffälligkeiten genutzt wurden (Bien et al., 2002b; Wagner et al., 2012). Zunächst wurden hierzu die Karten der Jacobi-Determinanten der grauen Substanz beider Kleinhirnhemisphären gemäß folgender Formel zueinander in Beziehung gesetzt, um morphometrische AI zu generieren:

$$\text{Morphometrischer AI} = \frac{2(\mu_{Jac}^{IL} - \mu_{Jac}^{CL})}{\mu_{Jac}^{IL} + \mu_{Jac}^{CL}},$$

wobei μ_{Jac}^{IL} und μ_{Jac}^{CL} die Mittelwerte ipsiläsionaler bzw. kontraläsionaler Karten der Jacobi-Determinanten der grauen Substanz des Kleinhirnes beschreiben. Entsprechend repräsentiert ein positiver morphometrischer AI ein geringeres Volumen der kontraläsionalen und ein negativer morphometrischer AI ein geringeres Volumen der ipsiläsionalen Kleinhirnhemisphäre jeweils in Relation zur Gegenseite. Die Varianz der

morphometrischen AI von Menschen mit RE wurde anschließend mit Hilfe eines Zweistichproben-F-Tests mit der von Kontrollpersonen verglichen. Außerdem wurden morphometrische AI von Menschen mit RE und Phenytoin Einnahme mit Hilfe eines Zweistichproben-T-Tests für unabhängige Stichproben mit solchen ohne Phenytoin Einnahme verglichen. Als nächstes wurden FLAIR/T2-gewichtete Sequenzen, welche analog zu T1-gewichteten Sequenzen vorverarbeitet wurden, genutzt, um basierend auf Segmentierungen der weißen Substanz FLAIR Intensität AI zu berechnen:

$$FLAIR\ Intensität\ AI = \frac{2(\mu_{Int}^{CL} - \mu_{Int}^{IL})}{\mu_{Int}^{IL} + \mu_{Int}^{CL}},$$

wobei μ_{Int}^{IL} und μ_{Int}^{CL} die Mittelwerte ipsiläsionaler bzw. kontraläsionaler FLAIR Intensitäten der weißen Substanz des Kleinhirnes beschreiben. Entsprechend repräsentiert ein positiver FLAIR Intensität AI höhere FLAIR Intensitäten auf der kontraläsionalen und ein negativer FLAIR Intensität AI höhere FLAIR Intensitäten auf der ipsiläsionalen Kleinhirnhemisphäre jeweils in Relation zur Gegenseite. Zur Evaluation einer möglichen Korrelation zwischen morphometrischen AI und FLAIR Intensität AI sowie dem Erkrankungsalter, wurde der Korrelationskoeffizient nach Pearson berechnet. Zur Testung auf einen Unterschied der AI-Korrelation zwischen Menschen mit RE und einem kleineren kontraläsionalen und solchen mit einem kleineren ipsiläsionalen Kleinhirnvolumen wurde ein 2-seitiger Fisher-Z-Test angewandt. Um einen potentiellen Effekt unterschiedlicher Aufnahmeparameter von verschiedenen T2-gewichteten Sequenzen auf die AI zu untersuchen, wurde schließlich eine einfaktorielle Varianzanalyse durchgeführt.

In einem 3. Schritt wurden DTI Datensätze verwendet, um kortikopontozerebellare Trakte zu rekonstruieren und intraindividuell miteinander zu vergleichen. Dies erfolgte mittels FSL und der MRtrix3 Software (Smith et al., 2004; Tournier et al., 2019). Um für räumliche Verzerrungen durch Suszeptibilitätsartefakte infolge von Inhomogenitäten des Magnetfeldes zu korrigieren, wurden zunächst synthetische Volumina mit einem b-Wert von 0 s/mm² erzeugt, auf deren Grundlage das FSL Instrument "topup" angewandt wurde (Andersson et al., 2003; Schilling et al., 2019). Für die Korrektur von Verzerrungen durch Wirbelströme und von Bewegungsartefakten wurde dann FSLs "eddy" genutzt

(Andersson und Sotiropoulos, 2016). Anschließend wurde Voxel-weise die fraktionelle Anisotropie (FA), welche häufig als quantitativer Biomarker für die Integrität der weißen Substanz herangezogen wird, mittels eines Diffusionstensor-Models berechnet. Zur Abschätzung von Faserorientierungsverteilungen innerhalb der Voxel wurde die Methode der eingeschränkten sphärischen Dekonvolution verwendet (Tournier et al., 2007). Darauf aufbauend wurde eine anatomisch-informierte Ganzhirntraktographie durchgeführt, welche anschließend zur Reduktion unplausibler Fasern gefiltert wurde (Smith et al., 2013; Smith et al., 2012). Die Rekonstruktion kortikopontozerebellarer Trakte erfolgte entlang handgezeichneter Masken durch den Pedunkulus zerebellaris medius sowie das kontralaterale Crus cerebri (Palesi et al., 2017). Zum Ausschluss von Fasern anderer Trakte wurden weitere Masken in den kontralateralen zerebralen Pedunkel, die Medulla oblongata sowie das Corpus callosum gesetzt. Zuletzt wurden FA Werte paariger kortikopontozerebellarer Trakte ausgelesen und mittels eines gepaarten Zweistichproben-T-Tests miteinander verglichen.

Zur finalen Differenzierung zwischen räumlich unterschiedlichen zerebellaren Atrophiemustern bei Menschen mit RE wurde in einem letzten Schritt eine ICA der Jacobi-Determinanten Karten der grauen Substanz gemäß dem Ansatz der ursprungsbasierten Morphometrie durchgeführt (Xu et al., 2009). Dazu wurden die individuellen Karten von allen Menschen mit RE und Kontrollpersonen innerhalb der "Group ICA of functional MRI toolbox" zunächst in voneinander maximal unabhängige Komponenten zerlegt, welche zusammen die Gesamtheit struktureller Unterschiede erklären (Calhoun et al., 2001). Normalisierte Ladungskoeffizienten beschreiben dabei den Beitrag jeder einzelnen Komponente an den jeweiligen Jacobi-Determinanten Karten. Die Anzahl der geschätzten Komponenten wurde nach der ICASSO-Stabilisierung auf 30 festgelegt. Artificielle Komponenten, wie zum Beispiel Randartefakte, wurden visuell exkludiert sowie die Ladungskoeffizienten zwischen den Gruppen mit einem ungepaarten Zweistichproben-T-Test verglichen und mittels der "false discovery rate" für multiple Vergleiche korrigiert.

Die Untersuchungen dieser Arbeit wurden auf Grundlage der revidierten Deklaration von Helsinki des Weltärztebundes (1983) und der entsprechenden gesetzlichen Bestimmungen durchgeführt. Das entsprechende Ethikvotum der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät des Universitätsklinikums Bonn liegt vor (Ethikvotum Nr. 087/19).

1.3 Ergebnisse

Menschen mit RE wiesen in der VBM auf beiden Kleinhirnhemisphären im Vergleich zu Kontrollpersonen ein geringeres Volumen der grauen Substanz auf (korrigiertes $p < 0,01$; Abb. 1A). Dieser Unterschied zeigte sich stärker auf der kontraläsionalen Hemisphäre, insbesondere den Lobuli VII, VIII und IX des Lobus posterior, war jedoch ebenfalls stark signifikant auf der ipsiläsionalen Hemisphäre, vorherrschend den lateralen Anteilen des Lobulus VI und Crus I des Lobulus VIIa sowie den medialen Anteilen der Lobuli VIIb, VIII und IX. Die Adjustierung der Analyse für unterschiedliche MRT Geräte und den Einsatz von Kortison erbrachte vergleichbare Cluster (siehe "eFigure 1" der Originalpublikation). Die dichotomisierte Betrachtung von Menschen mit unterschiedlich langer Krankheitsdauer offenbarte im Vergleich zu Kontrollpersonen ebenfalls in beiden Fällen bilateral reduzierte zerebellare Volumina der grauen Substanz. Bei Menschen in einem akuterem Krankheitsstadium zeigten sich die Auffälligkeiten jedoch auf die Lobi anteriores begrenzt, während sie im chronischeren Stadium fast ausschließlich die Lobi posteriores betrafen (Abb. 1B). Die Volumetrie der weißen Substanz des Hirnstammes und Kleinhirnes erbrachte im Vergleich zu Kontrollpersonen ebenfalls signifikant geringere Volumina bei Menschen mit RE (korrigiertes $p < 0,01$). Signifikante Cluster fanden sich hierbei insbesondere im ipsiläsionalen Crus mesenzephalii und bilateral in den zerebellaren Pedunkeln (Abb. 1C).

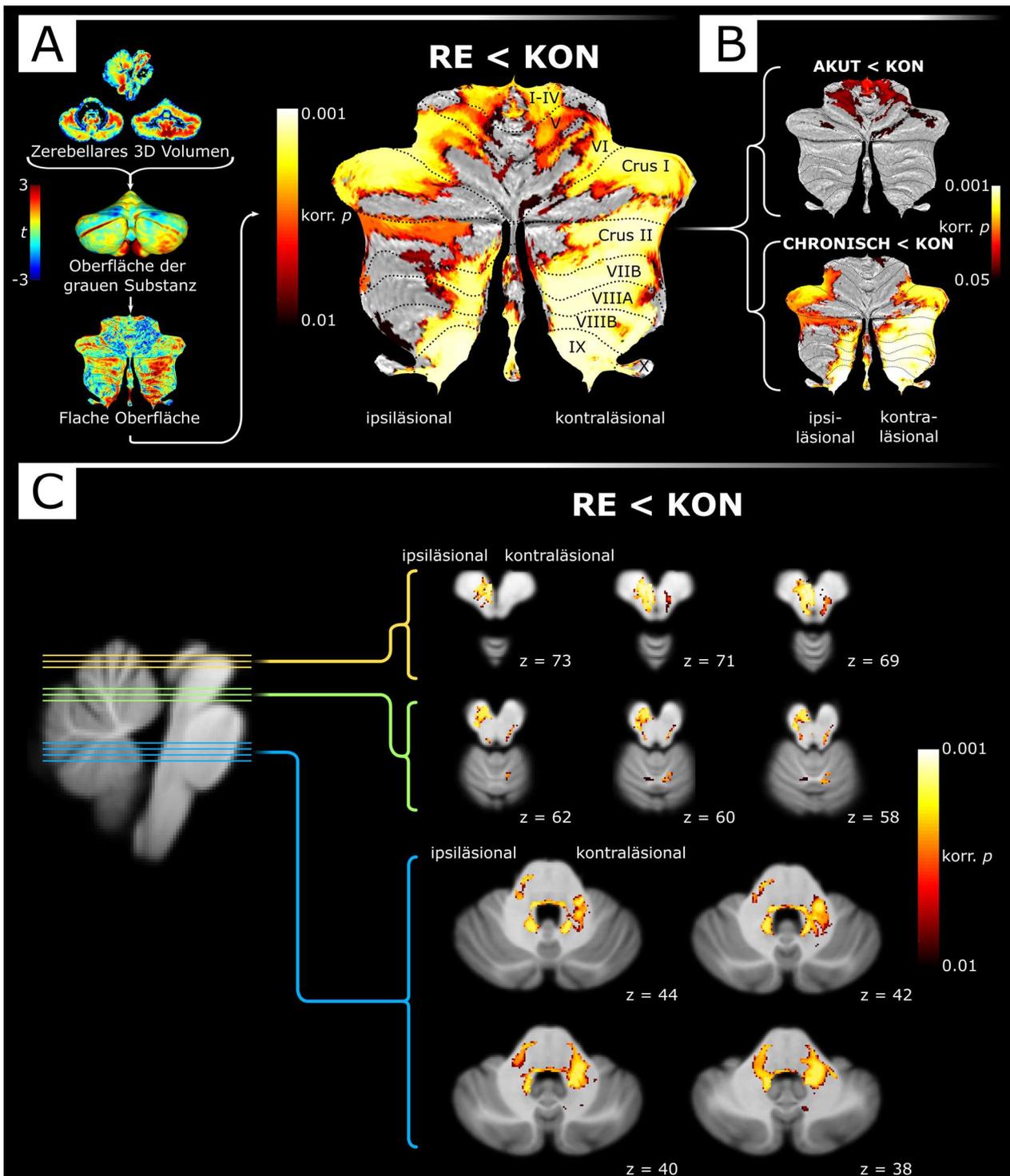


Abb. 1: Ergebnisse der Voxel-basierten Morphometrie

(A) Die Ergebnisse der VBM in 3D wurden zur Veranschaulichung auf eine abgeflachte Oberfläche des Zerebellums projiziert und zeigen bilateral großflächige Areale eines verminderten Volumens grauer Substanz bei Menschen mit RE im Vergleich zu Kontrollpersonen. Die linke Farbskala stellt t-Werte dar, die rechte FWE-korrigierte p-Werte (B) Bilateral reduzierte zerebellare graue Substanz bei Menschen mit RE in einem

akuteren und einem chronischeren Krankheitsstadium, verglichen mit Kontrollpersonen (FWE-korrigierte p-Werte). (C) Geminderte weiße Substanz im Kleinhirn und Hirnstamm bei Menschen mit RE verglichen mit Kontrollpersonen (FWE-korrigierte p-Werte). Z definiert die z-Koordinate im "Montreal Neurological Institute" Raum. KON = Kontrollpersonen; FWE = "family-wise error"; RE = Rasmussen Enzephalitis.

Modifiziert nach Reiter et al. (2021).

Die Varianzanalyse der morphometrischen AI offenbarte innerhalb der Gruppe von Menschen mit RE eine größere Streuung verglichen mit der Kontrollgruppe ($F = 11,093$, $p < 0,001$; Abb. 2A). Insgesamt wiesen 30 Menschen mit RE einen positiven morphometrischen AI auf, welcher einem geringeren kontraläsionalen Kleinhirnvolumen der grauen Substanz entspricht. Demgegenüber zeigten 27 Menschen mit RE einen negativen morphometrischen AI, welcher ein geringeres ipsiläsionales Kleinhirnvolumen der grauen Substanz anzeigt. Der Betrag morphometrischer AI wiederum korrelierte bei negativen AI mit dem Erkrankungsalter in dem Sinne, dass ein geringeres relatives Volumen des ipsiläsionalen Kleinhirnes mit einem höheren Erkrankungsalter zusammenhing ($r = 0,61$, $p < 0,001$). Positive morphometrische AI zeigten dagegen keine Korrelation mit dem Erkrankungsalter ($r = -0,02$, $p = 0,910$). Ebenso unterschieden sich morphometrische AI von Menschen mit RE und Phenytoin Einnahme nicht von denen von Menschen mit RE ohne Phenytoin ($p = 0,92$). Die Korrelationen von morphometrischen AI mit FLAIR Intensität AI jedoch unterschieden sich zwischen Menschen mit einem positiven und solchen mit einem negativen morphometrischen AI ($z = 2,70$, $p < 0,01$; Abb. 2B). Menschen mit RE und einem kleineren Volumen der grauen Substanz auf der kontraläsionalen Kleinhirnhemisphäre zeigten nur eine schwache Korrelation zwischen morphometrischen und FLAIR Intensität AI ($r = 0,49$, $p < 0,001$). Im Kontrast dazu fand sich bei einem kleineren Kleinhirnvolumen der ipsiläsionalen grauen Substanz eine starke Korrelation zwischen morphometrischen und FLAIR Intensität AI ($r = 0,86$, $p < 0,001$). Es zeigte sich kein Effekt der MRT-Sequenzen auf FLAIR Intensität AI ($F = 0,29$, $p = 0,75$).

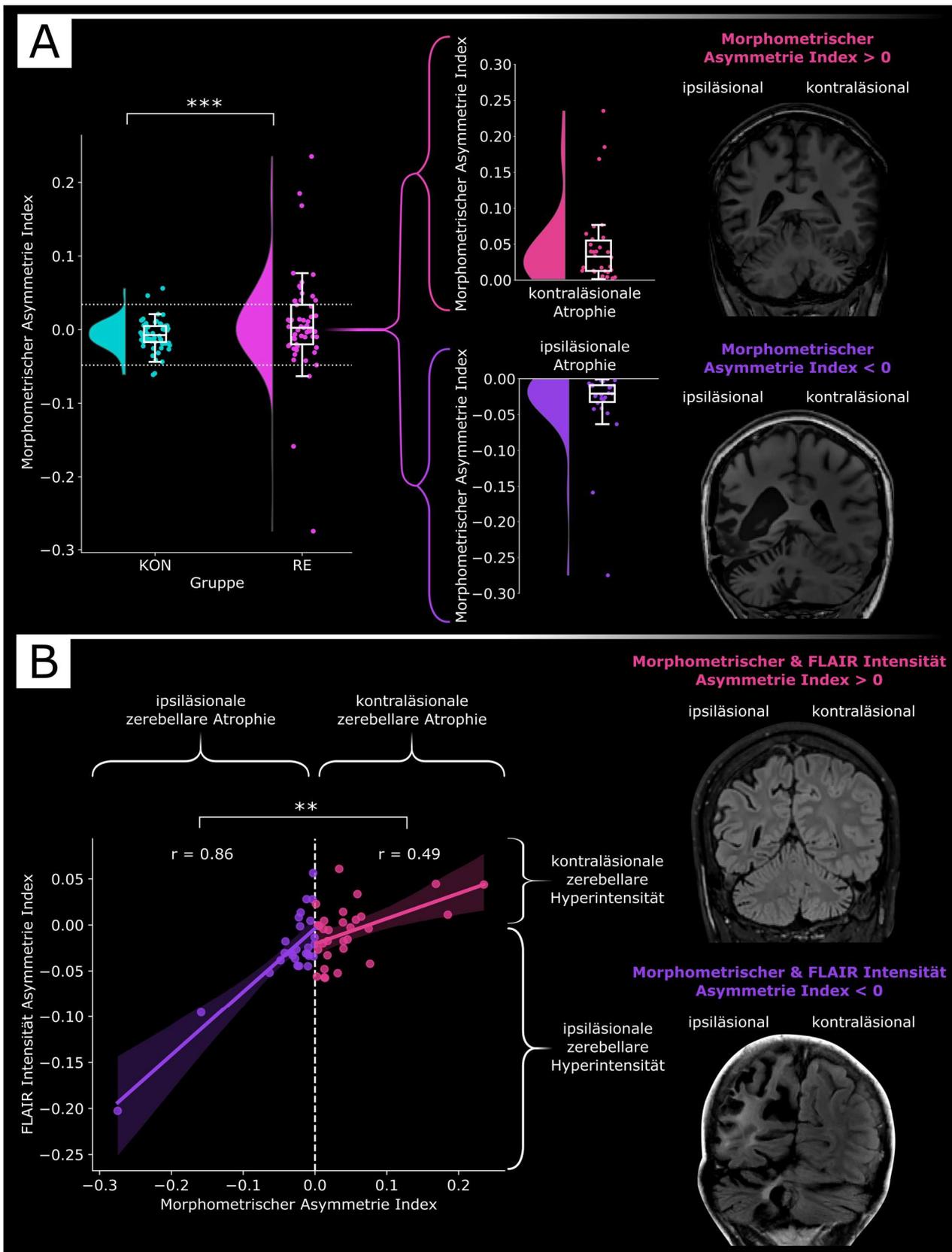


Abb. 2: Morphometrische und FLAIR Intensität Asymmetrie Indizes

(A) Morphometrische AI zerebellarer Hemisphären zeigten bei Menschen mit RE eine breitere Streuung als bei Kontrollpersonen ($F = 11,093$, $***p < 0,001$). Gepunktete horizontale Linien repräsentieren die doppelte Standardabweichung morphometrischer AI der Kontrollkohorte. Positive morphometrische AI fanden sich bei 30 Menschen mit RE, während negative Werte für 27 Menschen mit RE berechnet wurden. Zwei repräsentative T1-gewichtete MR-Schnitte verdeutlichen die beiden unterschiedlichen Muster einer vorherrschend ipsiläsionalen oder kontraläsionalen zerebellaren Atrophie. (B) Die Korrelationen zwischen morphometrischen und FLAIR Intensität AI unterschieden sich signifikant zwischen Menschen mit RE mit einem geringeren ipsiläsionalen und solchen mit einem geringeren kontraläsionalen Kleinhirnvolumen ($z = 2,70$, $**p < 0,01$). Menschen mit RE und einer vorherrschend ipsiläsionalen zerebellaren Atrophie zeigten eine starke Korrelation zwischen morphometrischen und FLAIR Intensität AI ($r = 0,86$, $p < 0,001$). Zwei repräsentative MR-Schnitte in der FLAIR Sequenz stellen das entsprechende Signalverhalten in den beiden unterschiedlichen Mustern dar. FLAIR = "fluid attenuated inversion recovery"; KON = Kontrollpersonen; RE = Rasmussen Enzephalitis.

Modifiziert nach Reiter et al. (2021).

Traktographisch zeigten kortikopontozerebellare Fasern, welche das ipsiläsionale Großhirn mit dem kontraläsionalen Kleinhirn verbinden, signifikant geringere FA Werte als vom kontraläsionalen Großhirn zum ipsiläsionalen Kleinhirn verlaufende Faserbündel ($T = 2,30$, $p < 0,05$; Abb. 3A). Eine exemplarische Darstellung der paarigen Fasertrakte eines Menschen mit RE zeigt Abbildung 3B.

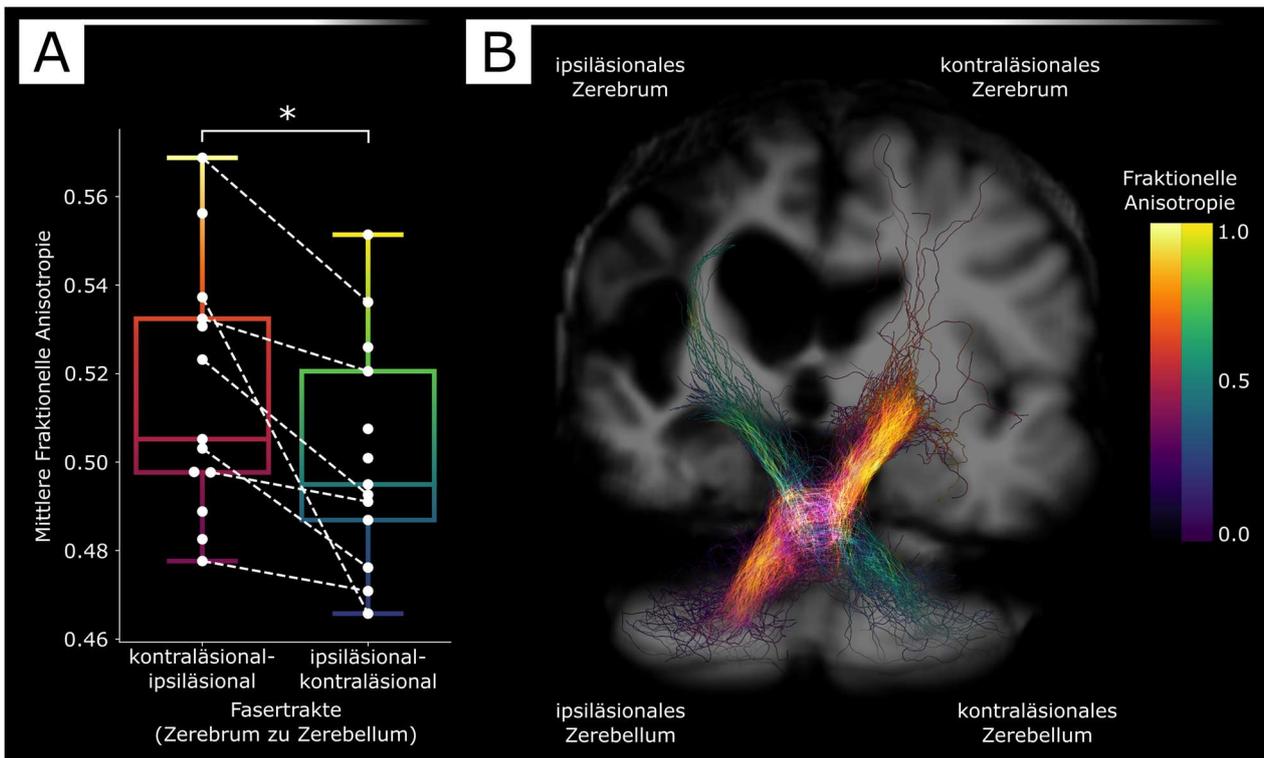


Abb. 3: Vergleich fraktioneller Anisotropie kortikopontozerebellarer Fasertrakte

(A) Kortikopontozerebellare Trakte, die das ipsiläsionale Großhirn mit dem kontraläsionalen Kleinhirn verbinden, zeigten im Vergleich zur Gegenseite signifikant verminderte mittlere FA Werte ($*p < 0,05$). Traktpaare, bei welchen sich FA Werte Voxelweise signifikant voneinander unterschieden, sind durch gestrichelte Linien miteinander verbunden (ungepaarter Zweistichproben-T-Test, $*p < 0,05$). (B) Beispielhafte Darstellung paariger kortikopontozerebellarer Trakte eines Menschen mit RE, farblich gewichtet abhängig von lokalen FA Werten.

Modifiziert nach Reiter et al. (2021).

Nach Ausschluss von 5 artifiziellen, anatomisch unplausiblen Komponenten, offenbarte die ICA in 8 von 25 Komponenten im Vergleich zu Kontrollpersonen signifikant unterschiedliche Ladungskoeffizienten bei Menschen mit RE, welche sich allesamt auf Regionen mit einem verminderten zerebellaren Volumen der grauen Substanz bezogen (korrigiertes $p < 0,05$). Vier dieser Komponenten zeigten ein symmetrisch bilaterales, 2 ein exklusiv kontraläsionales und 2 ein exklusiv ipsiläsionales Atrophiemuster (Abb. 4).

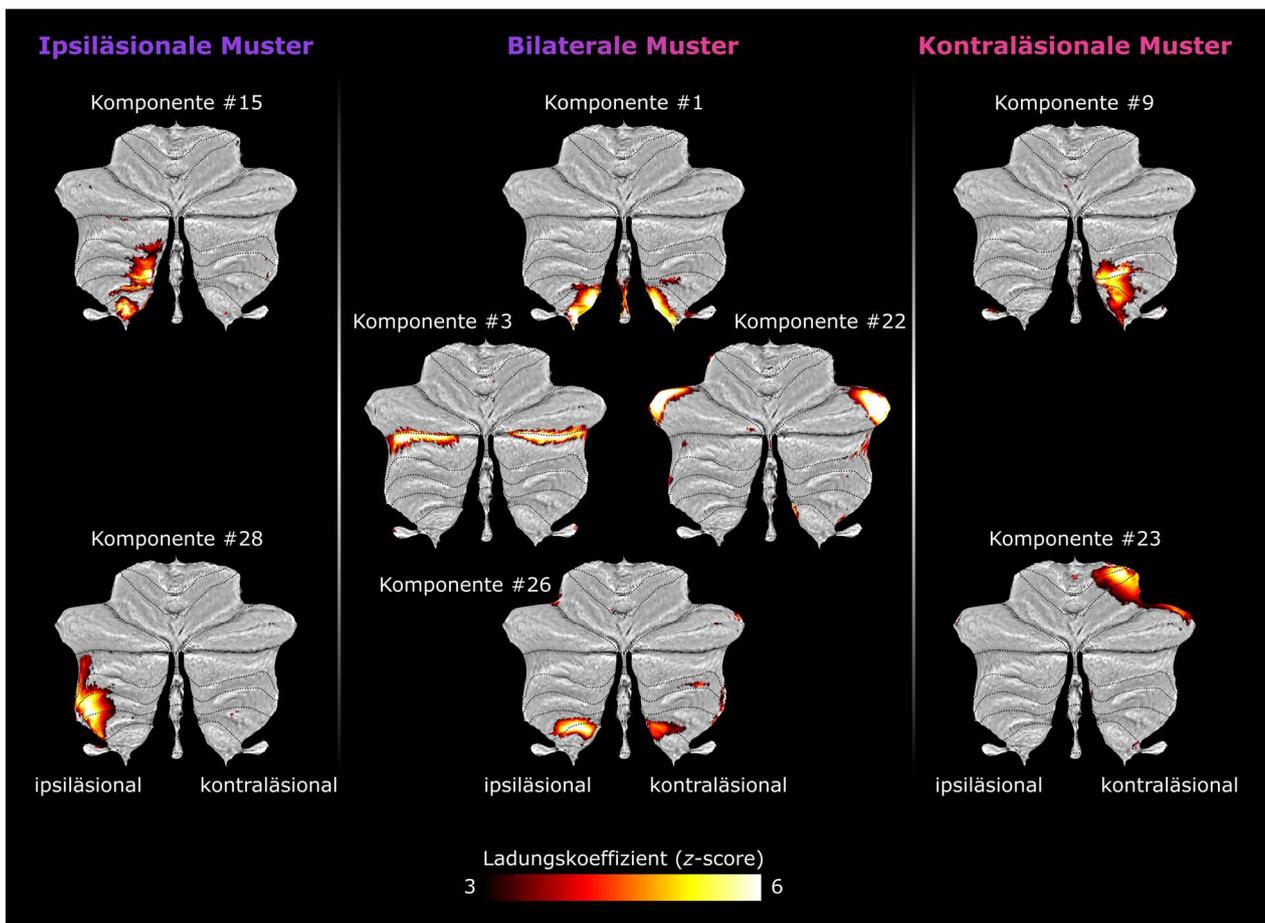


Abb. 4: Gruppenvergleich von Mustern der Unabhängigkeitsanalyse

Die Ladungskoeffizienten von 8 der 30 Komponenten der ICA unterschieden sich signifikant zwischen Menschen mit RE und Kontrollpersonen und wiesen auf ein vermindertes Volumen der grauen Substanz bei Ersteren hin ("false discovery rate"-korrigiertes $p < 0,05$). Die Ergebnisse lassen sich in symmetrisch bilaterale, streng ipsiläsionale und streng kontraläsionale Muster gruppieren. Die Farbskala zeigt normalisierte Ladungskoeffizienten ab einem Schwellenwert von $z > 3$.

Modifiziert nach Reiter et al. (2021).

1.4 Diskussion

Die RE wird als eine kortikozentrische Erkrankung charakterisiert, deren primäre Krankheitsaktivität sich auf eine Großhirnhemisphäre beschränkt (Varadkar et al., 2014). Trotzdem weisen eine Reihe von Arbeiten volumetrische Auffälligkeiten nach, die das Kleinhirn und den Hirnstamm betreffen, dort in ihrer Lateralität divergieren und daher eine nähere Betrachtung erfordern (Agarwal et al., 2021; Chiapparini et al., 2003; Cianfoni et al., 2010; Doniselli et al., 2022; Ichikawa et al., 2009; Mahale et al., 2015; McDonald et al., 2001; Michelucci et al., 2015; Moreira et al., 2018; Mourelatos et al., 2003; Peariso et al., 2013; Pechlivanidou et al., 2024; Quesada et al., 2007; Sansevere et al., 2020; Takeoka et al., 2003; Tang et al., 2022; Vyas et al., 2021; Wagner et al., 2012; Wang et al., 2016; Zipper et al., 1998).

In der vorliegenden Studie wurde erstmalig in einer vergleichsweise großen Kohorte von Menschen mit RE eine systematische Untersuchung infratentorieller Abnormalitäten durchgeführt. Wir hypothetisierten die Identifikation von Atrophiemustern, welche sich einer Erklärung durch sekundäre Krankheitsmechanismen entziehen und stattdessen für eine Affektion des Kleinhirnes durch die Primärerkrankung sprechen. Im Gruppenvergleich mit Kontrollpersonen offenbarten sich bei Menschen mit RE ausgedehnte, bilaterale Volumenunterschiede im Zerebellum, den zerebellaren Pedunkeln sowie dem ipsiläsionalen Crus mesenzephalii. Durch die Berechnung von zerebellaren morphometrischen AI und die Anwendung einer Unabhängigkeitsanalyse konnten 3 distinkte Atrophiemuster identifiziert werden:

Die meisten AI wiesen einen Wert nahe 0 auf, was einer hohen Symmetrie beider Kleinhirnhemisphären entspricht. Damit übereinstimmend zeigten 4 von 8 Komponenten in der ICA symmetrisch bilaterale Atrophiemuster. Als Erklärung für dieses bilaterale zerebellare Atrophiemuster kommen 3 mögliche Ursachen infrage: (1) Wiederkehrende epileptische Anfälle, (2) Medikamente und (3) das parallele Auftreten asymmetrischer sowohl ipsiläsionaler als auch kontraläsionaler Atrophie. (1) Für verschiedene Epilepsieformen, insbesondere die Temporallappenepilepsie, beschreiben eine Vielzahl von Studien eine zerebellare Atrophie (Ibdali et al., 2021). Wenngleich in der Literatur uneinheitlich, findet sich diese gemäß mehreren Studien, auch bei Vorliegen eines

unilateralen epileptogenen Fokus, auf beiden zerebellaren Hemisphären (Ibdali et al., 2021; Oyegbile et al., 2011). In einer kürzlich publizierten multizentrischen MRT-Studie, welche die bisher größte morphometrische Untersuchung des Zerebellums von Menschen mit Epilepsie darstellt, konnte eine bilaterale zerebellare Atrophie bei zugleich unilateralem supratentoriellen epileptogenen Fokus zuletzt repliziert werden (Kerestes et al., 2024). Interessanterweise offenbarte diese Studie insbesondere eine Affektion des posterioren, nicht-motorischen Kleinhirnlappens, während der mit motorischen Funktionen in Zusammenhang stehende Lobus anterior kaum von Atrophie betroffen war und in einigen Subpopulationen und Segmenten sogar erhöhte Volumina aufwies (Kerestes et al., 2024). Die Autoren einer anderen Studie erhielten vergleichbare Ergebnisse und fragten sich, ob die Hypertrophie des anterioren Zerebellums, aufgrund seines inhibitorischen Einflusses auf den Thalamus, einem antiepileptischen Kompensationsmechanismus geschuldet sein könnte (Oyegbile et al., 2011). Ähnlich zeigte sich auch in unserer Kohorte von Menschen mit RE, dass der anteriore Kleinhirnlappen im Vergleich zum posterioren schwächer von Atrophie betroffen war, insbesondere im chronischeren Krankheitsstadium. Gleichzeitig lokalisierten alle 4 bilateralen Komponenten der ICA auf den Lobus posterior. Die bilaterale zerebellare Atrophie bei RE entspricht also dem anatomischen Verteilungsmuster, welches aufgrund chronisch-rezidivierender epileptischer Anfälle zu erwarten wäre. (2) Darüber hinaus wurden anfallssuppressive Medikamente, insbesondere Phenytoin, mit einer zerebellaren Ataxie und Atrophie in Zusammenhang gebracht (Ibdali et al., 2021). Menschen mit fokaler Epilepsie und Phenytoinmedikation zeigten dabei im Vergleich zu solchen ohne Phenytoinmedikation eine bilaterale zerebellare Atrophie insbesondere des inferioren Lobus posterior (Kerestes et al., 2024). In der hier untersuchten Kohorte erhielten nur 12 von 57 Menschen mit RE Phenytoin und zeigten erwartungsgemäß keine von der Gesamtkohorte abweichenden AI. Eine Phenytoin-geschuldete, bilaterale Atrophie könnte jedoch zu der in der Kohorte gemessenen Gesamtatrophie beigetragen haben, wenn auch wahrscheinlich in nur geringem Maße. Neben anfallssuppressiven Medikamenten erhielten Menschen mit RE häufig auch eine immunsuppressive Medikation. Hierbei scheint insbesondere ein Einfluss von Glukokortikoiden auf das zerebellare Volumen denkbar (Momose et al., 1971). Eine Adjustierung der VBM auf die aktuelle Einnahme von Glukokortikoiden erbrachte in unserer Studie jedoch kaum veränderte Atrophiecluster,

sodass ein relevanter Einfluss diesbezüglich als unwahrscheinlich zu betrachten ist. (3) Zuletzt ist es möglich, dass die mittels ICA identifizierten, isoliert kontraläsional oder ipsiläsional auftretenden Atrophiemuster gleichzeitig in einem Individuum mit RE vorliegen und so zu einer pseudosymmetrischen zerebellaren Atrophie mit einem AI nahe 0 führen. Hierzu passend zeigte sich eine Normalverteilung der AI um 0. Zusammenfassend stellen die 3 diskutierten Mechanismen eine Erklärung für das Auftreten symmetrisch bilateraler zerebellarer Atrophie bei RE dar, wenngleich asymmetrisch kontraläsionale und ipsiläsionale Atrophiemuster alternative Erklärungsansätze verlangen.

Von einer asymmetrisch kontraläsionalen zerebellaren Atrophie bei Menschen mit RE wurde in der Literatur mehrfach berichtet (Agarwal et al., 2021; Chiapparini et al., 2003; Cianfoni et al., 2010; Doniselli et al., 2022; Ichikawa et al., 2009; Mahale et al., 2015; McDonald et al., 2001; Michelucci et al., 2015; Mourelatos et al., 2003; Peariso et al., 2013; Pechlivanidou et al., 2024; Tang et al., 2022; Vyas et al., 2021; Wagner et al., 2012; Wang et al., 2016; Zipper et al., 1998). Interpretiert wurde dieser Befund als CCA und in einem Einzelfall konnte eine Degeneration des kortikopontozerebellaren Traktes nachgewiesen werden (Chiapparini et al., 2003; Michelucci et al., 2015). Als Hauptfaktoren für die Entwicklung einer CCA wurden bei Menschen mit Epilepsie infolge einer frühen destruktiven Hirnschädigung die Größe der Großhirnläsion sowie ein Zustand nach Status epilepticus beschrieben (Teixeira et al., 2002). Beide Faktoren lagen in unserer Kohorte vor. Passend zu einer CCA sowie dem kortikopontozerebellaren Faserverlauf entsprechend, fanden sich volumetrisch in unserer Kohorte eine Atrophie des ipsiläsionalen Crus mesenzephalii sowie der kontraläsionalen (aber auch ipsiläsionalen) zerebellaren weißen Substanz und Pedunkel. Es konnte darüber hinaus gezeigt werden, dass kortikopontozerebellare Trakte, die das ipsiläsionale Großhirn mit dem kontraläsionalen Kleinhirn verbinden, im Vergleich zu ihren spiegelbildlich verlaufenden Fasern auf der Gegenseite verminderte FA Werte aufweisen, was auf einen mikrostrukturellen Schaden derselben hinweist. Zusammenfassend legen diese Ergebnisse nahe, dass eine asymmetrisch kontraläsionale zerebellare Atrophie bei RE infolge einer Wallerschen Degeneration kortikopontozerebellarer Fasern auftritt und folglich als CCA zu interpretieren ist. Hierauf aufbauend konnte in einer Folgestudie

gezeigt werden, dass auch weitere Bahnsysteme des Großhirnes bei Menschen mit RE degenerieren und es darüber hinaus, vermutlich kompensatorisch, zu bilateralen Netzwerkveränderungen kommt (Held et al., 2023). Ähnlich wie im kontraläsionalen Kleinhirn, könnte eine frühe Affektion von Kommissurenfasern auf diese Weise auch volumetrische Auffälligkeiten im kontraläsionalen Großhirn erklären, welche zuvor mehrfach berichtet wurden (Bauer et al., 2023; David et al., 2019; Held et al., 2023; Larionov et al., 2005; Rudebeck et al., 2018).

Ungeklärt erscheint jedoch das Auftreten anekdotisch berichteter ipsiläsionaler zerebellarer Atrophie bei RE (Chiapparini et al., 2003; Moreira et al., 2018; Quesada et al., 2007; Sansevere et al., 2020; Takeoka et al., 2003). Hierzu passend fanden sich in unserer Kohorte eine ipsiläsionale Atrophie der zerebellaren weißen und grauen Substanz im Gruppenvergleich, isoliert ipsiläsionale Atrophiekomponenten in der ICA sowie einzelne stark negative morphometrische AI als Ausdruck einer individuellen, asymmetrischen ipsiläsionalen Atrophie. Das Ausmaß dieser asymmetrischen ipsiläsionalen Atrophie korrelierte wiederum mit dem Erkrankungsalter. In der vorliegenden Studie vermuteten wir eine infratentorielle Ausbreitung des primär zerebralen Entzündungsprozesses als Ursache der ipsiläsionalen zerebellaren Atrophie. Die hierzu berechneten FLAIR Intensität AI zeigten bei Menschen mit RE und einer stärker ipsiläsional ausgeprägten zerebellaren Atrophie eine sehr hohe Korrelation mit morphometrischen AI. Diese Assoziation verringerter Volumina ipsiläsionaler Zerebella mit FLAIR Hyperintensitäten ebendort deutet stark auf einen entzündlichen Prozess im Sinne einer Manifestation der Primärerkrankung als Ursache der ipsiläsionalen zerebellaren Atrophie hin. Bisher wurden bildgebende Zeichen einer zerebellaren Inflammation bei RE zwar nicht berichtet, jedoch eine symptomatische, streng einseitige Affektion des Hirnstammes, welche zudem mit einer ipsiläsionalen zerebellaren Hemiatrophie einherging (Quesada et al., 2007). Darüber hinaus existieren 2 Autopsieberichte von retrospektiv als RE diagnostizierbaren Fällen, welche eine Affektion des Hirnstammes und Kleinhirnes beschreiben: Im 1. Fall aus dem Jahre 1984 berichten die Autoren von einem im Alter von 7 Jahren verstorbenen Mädchen, welches sich initial mit einer Extremitäten- und Gangataxie sowie Dysarthrie vorstellte. Autoptisch zeigte sich eine linksseitige zerebrale und zerebellare Hemiatrophie begleitet von

Entzündungszeichen, die vom linken Großhirn über den Hirnstamm bis ins linksseitige Zerebellum reichten (Gupta et al., 1984). Im 2. Fall eines im Alter von 4 Jahren verstorbenen Jungen aus dem Jahre 2001 entwickelten sich im Laufe der Erkrankung Hirnstammsymptome mit dazu passenden MR-tomographischen Entzündungszeichen. Die postmortale Untersuchung erbrachte eine RE-typische Entzündung, welche sich von der Pons bis in die rostrale Medulla oblongata erstreckte und von lymphozytären Infiltraten im Nucleus dentatus des Kleinhirnes begleitet war (McDonald et al., 2001). Einschränkend ist bei diesem letzten Bericht jedoch anzumerken, dass Angaben zur Uni- oder Bilateralität der pathologischen Veränderungen im Hirnstamm fehlen. Im Einklang mit den hier beschriebenen Berichten über eine primäre ipsiläsionale Affektion des Kleinhirnes und Hirnstammes durch die RE präsentierte eine andere Studie 3 Fälle der sogenannten unilateralen rezidivierenden primären Vaskulitis des zentralen Nervensystems (AbdelRazek et al., 2021). Interessanterweise wiesen 2 der Menschen mit dieser Erkrankung, welche gemäß den Autoren in einem gemeinsamen Spektrum mit der RE liegen könnte, ebenfalls eine Beteiligung des Kleinhirnes oder Hirnstammes auf (AbdelRazek et al., 2021). Zusammenfassend deuten unsere Ergebnisse im Lichte der vorgestellten Literatur stark darauf hin, dass der hier nachgewiesenen und zuvor berichteten ipsiläsionalen zerebellaren Atrophie bei RE eine infratentorielle Ausbreitung des entzündlichen primären Krankheitsprozesses zugrunde liegt.

Die hier vorgestellte Differenzierung und ätiologische Zuordnung zerebellarer Atrophiemuster bei RE zielt darauf ab, die Interpretation pathologischer infratentorieller Bildgebungsbefunde künftig zu erleichtern. Für Folgestudien hochrelevant ist die Frage, inwieweit die identifizierten zerebellaren Muster einen Einfluss auf die Prognose und das Therapieansprechen, beispielsweise nach erfolgter Hemisphärotomie, haben. Darüber hinaus lassen insbesondere die geschilderten Berichte einer ipsiläsionalen infratentoriellen Krankheitsmanifestation Symptomkorrelate der morphologischen Auffälligkeiten vermuten. Bemerkenswerterweise wurde jedoch auch bei einem Menschen mit RE und CCA eine begleitende Ataxie beobachtet (Michelucci et al., 2015). In unserer Kohorte projizieren sich ipsi- und kontraläsionale Atrophiemuster weitverteilt auf das Kleinhirn und betreffen hauptsächlich den Lobus posterior, sodass motorische wie nicht-motorische Symptome möglich erscheinen. Es ist vorstellbar, dass insbesondere

Letztere, je nach Ausprägung und Prominenz der zerebralen Symptomatik, Gefahr laufen, unterdiagnostiziert zu werden. Zur systematischen Evaluation funktioneller zerebellarer Abnormalitäten sollten Menschen mit RE daher künftig mittels geeigneter Testinstrumente, wie der „Scale for the Assessment and Rating of Ataxia (SARA)“ und der „Cerebellar Cognitive Affective/Schmahmann Syndrome (CCAS) scale“, untersucht werden (Hoche et al., 2018; Schmitz-Hubsch et al., 2006).

Wenngleich unsere Studie eine primär entzündliche Affektion des ipsiläsionalen Kleinhirnes bei RE postuliert, kann der letztendliche Beweis dafür bildgebend nicht erbracht werden. Notwendig wäre stattdessen eine bioptische Gewinnung von Gewebeproben mit anschließender neuropathologischer Untersuchung, welche aus evidenten Gründen nicht erfolgte. Stellvertretend wurden die Ergebnisse zweier Autopsieberichte vorgestellt, welche eine infratentorielle Entzündung bei einem sehr frühen bzw. atypischen RE Fall demonstrieren. Da die meisten histopathologischen Untersuchungen bei Menschen mit RE an zerebralen Biopsie- oder Hemisphärektomiepräparaten vorgenommen werden, bleibt eine Beurteilung infratentorieller Strukturen, welche potentiell entzündliche Veränderungen offenbaren könnten, meist aus (Kim et al., 2010; Leitner et al., 2023; Pardo et al., 2004). Die Verwendung uneinheitlicher MRT Protokolle stellt eine weitere Limitation dieser Arbeit dar. Die Applikation intrasubjektiver Analysen, in Form von AI und dem gepaarten Vergleich von FA Werten kortikopontozerebellarer Trakte, wirkt dieser Einschränkung ein Stück weit entgegen. Zudem konnte für den hier genutzten ICA Ansatz eine robuste Elimination MRT Geräte spezifischer Artefakte demonstriert werden (Chen et al., 2014). Schließlich erbrachte die verbliebene VBM Analyse auch nach Adjustierung für unterschiedliche MRT Geräte vergleichbare Ergebnisse. Wenngleich wir eine vergleichsweise große Kohorte von Menschen mit RE untersuchten, wurden diese jedoch alle am selben Zentrum behandelt und eingeschlossen, sodass eine Stichprobenverzerrung nicht ausgeschlossen werden kann. Zuletzt sei darauf hingewiesen, dass die traktographische Analyse nur bei 13 Menschen mit RE durchgeführt werden konnte und daher eine geringe statistische Aussagekraft besitzt.

1.5 Zusammenfassung

Die vorgestellte Arbeit offenbart morphologisch und ätiologisch distinkte zerebellare Atrophiemuster bei Menschen mit Rasmussen Enzephalitis. Während sich bilaterale und kontraläsionale Muster durch sekundäre Entstehungsmechanismen erklären lassen, spricht diese Studie für eine Verursachung ipsiläsionaler Atrophiemuster durch eine primäre Krankheitsaffektion des Zerebellums. Zudem verdeutlicht die Heterogenität der Befunde die Notwendigkeit bedeutungsvolle Erkrankungssubgruppen, beispielsweise anhand differierender zerebraler Atrophiemuster, zu identifizieren (Benjamin et al., 2020). Gemeinsam mit Arbeiten, die Abnormalitäten der kontraläsionalen Großhirnhemisphäre zeigten (Bauer et al., 2024; David et al., 2019; Rudebeck et al., 2018), komplementiert die dargestellte Studie das Bild komplexer Strukturauffälligkeiten bei Rasmussen Enzephalitis, welche über die betroffene Großhirnhemisphäre hinausreichen.

1.6 Literaturverzeichnis

AbdelRazek MA, Hillis JM, Guo Y, Martinez-Lage M, Gholipour T, Sloane J, Cho T, Matiello M. Unilateral Relapsing Primary Angiitis of the CNS: An Entity Suggesting Differences in the Immune Response Between the Cerebral Hemispheres. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2021; 8: e936

Agarwal A, Garg K, Gulati A, Gulati P. Rasmussen Encephalitis with Ipsilateral Brain Stem and Contralateral Cerebellar Atrophy. *Neurol India.* 2021; 69: 1140

Andersson JLR, Skare S, Ashburner J. How to correct susceptibility distortions in spin-echo echo-planar images: application to diffusion tensor imaging. *NeuroImage.* 2003; 20: 870–888

Andersson JLR, Sotiropoulos SN. An integrated approach to correction for off-resonance effects and subject movement in diffusion MR imaging. *NeuroImage.* 2016; 125: 1063–1078

Ashburner J. A fast diffeomorphic image registration algorithm. *NeuroImage.* 2007; 38: 95–113

Bauer T, Reiter JT, Enders S, Keil VCW, Radbruch A, Helmstaedter C, Surges R, Rüber T. Subcortical grey matter volume and asymmetry in the long-term course of Rasmussen's encephalitis. *Brain Communications.* 2023; 5: fcad324

Bauer T, Von Wrede RD, Pujar S, ..., Rüber T. Rasmussen's encephalitis: structural, functional, and clinical correlates of contralesional epileptiform activity. *J Neurol.* 2024; 271: 6680–6691

Benjamin RN, Thomas M, Muthusamy K, Yoganathan S, Mathew V, Chacko AG, Prabhu K, Chacko G. Age-Dependent Reduction in Severity and Discrete Topographical Patterns in Rasmussen Encephalitis: A Link to Cortical Maturation? *Pediatric Neurology.* 2020; 112: 25–33

Bien CG, Granata T, Antozzi C, ..., Elger CE. Pathogenesis, diagnosis and treatment of Rasmussen encephalitis: a European consensus statement. *Brain.* 2005; 128: 454–471

- Bien CG, Schramm J. Treatment of Rasmussen encephalitis half a century after its initial description: Promising prospects and a dilemma. *Epilepsy Research*. 2009; 86: 101–112
- Bien CG, Tiemeier H, Sassen R, ..., Elger CE. Rasmussen encephalitis: Incidence and course under randomized therapy with tacrolimus or intravenous immunoglobulins. *Epilepsia*. 2013; 54: 543–550
- Bien CG, Urbach H, Deckert M, Schramm J, Wiestler OD, Lassmann H, Elger CE. Diagnosis and staging of Rasmussen's encephalitis by serial MRI and histopathology. *Neurology*. 2002a; 58: 250–257
- Bien CG, Widman G, Urbach H, Sassen R, Kuczaty S, Wiestler OD, Schramm J, Elger CE. The natural history of Rasmussen's encephalitis. *Brain*. 2002b; 125: 1751–1759
- Calhoun VD, Adali T, Pearlson GD, Pekar JJ. A method for making group inferences from functional MRI data using independent component analysis. *Human Brain Mapping*. 2001; 14: 140–151
- Chen J, Liu J, Calhoun VD, Arias-Vasquez A, Zwiers MP, Gupta CN, Franke B, Turner JA. Exploration of scanning effects in multi-site structural MRI studies. *Journal of Neuroscience Methods*. 2014; 230: 37–50
- Chiapparini L, Granata T, Farina L, ..., Savoiardo M. Diagnostic imaging in 13 cases of Rasmussen's encephalitis: can early MRI suggest the diagnosis? *Neuroradiology*. 2003; 45: 171–183
- Cianfoni A, Luigetti M, Bradshaw ML, Welsh CT, Edwards J, Glazier S. MRI findings of crossed cerebellar diaschisis in a case of Rasmussen's encephalitis. *J Neurol*. 2010; 257: 1748–1750
- David B, Prillwitz CC, Hoppe C, Sassen R, Hörsch S, Weber B, Hattingen E, Elger CE, Rüber T. Morphometric MRI findings challenge the concept of the "unaffected" hemisphere in Rasmussen encephalitis. *Epilepsia*. 2019; 60: e40–e46
- Diedrichsen J. A spatially unbiased atlas template of the human cerebellum. *NeuroImage*. 2006; 33: 127–138

Doniselli FM, Deleo F, Criscuolo S, Stabile A, Pastori C, Di Giacomo R, Didato G, Chiapparini L, Villani F. MRI in Late-Onset Rasmussen Encephalitis: A Long-Term Follow-Up Study. *Diagnostics*. 2022; 12: 502

Dupont S, Gales A, Sammey S, Vidailhet M, Lambrecq V. Late-onset Rasmussen Encephalitis: A literature appraisal. *Autoimmunity Reviews*. 2017; 16: 803–810

Fogarasi A, Hegyi M, Neuwirth M, Halász P, Barsi P, Farkas V, Bognár L. Comparative Evaluation of Concomitant Structural and Functional Neuroimages in Rasmussen's Encephalitis. *Journal of Neuroimaging*. 2003; 13: 339–345

Geller E, Faerber EN, Legido A, Melvin JJ, Hunter JV, Wang Z, de Chadarevian JP. Rasmussen encephalitis: complementary role of multitechnique neuroimaging. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1998; 19: 445–449

Gupta P, Rapin I, Houroupian D, Roy S, Llana J, Tandon P. Smoldering Encephalitis in Children. *Neuropediatrics*. 1984; 15: 191–197

Held NR, Bauer T, Reiter JT, Hoppe C, Keil VCW, Radbruch A, Helmstaedter C, Surges R, Rüber T. Globally altered microstructural properties and network topology in Rasmussen's encephalitis. *Brain Communications*. 2023; 5: fcad290

Hoche F, Guell X, Vangel MG, Sherman JC, Schmahmann JD. The cerebellar cognitive affective/Schmahmann syndrome scale. *Brain*. 2018; 141: 248–270

Ibdali M, Hadjivassiliou M, Grünewald RA, Shanmugarajah PD. Cerebellar Degeneration in Epilepsy: A Systematic Review. *IJERPH*. 2021; 18: 473

Ichikawa K, Takeshita S, Ito S, Nezu A. Rasmussen Syndrome Combined With IgA Deficiency and Membranous Nephropathy. *Pediatric Neurology*. 2009; 40: 468–470

Kerestes R, Perry A, Vivash L, ..., Harding IH. Patterns of subregional cerebellar atrophy across epilepsy syndromes: An ENIGMA-Epilepsy study. *Epilepsia*. 2024; 65: 1072–1091

Kim SJ, Park YD, Hessler R, Lee MR, Smith JR. Correlation Between Magnetic Resonance Imaging and Histopathologic Grades in Rasmussen Syndrome. *Pediatric Neurology*. 2010; 42: 172–176

Larionov S, König R, Urbach H, Sassen R, Elger CE, Bien CG. MRI brain volumetry in Rasmussen encephalitis: The fate of affected and “unaffected” hemispheres. *Neurology*. 2005; 64: 885–887

Leitner DF, Lin Z, Sawaged Z, ..., Devinsky O. Brain molecular mechanisms in Rasmussen encephalitis. *Epilepsia*. 2023; 64: 218–230

Mahale R, Mehta A, Rangasetty S. Crossed Cerebellar Diaschisis Due to Rasmussen Encephalitis. *Pediatric Neurology*. 2015; 53: 272–273

McDonald D, Farrell M, McMenamin J. Rasmussen’s syndrome associated with chronic brain stem encephalitis. *European Journal of Paediatric Neurology*. 2001; 5: 203–206

Michelucci R, Pasini E, Marliani FA, Cirillo L. Teaching Neuro Images : Diffusion tensor tractography of cortico-ponto-cerebellar pathways in Rasmussen encephalitis. *Neurology*. 2015; 85: e15–e16

Momose KJ, Kjellberg RN, Kliman B. High Incidence of Cortical Atrophy of the Cerebral and Cerebellar Hemispheres in Cushing’s Disease. *Radiology*. 1971; 99: 341–348

Moreira GP, Arantes P, Ono CR, Passarelli V, Castro LHM. S132. Ipsilateral cerebellar atrophy and crossed ictal cerebellar diaschisis in a case of Rasmussen encephalitis. *Clinical Neurophysiology*. 2018; 129: e191

Mourelatos Z, McGarvey M, French JA, Wells G. October 2002: 27-year-old female with epilepsy. *Brain Pathol*. 2003; 13: 233–234, 239

Oyegbile TO, Bayless K, Dabbs K, Jones J, Rutecki P, Pierson R, Seidenberg M, Hermann B. The nature and extent of cerebellar atrophy in chronic temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*. 2011; 52: 698–706

Palesi F, De Rinaldis A, Castellazzi G, Calamante F, Muhlert N, Chard D, Tournier JD, Magenes G, D'Angelo E, Gandini Wheeler-Kingshott CAM. Contralateral cortico-ponto-cerebellar pathways reconstruction in humans in vivo: implications for reciprocal cerebro-cerebellar structural connectivity in motor and non-motor areas. *Sci Rep.* 2017; 7: 12841

Pardo CA, Vining EPG, Guo L, Skolasky RL, Carson BS, Freeman JM. The Pathology of Rasmussen Syndrome: Stages of Cortical Involvement and Neuropathological Studies in 45 Hemispherectomies. *Epilepsia.* 2004; 45: 516–526

Peariso K, Standridge SM, Hallinan BE, Leach JL, Miles L, Mangano FT, Greiner HM. Presentation, diagnosis and treatment of bilateral Rasmussen's encephalitis in a 12-year-old female. *Epileptic Disorders.* 2013; 15: 324–332

Pechlivanidou M, Vakrakou AG, Karagiorgou K, ..., Tzartos J. Neuronal nicotinic acetylcholine receptor antibodies in autoimmune central nervous system disorders. *Front. Immunol.* 2024; 15: 1388998

Quesada CM, Urbach H, Elger CE, Bien CG. Rasmussen encephalitis with ipsilateral brain stem involvement in an adult patient. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry.* 2007; 78: 200–201

Rasmussen T, Olszewski J, Lloydsmith D. Focal seizures due to chronic localized encephalitis. *Neurology.* 1958; 8: 435–445

Reiter JT, David B, Enders S, ..., Rüber T. Infratentorial MRI Findings in Rasmussen Encephalitis Suggest Primary Cerebellar Involvement. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2021; 8: e1058

Rudebeck SR, Shavel-Jessop S, Varadkar S, Owen T, Cross JH, Vargha-Khadem F, Baldeweg T. Pre- and postsurgical cognitive trajectories and quantitative MRI changes in Rasmussen syndrome. *Epilepsia.* 2018; 59: 1210–1219

Sansevere AJ, Henderson LA, Stredny CM, Prabhu SP, Shah A, Sundel R, Madsen J, Dufreney C, Poduri A, Gorman MP. Posterior-onset Rasmussen's encephalitis with

ipsilateral cerebellar atrophy and uveitis resistant to rituximab. *Epilepsy & Behavior Reports*. 2020; 14: 100360

Schilling KG, Blaber J, Huo Y, ..., Landman BA. Synthesized b0 for diffusion distortion correction (Synb0-DisCo). *Magn Reson Imaging*. 2019; 64: 62–70

Schmitz-Hübsch T, du Montcel ST, Baliko L, ..., Fancellu R. Scale for the assessment and rating of ataxia: Development of a new clinical scale. *Neurology*. 2006; 66: 1717–1720

Smith RE, Tournier J-D, Calamante F, Connelly A. Anatomically-constrained tractography: Improved diffusion MRI streamlines tractography through effective use of anatomical information. *NeuroImage*. 2012; 62: 1924–1938

Smith RE, Tournier J-D, Calamante F, Connelly A. SIFT: Spherical-deconvolution informed filtering of tractograms. *NeuroImage*. 2013; 67: 298–312

Smith SM, Jenkinson M, Woolrich MW, ..., Matthews PM. Advances in functional and structural MR image analysis and implementation as FSL. *NeuroImage*. 2004; 23: S208–S219

Takeoka M, Kim F, Caviness VS, Kennedy DN, Makris N, Holmes GL. MRI Volumetric Analysis in Rasmussen Encephalitis: A Longitudinal Study. *Epilepsia*. 2003; 44: 247–251

Tang C, Ren P, Ma K, Li S, Wang X, Guan Y, Zhou J, Li T, Liang X, Luan G. The correspondence between morphometric MRI and metabolic profile in Rasmussen's encephalitis. *NeuroImage: Clinical*. 2022; 33: 102918

Teixeira RA, Li LM, Santos SLM, Zanardi VA, Guerreiro CAM, Cendes F. Crossed Cerebellar Atrophy in Patients With Precocious Destructive Brain Insults. *Arch Neurol*. 2002; 59(5): 843–847

Tien RD, Ashdown BC. Crossed cerebellar diaschisis and crossed cerebellar atrophy: correlation of MR findings, clinical symptoms, and supratentorial diseases in 26 patients. *American Journal of Roentgenology*. 1992; 158: 1155–1159

Tournier J-D, Calamante F, Connelly A. Robust determination of the fibre orientation distribution in diffusion MRI: Non-negativity constrained super-resolved spherical deconvolution. *NeuroImage*. 2007; 35: 1459–1472

Tournier J-D, Smith R, Raffelt D, Tabbara R, Dhollander T, Pietsch M, Christiaens D, Jeurissen B, Yeh C-H, Connelly A. MRtrix3: A fast, flexible and open software framework for medical image processing and visualisation. *NeuroImage*. 2019; 202: 116137

Van Essen DC, Ugurbil K, Auerbach E, ..., Yacoub E. The Human Connectome Project: A data acquisition perspective. *NeuroImage*. 2012; 62: 2222–2231

Varadkar S, Bien CG, Kruse CA, Jensen FE, Bauer J, Pardo CA, Vincent A, Mathern GW, Cross JH. Rasmussen's encephalitis: clinical features, pathobiology, and treatment advances. *The Lancet Neurology*. 2014; 13: 195–205

Vyas A, Ghunawat J, Bagaria A, Khandelwal D. Uncommon Presentation of Rasmussen's Encephalitis. *Neurol India*. 2021; 69: 1010

Wagner J, Schoene-Bake J-C, Bien CG, Urbach H, Elger CE, Weber B. Automated 3D MRI volumetry reveals regional atrophy differences in Rasmussen encephalitis. *Epilepsia*. 2012; 53: 613–621

Wang ZI, Krishnan B, Shattuck DW, ..., Jones SE. Automated MRI Volumetric Analysis in Patients with Rasmussen Syndrome. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2016; 37: 2348–2355

Wiendl H, Gross CC, Bauer J, Merkler D, Prat A, Liblau R. Fundamental mechanistic insights from rare but paradigmatic neuroimmunological diseases. *Nat Rev Neurol*. 2021; 17: 433–447

Winkler AM, Ridgway GR, Webster MA, Smith SM, Nichols TE. Permutation inference for the general linear model. *NeuroImage*. 2014; 92: 381–397

Xu L, Groth KM, Pearlson G, Schretlen DJ, Calhoun VD. Source-based morphometry: The use of independent component analysis to identify gray matter differences with application to schizophrenia. *Hum. Brain Mapp*. 2009; 30: 711–724

Yamazaki E, Takahashi Y, Akasaka N, Fujiwara T, Inoue Y. Temporal changes in brain MRI findings in Rasmussen syndrome. *Epileptic Disorders*. 2011; 13: 229–239

Zipper SG, Werle A, Halbsguth A, Schließke K. Epilepsia partialis continua bei Rasmussen-Enzephalitis. *Akt Neurol*. 1998; 25: 152–155

2. Veröffentlichung

Dieser Publikationsdissertation liegt die folgende, unabhängig begutachtete Veröffentlichung zugrunde:

Reiter JT, David B, Enders S, ..., Rüber T. Infratentorial MRI Findings in Rasmussen Encephalitis Suggest Primary Cerebellar Involvement. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2021; 8: e1058

<https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000001058>

3. Erklärung zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde in der Klinik und Poliklinik für Epileptologie unter der Betreuung von PD Dr. Theodor Rüber durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte durch mich, Johannes Reiter, in Zusammenarbeit mit PD Dr. Theodor Rüber in seiner Funktion als Doktorvater und Dr. Bastian David, geteilter Erstautor der zugrunde liegenden Originalarbeit.

Zusammen mit Dr. Bastian David erfolgte die Anwendung der Unabhängigkeitsanalyse. Alle übrigen Analysen wurden eigenständig durch mich unter enger Supervision von Dr. Bastian David und PD Dr. Theodor Rüber durchgeführt.

Das zur Auswertung verwendete Datenmaterial wurde in Zusammenarbeit mit der Klinik für Neuroradiologie und der Klinik und Poliklinik für Epileptologie des Universitätsklinikums Bonn sowie der Charité Universitätsmedizin Berlin und dem "Human Connectome Project" zusammengestellt.

Die statistische Auswertung erfolgte eigenständig durch mich und wurde unterstützt durch Dr. Bastian David.

Ich versichere, die Dissertationsschrift selbständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

4. Danksagung

Zunächst gilt mein Dank Herrn Prof. Dr. Rainer Surges, Direktor der Klinik und Poliklinik für Epileptologie, der mir die Möglichkeit gab, diese Arbeit in seiner Abteilung durchzuführen und mich durch sein Vertrauen und seine wertvolle Unterstützung in meinem Forschungsvorhaben stärkte.

Besonders danke ich meinem Doktorvater und Mentor, Herrn PD Dr. Theodor Rüber. Seine wissenschaftliche Expertise, wertvollen Anregungen, außergewöhnliche Unterstützung und fordernde wie fördernde Motivation haben mich über die Jahre entscheidend geprägt und das Gelingen dieser Arbeit überhaupt erst ermöglicht.

Ganz herzlich danke ich außerdem Dr. Bastian David für seinen inspirierenden und bestärkenden Einfluss auf mich und seine freundschaftliche Betreuung.

Danken möchte ich auch allen weiteren in Freundschaft verbundenen Kolleginnen und Kollegen aus der Forschungsgruppe, insbesondere Dr. Antonia Harms, Freya Schulte, Laura Fischbach, Felix Bitzer, und Dr. Tobias Bauer. Der fachliche Austausch hat diese Arbeit in vielerlei Hinsicht bereichert und die geteilte Begeisterung, Unternehmenslust und nicht zuletzt der gemeinsame Humor haben mir eine unvergessliche Zeit geschaffen.

Mein Dank gilt darüber hinaus dem Cusanuswerk und dem Bonner Promotionskolleg „Neuroimmunologie“ der Else Kröner-Fresenius-Stiftung für die finanzielle und ideelle Unterstützung.

Zudem danke ich meiner Partnerin Nora und meinen Freunden Chrissy, Franzi, Jil, Marie, Jakob, Jonas und Martin, die mir während der Jahre des Studiums und der Promotion mit Rat und Tat zur Seite standen und daneben für den nötigen Ausgleich sorgten.

Zuletzt und zugleich zumeist danke ich jedoch meinen Eltern, Sibylle und Gundolf Reiter, auf deren Unterstützung und Glauben an mich, ich immer zählen kann. Ihnen ist diese Arbeit gewidmet.