

# **Strukturelle Veränderungen des Nucleus dentatus bei Mutationsträger\*innen mit spinozerebellärer Ataxie Typ 3 / Machado-Joseph-Krankheit**

Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades (Dr. med.)  
der Medizinischen Fakultät  
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität  
Bonn

**Tim Lukas Elter**  
aus Siegen  
2026

Angefertigt mit der Genehmigung  
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. Thomas Klockgether
2. Gutachterin: Prof. Dr. Stefanie Kürten

Tag der Mündlichen Prüfung: 08.12.2025

Aus der Klinik und Poliklinik für Neurologie und dem Deutschen Zentrum für  
Neurodegenerative Erkrankungen e.V. (DZNE)

## Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	6
<b>1. Einleitung</b>	<b>8</b>
1.1 Motivation .....	8
1.2 Epidemiologie .....	8
1.3 Spinozerebelläre Ataxie Typ 3 – Pathomechanismen .....	9
1.3.1 Genetik	9
1.3.2 Pathologie	10
1.3.3 Pathophysiologie	11
1.4 Klinische Präsentation SCA3 .....	13
1.4.1 Ataxie	13
1.4.2 Symptomatik	13
1.4.3 Klinischer Verlauf	14
1.4.4 Klinisches Assessment	15
1.5 Diagnostik .....	17
1.6 Therapie .....	17
1.6.1 Aktuelle Therapie	17
1.6.2 Therapeutische Perspektiven	20
1.7 Biomarker .....	21
1.7.1 Fluid Biomarker bei SCA3	22
1.7.2 Imaging Biomarker bei SCA3	22
1.8 Zerebellum – anatomische und funktionelle Grundlagen.....	23
1.9 Zerebelläre Kerne – anatomische und funktionelle Grundlagen.....	24
1.10 Fragestellung .....	25
1.11 Hypothesen.....	26
<b>2. Material und Methoden</b>	<b>27</b>
2.1 Charakterisierung der Studienkohorte .....	27
2.2 Scanner.....	28
2.3 MRT-Auswertung .....	29
2.3.1 Die zerebellären Kerne in der Bildgebung	29
2.3.2 Vorarbeiten und anatomische Orientierung	30
2.3.3 Semiautomatisierte Volumetrie	31
2.3.4 Korrektur von Feldinhomogenitäten	32
2.3.5 Ausrichten und Kontrolle der Scans	32
2.3.6 Segmentierung des gesamten Kleinhirns und manuelle Korrektur	33
2.3.7 Normalisieren und Invertierung	34

2.3.8 Kernmasken	35
2.3.9 Maskenkorrektur der zerebellären Kerne	35
2.3.10 Automatisierte Volumenauswertung	37
2.4 Estimated Total Intracranial Volume (eTIV) .....	37
2.5 geschätzte Zeit bis / vom Ataxiebeginn .....	38
2.6 Statistische Auswertung.....	38
2.6.1 Volumendifferenzen	38
2.6.2 Univariate Varianzanalyse	38
2.6.3 Korrelationsuntersuchungen der klinischen Parameter	39
2.6.4 Umgang mit statistischen Ausreißern	40
<b>3. Ergebnisse</b>	<b>41</b>
3.1.1 Analyse der demographisch charakterisierenden Merkmale der Studienkohorte.....	41
3.1.2 Merkmal „Gruppe“ .....	44
3.1.3 Merkmal „Geschlecht“.....	45
3.1.4 Merkmal „Alter“ .....	47
3.1.5 Merkmal „Länge der CAG-Repeats“ .....	47
3.1.6 Merkmal „estimated Total Intracranial Volume “(eTIV) .....	48
3.1.7 Merkmal „SARA“ .....	49
3.1.8 Merkmal „INAS“ .....	50
3.1.9 Merkmal „geschätzte Zeit bis / vom Ataxiebeginn“ .....	52
3.2 Querschnitts-Volumenvergleich der zerebellären Kerne und des Ncl. dentatus bei der Baseline-Untersuchung.....	52
3.3 Univariate Varianzanalyse der Kernvolumina der zerebellären Kerne und des Ncl. dentatus bei der Baseline-Untersuchung.....	57
3.4 Volumendifferenzvergleich der zerebellären Kerne und des Ncl. dentatus .....	59
3.5 Univariate Varianzanalyse der Volumendifferenz der zerebellären Kerne und des Ncl. dentatus zwischen Baseline- und 1-Jahres-Verlaufs-Untersuchung .....	62
3.6 Univariate Varianzanalyse des SARA und INAS bei der Baseline-Untersuchung.....	64
3.7 Korrelationsuntersuchungen der Volumina mit den klinischen Parametern SARA, INAS und geschätzter Zeit bis / vom Ataxiebeginn .....	66
<b>4. Diskussion</b>	<b>74</b>
<b>5. Zusammenfassung</b>	<b>82</b>

6. Anhang	84
6.1 Ausgeschlossene Studienteilnehmer*innen und MRT-Scans.....	84
6.2 Ausgeschlossene Scans der 2- und 3-Jahres-Verlaufs-Untersuchung .....	85
7. Abbildungsverzeichnis	90
8. Tabellenverzeichnis	93
9. Literaturverzeichnis	96
10. Erklärung zum Eigenanteil	109
11. Danksagung	110

## Abkürzungsverzeichnis

AG	angulärer Gyrus
aSMG	anteriorer Gyrus supramarginalis
ASO	Antisense-Oligonukleotide
ATXN-3	Ataxin-3
CAG-Triplett	Cytosin-Adenin-Guanin-Triplett
CCFS	Composite Cerebellar Functional Severity Score
CSF	Cerebrospinal Fluid
dACC	dorsal anteriorer zingulärer Kortex
DMN	Default Mode Network
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DTI	Diffusion-Tensor-Imaging
fMRT	funktionelles MRT
GUI	Graphical User Interface
ICARS	International Cooperative Ataxia Rating Scale
INAS	Inventory of Non-Ataxia-Symptoms
Ins	Insula
M1	primärer Motorkortex
Max	Maximum
Min	Minimum
MJD	Machado-Joseph-Disease
mPFC	medialer frontaler Kortex
MRS	Magnet-Resonanz-Spektroskopie
MRT	Magnetresonanztomographie
mRNA	messenger RNA
mt	mitochondrial
MTL	mittlerer Temporallappen
Ncl	Nucleus
Ncll.	Nuclei
NESSCA	Neurological Examination Score for Spinocerebellar Ataxia
NfL	Neurofilament light

PCC	posteriorer zingulärer Kortex
PolyQ-Erkrankungen	Poly-Glutamin-Erkrankungen
rMFG	rostral mittlerer Gyrus Frontalis
RNA	Ribonukleinsäure
SARA	Scale for Assessment and Rating of Ataxia
SCA3	spinozerebelläre Ataxie Typ 3
SCAFI	SCA Functional Index
SD	Standardabweichung
siRNA	small interfering RNA
SMA	supplementärer Motorkortex
SWI	Susceptibility weighted image
V1	primärer visueller Kortex
VAA	visuelle Assoziationsareale

## 1. Einleitung

### 1.1 Motivation

Spinozerebelläre Ataxien sind eine heterogene Gruppe von Erkrankungen, die in unterschiedlichem Ausmaß das Zerebellum und Teile des zentralen und peripheren Nervensystems betreffen. In dieser Arbeit werden strukturelle Veränderungen des Nucleus (Ncl.) dentatus und der anderen zerebellären Kerne des Kleinhirns bei Mutationsträger\*innen der spinozerebellären Ataxie Typ 3 (SCA3) untersucht. Besonderes Augenmerk wird auf die Fragestellung gelegt, ob sich Veränderungen des Ncl. dentatus bereits im prä-ataktischen Stadium der Krankheit abbilden lassen, und der Ncl. dentatus geeignet ist, einen Progressionsmarker für dieses Stadium der SCA3 darzustellen.

### 1.2 Epidemiologie

Spinozerebelläre Ataxien (SCAs) werden autosomal-dominant vererbt und weisen eine globale Prävalenz von 0 bis 5,6 Fällen pro 100.000 Einwohner\*innen mit durchschnittlich 2,7 Fällen pro 100.000 Einwohner\*innen auf (Ruano et al., 2014). Es sind bereits mehr als 40 verschiedene SCAs beschrieben worden (Klockgether et al., 2019).

Die geographisch und ethnisch variable Häufigkeit verschiedener SCAs kommt wahrscheinlich primär durch Gründereffekte zustande (Sequeiros et al., 2012). Jedoch sind klinische Versorgung, damit einhergehende genetische Testungen und populations-basierte epidemiologischen Studien nicht global verfügbar. Demzufolge kann angenommen werden, dass die bekannten Prävalenzwerte unterschätzt werden (Klockgether et al., 2019; Yearwood et al., 2018).

Die häufigste SCA weltweit ist die spinozerebelläre Ataxie Typ 3, die auch unter dem Namen Machado-Joseph-Krankheit (MJD) bekannt ist. Die SCA3 wurde zum ersten Mal im Jahr 1973 bei portugiesischen Familien in den USA beschrieben (Nakano et al., 1972; Woods und Schaumburg, 1972).

20-50 % der Familien mit einer SCA weisen den für SCA3 spezifischen Genotyp auf. Mittels Haplotyp-Analysen konnte gezeigt werden, dass die ursächliche Mutation der SCA3 aus zwei unterschiedlichen Populationen stammt: einem ersten Mutationsereignis in Asien und einem zweiten in der portugiesischen Population (Gaspar et al., 2001; Martins et al., 2007). So weist Portugal und im Besonderen die Inselgruppe der Azoren (1 in 239

Einwohnern) eine hohe Prävalenz von SCA3-Mutationsträger\*innen auf (Bettencourt et al., 2008; Klockgether et al., 2019).

Die weltweite Ausbreitung der SCA3 ist wahrscheinlich der portugiesischen Emigration geschuldet (Martins et al., 2007).

Weitere Länder mit einer hohen Prävalenz der SCA3 in Relation zu anderen Formen der spinozerebellären Ataxien sind Brasilien (69-92%), Singapur (53%), China (48-49%), die Niederlande (44%), Deutschland (42%) und Japan (28-63%) (Bettencourt und Lima, 2011).

### 1.3 Spinozerebelläre Ataxie Typ 3 – Pathomechanismen

#### 1.3.1 Genetik

Die SCA3 ist eine autosomal-dominant vererbte Erkrankung und gehört zur Gruppe der Repeat-Expansion-Erkrankungen. Bei diesen Erkrankungen kommt es zur Expansion von sich wiederholenden DNA-Sequenzen. Andere Repeat-Expansion-Erkrankungen, die nicht zu den spinozerebellären Ataxien gehören, sind beispielsweise Chorea Huntington oder das fragile X-Syndrom (Klockgether et al., 2019).

Bei der SCA3 ist eine CAG-Triplett-Expansion in Exon 10 des ATXN3-Gens ursächlich für die Translation eines abnormen Proteins mit einem verlängerten Polyglutamin-Abschnitt (McLoughlin et al., 2020).

Das Vorhandensein von CAG-Triplets bedingt noch nicht die Ausprägung der SCA3. Die Anzahl der Wiederholungen ist entscheidend für die Ausbildung des Phänotyps: Gesunde zeigen für gewöhnlich Werte von 13-36 Repeats. Bei Mutationsträger\*innen mit der Diagnose SCA3 finden sich meist 68-79 Repeats (Kawaguchi et al., 1994). Einige Personen weisen eine intermediäre Anzahl von 46-60 Repeats auf. Diese zeigen ebenfalls in manchen Fällen SCA3-spezifische Symptome (van Alfen et al., 2001).

Die Länge des CAG-Repeats hat einen Effekt auf den klinischen Phänotyp sowie den Beginn und Verlauf der SCA3 (Jacobi et al., 2011).

Die SCA3 zeigt die Tendenz der Antizipation: Die Schwere der Erkrankung nimmt in folgenden Generationen zu und es wird auch ein früherer Ataxiebeginn beobachtet. Ursächlich hierfür ist die gesteigerte Expansion der CAG-Repeats. Antizipation findet sich häufig

bei Repeat-Expansion-Erkrankungen (Bettencourt und Lima, 2011; Klockgether et al., 2019; Paulson, 2018).

### 1.3.2 Pathologie

Die SCA3 weist ein komplexes pathologisches Bild auf. Es sind hauptsächlich der Ncl. dentatus und die Substantia nigra betroffen. Die Größe des Zerebellums ist verringert. Dies liegt jedoch nicht an einer Atrophie des zerebellären Kortex. Vielmehr ist für die zerebelläre Atrophie die Volumenreduktion des Ncl. dentatus und die Atrophie der Pedunculi cerebellares superiores ursächlich. In diesem Zusammenhang erscheint der vierte Ventrikel vergrößert. Die beobachtete Verkleinerung des Ncl. dentatus kommt durch den Verlust von Neuronen zustande (Koeppen, 2018).

Im Unterschied zu lokal umschriebenen Läsionen, die den Ncl. dentatus betreffen, wie bspw. Schlaganfälle, Tumore oder entzündliche Veränderungen, wird bei der SCA3 keine Degeneration des dentato-olivären Traktes beobachtet. Dies ist im Überleben von kleinen GABA-ergen Neuronen im Ncl. dentatus begründet, die den Ursprung der dentato-olivären Fasern bilden. Diese kleinen GABA-ergen Neurone sind häufig nicht von neurodegenerativem Untergang betroffen. Immunhistochemisch lässt sich im Gegenteil Proliferation nachweisen. Dieser Prozess wird als „grumose regeneration“ bezeichnet. Währenddessen gehen jedoch andere Neuronenpopulationen im Ncl. dentatus unter (Koeppen, 2018).

Der Ncl. dentatus ist in den meisten, jedoch nicht in allen Fällen bei SCA3 betroffen (Koeppen et al., 2013).

Ergebnisse einer früheren Studie deuten darauf hin, dass auch die anderen zerebellären Kerne, die Ncll. interpositus und fastigii sowie die Purkinjezellschicht des zerebellären Kortex bei SCA3 betroffen sind. Diese zeigten im histologischen Schnitt ebenfalls einen Verlust an Neuronen (Scherzed et al., 2012).

Veränderungen in der grauen Substanz des Pons können auch in Form von neuronalen intranukleären Einschlusskörpern detektiert werden. Diese enthalten Polyglutamin-Aggregate und stellen ein Charakteristikum von Polyglutamin-Erkrankungen dar (Riess et al., 2008).

Bei Polyglutamin-Erkrankungen handelt es sich um Repeat-Expansion-Erkrankungen, die mit einer erhöhten Anzahl von CAG-Triplets einhergehen, sodass pathologische abnorme Proteine mit einem verlängerten Polyglutamin-Abschnitt entstehen und aggregieren können. Zu diesen wird ebenfalls die SCA3 gezählt (Klockgether et al., 2019).

Weitere pathologische Veränderungen finden sich in den Basalganglien, den Kernen des Hirnstamms, dem Thalamus, der paramedianen Formatio reticularis, den dorsalen Säulen des Rückenmarks, spinozerebellären Trakten und peripheren Nerven. Diese Veränderungen sind allerdings individuell unterschiedlich stark ausgeprägt und erklären zum Teil den heterogenen Phänotyp der SCA3 (Koeppen, 2018).

### 1.3.3 Pathophysiologie

Bei der SCA3 tragen verschiedene pathophysiologische Mechanismen zur Neurodegeneration und der Ausprägung des klinischen Phänotyps bei.

Es kommt bei der SCA3 wie bei anderen PolyQ-Erkrankungen zur vermehrten Bildung von mutierten Proteinen. Diese wirken proteotoxisch auf die Zelle (Klockgether et al., 2019). Bei der SCA3 ist das verantwortliche Protein eine mutierte Form von ATXN-3. Dieses wird vom ATXN-3-Gen codiert. Die Wildtyp-Form von ATXN-3 gehört zur Familie der Deubiquitininasen und spielt im physiologischen Zustand eine Rolle in der Überwachung des Protein- und DNA-Stoffwechsels. Das zeigen mehrere Arbeiten, die eine Verbindung zu DNA-Reparaturproteinen sowie zur Proteinstoffwechselüberwachung verdeutlichen (Chai et al., 2004; Wang et al., 2000).

Bei der SCA3 können neuronale intranukleäre Einschlussskörper, sog. Inklusionskörper, nachgewiesen werden. Ob diese Inklusionskörper, die auch bei anderen Polyglutamin-Erkrankungen wie bspw. der Chorea Huntington auftreten, toxisch auf die Zelle wirken und somit für einen verfrühten Zelltod sorgen, oder, im Gegensatz dazu, eher eine neuroprotektive Komponente aufweisen und die Zelle durch die Aggregatbildung vor weiterem Schaden schützen, ist noch nicht abschließend geklärt und wird kontrovers diskutiert (Raj und Akundi, 2021).

Um einen Überblick zu geben, soll im Folgenden jeweils eine Studie aufgeführt werden, die die jeweilige Theorie unterstützt: Davies und Kollegen etwa stellen einen Zusammenhang zwischen den Inklusionskörpern und neuropathologischen Veränderungen bei

Chorea Huntington her (Davies et al., 1997). In einer anderen Arbeit stellen Arrasate und Kollegen bei Chorea Huntington die These auf, dass die neuronalen Inklusionskörper als zelluläre Antwort und Bewältigungsstrategie in Bezug auf die Neurodegeneration zu verstehen sind (Arrasate et al., 2004).

Bei SCA3 wurde im Tiermodell in einem Knockout-Ansatz gezeigt, dass ATXN-3 nicht zu den überlebensnotwendigen Proteinen zählt (Schmitt et al., 2007).

Somit ist die reduzierte Funktion von ATXN-3 nicht ursächlich für die SCA3 (Paulson et al., 2017). Vielmehr spricht man von einem „toxic gain of function“ des mutierten Proteins (Wullner et al., 1998).

Das mutierte Protein beeinflusst unter anderem den DNA-Stoffwechsel, indem die Polynucleotid-Kinase 3`Phosphatase, ein DNA-Reparaturenzym, inhibiert, anstatt wie im physiologischen Zustand aktiviert wird (Chatterjee et al., 2015).

Weiterhin zeigen verschiedene Arbeiten eine Störung der mitochondrialen Funktion bei SCA3. So ist die Aktivität des Komplex II der Atmungskette bei SCA3 verringert (Laço et al., 2012). Auch ist ein Einfluss von ATXN-3 auf das mitochondriale Membranpotential nachweisbar, sodass im weiteren Krankheitsverlauf erhöhte Marker für oxidativen Stress sowie eine erhöhte Zelltod-Rate gemessen werden können (Hsu et al., 2017).

In den oben genannten Arbeiten zur mitochondrialen Bioenergetik wird ein Zusammenhang zwischen der gestörten mitochondrialen Funktion und der Neurodegeneration vermutet.

Bei vielen SCAs trägt zudem eine Ionenkanal-Dysfunktion zur Pathogenese bei. In einem Mausmodell der SCA3 wurden Veränderungen in spannungsaktivierten Kaliumkanälen beobachtet, die die Autoren durch das mutierte ATXN-3 verursacht sehen (Bushart und Shakkottai, 2019). Der Grad der Beeinträchtigung der Kanäle wird von der Länge des mutierten CAG-Repeats beeinflusst (Shakkottai et al., 2011).

Auch Calcium-Signalwege weisen eine Störung auf und tragen so zur Neurodegeneration bei (Chen et al., 2008).

RNA-Toxizität spielt bei der SCA3 ebenfalls eine Rolle in der Pathogenese (Evers et al., 2014).

Die dargestellten pathophysiologischen Mechanismen wurden zu einem großen Teil schon in prä-klinischen Untersuchungen am Tiermodell zur SCA3 beobachtet. Sie deuten

darauf hin, dass dem Zelltod ein Stadium der neuronalen Dysfunktion vorausgeht (Shakkottai et al., 2011).

## 1.4 Klinische Präsentation SCA3

### 1.4.1 Ataxie

Der Begriff der Ataxie stammt aus dem Griechischen und bedeutet in der wörtlichen Übersetzung „Abwesenheit von Ordnung“ (Klockgether et al., 2019).

Ataxie ist durch ein breites Symptommuster gekennzeichnet, dem eine gestörte Bewegungskoordination zugrunde liegt. Das können Gang- und Okulomotorikstörungen sowie eine Dysarthrie sein (Klockgether et al., 2019; Koeppen et al., 2013). Die ataktische Symptomatik liegt in gestörten Bahnen und Regulationsmechanismen des Zerebellums begründet (Klockgether et al., 2000).

### 1.4.2 Symptomatik

Schon 1983 wurde bei der „Joseph-Disease“, bzw. der „Azorean-Ataxia“ ein bestimmtes Symptommuster beschrieben. So tritt die später unter dem Namen Machado-Joseph-Disease / spinozerebelläre Ataxie Typ 3 bekannte Krankheit häufig mit einer progressiven Gangataxie und einer Dysarthrie auf (Harding, 1983). Daneben werden bei der SCA3 unter anderem Pyramidenbahnzeichen, choreatiforme Bewegungsstörungen und Dystonie beobachtet. Manche Mutationsträger\*innen berichten von einer sich verschlechternden sensorischen Empfindung. Dementsprechend werden Polyneuropathien im Zusammenhang mit der SCA3 als eine Krankheitsmanifestation der SCA3 im peripheren Nervensystem beschrieben (Jacobi et al., 2011; Riess et al., 2008). Außerdem kommt es zu einer Störung der Feinmotorik (Klinke et al., 2010).

Als zusätzliche assoziierte Symptome werden eine Okulomotorikstörung und Doppelbilder angesehen (Rüb et al., 2013). Außerdem findet sich bei einigen Mutationsträger\*innen ein horizontaler Nystagmus (Raposo et al., 2014).

Die Erkrankung verläuft progredient und die Fähigkeit des freien Gehens geht mit dem Fortschreiten der Erkrankung verloren. Im Verlauf sind SCA3 Mutationsträger\*innen auf die Nutzung einer Gehhilfe und später eines Rollstuhls angewiesen (Jardim et al., 2010).

Mit degenerativen Ataxien allgemein (Klockgether et al., 1998) und der SCA3 im Speziellen (Kieling et al., 2007) ist eine verringerte Lebenserwartung verbunden.

In mehreren Studien wurden kognitive und exekutive Defizite bei SCA3 Mutationsträger\*innen nachgewiesen. Diese umfassen unter anderem Beeinträchtigungen des Arbeitsgedächtnisses, der visuellen Raumvorstellung, des episodischen Gedächtnisses, sowie der Aufmerksamkeit und der Exekutivfunktionen. Die kognitiven Beeinträchtigungen werden als relativ mild beschrieben (Kawai et al., 2004; Lopes et al., 2013; Ma et al., 2014; Roeske et al., 2013; Tamura et al., 2018).

Auch treten in Zusammenhang mit der SCA3 Schlafstörungen und eine depressive Symptomatik auf (Schmitz-Hubsch et al., 2011).

#### 1.4.3 Klinischer Verlauf

Der Zeitpunkt des Symptombeginns der SCA3 ist stark variabel (Bettencourt und Lima, 2011). Der früheste Symptombeginn wurde bei einem vier-jährigen Kind beschrieben (Carvalho et al., 2008). Dies ist sehr selten und geht meist mit einem sehr langen CAG-Repeat sowie einer rascheren klinischen Progression einher (Donis et al., 2016).

Im Gegensatz dazu sind auch Fälle mit einem sehr späten Symptombeginn im Alter von 70 Jahren beschrieben (Coutinho, 1992).

Ein früher Symptombeginn sowie eine große Anzahl an CAG-Repeats gehen nicht nur mit einem schwereren Verlauf der Erkrankung, sondern auch mit einem erhöhten Risiko eines frühzeitigen Todes einher (Kieling et al., 2007). Die Länge des CAG-Repeats korreliert invers mit dem Ataxiebeginn (Klockgether et al., 2019).

Bei der SCA3 werden verschiedene Stadien der Erkrankung unterschieden. So beschreibt man konsekutiv ein asymptomatisches, ein prä-ataktisches und ein ataktisches Stadium (Jessen, 2015).

Das asymptomatische Stadium wird mit Einsetzen von unspezifischen neurologischen Symptomen von der prä-ataktischen Phase abgelöst. Es können im prä-ataktischen Stadium der SCA3 bereits neurologische Symptome wie ein horizontaler Blickrichtungs-Nystagmus vorhanden sein (Jacobi et al., 2013b; Raposo et al., 2014). Daneben konnte eine Studie im Gruppenvergleich durch die Erhöhung von NfL (Neurofilament light) im

Serum die fortschreitende Neurodegeneration nachweisen (Wilke et al., 2020). Eine weitere Studie zeigt, dass bildgebende Veränderungen des Zerebellums, des oberen Zervikalmarks, des Pons, des Pallidum und der Medulla oblongata bereits bei prä-ataktischen Mutationsträger\*innen zu finden sind (Faber et al., 2021).

Die Abgrenzung des prä-ataktischen Stadiums vom ataktischen Stadium wird durch den SARA (Scale for the Assessment and Rating of Ataxia) vorgenommen. Mutationsträger\*innen mit einem SARA von  $\geq 3$  werden als ataktisch und mit einem SARA  $< 3$  als prä-ataktisch klassifiziert. Dies entspricht dem Mittelwert plus zwei Standardabweichungen in der gesunden Validierungskohorte (Jacobi et al., 2013a; Jacobi et al., 2020).

Das ataktische Stadium zeigt neben einer manifesten Ataxie positive Bildgebungsmarker, häufig inklusive typischer weiterer Ataxie-assozierter und nicht-Ataxie-bezogener Begleitsymptome (Bettencourt und Lima, 2011; Faber et al., 2021; Jacobi et al., 2011).

#### 1.4.4 Klinisches Assessment

Rosenberg stellte 1992 die klinische Heterogenität der SCA3 dar und unterschied vier Phänotypen. Diese basieren auf Familienanalysen und gaben der Krankheit ihren bis heute gültigen Namen „Machado-Joseph-Disease“. Er entspricht den Namen zweier betroffener Familien (Bettencourt und Lima, 2011; Rosenberg, 1992).

Typ I imponiert mit extrapyramidalen (oft dystonen) und pyramidalen Symptomen, die oft schon zwischen dem 10. und 30. Lebensjahr auftreten.

Typ II weist eine pyramidale und zerebelläre Symptomatik mit einem Symptombeginn zwischen dem 20. und 50. Lebensjahr auf.

Typ III zeigt eine zerebelläre Symptomatik, die häufig mit einer peripheren Neuropathie einhergeht. Die Symptome beginnen oft erst zwischen 40 und 75 Jahren.

Typ IV hat einen variablen Symptombeginn; häufig treten Neuropathie und Parkinsonismus auf.

(Bettencourt und Lima, 2011; Riess et al., 2008; Rosenberg, 1992)

Diese Einteilung wurde im Jahr 1992 publiziert und stellt die erste klinische Einteilung der SCA3 dar. Weitere Skalen zur Quantifizierung der Ataxie-Schwere sowie zur

Beschreibung weiterer neurologischer Symptome wurden in der Folge im Rahmen klinischer Studien, aber auch in der klinischen Praxis etabliert: der SARA, „Scale for the Assessment and Rating of Ataxia“ (Schmitz-Hubsch et al., 2006) und der INAS, „Inventory of non-ataxia signs“ (Jacobi et al., 2013a).

Der SARA-Summenwert ist ein Instrument, um die Schwere der Ataxie zu quantifizieren. Der Summenwert resultiert aus acht Items mit jeweils unterschiedlicher Punktzahl, anhand derer der Schweregrad der Ataxie abgeschätzt werden kann. Die erhobenen Items sind: Gang, Stand, Rumpfstabilität im Sitzen, Sprechen, Fingerfolge, Finger-Nase-Wechsel, schnelle alternierende Handbewegungen und der Ferse-Schienebein-Test. Ein Summenwert von 0 beschreibt einen Normalbefund, die maximale Punktzahl als größtmögliche Ausprägung der Ataxie beträgt 40 Punkte. Die Summe aller Items ergibt den SARA-Wert, durch den insbesondere Aussagen über den longitudinalen Verlauf der Ataxie möglich sind. Entsprechend des Mittelwerts plus zwei Standardabweichungen in der ursprünglichen Validierungskohorte gesunder Studienteilnehmer\*innen, wurde ein Schwellenwert des SARA von 3 festgelegt. SCA3 Mutationsträger\*innen, die einen SARA-Wert von < 3 haben, werden als prä-ataktisch klassifiziert. Bei einem SARA-Wert von  $\geq 3$  als ataktisch (Schmitz-Hubsch et al., 2006).

Zur Erfassung weiterer, neurologischer nicht-Ataxie Symptome wurde der INAS entwickelt und validiert. Der INAS setzt sich aus 30 Items neurologischer Symptome zusammen. Diese werden zu 16 Kategorien zusammengefasst:

Hyperreflexie, Areflexie, plantare Extension, Spastizität, Parese, Muskelatrophie, Faszikulationen, Myoklonien, Rigidität, choreatische Bewegungsstörungen / Dyskinesien, Dystonie, Ruhetremor, sensorische Symptome, Blasendysfunktion, kognitive Dysfunktion, okulomotorische Hirnstammzeichen.

Der INAS zählt die Anzahl der vorliegenden Symptom-Kategorien zusammen und kann entsprechend Werte zwischen 0 und 16 annehmen (Jacobi et al., 2013a).

Weitere Skalen und funktionelle Tests zur Beurteilung der ataktischen Symptomatik sind der ICARS (International Cooperative Ataxia Rating Scale) (Trouillas et al., 1997), der NESSCA (Neurological Examination Score for Spinocerebellar Ataxia) (Kieling et al.,

2008), der SCAFI (SCA Functional Index) (Schmitz-Hubsch et al., 2008), und der CCFS (Composite Cerebellar Functional Severity Score) (du Montcel et al., 2008).

### 1.5 Diagnostik

Am Anfang der Diagnostik der SCA3 bzw. der spinozerebellären Ataxien im Allgemeinen steht der klinische Verdacht auf eine genetisch determinierte Ataxie. Dieser ist begründet durch eine entsprechende klinische Symptomatik und eine positive Familienanamnese. Erworbene Ursachen der Ataxie-Symptomatik müssen ausgeschlossen werden. Die Diagnose erfolgt nach molekulargenetischer Testung. Als Sonderfall ist zu nennen, dass erstgradige Angehörige, die keinerlei Symptomatik aufweisen, ein 50%-Risiko einer Trägerschaft haben. Eine prädiktive genetische Testung ist hier nach entsprechender humangenetischer Beratung möglich.

SARA und INAS können bei der Quantifizierung des Phänotyps sowie der Einschätzung der Schwere der Ataxie, bzw. nicht-ataktischen Symptomatik hilfreich sein (Jacobi et al., 2013a; Klockgether et al., 2019; Schmitz-Hubsch et al., 2006).

Nach einem begründeten Verdacht erfolgt eine genetische Untersuchung. Diese kann gezielt nach einem krankheitsverursachenden Gen oder als Panel der häufigsten CAG-Repeat-Erkrankungen (SCA1, 2, 3, 6 und ggf. 7 und 17) erfolgen. Die genetische Testung ist die einzige Möglichkeit der definitiven Diagnostik einer SCA und ist in Regionen mit einem begrenzten Zugang zu genetischer Testung erschwert (Yearwood et al., 2018).

### 1.6 Therapie

#### 1.6.1 Aktuelle Therapie

Aktuell sind keine kurativen medikamentösen Therapieoptionen für die SCA3 zugelassen. Das angewandte Behandlungskonzept setzt sich aus nicht-pharmakologischen und pharmakologischen, symptomatischen Therapieansätzen zusammen.

Um die motorischen Fähigkeiten wie bspw. die Gangsicherheit und Feinmotorik der Mutationsträger\*innen möglichst lange zu erhalten, werden physiotherapeutische Verfahren, Sprechtraining sowie Ergotherapie eingesetzt. Unter anderem Physiotherapie hat sich als

wirkungsvolles Instrument erwiesen, um die Balance, Mobilität und Koordination zu verbessern und zu erhalten (Klockgether et al., 2019; Milne et al., 2017).

Mutationsträger\*innen mit SCA3 können zusätzlich zu ihrer Grunderkrankung eine depressive Symptomatik entwickeln. Eine Kombination aus einem verhaltenstherapeutischen Ansatz und einer antidepressiven Medikation hat sich als effektiv erwiesen (Duarte-Silva und Maciel, 2018; Schmitz-Hubsch et al., 2011).

Eine systematische Behandlung von weiteren Symptomen wie Dystonie oder Schlafstörungen wurde etabliert. Einen Überblick über die Behandlung der Begleitsymptomatik gibt die folgende Abbildung (Abb. 1):

Symptom	Pharmacological treatments available	Non-pharmacological treatments available
Spasticity	Baclofen, eperisone, tizanidine, benzodiazepines and focal intramuscular botulinum toxin	Physiotherapy and stretching
Neuropathic pain and paraesthesia	Pregabalin, gabapentin, carbamazepine and duloxetine	Acupuncture
Parkinsonism	Levodopa and dopamine agonists	Not available
Chorea	Tetrabenazine and neuroleptic drugs	Not available
Dystonia	Benzodiazepines, trihexyphenidyl, biperiden and focal intramuscular botulinum toxin	Deep brain stimulation
Sleep disturbances	Benzodiazepines, zolpidem, melatonin, trazodone and mirtazapine	Not available
Restless leg syndrome	Benzodiazepines and pramipexole	Not available
Respiratory sleep apnoea	Not available	Non-invasive ventilation
Dysphagia	Not available	Logopaedic rehabilitation, dietary modification and percutaneous endoscopic gastrostomy
Urinary disturbances	Anticholinergic drugs, α1-selective α-blockers and β <sub>3</sub> -adrenergic receptor agonists	Urinary catheterization
Seizures and myoclonus	Antiepileptic drugs and benzodiazepines	Not available
Depression	Selective serotonin reuptake inhibitors	Psychological support
Behavioural abnormalities	Selective serotonin reuptake inhibitors, mood-stabilizing antiepileptic drugs, benzodiazepines and neuroleptic drugs	Not available

SCA, spinocerebellar ataxia.

**Abb. 1:** Behandlung der Begleitsymptomatik bei spinozerebellären Ataxien entnommen und adaptiert nach (Klockgether et al., 2019).

Verschiedene pharmakologische Therapiemöglichkeiten wurden bereits einer klinischen Prüfung unterzogen und zeigten unterschiedliche Ergebnisse:

So sind und waren Riluzol, Lithiumcarbonat, Valproat und Vareniclin Gegenstand einer klinischen Prüfung. Es wurde untersucht, inwiefern diese Medikamente die Ataxie-Symptomatik beeinflussen. Dabei zeigten sich keine eindeutigen Ergebnisse (Zesiewicz et al.,

2018). Die Studien waren teils aufgrund einer kleinen Studienpopulation oder einer hohen Abbruchrate aufgrund von unerwünschten Arzneimittelnebenwirkungen in ihrer Aussagekraft limitiert.

Bei der klinischen Testung von Lithiumcarbonat in einer kleinen Kohorte zeigten die Studienteilnehmer\*innen eine langsamere Verschlechterung in Fähigkeiten wie Sprechgeschwindigkeit oder Finger-Koordination. Um die statistische Power und damit die Aussagekraft der Ergebnisse zu erhöhen, empfehlen die Autor\*innen, den Einsatz des Medikaments mit einer größeren Studienpopulation zu wiederholen (Saute et al., 2014).

Valproat zeigte in einer kombinierten Dosis-Findungs- / Placebo-kontrollierten Studie eine Verbesserung des SARA; jedoch in keinem signifikanten Unterschied zur Placebogruppe. In den Unterkategorien des SARA waren geringfügige Unterschiede zwischen der Placebo- und der Interventionsgruppe feststellbar. Auch hier empfehlen die Autor\*innen eine folgende größere klinische Studie, um die Ergebnisse genauer charakterisieren zu können (Lei et al., 2016).

In einer anderen Arbeit wurde die Substanz Riluzol, ein Pharmakon, das Hyperexzitabilität entgegenwirkt, getestet. Dieses zeigte zwar im Mittel eine Verbesserung des ICARS. Jedoch war die Studienpopulation sehr heterogen: Es wurden Mutationsträger\*innen mit zerebellärer Ataxie, ungeachtet der Ätiologie, eingeschlossen. Aus diesem Grund können die Ergebnisse nur eingeschränkt auf die Behandlung der SCA3 übertragen werden. Auch hier werden Studien mit einer größeren Anzahl von Studienteilnehmer\*innen empfohlen (Ristori et al., 2010).

Vareniclin, ein partieller Agonist am nikotinischen Acetylcholinrezeptor  $\alpha 4\beta 2$ , wurde ebenfalls klinisch geprüft und die Ergebnisse der Studie kontrovers diskutiert. In der Interventionsgruppe ist eine signifikante Verbesserung der Gangart, der Haltung und der Diadochokinese feststellbar (Zesiewicz et al., 2012). Diese Ergebnisse konnten jedoch nicht bzw. nur sehr eingeschränkt in einer anderen Arbeit bestätigt werden. Dort stand eine hohe Anzahl an unerwünschten Arzneimittelwirkungen im Mittelpunkt der Prüfung (Connolly et al., 2012).

Ausgehend von den durchgeföhrten pharmakologischen klinischen Studien mit heterogenen oder nicht-signifikanten Ergebnissen besteht die Notwendigkeit für multizentrische Studien mit größeren Kohorten, um die Wirksamkeit der verwendeten Pharmaka eingehender zu beurteilen. Eine klare Behandlungsempfehlung für die Therapie der SCA3

besteht nicht. Dennoch kann ein Therapieversuch mit Riluzol unternommen und durch die aktuelle Studienlage gerechtfertigt werden.

### 1.6.2 Therapeutische Perspektiven

In den letzten Jahren wurden die pathophysiologischen Abläufe der SCA3 besser verstanden und es wurden mehrere potentielle therapeutische Ansätze identifiziert. So kann eine Therapie bspw. a) an der mutierten ATXN-3 RNA, b) dem aggregierten Protein, c) dem Schritt der proteolytischen Spaltung von ATXN-3, d) den Protein-Abbau-Mechanismen (Ubiquitin-Proteasom-System und Autophagie), e) der Dysregulation auf Transkriptionsebene, f) der mitochondrialen Dysfunktion, g) der Calcium-Homöostase, h) den post-translationalen Modifikationen des ATXN-3 oder i) an den neuroprotektiven Abläufen ansetzen (Matos et al., 2019).

Diese verschiedenen Ansätze befinden sich teils noch in frühen Stadien der Entwicklung. Ein Ansatz, der hier exemplarisch genauer dargestellt werden soll, ist der therapeutische Ansatz auf RNA-Ebene mittels Antisense-Oligonukleotiden (ASOs). Diese modifizieren die Expression von mRNA. Dies geschieht durch alternatives Splicing, durch Aktivierung der RNase H (Degradation) oder durch Interferenz mittels Translation. Am Beispiel der SCA3 sollen ASOs an unterschiedlichen Stellen des pathologischen mRNA-Transkriptes andocken. ASOs haben einen ähnlichen Effekt auf die mRNA wie siRNAs, da diese auch die RNase H aktivieren können (Scoles und Pulst, 2019).

Beim Einsatz verschiedener ASOs im Tiermodell konnte die Konzentration von ATXN3 bei guter Verträglichkeit stark reduziert werden. Eine Behandlung in einem möglichst frühen Stadium lässt einen besseren klinischen Outcome erwarten, da zu diesem Zeitpunkt noch keine manifeste Neurodegeneration entstanden ist. Entsprechend ist eine Behandlung in einem möglichst frühen Stadium der Erkrankung anzustreben (Moore et al., 2017). Aufgrund der niedrigen Prävalenz der SCA3 werden stets multizentrische Studiendesigns notwendig sein, um möglichst valide Aussagen zu den Eigenschaften der jeweils eingesetzten Substanz zu tätigen (Saute und Jardim, 2018).

Die erste humane Studie mit ASOs bei SCA3 ist 2021 gestartet (U.S. National Library of Medicine, 2021).

## 1.7 Biomarker

Die Länge des CAG-Repeats auf dem ATXN-3 Gen stellt heute den wichtigsten Eckpfeiler der SCA3-Diagnostik dar. So kann durch die genetische Testung meist die definitive Diagnose gestellt werden. Die Analyse des CAG-Repeats lässt jedoch nur begrenzt Voraussagen über den klinischen Verlauf zu und wird als sog. „trait biomarker“ (Lima und Raposo, 2018) klassifiziert, da er sich nicht im Verlauf der Erkrankung verändert und eine Verlaufsuntersuchung des CAG-Repeats keine weiteren Erkenntnisse liefern würde (Jacobi et al., 2011).

Man unterscheidet biochemische Biomarker (fluid biomarker) von Bildgebungsbiomarkern (imaging biomarker) (Jessen, 2015).

Die Entwicklung von Biomarkern bei neurodegenerativen Erkrankungen und im Speziellen bei der SCA3, die die Progression der Neurodegeneration der Erkrankung abbilden können, ist eine Herausforderung, da diese Erkrankungen besonders in frühen Stadien häufig kaum Symptome aufweisen (Jessen, 2015).

Aktuell gewinnt die Anwendung von gentherapeutischen Ansätzen an Bedeutung und stellt einen potentiell kurativen Ansatz dar. So wurden diese bereits mit vielversprechenden Ergebnissen bei der Huntington-Erkrankung und bei der spinalen Muskelatrophie im Gruppenvergleich getestet (Edinoff et al., 2021; Tabrizi et al., 2019).

Idealerweise würden entsprechende Therapien bereits vor Beginn der klinischen Symptomatik zum Einsatz kommen. Klinische Skalen sind hier allerdings – in der Abwesenheit klinischer Symptome – nicht sinnvoll zur Beurteilung der Krankheitsaktivität, da sie nur eine geringe Sensitivität aufweisen. Die frühen neurodegenerativen Veränderungen gehen dem klinischen Ataxiebeginn voraus, womit biochemischen und bildgebenden Biomarkern eine große Bedeutung zukommt (Jessen, 2015). Dies sind im Idealfall Biomarker, die Krankheitsaktivität und -Progression messen. Die Diagnose wird bei der SCA3 eindeutig durch die genetische Testung gestellt, weshalb ein hoher Bedarf an Biomarkern, die das Fortschreiten der Erkrankung abbilden können oder wesentliche Punkte im Krankheitsverlauf herausstellen, existiert.

### 1.7.1 Fluid Biomarker bei SCA3

Im Serum nachgewiesenes Neurofilament Light (NfL) stellt einen unspezifischen Marker für neuronale Schädigung dar und ist in degenerativen Ataxien erhöht. Es gibt einen progradienten Konzentrationsanstieg des NfL zwischen dem prä-ataktischen und dem ataktischen Krankheitsstadium. Außerdem wird die zeitliche Entwicklung der NfL-Konzentration durch den Ataxiebeginn und die Anzahl der CAG-Repeats beeinflusst (Wilke et al., 2020).

Auch kann in mononukleären Zellen des peripheren Bluts, Plasma und Liquor das krankheitsspezifische ATXN-3 nachgewiesen werden. Gesunde können von prä-ataktischen und ataktischen Mutationsträger\*innen unterschieden werden (Gonsior et al., 2021). Die Möglichkeit, Proben aus dem peripheren Blut zu gewinnen, stellt einen Vorteil gegenüber Markern dar, die aus dem Liquor extrahiert werden müssen.

Weitere Biomarker, die auf mitochondrialer oder transkriptioneller Ebene identifiziert wurden, wie bspw. der Nachweis bestimmter, hochregulierter Gene, sind mit aufwendiger Testung verbunden (Raposo et al., 2015).

### 1.7.2 Imaging Biomarker bei SCA3

Bei der SCA3 werden strukturelle Auffälligkeiten in der neurologischen Bildgebung deutlich. Radiologisch verwendete Verfahren sind unter anderem die MRT (Magnet-Resonanz-Tomographie), fMRT (funktionelles MRT), DTI (Diffusion-Tensor-Imaging) und MRS (Magnet-Resonanz-Spektroskopie). Beschrieben wird Atrophie im Zerebellum, im Hirnstamm, in den Basalganglien, im Thalamus und in verschiedenen Arealen des zerebralen Kortex (Wan et al., 2020). Bei der SCA3 sind Zerebellum und Hirnstamm stärker von einer Volumenabnahme betroffen als bei anderen SCAs (Klaes et al., 2016).

Die zerebellären Kerne und im Besonderen der Ncl. dentatus des Kleinhirns weisen eine Volumenminderung auf (Stefanescu et al., 2015). Dies deckt sich mit neuropathologischen Untersuchungen (Koeppen, 2018). Eine neuere, QSM (quantitative susceptibility mapping) - basierte Analyse des Ncl. dentatus zeigte bei SCA3-Mutationsträger\*innen eine geringe Volumenminderung (Deistung et al., 2022).

Trotzdem zeigt die SCA3 kein eindeutiges zerebelläres Atrophiemuster, da durch die verschiedenen Manifestationsorte der Neurodegeneration bei SCA3, die in ihrer Ausprägung

und Verteilung unterschiedlich sind, eine große Heterogenität vorherrscht (Faber et al., 2021; Klockgether et al., 2019).

Bereits in der prä-ataktischen Phase können Volumenminderungen mittels MRT beobachtet werden. Diese treten im oberen Zervikalmark, in der Medulla oblongata, im Pons, im Pallidum und im zerebellären Lobus anterior auf (Faber et al., 2021).

Zusätzlich zu morphometrischen MR-Analysen struktureller Bildgebung wurden auch Aufälligkeiten in funktionellen MRT sowie in diffusionsgewichteten MRT gefunden. So findet sich bei der SCA3 eine strukturelle Schädigung der weißen Substanz. Dies wird durch verschiedene Arbeiten gezeigt (D'Abreu et al., 2009; Guimarães et al., 2013; Park et al., 2020).

## 1.8 Zerebellum – anatomische und funktionelle Grundlagen

Das Kleinhirn ist integraler Bestandteil von motorischen und nicht-motorischen / kognitiven Regelkreisen (Koziol et al., 2014).

Es ist nicht nur für Feinmotorik und Bewegungsausführung zuständig, sondern auch an höheren kognitiven Funktionen beteiligt (Schmahmann und Caplan, 2006).

Als Referenz und Orientierung für Strukturen des Zerebellums im MRT empfiehlt sich der von Schmahmann und Kollegen 1999 vorgelegte stereotaktische MRT-Atlas des Zerebellums (Schmahmann et al., 1999). Eine Übersicht der anatomischen Strukturen des Zerebellums ist in der folgenden Tabelle (Tab. 1) aufgeführt.

**Tab. 1:** Anatomische Strukturen des Zerebellums

Lobulus des Vermis	Fissuren zwischen den Lobuli	Hemisphären Lobulus
Lobuli I-V des Vermis sind nicht definiert.		I, II
	Fissura Precentralis	III
	Fissura Preculminalis	IV
	Fissura Intraculminalis	V
	Fissura Prima	

VI		VI
	Fissura Superior Posterior	
VIIAf		Crus I
	Fissura Horizontalis	
VIIAt		Crus II
	Fissura Ansoparamediana	
VIIB		VIIB
	Fissura Prepyramidalis/Fissura Prebiventer	
VIIIA		VIIIA
	Fissura Intrabiventer	
VIIIB		VIIIB
	Fissura Secunda	
IX		IX
	Fissura Posterolateralis	
X		X

### 1.9 Zerebelläre Kerne – anatomische und funktionelle Grundlagen

Das Kleinhirn hat in jeder seiner Hemisphären eine aus grauer Substanz bestehende Kernregion innerhalb der weißen Substanz. Diese enthält jeweils vier Kerne, die in der folgenden Tabelle aufgeführt sind.

**Tab. 2:** Kerne in der weißen Substanz des Zerebellums

Kern, bzw. Kerngruppe (von medial nach lateral)
Ncl. fastigii
Ncl. emboliformis und Ncl. globosus (werden als Ncl. interpositus zusammengefasst)
Ncl. dentatus

Siehe auch (Kozlova, 1984).

Die Kerne fungieren hauptsächlich als Relaisstation der zerebellären Efferenzen, wobei der Ncl. dentatus als zentrale Schnittstelle der zerebello-zerebralen Bahnen dient. Die anderen Kerne sind ebenfalls mit zerebralen und mit peripheren Regionen verbunden (Takahashi und Shinoda, 2020).

So wird die Aktivität des Ncl. dentatus von großen kortikonukleären GABA-ergen Afferenzen, den sogenannten Purkinje-Neuronen sowie exzitatorischen Moos- und Kletterfasern beeinflusst. Weiterhin weist der Ncl. dentatus eine Population von kleinen, Glycin-ergen Neuronen auf, die regulatorischen Zwecken dienen (Koeppen et al., 2013).

Basierend auf den Studien von Dum und Kollegen, entwickelten Guell und Kollegen eine Einteilung des menschlichen Ncl. dentatus in funktionelle Territorien: So weist der Ncl. dentatus Bereiche auf, die jeweils zur Verschaltung und Projektion von verschiedenen Aufgaben dienen. Die Autoren grenzen ein „default-mode“, ein „salience-motor“ sowie ein „visual processing territory“ voneinander ab. Diese haben jeweils distinkte Verbindungen zu anderen Regionen des Gehirns. So stellt der Ncl. dentatus auch eine wichtige Relaisstation zu kognitiven Zentren dar (Dum et al., 2002; Guell et al., 2020).

Dum und Kollegen beschrieben in ihrer vorhergehenden Arbeit, basierend auf Tierversuchen, die funktionelle Organisation des Ncl. dentatus als „bimodale motor versus non-motor Gruppe“. Die Studie von Guell und Kollegen steht diesen Ergebnissen jedoch entgegen. Diese setzen der dualen Aufteilung des Ncl. dentatus ein Modell mit drei funktionell unterschiedlichen Territorien im humanen Ncl. dentatus entgegen.

Eine Beschreibung der funktionellen Verbindungen ist der folgenden Tabelle zu entnehmen:

**Tab. 3:** funktionelle Regionen und ihre Verbindungen im Ncl. dentatus

Position im Ncl. dentatus	Übergeordnetes Netzwerk	Verbindung zu cerebralen Arealen
Rostral-ventral	Default Mode Network	mPFC, PCC, AG, MTL
Zentral	Salience-Motor-Netzwerk	M1, SMA, Ins, dACC, aSMG, rMFG
Zentral-Kaudal	Visuelles Netzwerk	V1, VAA

(modifiziert nach Guell et al., 2020)

#### Legende:

mPFC (medialer präfrontaler Kortex), PCC (posteriorer zingulärer Kortex), AG (angulärer Gyrus), MTL (mittlerer Temporallappen), M1 (primärer Motorkortex), SMA (supplementärer Motorkortex), Ins (Insula), dACC (dorsal anteriorer zingulärer Kortex), aSMG (anteriorer Gyrus supramarginalis), rMFG (rostral mittlerer Gyrus frontalis), V1 (primärer visueller Kortex), VAA (visuelle Assoziationsareale)

#### 1.10 Fragestellung

Ziel dieser Arbeit ist es, die mittels MRT detektierbaren, strukturellen Veränderungen des Ncl. dentatus und der zerebellären Kerne bei prä-ataktischen und ataktischen SCA3-Mutationsträger\*innen zu untersuchen.

### 1.11 Hypothesen

Ataktische und prä-ataktische SCA3 Mutationsträger\*innen zeigen eine Volumenverringerung des Ncl. dentatus im Vergleich zu gesunden Kontrollen.

Die Volumenreduktion des Ncl. dentatus korreliert mit der geschätzten Zeit bis / vom Ataxiebeginn.

Das Volumen des Ncl. dentatus und die Schwere / Ausprägung der Ataxie (gemessen durch SARA) sind negativ korreliert in SCA3 Mutationsträger\*innen.

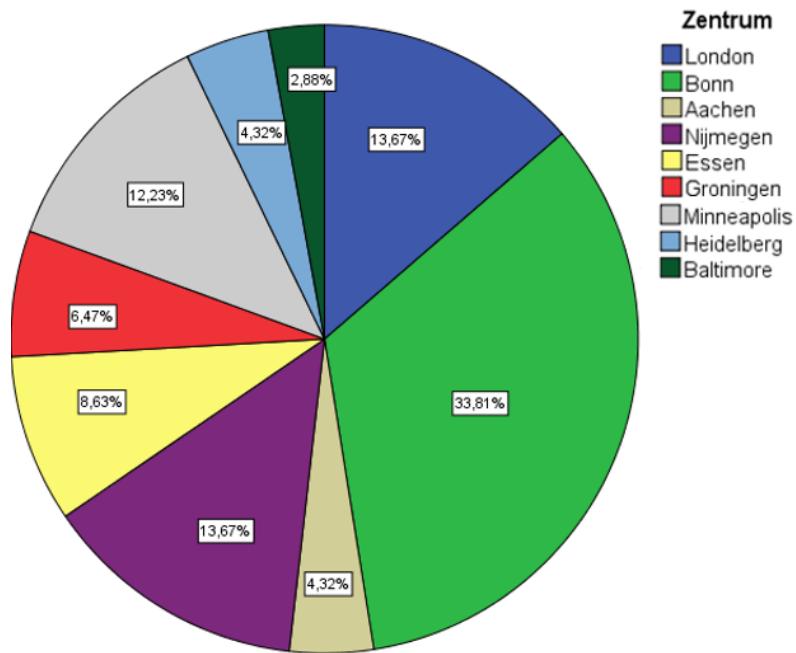
Das Volumen des Ncl. dentatus und das Auftreten von neurologischen Nicht-Ataxie-Symptomen (gemessen durch INAS) sind negativ korreliert in SCA3 Mutationsträger\*innen.

## 2. Material und Methoden

### 2.1 Charakterisierung der Studienkohorte

Im Rahmen einer multizentrischen longitudinalen Studie (European Spinocerebellar Ataxia Type 3 / Machado-Joseph-Disease Initiative, ESMI) wurden die MRTs von Studienteilnehmer\*innen untersucht. Um in der Studienkohorte eingeschlossen zu werden, mussten die Teilnehmer\*innen ihr schriftliches Einverständnis geben, über 18 Jahre alt sein sowie entweder SCA3-Mutationsträger\*in, ungetesteter erstgradiger Angehöriger einer SCA3-Mutationsträger\*in oder gesund sein. Die MRT wurden an Siemens MRT (Tab. 5) an 2 amerikanischen und 7 europäischen Zentren erhoben (Abb. 2) und folgten einem standardisierten Protokoll (Tab. 4). Daran angeschlossen war ein klinisches Assessment. Aus Bonn rekrutierten sich 33,81%, Nijmegen und London jeweils 13,67%, Minneapolis 12,23%, Essen 8,63%, Groningen 6,47%, Heidelberg und Aachen jeweils 4,32% und Baltimore 2,88% der Studienteilnehmer\*innen (Abb. 2). Die Studienteilnehmer\*innen wurden in drei Gruppen eingeteilt: Gesunde Kontrollen, ataktische und prä-ataktische Mutationsträger\*innen. Die Abgrenzung der prä-ataktischen von den ataktischen Mutationsträger\*innen wurde durch den SARA vorgenommen. Mutationsträger\*innen mit einem SARA von  $\geq 3$  wurden als ataktisch und einem SARA  $< 3$  als prä-ataktisch klassifiziert. Dies entspricht dem Mittelwert plus zwei Standardabweichungen in der gesunden Validierungskohorte (Jacobi et al., 2020; Jacobi et al., 2013a).

In die Analyse (vor Entfernen von statistischen Ausreißern) gingen 140 Studienteilnehmer\*innen mit insgesamt 231 Scans ein. Jeder der Studienteilnehmer\*innen verfügte über eine Baseline-MRT-Aufnahme. Weiterhin lagen 56 1-Jahres-Verlaufsuntersuchungen, 27 2-Jahres-Verlaufsuntersuchungen und 8 3-Jahres-Verlaufsuntersuchungen vor. Scans von 11 Teilnehmer\*innen lagen alleinig als T1-gewichtete Aufnahme und 220 als T1-gewichtete Aufnahmesequenz und als T2-gewichtete FLAIR (fluid-attenuated-inversion-recovery) Sequenzen vor. Eine vollständige Liste mit ausgeschlossenen Scans und Studienteilnehmer\*innen sowie der jeweiligen Begründung des Ausschlusses findet sich im Anhang. Die Daten der 2- und 3- Jahres-Verlaufs-Untersuchungen wurden in den statistischen Analysen nicht berücksichtigt, da die Gruppengröße zu klein war, um aussagekräftige statistische Aussagen darüber zu treffen. Sie sind ebenfalls im Anhang dieser Arbeit zu finden (Tab. 38 - 43).



**Abb. 2:** Herkunft der MRT-Aufnahmen mit Aufteilung nach Zentrum und der Verteilung in Prozent.

## 2.2 Scanner

Die im Rahmen der Studie verwendeten Scanner und ihre technischen Parameter sind in den folgenden beiden Tabellen aufgeführt.

**Tab. 4:** MRT-Protokoll

	TR (ms)	TE (ms)	TI (ms)	Erfassungs- ebene:	Anzahl der Schichten:	Field of View:	Voxel Größe (mm: x, y, z)
T1-Para- meter:	2500	4,37	110 0	sagittal	192	256 x 256	1x1x1
FLAIR-Pa- rameter:	5000	397	180 0	sagittal	192	256 x 256	1x1x1

Abkürzungen:

TR: repetition time

Die TR beschreibt den Zeitraum einer sich wiederholenden Serie von Pulsen und Echos zwischen zwei zusammenhängenden, aufeinanderfolgenden Punkten.

TE: echo time

Die TE beschreibt den Zeitraum, den ein zentraler Puls bis ins Zentrum des Echos benötigt.

TI: inversion time

Zeitraum zwischen der Mitte des invertierten ( $180^\circ$ ) Pulses und der Mitte des folgenden erregenden ( $90^\circ$ ) Pulses, um die Menge der longitudinalen Magnetisierung zu messen.

Die Zeiten werden jeweils in Millisekunden (ms) angegeben.

Nach (Hendrick, 2005).

**Tab. 5:** MRT-Scanner

Zentrum	Scanner	Feldstärke (in Tesla)
Bonn	SIEMENS, Skyra	3
Nijmegen	SIEMENS, Skyra	3
Minneapolis	SIEMENS, Prisma Fit	3
London	SIEMENS, Prisma	3
Groningen	SIEMENS, Prisma	3
Essen	SIEMENS, Biograph	3
Heidelberg	SIEMENS, TRIO	3
Aachen	SIEMENS, Prisma	3
Baltimore	SIEMENS, Prisma Fit	3

## 2.3 MRT-Auswertung

### 2.3.1 Die zerebellären Kerne in der Bildgebung

Es existieren einige Arbeiten, die sich im Detail mit der Bildgebung und der Histologie der zerebellären Kerne befassen. In diesem Zusammenhang sind die Arbeiten von Dimitrova, (Dimitrova et al., 2002; Dimitrova et al., 2006) Diedrichsen (Diedrichsen et al., 2011) und Kozlova (Kozlova, 1984) hervorzuheben.

Die zerebellären Kerne sind in verschiedenen MRT-Sequenzen der Bildgebung zugänglich. In den T2-gewichteten-Aufnahmen hebt sich besonders der Ncl. dentatus von der ihn umgebenden weißen Substanz als hypointense, bohnenförmige Struktur ab. Dieses ist im hohen Eisengehalt des Ncl. dentatus begründet. Jedoch verringert die hohe Eisenkonzentration auch die Signalintensität in der funktionellen Bildgebung (Kuper et al., 2012).

Die Abgrenzung des Ncl. dentatus zu den anderen Kernen fällt bei üblichen T2-Aufnahmen schwer. Auf Suszeptibilitäts-gewichteten Aufnahmen, Aufnahmen mit einer erhöhten Feldstärke, quantitativen T1-Aufnahmen oder einer Visualisierung mittels Protonen-Dichte-Messung können die kleinen Ncll. globosi, emboliformis und fastigii besser differenziert und vom Ncl. dentatus abgegrenzt werden (Kuper et al., 2012).

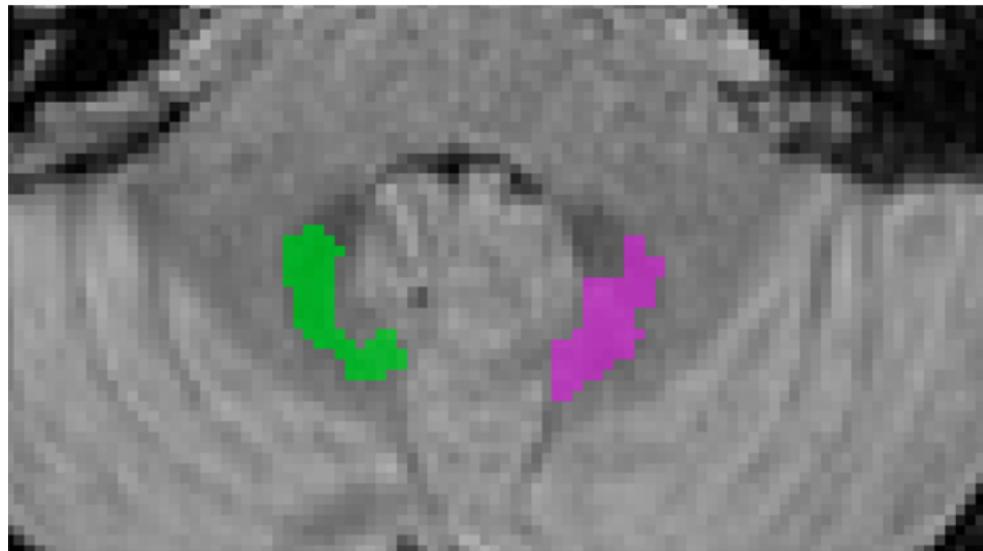
Für diese Arbeit wurden sowohl T1-Sequenzen als auch T2-gewichtete FLAIR-Sequenzen verwendet, um die Kernregion besser zu identifizieren.

### 2.3.2 Vorarbeiten und anatomische Orientierung

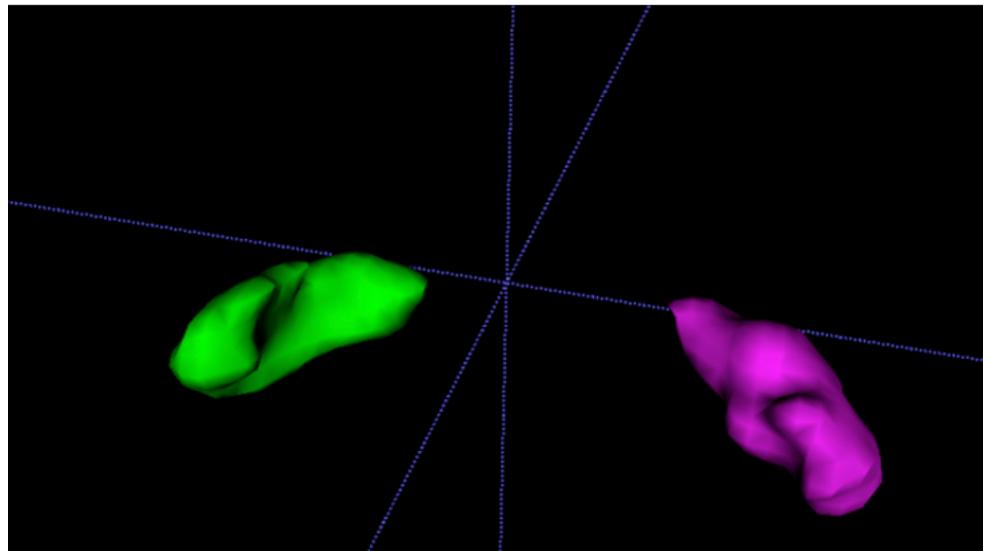
Zur Orientierung diente der Atlas nach Schmahmann, der den jeweiligen anatomischen Schnittbildern der Anatomie des Zerebellums die entsprechenden MRT-Schichten gegenübergestellt (Schmahmann et al., 1999).

Mit ersten Untersuchungen wurden verschiedene Ansätze zur volumetrischen Auswertung der zerebellären Kerne erprobt (Abb. 3). Schließlich wurde ein semi-automatisiertes Vorgehen gewählt. Die volumetrische Auswertung basierte auf 1mm isovolumetrisch T2-gewichteter FLAIR sowie T1-gewichteten Sequenzen mit gleicher Auflösung.

A



B



**Abb. 3:** Manuelle Segmentierung des Ncl. dentatus mit itk-Snap in einer axialen Schicht (A) sowie im 3D-Modell (B).

### 2.3.3 Semiautomatisierte Volumetrie

Für die automatisierten Arbeitsschritte wurde die von Diedrichsen et al. entwickelte SUIT-Toolbox verwendet (Diedrichsen, 2006; Diedrichsen et al., 2009). Dabei handelt es sich um ein Software-Paket, das über die Software-Anwendung „matlab“ verwendet werden kann. Für dieses Projekt musste die Anwendung „spm12“ in den Workflow eingebunden

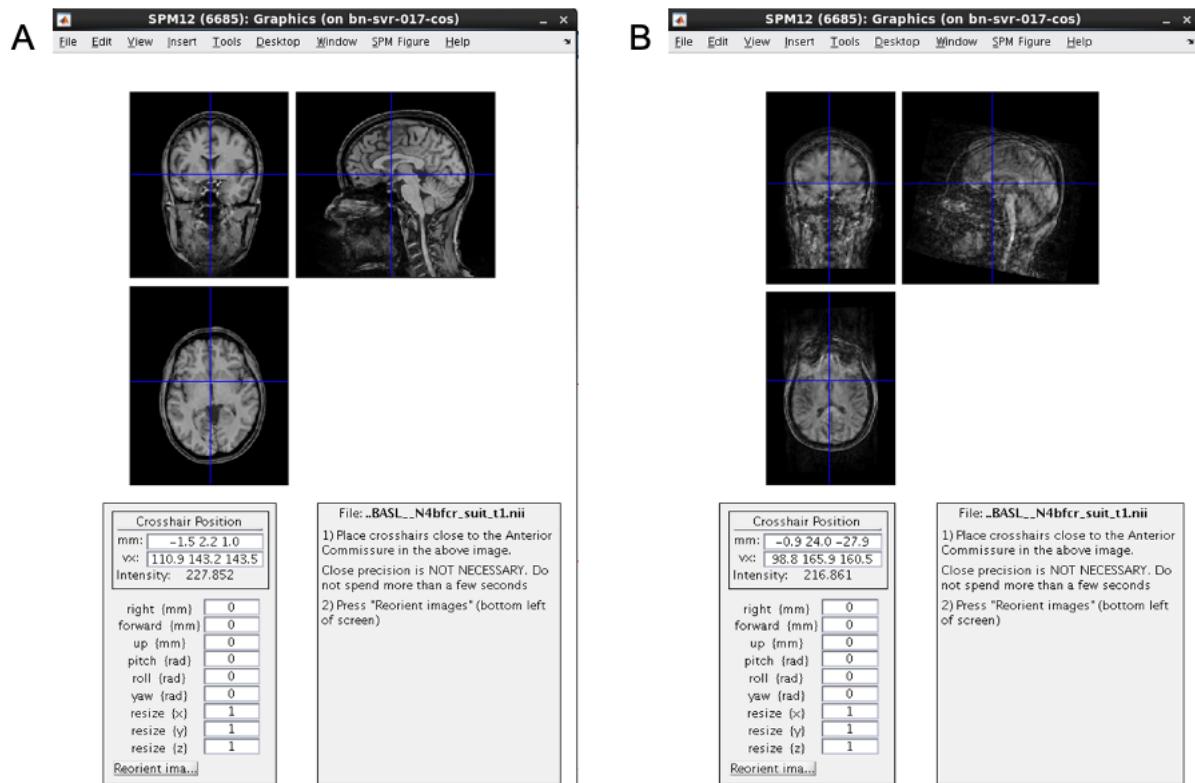
werden. Das ist eine Software, die für die Auswertung von MRT-Aufnahmen genutzt werden kann und mit der Methode des „statistic parametrical mapping“ arbeitet.

#### 2.3.4 Korrektur von Feldinhomogenitäten

Vor der Verarbeitung der MRT erfolgte eine Korrektur für Feldinhomogenitäten (N4bias-fieldcorrection. ants Version 2.1).

#### 2.3.5 Ausrichten und Kontrolle der Scans

Um eine möglichst gleiche Orientierung der MRTs zu gewährleisten, wurden die verschiedenen Scans einheitlich anhand der Commissura anterior ausgerichtet. Zusätzlich wurden die Scans visuell auf Bildartefakte untersucht. Artefakt-behaftete Scans wurden von der Analyse ausgeschlossen. Artefakte kamen durch Bewegungen der Studienteilnehmer\*innen zustande. MRT-Aufnahmen mit Bewegungsartefakten wirken verwaschen und unscharf (Abb. 4). Eine Auflistung der ausgeschlossenen Scans findet sich im Anhang dieser Arbeit.



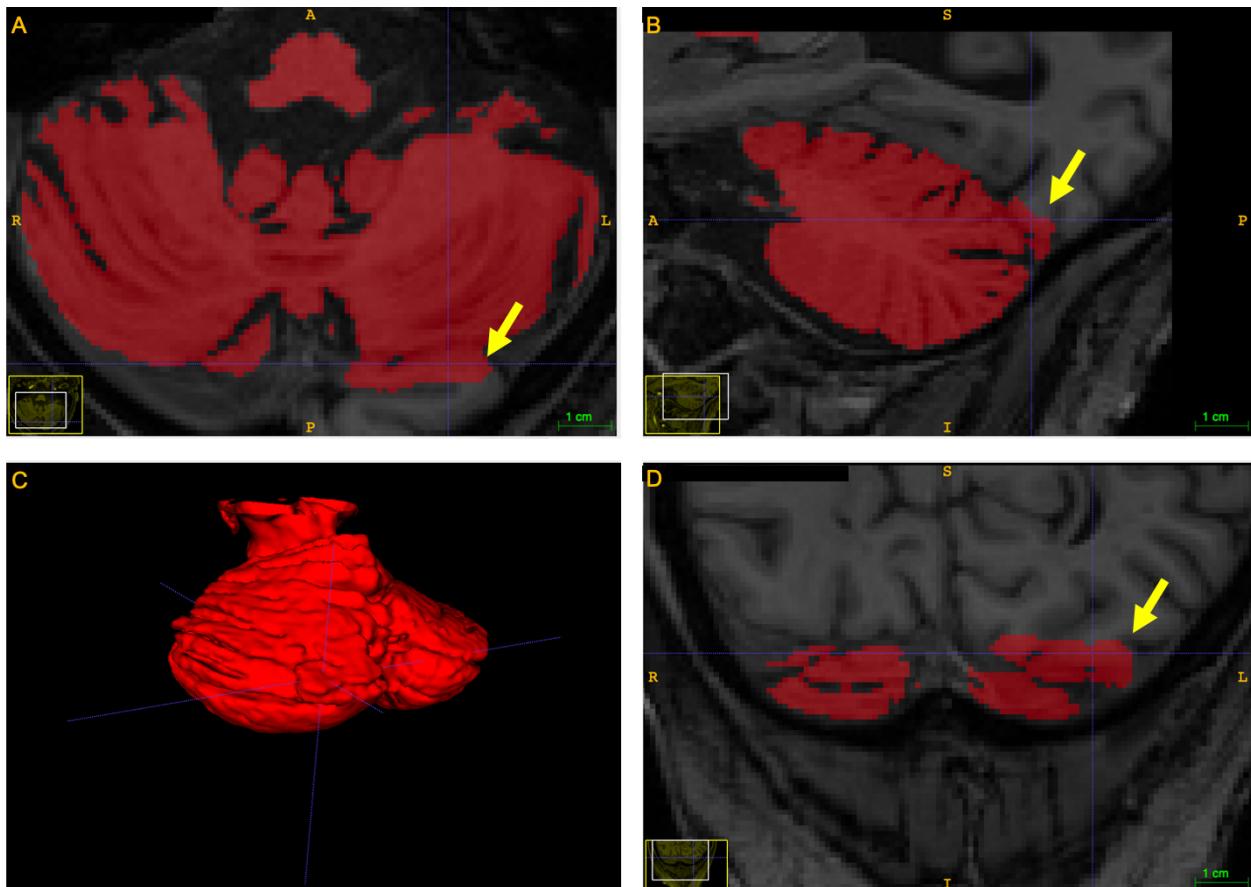
**Abb. 4:** A) korrekt ausgerichtete Aufnahme mit Markierung der Commissura anterior (Mittelpunkt des Fadenkreuzes). B) artefaktbehaftete Aufnahme, die von der Analyse ausgeschlossen wurde.

### 2.3.6 Segmentierung des gesamten Kleinhirns und manuelle Korrektur

Die automatische Segmentierung des Kleinhirns fand mithilfe der SUIT-Toolbox statt. Zu Beginn wurde in einem automatisierten Schritt eine Maske des gesamten Kleinhirns erstellt (Abb. 5). Dabei traten Ungenauigkeiten auf, die durch Unter- oder Übersegmentierungen verursacht wurden. Anschließend wurden die Kleinhirnmasken manuell korrigiert (Diedrichsen, 2006; Diedrichsen et al., 2009). Diese Korrektur erfolgte mit „itk-Snap“ (Version 3.8.0).

Häufige Ungenauigkeiten bei der automatischen Segmentierung waren die Miterfassung von zerebralen Arealen, von Sinus und Hirnnerven sowie die Untersegmentierung lateraler und anteriorer zerebellärer Lobuli. Als Orientierung diente eine Arbeit zur manuellen Segmentierung des Kleinhirns (medRxive, 2022).

Der Hirnstamm wurde bei der automatischen Segmentierung miterfasst. Die Hirnstamm-Segmentierung ist weniger fehleranfällig, jedoch für diese Fragestellung nicht relevant, weshalb Ungenauigkeiten in der Segmentierung des Hirnstamms nicht korrigiert wurden.



**Abb. 5:** Automatisiert erstellte Kleinhirnmaske mit Ansichten von A) axial, B) sagittal, C) 3D-Modell und D) koronar. Die gelben Pfeile kennzeichnen Bereiche, bei denen fälschlicherweise automatisiert Teile der Großhirnrinde mitsegmentiert wurden.

### 2.3.7 Normalisieren und Invertierung

Bei diesem Schritt wurde ebenfalls mit der SUIT-Toolbox gearbeitet. Die segmentierten, korrigierten Masken des Zerebellums wurden vom individuellen Scan auf ein Standardtemplate übertragen. Die verwendeten Masken enthielten einen Bereich für die Kerne. So wurden die Masken auf den jeweiligen Studienteilnehmer\*innen-Scan angepasst, um eine möglichst hohe Übereinstimmung mit der individuellen Kernregion zu erreichen. Der notwendige Schritt des Normalisierens dient in diesem Fall der Gewährleistung möglichst konsistenter und - in einem gewissen Rahmen - homogener Scans, damit

die computergenerierten Masken möglichst genau auf den jeweiligen Studienteilnehmer\*innen-Scan passen.

Nach diesem ersten Schritt wurden die Kleinhirnmasken wieder zurück auf die jeweiligen individuellen Studienteilnehmer\*innen-Scans transformiert. Diese Transformation wird auch als Invertierung bezeichnet. Die Invertierung teilt sich in zwei Schritte: Die sogenannte nicht-lineare und die affine Invertierung. Bei der nicht-linearen Invertierung werden die Kleinhirnmasken bei Bedarf einer Streckung, Stauchung etc. unterzogen. Die affine Invertierung hingegen geht mit einer Drehung bzw. Verschiebung der Kleinhirnmaske einher. Mit Abschluss dieser beiden Schritte war die Rücktransformation der Kleinhirnmasken in den „Individualraum“ der Studienteilnehmer\*innen vollständig.

### 2.3.8 Kernmasken

Die Kernmasken wurden mithilfe der SUIT-Toolbox automatisiert erstellt. Eine Kernmaske bildet die gesamte Kernregion mit den Ncll. dentatus, fastigii, globosi und emboliformis des Zerebellums ab. Die andere Kernmaske stellt ausschließlich die Kernregion des Ncl. dentatus dar. Die automatisiert erstellten Kernmasken wurden einzeln manuell korrigiert.

### 2.3.9 Maskenkorrektur der zerebellären Kerne

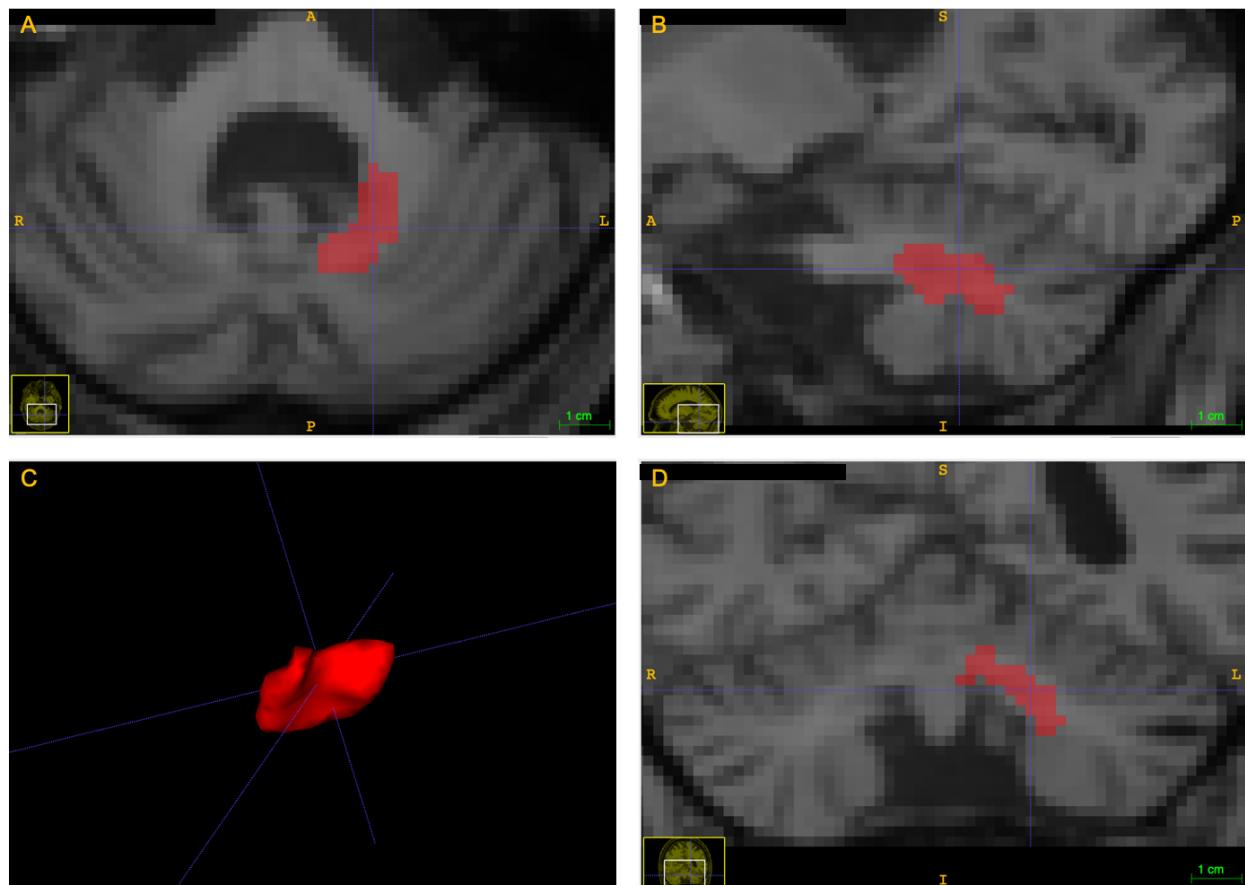
Die automatisch erstellten Masken der Kleinhirnkerne für die T1-Sequenzen und die T2-gewichteten FLAIR-Sequenzen wurden in der T2-gewichteten FLAIR-Sequenz manuell auf Vollständigkeit und Konsistenz überprüft, um zu gewährleisten, dass die Maske das Kerngebiet enthält und keine deutlichen Abweichungen von der Kernregion aufweist, damit die Volumenauswertung durchgeführt werden konnte. In den Abbildungen 6 und 7 wird deutlich, dass sich die Masken der gesamten Kernregion und die des Ncl. dentatus in ihrer Größe nicht stark voneinander unterscheiden. Das ist darin begründet, dass der Ncl. dentatus relativ zu den weiteren kleinen zerebellären Kernen ein großes Volumen aufweist und den weitaus größten Teil der Kernmaske einnimmt. Die Kernregion hebt sich in den verwendeten Sequenzen von der sie umgebenden weißen Substanz ab. Das Einzeichnen und Korrigieren der Maskengrenzen wurde jeweils in der Koronar-, Sagittal- und Axialebene überprüft.

Bei der manuellen Korrektur der Masken wurde darauf geachtet, ob man den Ncl. dentatus von den kleinen Kernen, die sich in der T2-gewichteten FLAIR-Sequenz ebenfalls

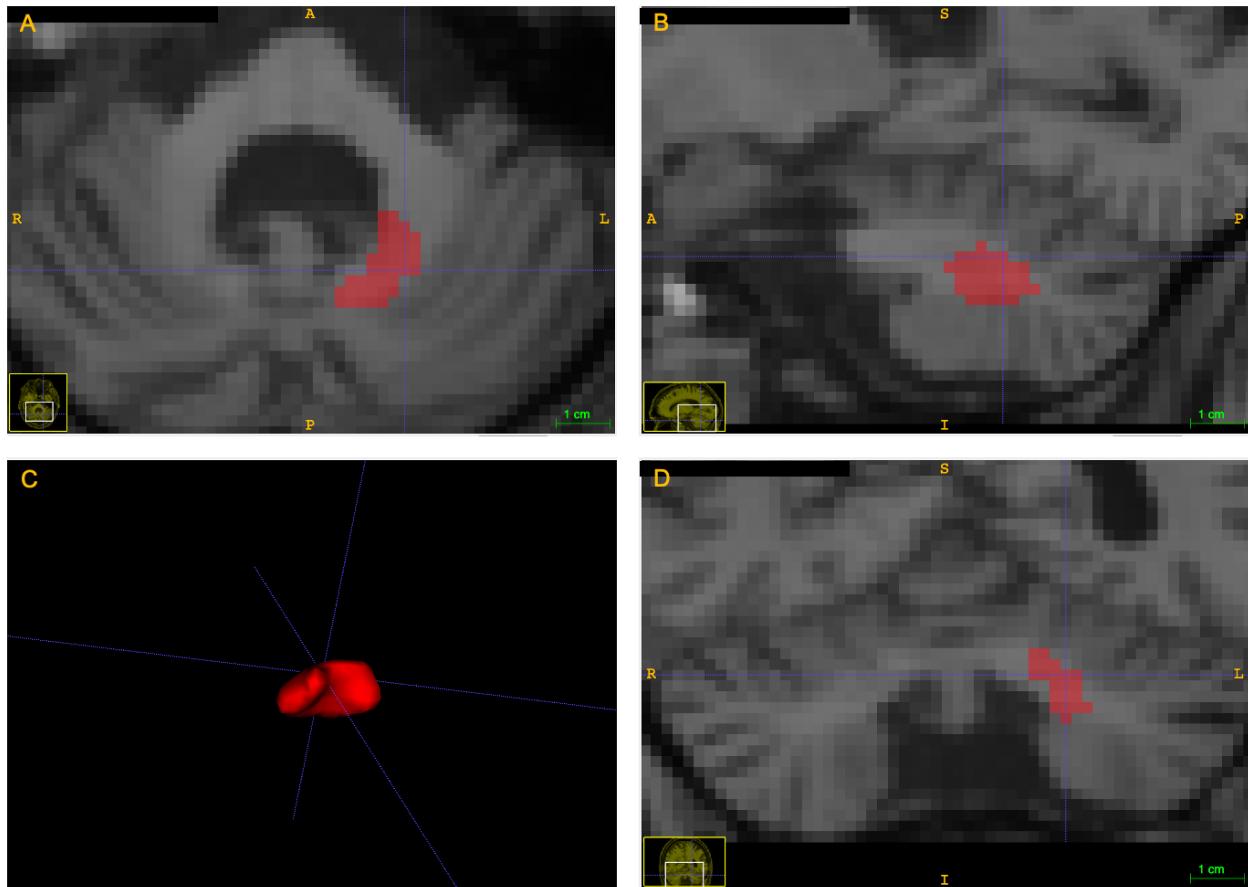
hypointens darstellen, unterscheiden kann. In diesem Fall waren Stränge weißer Substanz zwischen Ncl. dentatus und den kleinen Kernen erkennbar. Die Ncll. globosi, fastigii und emboliformis liegen anatomisch weiter rostral als der Ncl. dentatus, wobei der Ncl. dentatus in unmittelbarer Nachbarschaft zu den kleinen Kernen liegt, was eine Abgrenzung erschwert. Wenn die Kerngebiete nicht suffizient voneinander zu unterscheiden waren, wurde die Lage der Kerne und die Modellierung der Maske abgeschätzt.

Das Einzeichnen bzw. Korrigieren der Masken war vollständig, wenn in der jeweiligen Schicht die hypointensen Kernstrukturen von weißer Substanz abgelöst wurden.

Das Korrigieren der Scans der ataktischen SCA3-Mutationsträger\*innen war fehleranfälliger als bei den gesunden Kontrollen, da die auf den MRT-Scans sichtbare Kernstruktur nicht mehr in allen Schichten konsistent nachvollziehbar war.



**Abb. 6:** Maske der linken zerebellaren Kernregion mit A) axialer Ansicht, B) sagittaler Ansicht, C) 3D-Modell und D) koronarer Ansicht.



**Abb. 7:** Maske des Ncl. dentatus auf der linken Seite mit A) axialem Ansicht, B) sagittalem Ansicht, C) 3D-Modell und D) koronarer Ansicht.

### 2.3.10 Automatisierte Volumenauswertung

Das Volumen der manuell korrigierten Masken wurde mittels FSL, Version 6.0.0 (fslstats) ermittelt.

### 2.4 Estimated Total Intracranial Volume (eTIV)

Einige zerebrale und zerebelläre Strukturen skalieren mit der Größe des Kopfes. So auch das Zerebellum und dessen Kerne, weshalb das „geschätzte absolute intrakranielle Volumen“ (eTIV) erhoben wurde, um Verzerrungen der Volumenanalyse darzustellen und einzuschätzen. Das eTIV wurde mithilfe der Software „FreeSurfer“ (Version 6.0.0) bestimmt und dient weiterhin als Kovariate in der Volumenanalyse (Buckner et al., 2004).

## 2.5 geschätzte Zeit bis / vom Ataxiebeginn

Die Variable „geschätzte Zeit bis / vom Ataxiebeginn“ gibt einen Schätzer über den erwarteten Zeitpunkt des Erkrankungsbeginns in Relation zur Baseline-Untersuchung an. Dieser ist über das berichtete Auftreten einer Gangstörung definiert (Jacobi et al., 2011; Jacobi et al., 2020). Die geschätzte Zeit wird anhand der Länge des CAG-Repeats auf dem mutierten Allel berechnet (Tezenas du Montcel et al., 2014).

## 2.6 Statistische Auswertung

Die in dieser Arbeit erhobenen und verarbeiteten Daten wurden in einer Mappe des Programms „Excel“ (Version 16.53) gesammelt und aufbereitet. Danach folgte der Import in das Statistik-Programm „SPSS“ (Version 23.0.0.2), mit dem alle folgenden statistischen Auswertungen durchgeführt wurden. Das Signifikanzniveau, um statistisch signifikante Ergebnisse zu klassifizieren, wurde auf ein Niveau von  $p < 0,05$  festgelegt. Ergebnisse mit  $p < 0,001$  wurden als hochsignifikant betrachtet. Bei den Auswertungen der demographisch charakterisierenden Merkmale wurden der arithmetische Mittelwert, die Standardabweichung sowie die Minima und Maxima der jeweiligen Variablen geprüft.

### 2.6.1 Volumendifferenzen

Um die Entwicklung der Kernvolumina zwischen der Baseline- und der 1-Jahres-Verlaufs-Untersuchung zu betrachten, wurde jeweils die Differenz zwischen den Volumenwerten der zerebellären Kerne und des Ncl. dentatus beider Untersuchungen gebildet. Da nicht für jeden Volumenwert der Baseline-Untersuchung ein korrespondierender Wert der 1-Jahres-Verlaufs-Untersuchung vorlag, wurden die Baseline-Volumenwerte ohne 1-Jahres-Folge-Volumenwert von der Berechnung der Volumendifferenz ausgeschlossen.

### 2.6.2 Univariate Varianzanalyse

Mit einer univariaten (oder einfaktoriellen) Varianzanalyse wird getestet, ob sich die Mittelwerte mehrerer Gruppen, hinsichtlich einer unabhängigen Variable unterscheiden. Für eine univariate Varianzanalyse müssen verschiedene Bedingungen erfüllt sein. Die abhängige Variable muss intervallskaliert und normalverteilt und die unabhängigen Variablen nominalskaliert sein. Die Kovariaten müssen ebenfalls intervallskaliert und die

vorgenommenen Messungen sowie erhobenen Messwerte der Analyse statistisch unabhängig voneinander sein. Alle intervallskalierten Variablen wurden mittels des Shapiro-Wilk-Testes, einer Prüfung der Schiefe und Kurtosis der Verteilung sowie einer graphischen Auswertung mithilfe eines Histogramms und eines Q-Q-Diagramms auf Normalverteilung geprüft. Weiters wurde die Homogenität der Varianzen mithilfe des Levene-Tests geprüft.

Im Anschluss an die univariate Varianzanalyse wurden paarweise Vergleiche (Post-hoc-Tests) durchgeführt und diese nach Bonferroni korrigiert.

Univariate Varianzanalysen wurden mit den Kervolumina (zerebelläre Kerne, Ncl. dentatus), den Volumendifferenzen (zerebelläre Kerne, Ncl. dentatus), SARA und INAS als abhängigen Variablen durchgeführt.

Die Gruppe (Kontrollen, prä-ataktische Mutationsträger\*innen, ataktische Mutationsträger\*innen) und das Geschlecht (männlich, weiblich) wurden als feste Effekte in die univariaten Varianzanalysen aufgenommen. Das Alter zum Zeitpunkt der Baseline-Untersuchung und das eTIV (estimated Total Intracranial Volume) wurden als Kovariaten in die univariaten Varianzanalysen aufgenommen.

Bei der univariaten Varianzanalyse der Kervolumina und der Volumendifferenzen wurden alle oben genannten Bedingungen zur Durchführung erfüllt.

Die Variablen „SARA“ und „INAS“ wiesen keine Normalverteilung auf. Die übrigen Bedingungen zur Durchführung einer univariaten Varianzanalyse waren erfüllt.

### 2.6.3 Korrelationsuntersuchungen der klinischen Parameter

Um zu untersuchen, ob es jeweilig eine mathematische Beziehung oder Korrelation zwischen den Volumina der zerebellären Kerne / des Ncl. dentatus und den klinischen Parametern SARA, INAS sowie der geschätzten Zeit bis / vom Ataxiebeginn gibt, wurden die Korrelationskoeffizienten nach Pearson und Spearman gebildet. Es wurde jeweils auf eine zweiseitige statistische Signifikanz getestet. Ergebnisse mit  $p < 0,05$  wurden als signifikant betrachtet.

Bei der Auftragung der klinischen Parameter gegen die Volumenwerte wurde eine Form der lokalen Regression verwendet. Diese wird als „LOESS“ (local weighted scatterplot smoothing) bezeichnet und kann bei graphisch nicht zuordenbaren Zusammenhängen

eine Interpretation ermöglichen (Cleveland, 1979). Zur besseren Einordnung der Auftragungen wurde der Mittelwert des jeweiligen Kernvolumens der gesunden Kontrollen (graue Linie) inklusive + / - einer Standardabweichung (gestrichelte graue Linie) den Punktdiagrammen hinzugefügt.

#### 2.6.4 Umgang mit statistischen Ausreißern

Statistische Ausreißer wurden nicht per se ausgeschlossen, sondern im Einzelfall geprüft. Von der Baseline-Auswertung wurde ein Scan ausgeschlossen: Ein Studienteilnehmer, der zur Gruppe der prä-ataktischen Mutationsträger\*innen gehörte, war zum Zeitpunkt der Baseline-Untersuchung 63 Jahre alt. Dies ist untypisch für die SCA3 und stellt einen deutlichen Ausreißer aus der Kohorte dar.

Vier Studienteilnehmer\*innen wurden nur für die longitudinale Untersuchung der Volumina ausgeschlossen. In den Volumenmessungen wurden diese durch einen Boxplot als starke Ausreißer charakterisiert und in der weiteren Analyse der Volumendifferenzen nicht weiter berücksichtigt.

Eine vollständige Liste der ausgeschlossenen Scans mit den jeweiligen Begründungen des Ausschlusses ist im Anhang dieser Arbeit aufgeführt.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1.1 Analyse der demographisch charakterisierenden Merkmale der Studienkohorte

Die folgende Tabelle 6 zeigt die demographisch charakterisierenden Merkmale der gesunden Kontrollen bei der Baseline- und 1-Jahres-Verlaufs-Untersuchung. Analysiert wurden das Alter, der SARA, der INAS und das eTIV jeweils mit Mittelwert, Standardabweichung, Minimum und Maximum. Tabelle 7 stellt die demographisch charakterisierenden Merkmale der prä-ataktischen Mutationsträger\*innen bei der Baseline- und 1-Jahres-Verlaufs-Untersuchung dar. Analysiert wurden das Alter, der SARA, der INAS und das eTIV jeweils mit Mittelwert, Standardabweichung, Minimum und Maximum. Tabelle 8 zeigt die demographisch charakterisierenden Merkmale der ataktischen Mutationsträger\*innen bei der Baseline- und 1-Jahres-Verlaufs-Untersuchung. Analysiert wurden ebenfalls das Alter, der SARA, der INAS und das eTIV jeweils mit Mittelwert, Standardabweichung, Minimum und Maximum.

**Tab. 6:** Demographisch charakterisierende Merkmale der Kontrollen

Kontrollen	Baseline-Untersuchung	1-Jahres-Verlaufs-Untersuchung
N	41	20
Alter	47,29 (13,57)	50,85 (11,53)
	[21,38; 68,85]	[28,38; 69,83]
SARA	0,28 (0,58)	0,35 (0,76)
	[0; 2,5]	[0; 3]
INAS	0,32 (0,69)	0,5 (0,76)
	[0; 3]	[0; 2]

eTIV (in l)	1,71 (0,19) [1,36; 2,18]	1,76 (0,17) [1,49; 2,19]
(SD), [Min; Max]		

**Tab. 7:** Demographisch charakterisierende Merkmale der prä-ataktischen Mutationsträger\*innen

Prä-ataktische Mutationsträger*innen	Baseline-Untersuchung	1-Jahres-Verlaufs-Untersuchung
N	24	8
Alter	35,49 (8,75) [20,87; 60,12]	34,55 (8,52) [21,91; 47,44]
SARA	1,1 (0,86) [0; 2,5]	2,13 (2,10) [0; 5,5]
INAS	1,54 (1,32) [0; 4]	1,38 (0,92) [0; 2]
eTIV	1,61 (0,15) [1,34; 1,97]	1,62 (0,10) [1,51; 1,77]

(SD), [Min; Max]

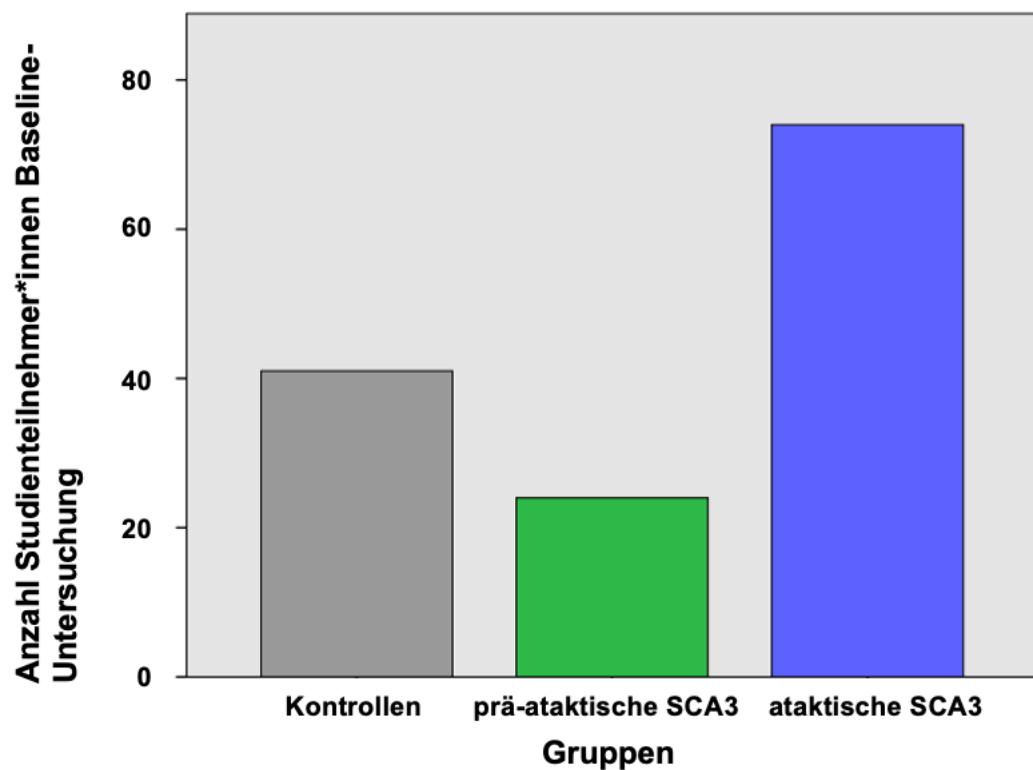
**Tab. 8:** Demographisch charakterisierende Merkmale der ataktischen Mutationsträger\*innen

Ataktische Mutationsträger*innen	Baseline-Untersuchung	1-Jahres-Verlaufs-Untersuchung
N	74	28
Alter	50,58 (10,15)	51,89 (10,36)
	[23,39; 76,26]	[34,12; 77,30]
SARA	12,09 (5,97)	12,22 (3,90)
	[3; 29,5]	[4; 19,5]
INAS	4,77 (2,49)	4,04 (2,21)
	[1; 12]	[0; 10]
eTIV	1,67 (0,18)	1,75 (0,16)
	[1,25; 2,14]	[1,53; 2,15]

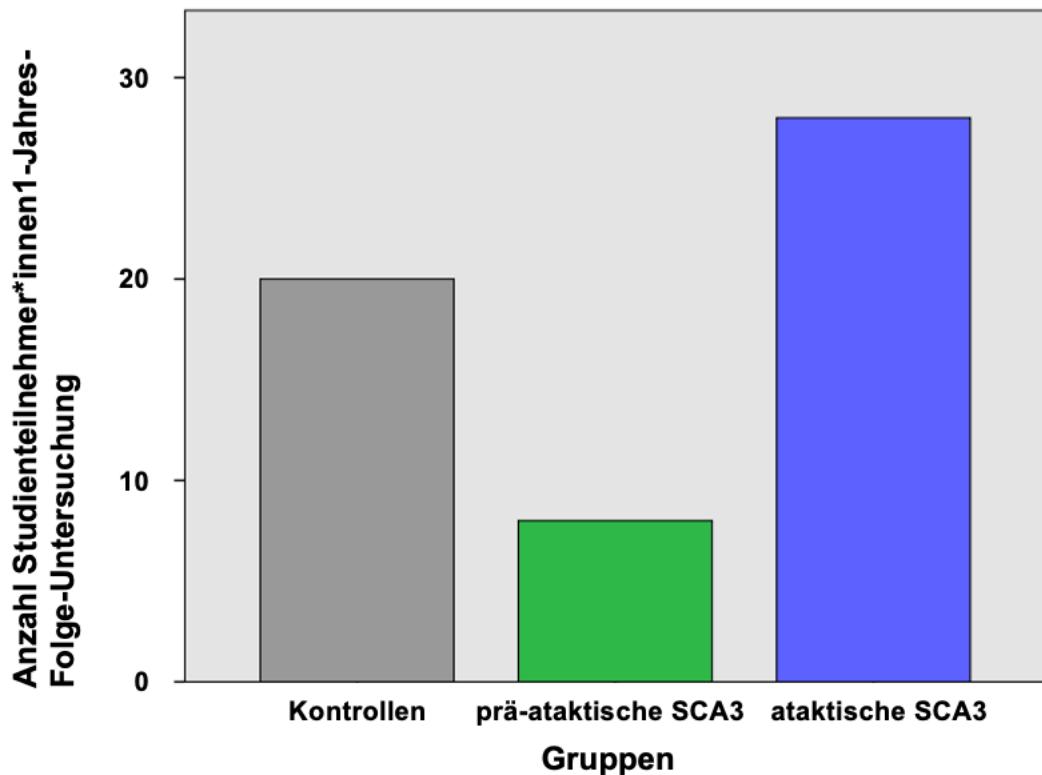
(SD), [Min; Max]

### 3.1.2 Merkmal „Gruppe“

Die Studienteilnehmer\*innen sind, wie oben dargelegt, drei Gruppen zuzuordnen: Gesunden Kontrollen, prä-ataktischen Mutationsträger\*innen und ataktischen Mutationsträger\*innen. Die Verteilung dieses Merkmals ist in der folgenden Graphik (Abb. 8) dargestellt. Es nahmen 41 gesunde Kontrollen, 24 prä-ataktische und 74 ataktische Mutationsträger\*innen an der Baseline-Untersuchung teil. An der 1-Jahres-Verlaufs-Untersuchung nahmen 20 gesunde Kontrollen, 8 prä-ataktische Mutationsträger\*innen und 28 ataktische Mutationsträger\*innen teil (Abb. 9).



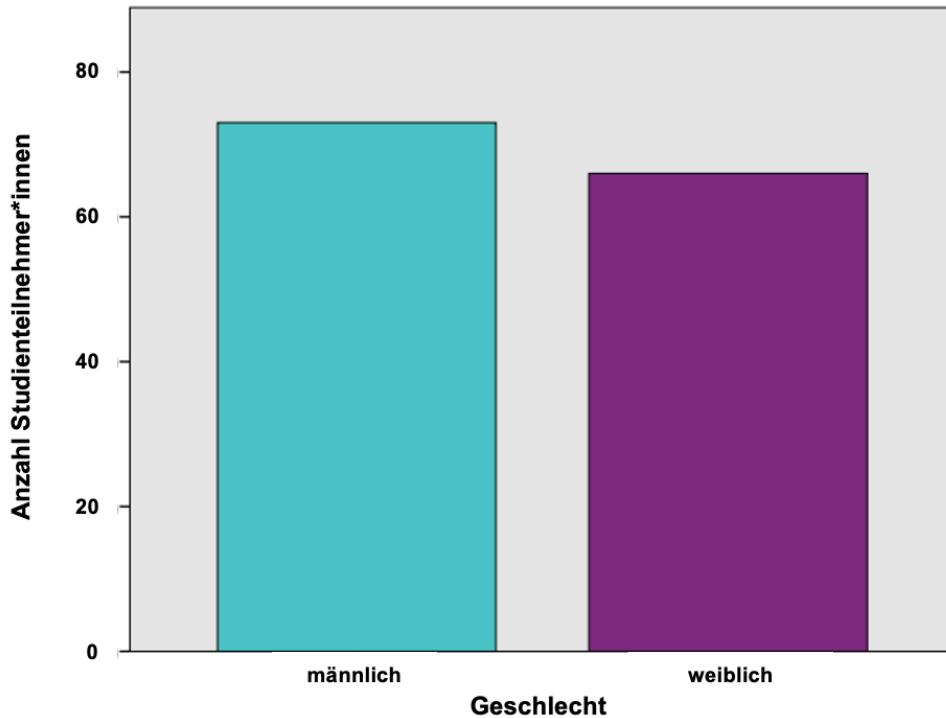
**Abb. 8:** Anzahl der Studienteilnehmer\*innen-Scans der Baseline-Untersuchung mit Aufteilung nach Gruppen.



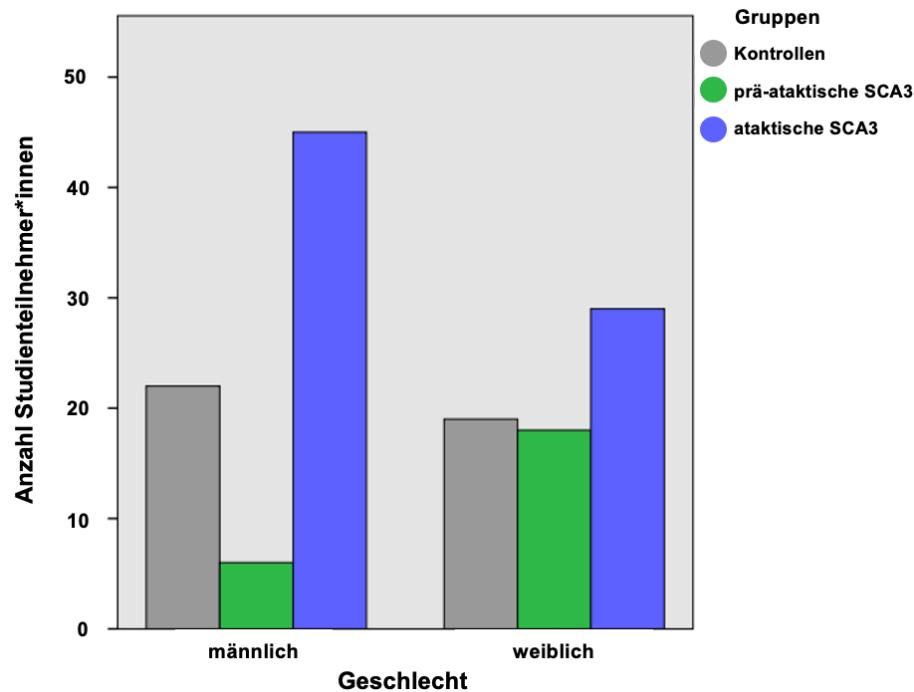
**Abb. 9:** Anzahl der Studienteilnehmer\*innen-Scans der 1-Jahres-Verlaufs-Untersuchung mit Aufteilung nach Gruppen

### 3.1.3 Merkmal „Geschlecht“

Die Verteilung des Merkmals „Geschlecht“ ist in den folgenden beiden Graphiken (Abb. 10 und 11) dargestellt. Zum einen im allgemeinen Vergleich männlich / weiblich und zum anderen unterteilt nach dem Merkmal „Gruppe“. 74 der Studienteilnehmer\*innen waren männlich und 66 weiblich. Die Geschlechterverteilung in den jeweiligen Gruppen zum Zeitpunkt der Baseline-Untersuchung ergab bei den gesunden Kontrollen 22 Männer und 19 Frauen, 6 Männer und 18 Frauen bei den prä-ataktischen Mutationsträger\*innen und 45 Männer und 29 Frauen bei den ataktischen Mutationsträger\*innen. Die Gruppe der prä-ataktischen Mutationsträger\*innen enthielt mehr Frauen als Männer.



**Abb. 10:** Verteilung des Merkmals „Geschlecht“ in der Kohorte zum Zeitpunkt der Baseline-Untersuchung.

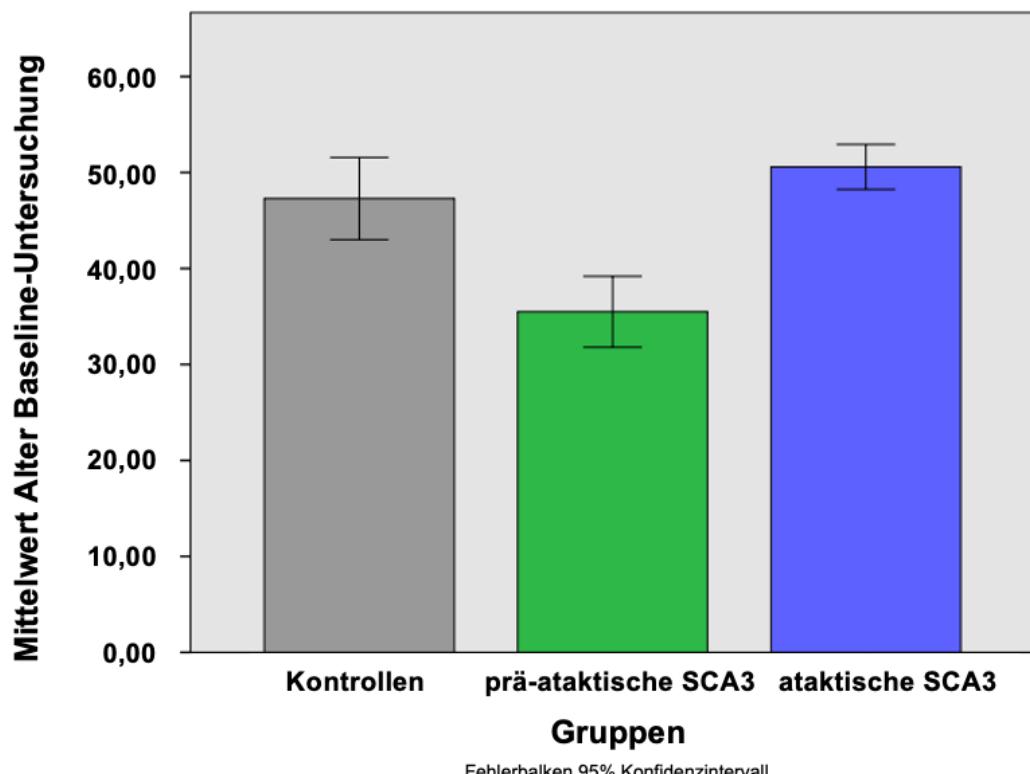


**Abb. 11:** Verteilung des Merkmals „Geschlecht“ in der Kohorte mit Aufteilung nach Gruppen zum Zeitpunkt der Baseline-Untersuchung.

### 3.1.4 Merkmal „Alter“

Das mittlere Alter der Studienteilnehmer\*innen, aufgeteilt in die jeweiligen Gruppen, ist in der folgenden Übersicht (Abb. 12) dargestellt. Die gesunden Kontrollen hatten ein durchschnittliches Alter von 47,29 Jahren mit einer Standardabweichung (SD) von 13,57; die prä-ataktischen Mutationsträger\*innen im Mittel von 35,49 Jahren (SD 8,75) und die ataktischen Mutationsträger\*innen von 50,58 Jahren (SD 10,15).

Das Alter der Studienteilnehmer\*innen war normalverteilt. Die Gruppe der prä-ataktischen Mutationsträger\*innen war im Mittel jünger als die anderen beiden Gruppen. Die gesunden Kontrollen rekrutierten sich aus Ehepartner\*innen, Freund\*innen und negativ getesteten Verwandten der ataktischen und prä-ataktischen Mutationsträger\*innen.



**Abb. 12:** Verteilung des Merkmals „Alter“ zum Zeitpunkt der Baseline-Untersuchung mit Aufteilung nach Gruppen.

### 3.1.5 Merkmal „Länge der CAG-Repeats“

Bei 75,5% (74 / 98) der Mutationsträger\*innen (SCA3) lag die genetische Information über die Länge der CAG-Repeats der jeweiligen betroffenen, mutierten Allele vor. Deren Verteilung ist in der folgenden Tabelle aufgeführt (Tab. 9).

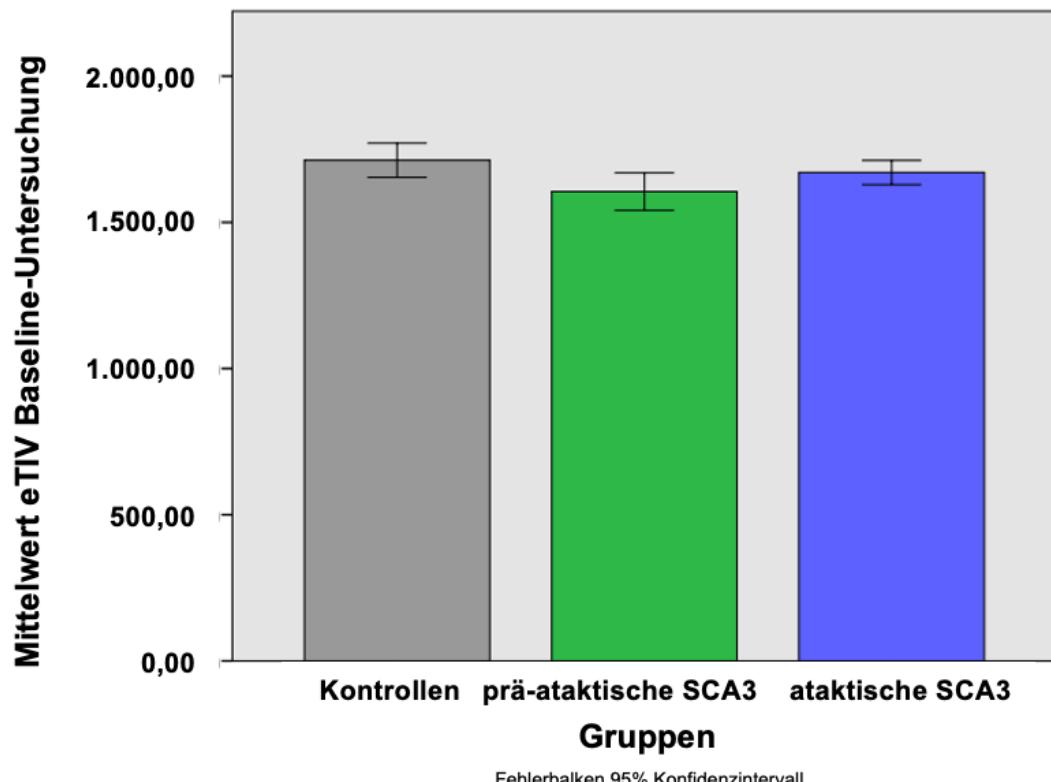
**Tab. 9:** Verteilung der CAG-Repeats

Mutationsträger*innen	Prä-ataktische SCA3	Ataktische SCA3
N	18	56
CAG-Triplettwiederholungen	69,72 (4,49) [61; 77]	68,73 (4,73) [55;80]
(SD), [Min; Max]		

### 3.1.6 Merkmal „estimated Total Intracranial Volume“ (eTIV)

Die Studienteilnehmer\*innen wiesen ein geschätztes intrakranielles Volumen (eTIV, in Liter (l)) zum Zeitpunkt der Baseline-Untersuchung von 1,71 l (SD 0,19) bei Kontrollen, 1,61 l (SD 0,15) bei prä-ataktischen Mutationsträger\*innen und 1,67 l (SD 0,18) bei ataktischen Mutationsträger\*innen auf.

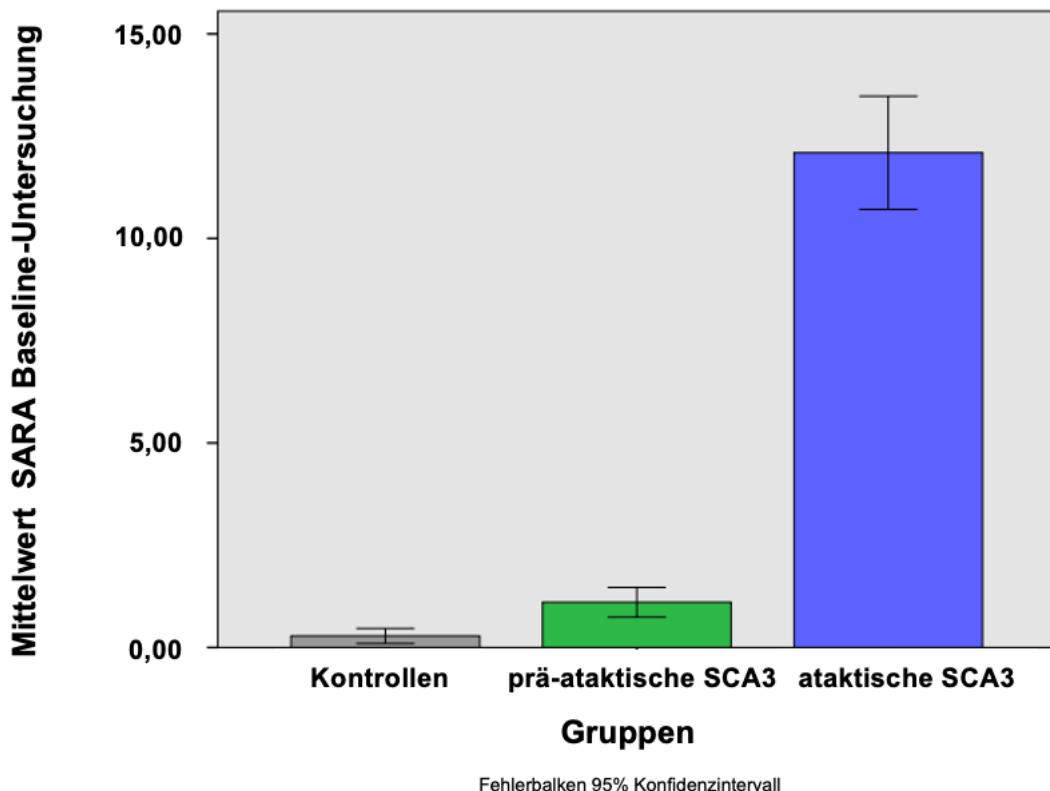
Das geschätzte intrakranielle Volumen war in der Kohorte und innerhalb der Gruppen normalverteilt.



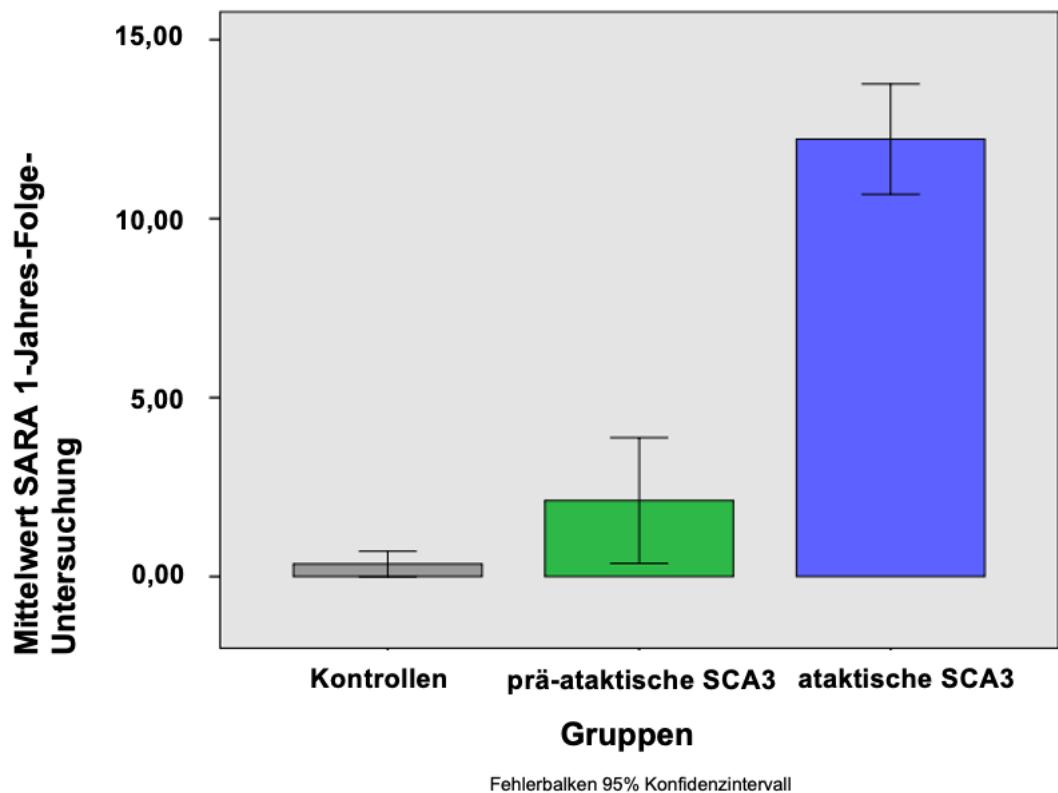
**Abb. 13:** Verteilung des Merkmals „estimated Total Intracranial Volume“ (eTIV) zum Zeitpunkt der Baseline-Untersuchung mit Aufteilung nach Gruppen.

### 3.1.7 Merkmal „SARA“

In den folgenden Abbildungen ist die Verteilung des Merkmals SARA zu den Visitenzeitpunkten der Baseline-Untersuchung (Abb. 14) und 1-Jahres-Verlaufs-Untersuchung im (arithmetischen) Mittel (Abb. 15) abgebildet. In der Gruppe der gesunden Kontrollen lag der SARA im Mittel bei 0,28 (SD 0,58) zum Zeitpunkt der Baseline-Untersuchung und im Mittel von 0,35 (SD 0,76) bei der 1-Jahres-Verlaufs-Untersuchung. In der Gruppe der prä-ataktischen Mutationsträger\*innen war der SARA im Mittel bei 1,1 (SD 0,86) zum Zeitpunkt der Baseline-Untersuchung und im Mittel von 2,13 (SD 2,1) bei der 1-Jahres-Verlaufs-Untersuchung. In der Gruppe der ataktischen Mutationsträger\*innen lag der SARA im Mittel bei 12,09 (SD 5,97) bei der Baseline-Untersuchung und im Mittel bei 12,22 (SD 3,90) bei der 1-Jahres-Verlaufs-Untersuchung. Der SARA war innerhalb der Kohorte und der Gruppen nicht normalverteilt.



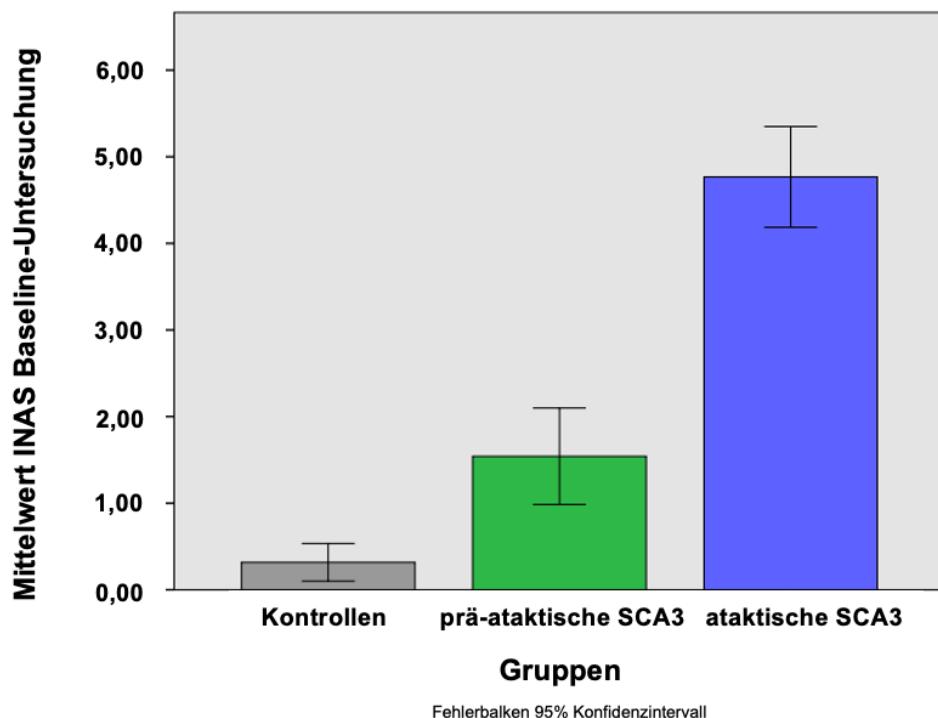
**Abb. 14:** Verteilung des Merkmals „SARA“ bei der Baseline-Untersuchung mit Aufteilung nach Gruppen.



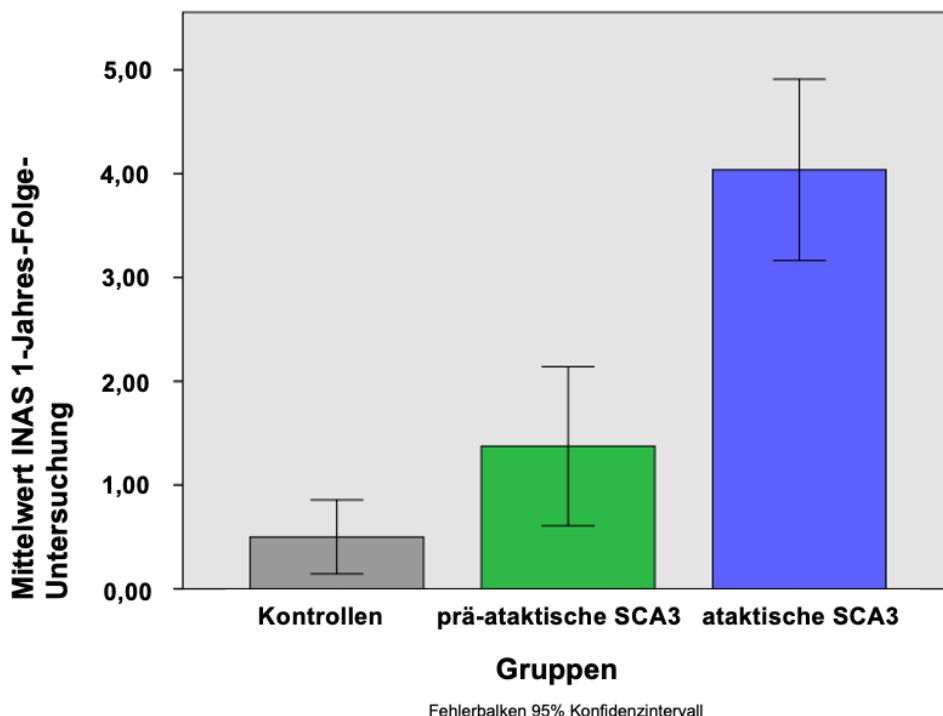
**Abb. 15:** Verteilung des Merkmals „SARA“ bei der 1-Jahres-Verlaufs-Untersuchung mit Aufteilung nach Gruppen.

### 3.1.8 Merkmal „INAS“

In den folgenden Abbildungen ist die Verteilung des Merkmals INAS zum Zeitpunkt der Baseline- (Abb. 16) und der 1-Jahres-Verlaufs-Untersuchung (Abb. 17) im (arithmetischen) Mittel abgebildet. In der Gruppe der gesunden Kontrollen lag der INAS im Mittel bei 0,32 (SD 0,69) zum Zeitpunkt der Baseline-Untersuchung und im Mittel bei 0,5 (SD 0,76) zum Zeitpunkt der 1-Jahres-Verlaufs-Untersuchung. In der Gruppe der prä-ataktischen Mutationsträger\*innen war der INAS im Mittel bei 1,54 (SD 1,32) zum Zeitpunkt der Baseline-Untersuchung und im Mittel bei 1,38 (SD 0,92) zum Zeitpunkt der 1-Jahres-Verlaufs-Untersuchung. In der Gruppe der ataktischen Mutationsträger\*innen lag der INAS im Mittel bei 4,77 (SD 2,49) zum Zeitpunkt der Baseline-Untersuchung und im Mittel bei 4,04 (SD 2,21) zum Zeitpunkt der 1-Jahres-Verlaufs-Untersuchung. Der INAS war innerhalb der Kohorte und der Gruppen nicht normalverteilt.



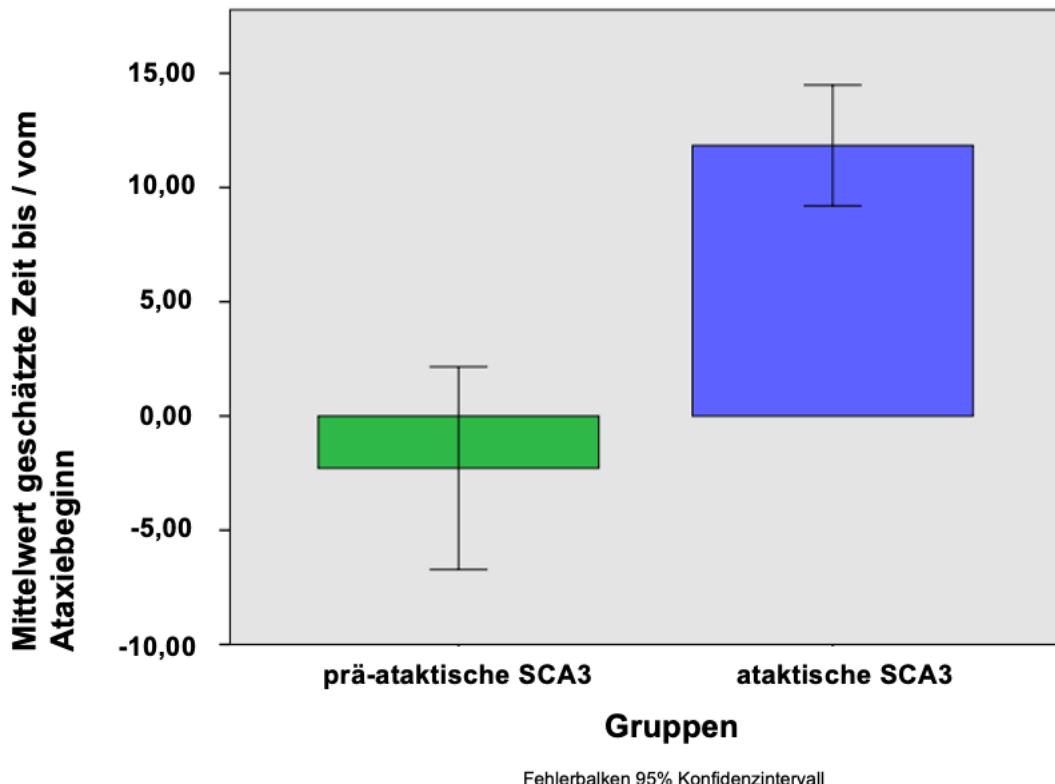
**Abb. 16:** Verteilung des Merkmals „INAS“ bei der Baseline-Untersuchung mit Aufteilung nach Gruppen.



**Abb. 17:** Verteilung des Merkmals „INAS“ bei der 1-Jahres-Verlaufs-Untersuchung mit Aufteilung nach Gruppen.

### 3.1.9 Merkmal „geschätzte Zeit bis / vom Ataxiebeginn“

In der Gruppe der prä-ataktischen Mutationsträger\*innen betrug die geschätzte Zeit bis zum Ataxiebeginn im Mittel -2,28 (SD 8,92) Jahre und in der Gruppe der ataktischen Mutationsträger\*innen vom Ataxiebeginn im Mittel 11,84 (SD 9,87) Jahre.



**Abb. 18:** Verteilung des Merkmals „geschätzte Zeit bis / vom Ataxiebeginn“ mit Aufteilung nach Gruppen.

### 3.2 Querschnitts-Volumenvergleich der zerebellären Kerne und des Ncl. dentatus bei der Baseline-Untersuchung

Die ermittelten Kernvolumina der Baseline-Untersuchung (zerebelläre Kerne und Nucleus dentatus) werden in diesem Abschnitt aufgeführt. In den folgenden Tabellen 10 - 12 und Abbildungen 19 - 22 sind die Volumenwerte der Kerne zu den Untersuchungszeitpunkten der Baseline- und der 1-Jahres-Verlaufs-Untersuchung enthalten.

Die Auswertung der Kernvolumina zeigt, dass die gesunden Kontrollen in der Baseline-Untersuchung im Mittel ein Kernvolumen der zerebellären Kerne von 3889,17 mm<sup>3</sup> mit einer Standardabweichung von 382,07 und ein mittleres Kernvolumen des Ncl. dentatus von 3350,63 mm<sup>3</sup> (SD 328,71) hatten. Zum Zeitpunkt der 1-Jahres-Verlaufs-

Untersuchung betrug das Volumen der zerebellären Kerne im Mittel 3926,05 mm<sup>3</sup> (SD 372,11) und das Volumen des Ncl. dentatus im Mittel 3378,25 mm<sup>3</sup> (SD 305,94).

Die Auswertung der Kernvolumina zum Zeitpunkt der Baseline-Untersuchung ergibt, dass die prä-ataktischen Mutationsträger\*innen ein Kernvolumen der zerebellären Kerne von im Mittel 3415,67 mm<sup>3</sup> (SD 425,27) und der Ncl. dentatus ein Volumen von im Mittel 2963,21 mm<sup>3</sup> (SD 369,84) hatten. Die Volumina betrugen zum Zeitpunkt der 1-Jahres-Verlaufs-Untersuchung im Mittel 3479,63 mm<sup>3</sup> (SD 411,36) bei den zerebellären Kerne bzw. im Mittel 3011,38 mm<sup>3</sup> (SD 344,45) beim Ncl. dentatus.

Die Auswertung der Kernvolumina zeigt, dass die ataktischen Mutationsträger\*innen zum Zeitpunkt der Baseline-Untersuchung ein Kernvolumen der zerebellären Kerne von im Mittel 3016,07mm<sup>3</sup> mit einer Standardabweichung von 477,93 und ein Volumen des Ncl. dentatus von im Mittel 2618,15mm<sup>3</sup> (SD 408,62) hatten. Das Volumen war zum Zeitpunkt der 1-Jahres-Verlaufs-Untersuchung bei den zerebellären Kernen im Mittel 3230,36 mm<sup>3</sup> (SD 535,28) bzw. im Mittel 2618,15 mm<sup>3</sup> (SD 408,62) beim Ncl. dentatus.

**Tab. 10:** Querschnitts-Volumenvergleich Kontrollen

Kontrollen	Baseline-Untersuchung	1-Jahres-Verlaufs-Untersuchung
N	41	20
Volumen zerebelläre Kerne	3889,17 (382,07) [3208; 4598]	3926,05 (372,11) [3338; 4579]
Volumen Ncl. dentatus	3350,63 (328,71) [2744; 3978]	3378,35 (305,94) [2851; 3914]

(SD), [Min.; Max]; in mm<sup>3</sup>

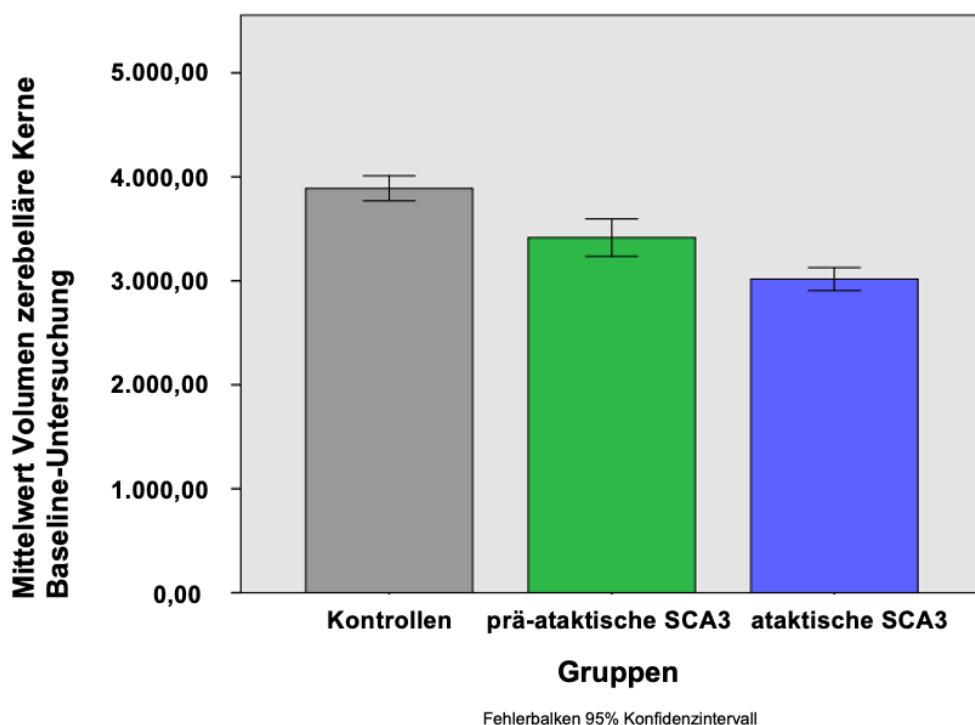
**Tab. 11:** Querschnitts-Volumenvergleich prä-ataktische Mutationsträger\*innen

Prä-ataktische Mutationsträger*innen	Baseline-Untersuchung	1-Jahres-Verlaufs-Untersuchung
N	24	8
Volumen zerebelläre Kerne	3415,67 (425,27)	3479,63 (411,36)
	[2675; 4062]	[2880; 4051]
Volumen Ncl. dentatus	2963,21 (369,84)	3011,38 (344,45)
	[2317; 3560]	[2494; 3493]

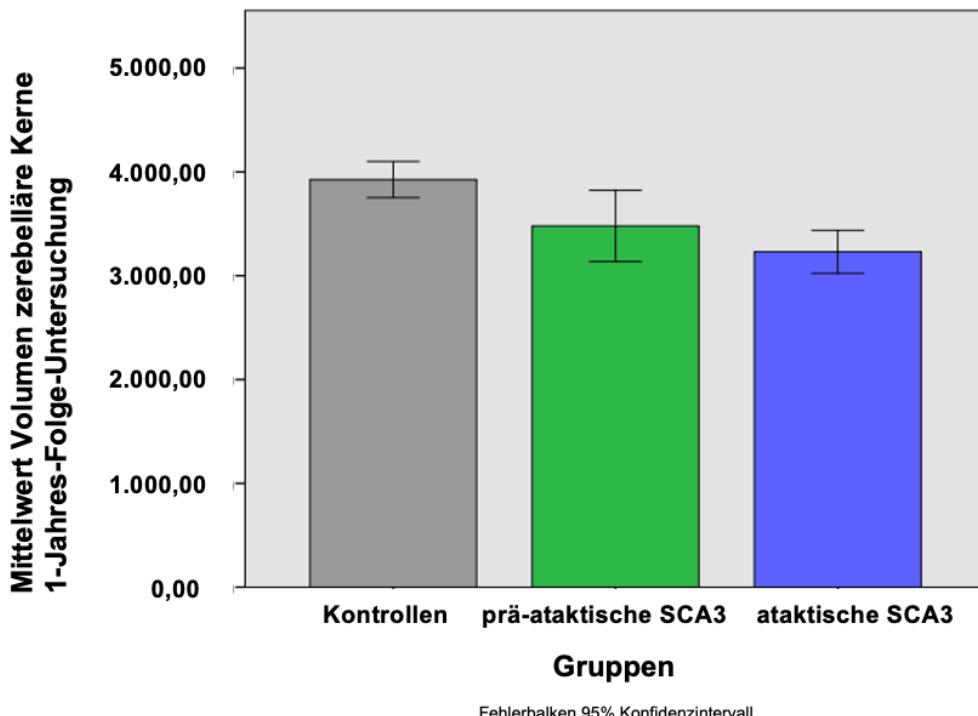
(SD), [Min.; Max]; in mm<sup>3</sup>**Tab. 12:** Querschnitts-Volumenvergleich ataktische Mutationsträger\*innen

Ataktische Mutationsträger*innen	Baseline-Untersuchung	1-Jahres-Verlaufs-Untersuchung
N	74	28
Volumen zerebelläre Kerne	3016,07(477,93)	3230,36 (535,28)
	[2118; 4666]	[2617; 4542]
Volumen Ncl. dentatus	2618,15(408,62)	2798,21 (450,01)
	[1883; 3951]	[2276; 3983]

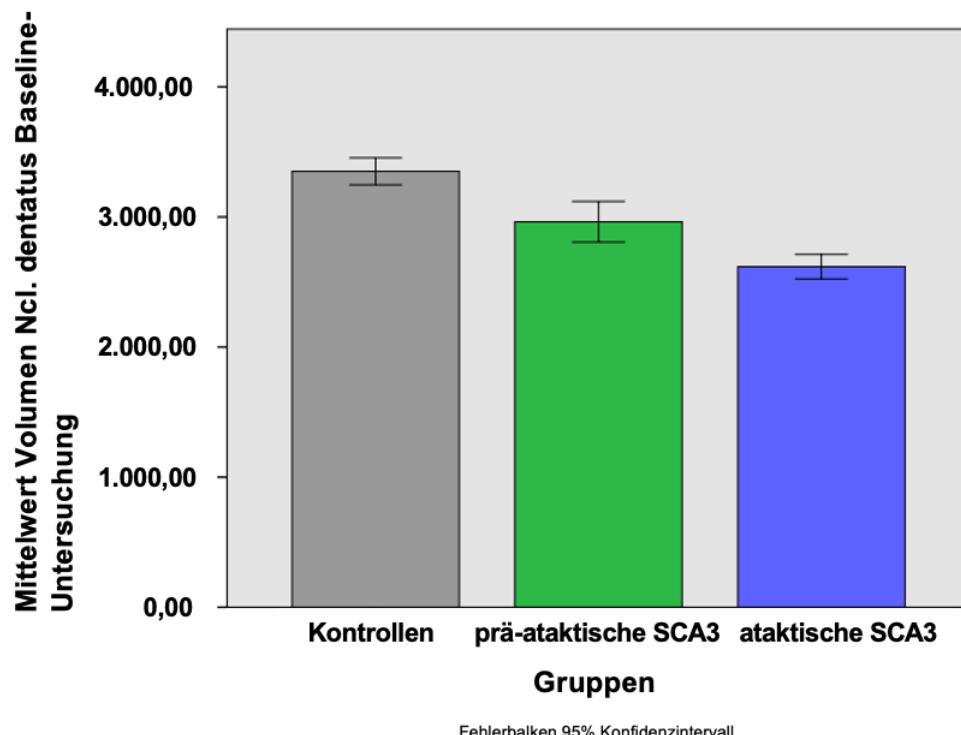
(SD), [Min.; Max]; in mm



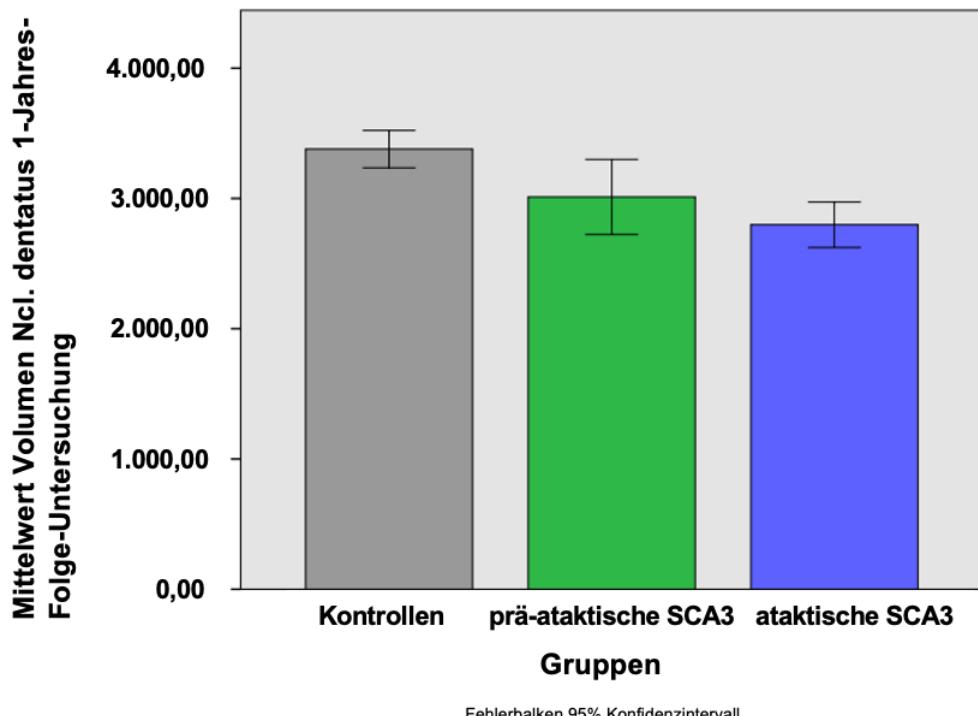
**Abb. 19:** Darstellung der Volumina der zerebellären Kerne zum Zeitpunkt der Baseline-Untersuchung mit Aufteilung nach Gruppen.



**Abb. 20:** Darstellung der Volumina der zerebellären Kerne zum Zeitpunkt der 1-Jahres-Verlaufs-Untersuchung mit Aufteilung nach Gruppen.



**Abb. 21:** Darstellung des Volumens des *Ncl. dentatus* zum Zeitpunkt der Baseline-Untersuchung mit Aufteilung nach Gruppen.



**Abb. 22:** Darstellung des Volumens des *Ncl. dentatus* zum Zeitpunkt der 1-Jahres-Verlaufs-Untersuchung mit Aufteilung nach Gruppen.

### 3.3 Univariate Varianzanalyse der Kernvolumina der zerebellären Kerne und des Ncl. dentatus bei der Baseline-Untersuchung

Im Querschnitts-Gruppenvergleich der Volumenanalyse zeigte sich, dass die unterschiedliche Zugehörigkeit zu den jeweiligen Gruppen mit  $\eta^2 = 0,562$  (zerebelläre Kerne,  $p < 0,001$ ) bzw.  $\eta^2 = 0,55$  (Ncl. dentatus,  $p < 0,001$ ) jeweils 56,2 % (zerebelläre Kerne) und 55 % (Ncl. dentatus) der Varianz des Modells erklärt. Auch das Geschlecht ( $\eta^2 = 0,031$ ,  $p < 0,05$ ) und das eTIV ( $\eta^2 = 0,31$ ,  $p < 0,001$ ) erklären mit 3,1 % (Geschlecht) und 31,2 % (eTIV) einen Teil der Varianz des Modells der zerebellären Kerne. Beim Ncl. dentatus zeigten ebenfalls Geschlecht ( $\eta^2 = 0,04$ ,  $p < 0,05$ ) und das eTIV ( $\eta^2 = 0,31$ ,  $p < 0,001$ ) signifikante Ergebnisse und erklären mit 4 % (Geschlecht) und 31 % (eTIV) einen Teil der Varianz.

Nach der Post-hoc-Korrektur mit Korrektur nach Bonferroni zeigten sich sowohl bei der Volumenanalyse der zerebellären Kerne ( $p < 0,001$ ) als auch beim Ncl. dentatus ( $p < 0,001$ ) signifikante Unterschiede zwischen gesunden Kontrollen und prä-ataktischen Mutationsträger\*innen, zwischen Kontrollen und ataktischen Mutationsträger\*innen und zwischen prä-ataktischen und ataktischen Mutationsträger\*innen (Tab. 14 und 16).

**Tab. 13:** Test der Zwischensubjekteffekte des Volumens der zerebellären Kerne bei der Baseline-Untersuchung

Parameter	p-Wert	Signifikanz	partielles $\eta^2$
Gruppen	0,00	**	0,562
Geschlecht	0,04	*	0,031
Alter	0,07	.	0,023
eTIV	0,00	**	0,312

Auf dem Niveau \*  $p < 0,05$  und \*\*  $p < 0,001$  signifikant.

**Tab. 14:** Paarweiser Gruppenvergleich des Volumens der zerebellären Kerne bei der Baseline-Untersuchung

Vergleich der Gruppen	p-Wert	Signifikanz
Kontrollen > prä-ataktische Mutationsträger*innen	0,00	**
prä-ataktische Mutationsträger*innen > ataktische Mutationsträger*innen	0,00	**
Kontrollen > ataktische Mutationsträger*innen	0,00	**

Auf dem Niveau \*\* p < 0,001 signifikant. Anpassung für Mehrfachvergleiche nach Bonferroni.

**Tab. 15:** Test der Zwischensubjekteffekte des Volumens des Ncl. dentatus bei der Baseline-Untersuchung

Parameter	p-Wert	Signifikanz	partielles $\eta^2$
Gruppen	0,00	**	0,55
Geschlecht	0,02	*	0,04
Alter	0,08	.	0,02
eTIV	0,00	**	0,31

Auf dem Niveau \* p < 0,05 und \*\* p < 0,001 signifikant.

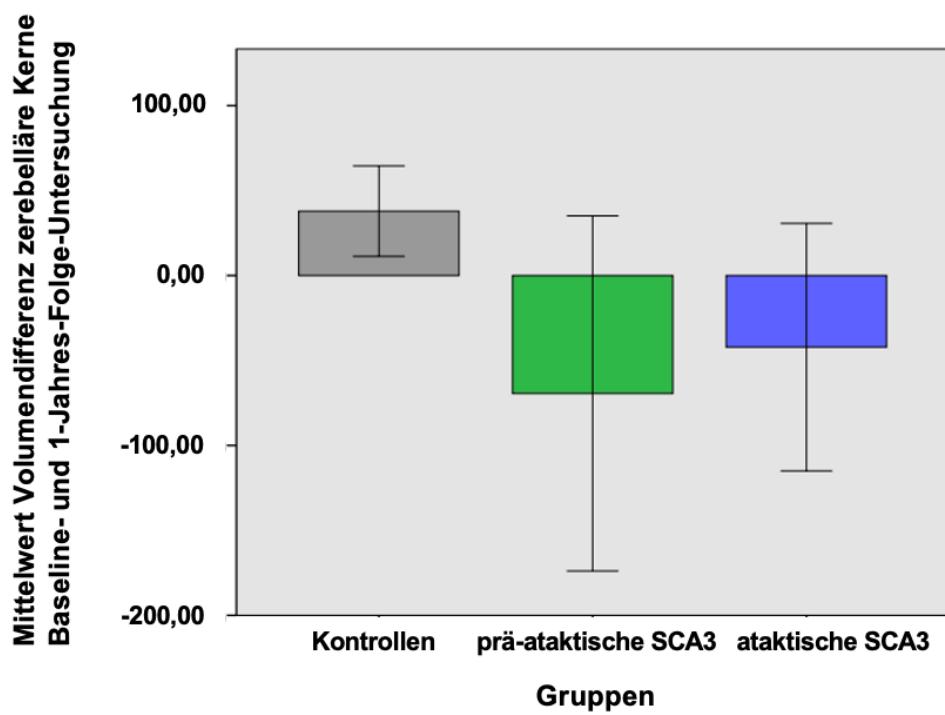
**Tab. 16:** Paarweiser Gruppenvergleich des Volumens des Ncl. dentatus bei der Baseline-Untersuchung

Gruppen	p-Wert	Signifikanz
Kontrollen > prä-ataktische Mutationsträger*innen	0,00	**
prä-ataktische Mutationsträger*innen > ataktische Mutationsträger*innen	0,00	**
Kontrollen > ataktische Mutationsträger*innen	0,00	**

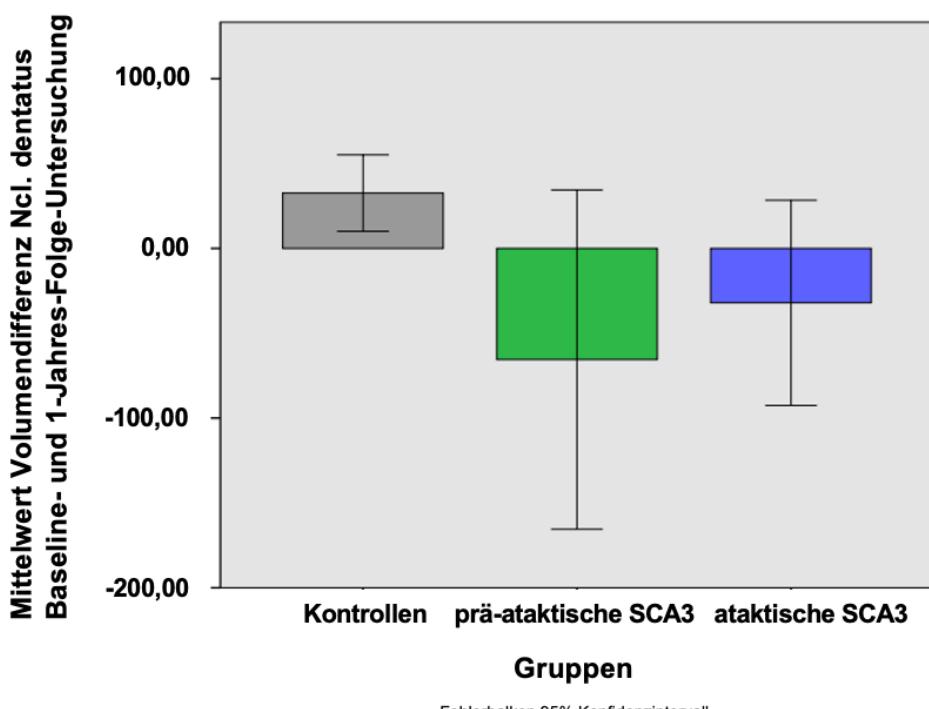
Auf dem Niveau \*\* p < 0,001 signifikant. Anpassung für Mehrfachvergleiche nach Bonferroni.

### 3.4 Volumendifferenzvergleich der zerebellären Kerne und des Ncl. dentatus

Bei den gesunden Kontrollen änderte sich das Volumen der zerebellären Kerne im Zeitraum von der Baseline- zu der 1-Jahres-Verlaufs-Untersuchung im Mittel um 37,89 mm<sup>3</sup> (SD 53,57). Das Volumen des Ncl. dentatus änderte sich im Mittel um 32,61 mm<sup>3</sup> (SD 45,2). Die prä-ataktischen Mutationsträger\*innen zeigten eine Volumenänderung der zerebellären Kerne von - 69,38 mm<sup>3</sup> (SD 125,07) und des Ncl. dentatus von - 65,5 mm<sup>3</sup> (SD 119,57). Die ataktischen Mutationsträger\*innen wiesen Volumendifferenzwerte der zerebellären Kerne von - 42,15 mm<sup>3</sup> (SD 180,23) und des Ncl. dentatus von - 32,08 mm<sup>3</sup> (SD 149,62) auf.



**Abb. 23:** Darstellung der Volumendifferenzen der zerebellären Kerne zwischen der Baseline-Untersuchung und der 1-Jahres-Verlaufs-Untersuchung mit Aufteilung nach Gruppen.



**Abb. 24:** Darstellung der Volumendifferenzen des Ncl. dentatus zwischen der Baseline-Untersuchung und der 1-Jahres-Verlaufs-Untersuchung mit Aufteilung nach Gruppen.

**Tab. 17:** Querschnitts-Volumendifferenzvergleich der Kontrollen

Kontrollen	Differenz Baseline- und 1-Jahres-Verlaufs-Untersuchung
N	18
Volumendifferenz zerebelläre Kerne	37,89 (53,57) [-102; 136]
Volumendifferenz Ncl. dentatus	32,61 (45,20) [-82; 110]

(SD), [Min.; Max]; in mm<sup>3</sup>**Tab. 18:** Querschnitts-Volumendifferenzvergleich der prä-ataktischen Mutationsträger\*innen

Prä-ataktische Mutationsträger*innen	Differenz Baseline- und 1-Jahres-Verlaufs-Untersuchung
N	8
Volumendifferenz zerebelläre Kerne	-69,38 (125,07) [-317; 83]
Volumendifferenz Ncl. dentatus	-65,5 (119,57) [-281; 99]

(SD), [Min.; Max]; in mm<sup>3</sup>

**Tab. 19:** Querschnitts-Volumendifferenzvergleich der ataktischen Mutationsträger\*innen

Ataktische Mutationsträger*innen	Differenz Baseline- und 1-Jahres-Verlaufs-Untersuchung
N	26
Volumendifferenz zerebelläre Kerne	-42,15 (180,23) [-494; 292]
Volumendifferenz Ncl. dentatus	-32,08 (149,62) [-393; 232]

(SD), [Min.; Max]; in mm<sup>3</sup>

### 3.5 Univariate Varianzanalyse der Volumendifferenz der zerebellären Kerne und des Ncl. dentatus zwischen Baseline- und 1-Jahres-Verlaufs-Untersuchung

Bei der univariaten Varianzanalyse der Volumendifferenzen der zerebellären Kerne und des Ncl. dentatus wurde keine statistische Signifikanz hinsichtlich der Zwischensubjektefekte der unabhängigen Variablen erreicht. Demzufolge konnten auch in den angeschlossenen paarweisen Vergleichen der Gruppen keine signifikanten Gruppenunterschiede nachgewiesen werden (Tab. 20 - 23).

**Tab. 20:** Test der Zwischensubjekteffekte der Volumendifferenzen der zerebellären Kerne

Parameter	p-Wert	Signifikanz	partielles $\eta^2$
Gruppen	0,07	.	0,11
Geschlecht	0,51	.	0,01
Alter	0,30	.	0,02
eTIV	0,06	.	0,07

**Tab. 21:** Paarweiser Gruppenvergleich der Volumendifferenzen der zerebellären Kerne

Gruppen	p-Wert	Signifikanz	Untergrenze	Ober-grenze
Kontrollen > Prä-ataktische Mutationsträger*innen	0,42	.	-67,27	273,28
Kontrollen > Ataktische Mutationsträger*innen	0,11	.	-14,19	206,52
Prä-ataktische Mutationsträger*innen > Ataktische Mutationsträger*innen	1,00	.	-181,48	167,79

Anpassung für Mehrfachvergleiche nach Bonferroni.

**Tab. 22:** Test der Zwischensubjekteffekte der Volumendifferenzen des Ncl. dentatus

Parameter	p-Wert	Signifikanz	partielles $\eta^2$
Gruppen	0,06	.	0,11
Geschlecht	0,57	.	0,01
Alter	0,44	.	0,01
eTIV	0,05	.	0,08

**Tab. 23:** Paarweiser Gruppenvergleich der Volumendifferenzen des Ncl. dentatus

Gruppen	p-Wert	Signifi-kanz	Unter-grenze	Ober-grenze
Kontrollen > Prä-ataktische Mutationsträger*innen	0,23	.	-39,37	248,68
Prä-ataktische Mutationsträger*innen > Ataktische Mutationsträger*innen	1	.	-175,63	119,80
Kontrollen > Ataktische Mutationsträger*innen	0,14	.	-16,61	170,09

Anpassung für Mehrfachvergleiche nach Bonferroni.

### 3.6 Univariate Varianzanalyse des SARA und INAS bei der Baseline-Untersuchung

Die Varianzanalyse zeigte, dass zwischen den Gruppen ein statistisch signifikanter Unterschied besteht. Das partielle Eta-Quadrat beträgt  $\eta^2 = 0,60$  bei der Auswertung des SARA (INAS,  $\eta^2 = 0,49$ ) und erklärt zu 60% (SARA) bzw. 49% (INAS) den Unterschied zwischen den Varianzen der Gruppen. Auch das Alter in der Kohorte zum Zeitpunkt der Baseline-Untersuchung erklärt auf einem Signifikanzniveau von  $p < 0,05$  einen Teil der Varianz ( $\eta^2 = 0,03$ ) bei der Untersuchung des SARA. Bei der Untersuchung des INAS zeigte sich ein statistisch signifikanter, das eTIV betreffender Effekt ( $p < 0,05$ ). Der Einfluss auf die Varianz wird mit  $\eta^2 = 0,03$  angegeben (Tab. 24 und 26).

Im paarweisen Gruppenvergleich konnten in beiden univariaten Varianzanalysen statistisch signifikante Unterschiede zwischen Kontrollen und ataktischen Mutationsträger\*innen sowie zwischen prä-ataktischen Mutationsträger\*innen und ataktischen Mutationsträger\*innen festgestellt werden (jeweils  $p < 0,001$ ). Gesunde Kontrollen und prä-ataktische Mutationsträger\*innen unterschieden sich nicht signifikant voneinander (Tab. 25 und 27).

**Tab. 24:** Test der Zwischensubjekteffekte des SARA

Parameter	p-Wert	Signifikanz	partielles $\eta^2$
Gruppe	0,00	**	0,60
Geschlecht	0,33	.	0,01
Alter	0,04	*	0,03
eTIV	0,45	.	0,00

Auf dem Niveau \*  $p < 0,05$  und \*\*  $p < 0,001$  signifikant.

**Tab. 25:** Paarweiser Gruppenvergleich des SARA

Gruppen	p-Wert	Signifikanz
Kontrollen > Prä-ataktische Mutationsträger*innen	1,00	.
Kontrollen > Ataktische Mutationsträger*innen	0,00	**
Prä-ataktische Mutationsträger*innen > Ataktische Mutationsträger*innen	0,00	**

Auf dem Niveau von \*\*  $p < 0,001$  signifikant. Anpassung für Mehrfachvergleiche nach Bonferroni.

**Tab. 26:** Test der Zwischensubjekteffekte des INAS

Parameter	p-Wert	Signifikanz	partielles $\eta^2$
Gruppen	0,00	**	0,49
Geschlecht	0,12	.	0,02
Alter	0,62	.	0,00
eTIV	0,05	*	0,03

Auf dem Niveau \*  $p < 0,05$  und \*\*  $p < 0,001$  signifikant.

**Tab. 27:** Paarweiser Gruppenvergleich des INAS

Gruppen	p-Wert	Signifikanz
Kontrollen > Prä-ataktische Mutationsträger*innen	0,06	.
Kontrollen > Ataktische Mutationsträger*innen	0,00	**
Prä-ataktische Mutationsträger*innen > Ataktische Mutationsträger*innen	0,00	**

Auf dem Niveau von \*\*  $p < 0,001$  signifikant. Anpassung für Mehrfachvergleiche nach Bonferroni.

### 3.7 Korrelationsuntersuchungen der Volumina mit den klinischen Parametern SARA, INAS und geschätzter Zeit bis / vom Ataxiebeginn

Es wurden die Korrelationskoeffizienten nach Pearson (Pearson-Korr.) und nach Spearman (Spearman-Korr.) zwischen den Volumina der zerebellären Kerne und des Ncl. dentatus und SARA, INAS sowie der geschätzten Zeit bis / vom Ataxiebeginn gebildet.

Der Korrelationskoeffizient nach Pearson war in der Gruppe der ataktischen Mutationsträger\*innen bei der Beziehung „Volumen Ncl. dentatus“ gegen „SARA“ signifikant ( $p < 0,05$ , Tab. 34). Bei den weiteren Korrelationsuntersuchungen nach Pearson und

Spearman war kein Ergebnis statistisch signifikant. Die Auswertung der Korrelationsuntersuchungen ist in den folgenden Tabellen aufgeführt (Tab. 28 - 37).

Die Kernvolumina der zerebellären Kerne und des Ncl. dentatus wurden jeweils nach Gruppen (prä-ataktische und ataktische Mutationsträger\*innen) aufgeteilt und graphisch gegen den SARA (Abb. 25 und 26), den INAS (Abb. 27 und 28) und die geschätzte Zeit bis / vom Ataxiebeginn (Abb. 29 und 30) aufgetragen.

Die zerebellären Kernvolumina verminderten sich mit zunehmendem SARA. Bei einem gering ausgeprägten SARA, vor allem in der Gruppe der prä-ataktischen Mutationsträger\*innen, fiel das Volumen steiler ab, bevor die Volumenkurve mit zunehmendem SARA abflachte und ein annähernd stationäres Niveau erreichte (Abb. 25 und 26).

Mit einer Zunahme des INAS zeigte sich ebenfalls eine Abnahme der Kernvolumina. Bei einem geringen INAS-Wert zeigte sich eine größere Volumenminderung als mit zunehmendem INAS-Wert. Die Volumenminderung wurde im Verlauf geringer und stieg ab einem INAS-Wert von ca. 7,00 wieder an (Abb. 27 und 28).

Bei der Auftragung der Kernvolumina gegen die geschätzte Zeit bis / vom Ataxiebeginn zeigte sich eine annähernd lineare Abnahme der Kernvolumina mit zunehmender Krankheitsdauer (Abb. 29 und 30).

**Tab. 28:** Korrelationsuntersuchung nach Pearson für SARA und INAS bei den Kontrollen

Kontrollen	SARA		INAS	
	Pearson-Korr.	p-Wert	Pearson-Korr.	p-Wert
Volumen zerebelläre Kerne	-0,13	0,40	0,11	0,49
Volumen Ncl. dentatus	0,11	0,50	0,12	0,48

**Tab. 29:** Korrelationsuntersuchung nach Spearman für SARA und INAS bei den Kontrollen

Kontrollen	SARA		INAS	
	Spearman-Korr.	p-Wert	Spearman-Korr.	p-Wert
Volumen zerebelläre Kerne	-0,17	0,3	0,15	0,36
Volumen Ncl. dentatus	-0,14	0,39	0,14	0,39

**Tab. 30:** Korrelationsuntersuchung nach Pearson für SARA und INAS bei den prä-ataktischen Mutationsträger\*innen

Prä-ataktische Mutationsträger*innen	SARA		INAS	
	Pearson-Korr.	p-Wert	Pearson-Korr.	p-Wert
Volumen zerebelläre Kerne	-0,31	0,14	-0,39	0,06
Volumen Ncl. dentatus	-0,27	0,21	-0,35	0,09

**Tab. 31:** Korrelationsuntersuchung nach Spearman für SARA und INAS bei den prä-ataktischen Mutationsträger\*innen

Prä-ataktische Mutationsträger*innen	SARA		INAS	
	Spearman-Korr.	p-Wert	Spearman-Korr.	p-Wert
Volumen zerebelläre Kerne	-0,34	0,1	0,37	0,07
Volumen Ncl. dentatus	-0,22	0,3	-0,34	0,1

**Tab. 32:** Korrelationsuntersuchung nach Pearson für die geschätzte Zeit bis / vom Ataxiebeginn bei den prä-ataktischen Mutationsträger\*innen

Prä-ataktische Mutationsträger*innen	geschätzte Zeit bis / vom Ataxiebeginn	
	Pearson-Korr.	p-Wert
Volumen zerebelläre Kerne	-0,40	0,10
Volumen Ncl. Dentatus	-0,36	0,15

**Tab. 33:** Korrelationsuntersuchung nach Spearman für die geschätzte Zeit bis / vom Ataxiebeginn bei den prä-ataktischen Mutationsträger\*innen

Prä-ataktische Mutationsträger*innen	geschätzte Zeit bis / vom Ataxiebeginn	
	Spearman-Korr.	p-Wert
Volumen zerebelläre Kerne	-0,42	0,08
Volumen Ncl. Dentatus	-0,33	0,19

**Tab. 34:** Korrelationsuntersuchung nach Pearson für SARA und INAS bei den ataktischen Mutationsträger\*innen

Ataktische Mutationsträger*innen	SARA		INAS	
	Pearson-Korr.	p-Wert	Pearson-Korr.	p-Wert
Volumen zerebelläre Kerne	-0,23	0,05	0,01	0,91
Volumen Ncl. dentatus	-0,25	0,03*	0,02	0,86

\* signifikant für  $p < 0,05$

**Tab. 35:** Korrelationsuntersuchung nach Spearman für SARA und INAS bei den ataktischen Mutationsträger\*innen

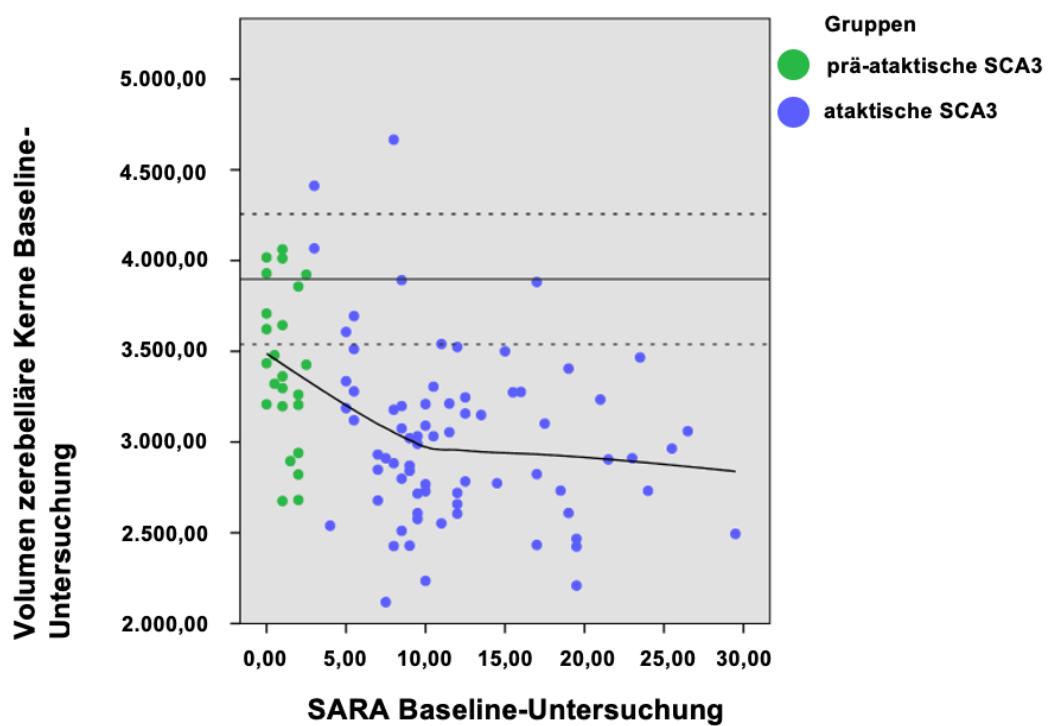
Ataktische Mutationsträger*innen	SARA		INAS	
	Spearman-Korr.	p-Wert	Spearman-Korr.	p-Wert
Volumen zerebelläre Kerne	-0,19	0,11	-0,029	0,81
Volumen Ncl. dentatus	-0,21	0,08	-0,03	0,83

**Tab. 36:** Korrelationsuntersuchung nach Pearson für die geschätzte Zeit bis / vom Ataxiebeginn bei den ataktischen Mutationsträger\*innen

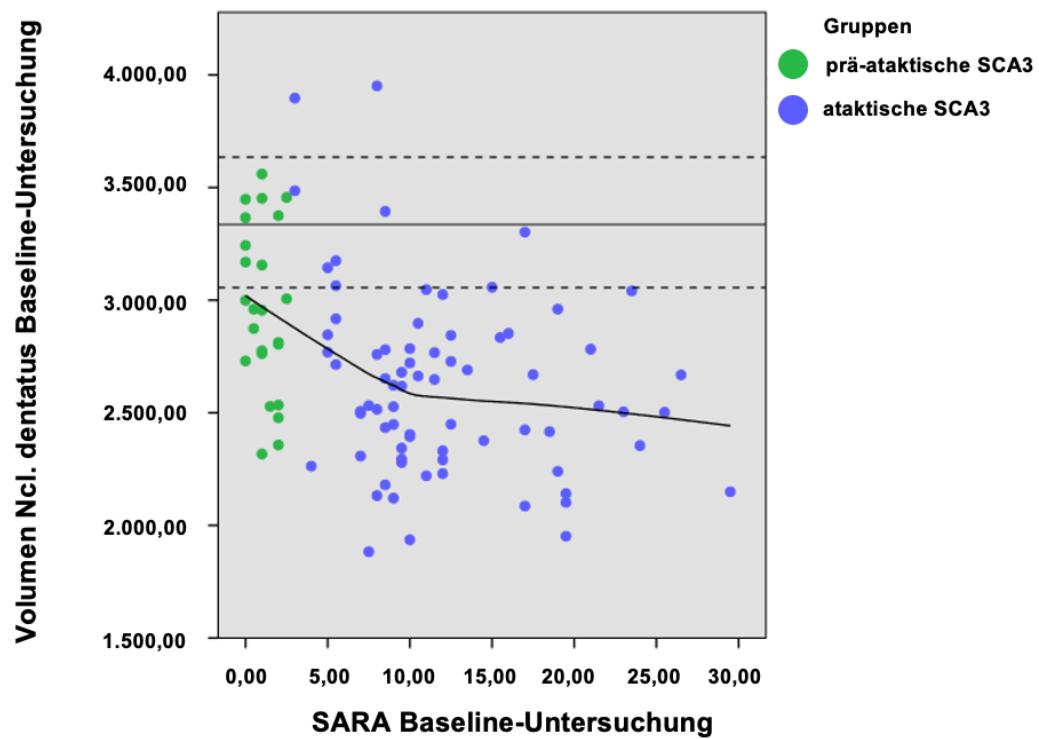
ataktische Mutationsträger*innen	geschätzte Zeit bis / vom Ataxiebeginn	
	Pearson-Korr.	p-Wert
Volumen zerebelläre Kerne	-0,13	0,34
Volumen Ncl. dentatus	-0,14	0,30

**Tab. 37:** Korrelationsuntersuchung nach Spearman für die geschätzte Zeit bis / vom Ataxiebeginn bei den ataktischen Mutationsträger\*innen

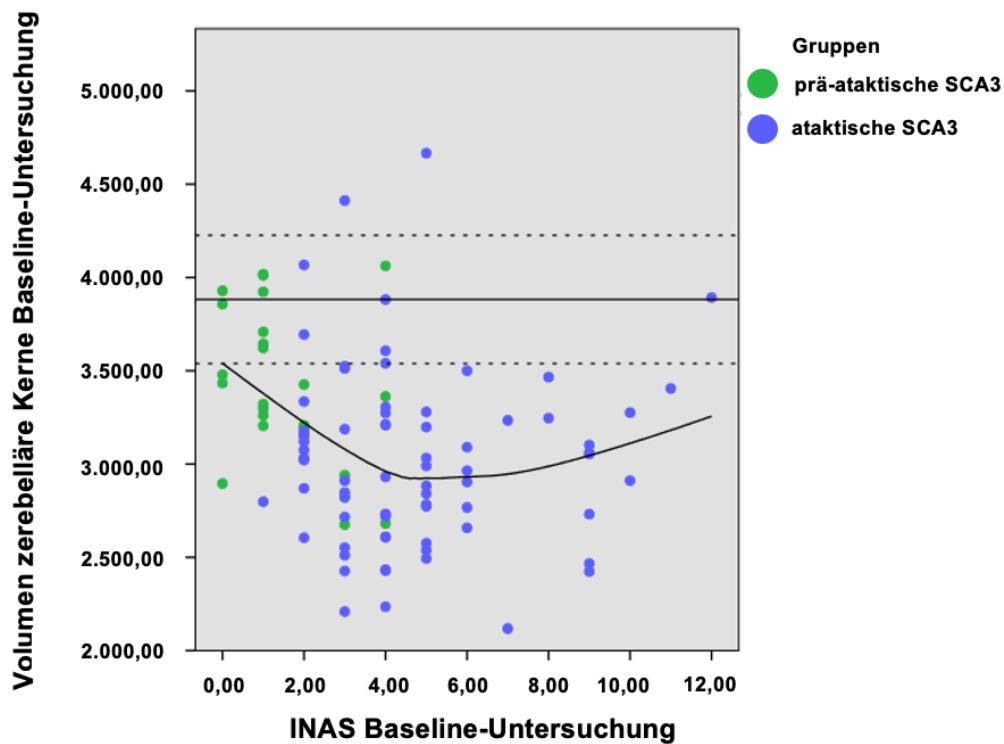
ataktische Mutationsträger*innen	geschätzte Zeit bis / vom Ataxiebeginn	
	Spearman-Korr.	p-Wert
Volumen zerebelläre Kerne	-0,16	0,25
Volumen Ncl. dentatus	-0,17	0,22



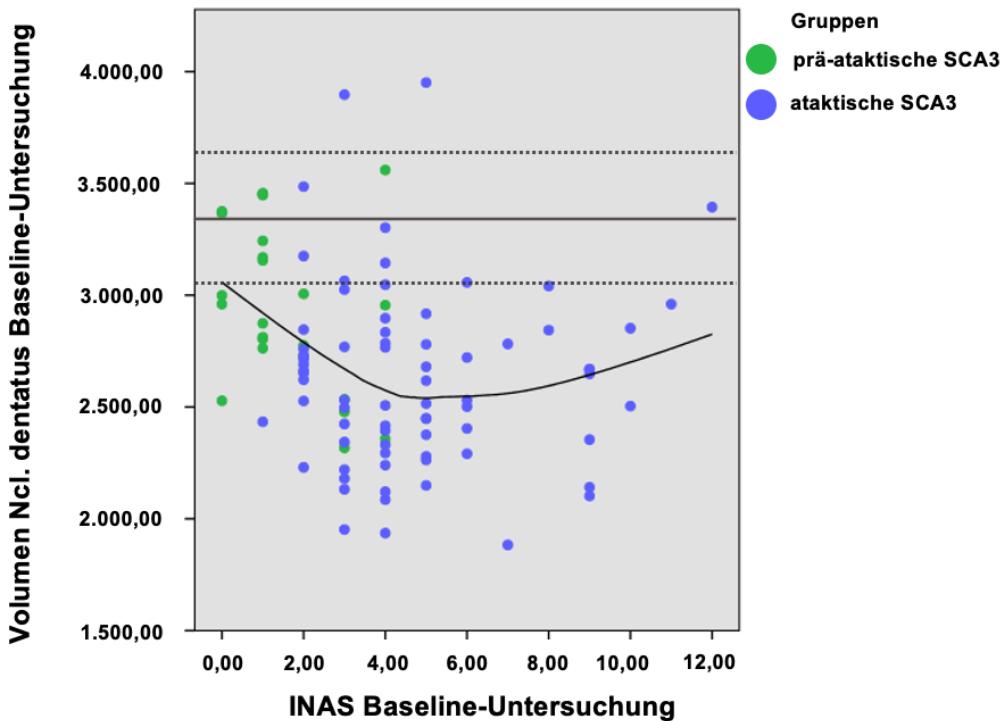
**Abb. 25:** Auftragung des Volumens der zerebellären Kerne gegen den SARA zum Zeitpunkt der Baseline-Untersuchung.



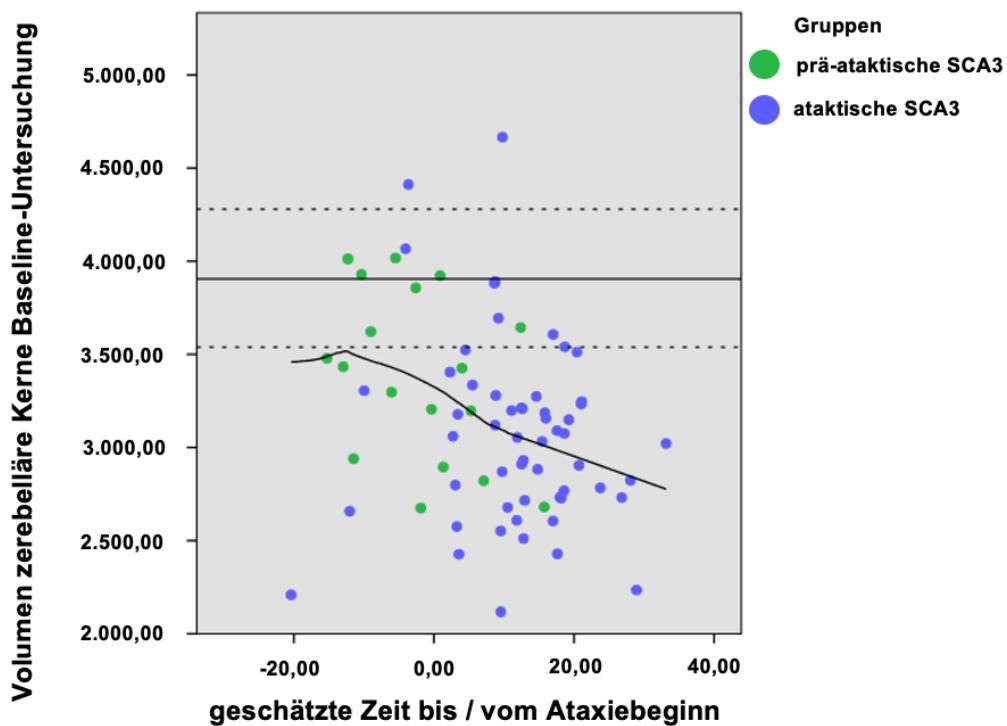
**Abb. 26:** Auftragung des Volumens des Ncl. dentatus gegen den SARA zum Zeitpunkt der Baseline-Untersuchung.



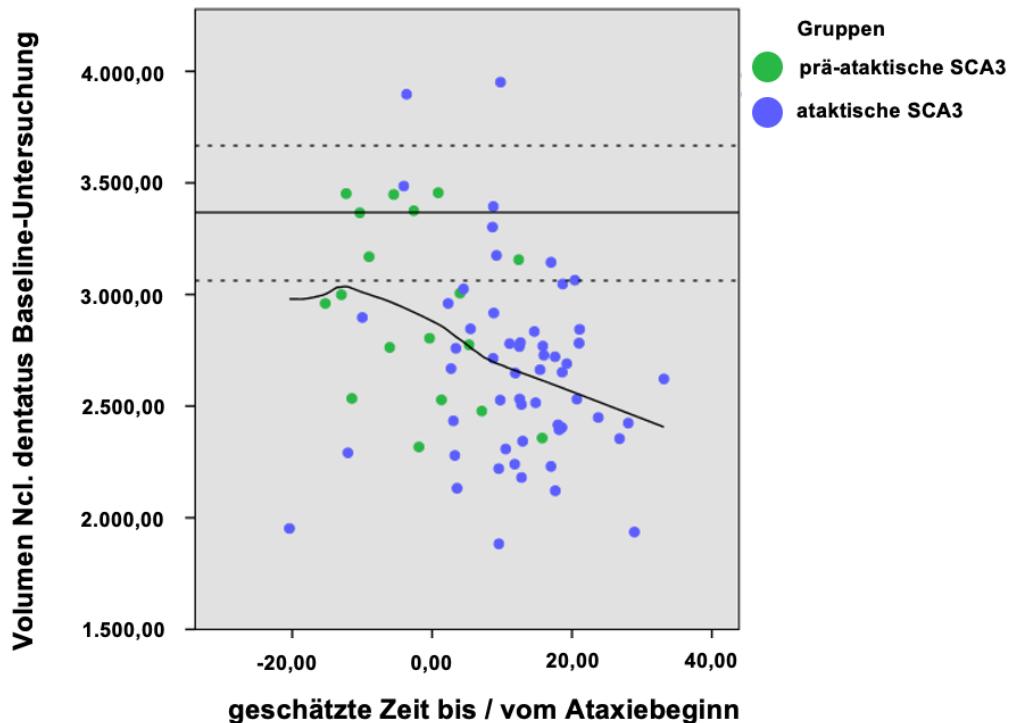
**Abb. 27:** Auftragung des Volumens der zerebellären Kerne gegen den INAS zum Zeitpunkt der Baseline-Untersuchung.



**Abb. 28:** Auftragung des Volumens des Ncl. dentatus gegen den INAS zum Zeitpunkt der Baseline-Untersuchung.



**Abb. 29:** Auftragung des Volumens der zerebellären Kerne zum Zeitpunkt der Baseline-Untersuchung gegen die geschätzte Zeit bis / vom Ataxiebeginn.



**Abb. 30:** Auftragung des Volumens des Ncl. dentatus zum Zeitpunkt der Baseline-Untersuchung gegen die geschätzte Zeit bis / vom Ataxiebeginn.

## 4. Diskussion

In der Vergangenheit haben mehrere Arbeiten gezeigt, dass bei der SCA3 eine Atrophie des Pons (Faber et al., 2021) sowie neuroradiologische Befunde in der Wirbelsäule, den Pedunculi cerebellares und der Substantia nigra, auch schon während der prä-ataktischen Phase der Erkrankung, erfassbar sind (Rezende et al., 2018). Bei einer Untersuchung des Ncl. dentatus mittels QSM (quantitative susceptibility mapping) war dessen Atrophie und Volumenreduktion gering ausgeprägt. In dieser Arbeit wurde nicht zwischen prä-ataktischen und ataktischen Mutationsträger\*innen unterschieden (Deistung et al., 2022).

Nach aktuellem Kenntnisstand (08/2023) sind keine Arbeiten bekannt, die die strukturellen Veränderungen der zerebellären Kerne und des Ncl. dentatus bei der SCA3, im besonderen Hinblick auf die prä-ataktische Phase der Erkrankung untersuchen.

Die verwendeten Scans dieser Arbeit stammen aus neun verschiedenen Zentren der European Spinocerebellar Ataxia Type 3 / Machado-Joseph-Disease Initiative (ESMI). So wurden insgesamt 139 Scans der Baseline-Untersuchungen und 56 Scans der 1-Jahres-Verlaufs-Untersuchungen in die statistische Auswertung übernommen (Tab. 6 - 8). Die Scans der 2-Jahres-Verlaufs-Untersuchungen (27) und 3-Jahres-Verlaufs-Untersuchungen (8) wurden aufgrund der geringen Gruppengröße nicht analysiert (Tab. 38 - 40).

Bei der demographischen Verteilung des Merkmals „Geschlecht“ fiel auf, dass mehr Frauen als Männer Teil des Studienprotokolls waren (Abb. 10). Das ist auf eine angenommene erhöhte Compliance und ein möglicherweise gesteigertes Gesundheitsbewusstsein der Mutationsträgerinnen zurückzuführen. Die Unterschiede hinsichtlich des Geschlechts sind bei den ataktischen Mutationsträger\*innen durch genetische oder medizinische Gründe nicht direkt erklärbar und vor allem zufälligen Effekten bei der Geschlechtsverteilung in der Studienkohorte geschuldet. Die SCA3 wird autosomal-dominant vererbt und weist keine erhöhte Anzahl der Erkrankten hinsichtlich des Geschlechts auf (Klockgether et al., 2019).

Beim Merkmal „geschätzte Zeit bis / vom Ataxiebeginn“ lag in einzelnen Fällen der errechnete Zeitpunkt einer subjektiv empfundenen Gangstörung auch bei bereits ataktischen (Einteilung durch einen SARA von  $\geq 3$ ) und symptomatischen SCA3-Mutationsträger\*innen in der Zukunft (Abb. 18). Ebenso gab es Fälle prä-ataktischer SCA3-

Mutationsträger\*innen, die bereits älter als das geschätzte Alter bei Beginn einer subjektiv empfundenen Gangstörung waren. Letztlich handelt es sich beim Merkmal der „geschätzten Zeit bis / vom Ataxiebeginn“ um eine Modellierung und Schätzung (Tezenas du Montcel et al., 2014).

Von den zerebellären Kernen und dem Ncl. dentatus wurden mithilfe einer semi-automatischen Segmentierung Masken erstellt. Jede verwendete Kernmaske wurde überprüft und bei Bedarf manuell korrigiert. In dieser Hinsicht war es problematisch, wenn die Kerne nicht von der umgebenden weißen Substanz abgegrenzt werden konnten bzw., wenn keine Unterteilung in Ncl. dentatus und die übrigen zerebellären Kerne möglich war. Bei diesen Fällen, die besonders bei Scans von ataktischen SCA3-Mutationsträger\*innen auftraten, wurde die Lage der Kerne und die Modellierung der Maske abgeschätzt, indem sie mit anderen, ausreichend genau abgrenzbaren Kernen aus der Kohorte und der Literatur verglichen wurden. Diese Vorgehensweise erhöht die Varianz im Resultat, da teilweise manuell auf Grundlage von Vergleichen und Erfahrungswerten gearbeitet wurde.

Die Ncll. globosi, fastigii und emboliformis waren jeweils zu klein, um sie auf den vorliegenden Aufnahmen mit deren Auflösung von 1x1x1mm hinreichend exakt abzugrenzen, weshalb die Einteilung Ncl. dentatus und zerebelläre Kerne (Ncl. dentatus, Ncll. globosi, fastigii und emboliformis) gewählt wurde. Probleme, die sich bei der vollständigen Kleinhirnsegmentierung zeigten, dass bspw. Hirnnerven, venöse Sinus oder eine Mit-Segmentierung des Großhirns die Grenzen der Maske verschieben, traten bei der zerebellären Kernsegmentierung nicht auf, da die Kerne isoliert in der weißen Substanz des Zerebellums liegen.

Nach volumetrischer Auswertung der Kernmasken konnten die Kernvolumina analysiert werden.

Die statistische Querschnittsauswertung der Kernvolumina zeigte, dass sich die Volumina der zerebellären Kerne und des Ncl. dentatus zwischen den Gruppen zum Untersuchungszeitpunkt der Baseline- und der 1-Jahres-Verlaufs-Untersuchung voneinander, in abnehmender Größe des Volumens von gesunden Kontrollen, prä-ataktischen Mutationsträger\*innen und ataktischen Mutationsträger\*innen unterschieden (Tab. 10 - 12). Die Kernvolumina der gesunden Kontrollen, der prä-ataktischen Mutationsträger\*innen und der ataktischen Mutationsträger\*innen waren bei der 1-Jahres-Verlaufs-Untersuchung

leicht größer als bei der Baseline-Untersuchung. Dies kann auf methodenbedingte Ungenauigkeiten der Auswertung und die geringe Zahl der analysierten Scans bei der 1-Jahres-Verlaufs-Untersuchung zurückzuführen sein (Tab. 11 und 12).

Um zu prüfen, inwiefern diese Volumenunterschiede bei der Baseline-Untersuchung statistisch signifikant und von möglichen Kovariaten beeinflusst sind, wurde eine univariate Varianzanalyse mit den Kernvolumina der Baseline-Untersuchung als abhängiger Variable durchgeführt (Tab. 13 und 15). Die unterschiedliche Zugehörigkeit zu den jeweiligen Gruppen erklärt mit  $\eta^2 = 0,56$  (zerebelläre Kerne) und  $\eta^2 = 0,55$  (Ncl. dentatus) 56% bzw. 55% der Varianz des Modells. Diese Ergebnisse sind jeweils auf dem Niveau von  $p < 0,001$  signifikant.

In einer Post-hoc-Untersuchung zeigte sich, dass sich im direkten Gruppenvergleich alle Gruppen voneinander, in Bezug auf das Kernvolumen, signifikant unterschieden ( $p < 0,001$ ; Tab. 14 und 16).

Daraus folgt, dass bereits bei der Baseline-Untersuchung Volumenunterschiede der zerebellären Kerne und des Ncl. dentatus vorlagen. Diese können durch die unterschiedliche Gruppenzugehörigkeit erklärt werden. Prä-ataktische und ataktische Mutationsträger\*innen wiesen ein statistisch signifikant geringeres Volumen der zerebellären Kerne und des Ncl. dentatus auf als die Kontrollgruppe ( $p < 0,001$ ; Tab. 14 und 16).

Die Volumendifferenz der zerebellären Kerne und des Ncl. dentatus zwischen der 1-Jahres-Verlaufs-Untersuchung und der Baseline-Untersuchung zeigt, dass das Volumen besonders in der Gruppe der prä-ataktischen Mutationsträger\*innen abnimmt (Abb. 23 und 24).

Die Varianz der Auswertung ist jedoch erhöht, da in der 1-Jahres-Verlaufs-Untersuchung bei den Kontrollen nur jeweils 18 Scans (Tab. 17), bei den prä-ataktischen Mutationsträger\*innen 8 Scans (Tab. 18) und bei den ataktischen Mutationsträger\*innen 26 Scans (Tab. 19) in die finale Auswertung eingingen.

Analog zu der univariaten Analyse der Baseline-Volumina wurde eine univariate Varianzanalyse mit der Volumendifferenz als abhängige Variable durchgeführt. Bei dieser Analyse wurde keine statistische Signifikanz erreicht und es konnten auch keine statistisch signifikanten Gruppenunterschiede im paarweisen Vergleich nachgewiesen werden (Tab. 20 - 23).

Es zeigte sich dennoch, dass das Volumen bei den prä-ataktischen und den ataktischen Mutationsträger\*innen abnimmt. Die Volumenänderung in der ataktischen Phase war weniger stark ausgeprägt. Das Volumen der Kontrollen veränderte sich im untersuchten Zeitraum hingegen kaum (Abb. 23 und 24).

Es wurde mittels einer univariaten Varianzanalyse geprüft, ob die klinischen Parameter SARA und INAS zwischen den Gruppen Unterschiede aufweisen (Tab. 24 und 26). Eine Post-hoc-Analyse zeigte, dass nur im Vergleich der Kontrollen und prä-ataktischen Mutationsträger\*innen mit den ataktischen Mutationsträger\*innen ein statistisch signifikanter Unterschied messbar war ( $p < 0,001$ ; Tab. 25 und 27). Dies zeigt, dass SARA und INAS wenig sensitiv in der prä-ataktischen Krankheitsphase sind.

Es ist einschränkend aufzuzeigen, dass die Erhebung des SARA und INAS nicht normalverteilt war. Das ist am ehesten darauf zurückzuführen, dass eine Vielzahl der Studienteilnehmer\*innen einen sehr geringen SARA und INAS aufwies und die mittelstark, bzw. stark symptomatischen Mutationsträger\*innen im Verhältnis weniger zahlreich waren, womit die Verteilungen von SARA und INAS in der vorliegenden Arbeit rechtsschief wurden. Auch ist es für Mutationsträger\*innen mit einem hohen SARA (und INAS) tendenziell schwerer am gesamten Studienprotokoll teilzunehmen und dabei MRT-Aufnahmen ohne (Bewegungs-)Artefakte zu erzeugen. Folglich wurden nicht alle hochsymptomatischen SCA3-Mutationsträger\*innen berücksichtigt, da die Scans in einigen Fällen aus den oben beschriebenen Gründen ausgeschlossen werden mussten. Wenn dies der Fall war, flossen SARA- und INAS-Wert nicht in die Auswertung ein, da nur Werte, die korrespondierend mit Volumenwerten vorlagen, Eingang in die finale Auswertung fanden. Aus diesen Gründen sind die Ergebnisse der univariaten Varianzanalyse mit einer statistischen Unsicherheit behaftet. Ausgeschlossene Scans sind im Anhang aufgeführt.

Die Untersuchungen möglicher Korrelationen zwischen den Kernvolumina und den klinischen Merkmalen SARA, INAS und der geschätzten Zeit bis / vom Einsetzen der Ataxie ergaben im Hinblick auf einen linearen oder quadratischen Zusammenhang keine eindeutige Aussage (Tab. 28 - 37). Diese Zusammenhänge wurden mit dem Pearson-Korrelationseffizienten für lineare und dem Spearman-Korrelationskoeffizienten für quadratische Zusammenhänge überprüft. Lediglich die Beziehung zwischen dem Volumen des Ncl. dentatus und dem SARA bei den ataktischen Mutationsträger\*innen ergab bei einer

Prüfung des Pearson-Korrelationskoeffizienten eine signifikante Beziehung ( $p < 0,05$ ; Tab. 34). Dies zeigt, dass keine eindeutige lineare Beziehung zwischen den Variablen zu bestehen scheint. Ebenfalls wird deutlich, dass SARA und INAS nicht geeignet sind, um eine Veränderung der Kernvolumina im prä-ataktischen Stadium der SCA3 zu detektieren (Tab. 30 und 31).

In den Punktdiagrammen mit der Auftragung der Kernvolumina gegen die klinischen Scores SARA und INAS sowie die geschätzte Zeit bis / vom Ataxiebeginn wurden nur die Mutationsträger\*innen betrachtet, da die gesunden Kontrollen bei der Baseline-Untersuchung keine Auffälligkeiten bezüglich dieser Variablen zeigten (Abb. 25 - 30). Um die Volumenwerte der Mutationsträger\*innen einzuordnen, wurde der Mittelwert der jeweiligen Volumina (zerebelläre Kerne, Ncl. dentatus) der gesunden Kontrollen inklusive + / - einer Standardabweichung hinzugefügt. Da durch das Erstellen der Pearson- und Spearman-Korrelationen kein eindeutig signifikanter Zusammenhang feststellbar war, wurde auf eine lineare oder quadratische Interpolation der Daten verzichtet. Stattdessen wurde eine „LOESS“ -Modellierung (locally estimated scatterplot smoothing) verwendet. Das ist eine Form der lokalen Regression, die bei nicht eindeutig zuordenbaren oder sich verändernden Zusammenhängen angewandt werden kann (Cleveland, 1979).

Insbesondere die Modellierung zwischen den Kernvolumina und dem SARA verdeutlicht, dass eine Abnahme des Volumens vor allem bei einem niedrig ausgeprägten SARA zu beobachten ist. Die Interpolationskurve fällt vor allem bei den prä-ataktischen Mutationsträger\*innen steil ab und flacht dann bei den ataktischen Mutationsträger\*innen ab. So scheint die Volumenabnahme einen dynamischen Prozess darzustellen, der vor allem im prä-ataktischen Stadium stattfindet und im ataktischen Stadium wenig progredient ist (Abb. 25 und 26).

Der INAS kann nicht analog zum SARA interpretiert werden, da der INAS nicht kontinuierlich mit fortschreitender Krankheitsdauer zunimmt (Jacobi et al., 2013b). Auch Mutationsträger\*innen mit kurzer Krankheitsdauer können schon verschiedene Begleitsymptome aufweisen und umgekehrt gibt es auch Mutationsträger\*innen, die trotz ausgeprägter ataktischer Symptomatik keine Begleitsymptomatik aufweisen, welche durch den INAS erfasst wird. Trotzdem lässt sich anhand der Abbildungen 27 und 28 die Tendenz

erkennen, dass mit einem erhöhten INAS ein verkleinertes Volumen einhergeht. Diese Volumenveränderung war jedoch nicht so deutlich ausgeprägt und zu veranschaulichen wie die Darstellung des SARA gegen die Volumina der zerebellären Kerne und des Ncl. dentatus (Abb. 25 und 26).

In den Abbildungen, die die geschätzte Dauer bis / vom Ataxiebeginn in Beziehung zu den Kernvolumina setzen, wird ebenfalls deutlich, dass das Kernvolumen der Mutationsträger\*innen bei einem in der Zukunft liegenden Ataxiebeginn (negative Werte auf der x-Achse) höhere Volumenwerte aufweist als bei den Mutationsträger\*innen, deren Krankheit bereits fortgeschritten war. Mithilfe der aufgetragenen „LOESS“ -Modellierung lässt sich hier eine kontinuierliche, annähernd lineare Volumenabnahme beobachten (Abb. 29 und 30). Diese Auftragung ist nicht direkt mit der Dynamik der Volumenminderung der vorhergehenden Punktdiagramme in Einklang zu bringen (Abb. 25 - 28), obwohl sich auch hier eine Volumenminderung mit zunehmender Zeit zeigte. Die Aussagekraft des Merkmals „geschätzte Zeit bis / vom Ataxiebeginn“ ist durch den Modell- und Schätz-Charakter der Ataxedauer beeinflusst.

Die Auswertungen dieser Arbeit weisen darauf hin, dass ein Zusammenhang zwischen der SCA3 und dem Volumen der zerebellären Kerne und des Ncl. dentatus besteht. Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit neuropathologischen Arbeiten, die darauf hinweisen, dass im Besonderen der Ncl. dentatus, als größter zerebellärer Kern, eine wichtige Rolle bei der Pathogenese der SCA3 spielt (Koeppen, 2018).

Durch die limitierte Auflösung der verwendeten MRT-Sequenzen und deren teilweise eingeschränkte Beurteilbarkeit, wurde die Exaktheit der Segmentierung der zerebellären Kerne vermindert. Außerdem war die Varianz durch die methodische Aufarbeitung des Themas, insbesondere durch die erniedrigte Genauigkeit der Kernmasken, erhöht, wodurch das Erkennen möglicher signifikanter Zusammenhänge erschwert sein konnte. Auch lagen nur wenige longitudinale Beobachtungszeitpunkte der 1-Jahres-Verlaufs-Untersuchung mit MRT-Datensätzen (56) und im Besonderen von prä-ataktischen Mutationsträger\*innen (8) zur Auswertung vor (Tab. 6 - 8).

Trotz der oben genannten Einschränkungen zeigte sich, dass bereits im prä-ataktischen Stadium der SCA3 das Volumen der zerebellären Kerne und des Ncl. dentatus, im

Vergleich zu den gesunden Kontrollen, verringert ist (Abb. 19 – 22; Tab. 14 und 16). Dies ist ein Hinweis auf die bereits stattfindende Neurodegeneration der zerebellären Kerne und des Ncl. dentatus bei der SCA3 während der prä-ataktischen Phase der Erkrankung. Die Volumina der zerebellären Kerne und des Ncl. dentatus könnten in der prä-ataktischen Krankheitsphase als Progressionsmarker eingesetzt werden. Dies vor dem Hintergrund, dass die klinischen Scores SARA und INAS in dieser Phase der Erkrankung eine verminderte Sensitivität besitzen und so ein neues Werkzeug zur Verfügung stände, um die Dynamik der Neurodegeneration zu erfassen. Auch ist die prä-ataktische Phase der optimale Zeitraum für die Verwendung genetischer Therapieoptionen, die sich aktuell (08/2023) in der klinischen Erprobung befinden (Moore et al., 2017). Die Volumenentwicklung der zerebellären Kerne kann in diesem Zusammenhang genutzt werden, um im prä-ataktischen und dem folgenden ataktischen Stadium der SCA3 zu überprüfen, wie sich die zerebellären Kerne im Rahmen einer medikamentösen Therapie verändern und um auf diese Weise möglicherweise den Erfolg einer medikamentösen Therapie zu dokumentieren.

Um die Ergebnisse dieser Arbeit eingehender zu prüfen, sind MRT-Aufnahmen mit einer höheren Auflösung, im Speziellen eisensensitive Sequenzen, die die zerebellären Kerne darstellen können, geeignet. So ließe sich durch eine quantitative Bestimmung der Suszeptibilität (QSM, quantitative susceptibility mapping) die Qualität und Genauigkeit der zerebellären Kernmasken erhöhen (Deistung et al., 2022). Eine weitere Untersuchung mittels QSM könnte ihren Fokus vor allem auf die Volumenveränderung der zerebellären Kerne während des prä-ataktischen Stadiums der SCA3 legen.

Weiterhin sollte die, in dieser Arbeit untersuchte, Tendenz überprüft werden, ob die Volumenveränderungen besonders im prä-ataktischen Stadium der Erkrankung stattfinden. Die statistische Power ließe sich durch eine größere Studienkohorte mit mehr Verlaufsuntersuchungen, insbesondere in der Gruppe der prä-ataktischen Mutationsträger\*innen, erhöhen.

Die zerebellären Kerne und im Besonderen der Ncl. dentatus stellen, trotz genannter Einschränkungen, Progressionsmarker-Kandidaten dar, da durch die vorliegende Arbeit gezeigt werden konnte, dass sich die Volumina der zerebellären Kerne zwischen den Gruppen der gesunden Kontrollen, prä-ataktischen Mutationsträger\*innen und ataktischen Mutationsträger\*innen statistisch signifikant voneinander unterscheiden und sich im

Fortschreiten der Erkrankung und tendenziell besonders im prä-ataktischen Stadium verändern.

## 5. Zusammenfassung

Die spinozerebelläre Ataxie Typ 3 (SCA3) ist eine autosomal-dominant vererbte CAG-Triplett-Expansions-Erkrankung. In der manifesten (ataktischen) Phase der SCA3 ist diese klinisch von einer progradienten Ataxie gekennzeichnet. Dieser Phase geht ein prä-ataktisches Stadium voraus, das keine oder allenfalls eine geringe klinische Symptomatik zeigt. Neuropathologisch zeigen sich bei der SCA3 vor allem im Ncl. dentatus Atrophie und degenerative Veränderungen (Koeppen, 2018).

Die klinischen Scores für die Ataxieschwere und weiterer neurologischer Symptomatik, SARA und INAS, sind für die prä-ataktische Phase der Erkrankung wenig sensitiv, und auch darüber hinaus existiert bislang kein geeigneter Progressionsmarker für dieses Stadium der Erkrankung. Vor diesem Hintergrund wurde in der vorliegenden Arbeit untersucht, ob sich die auf MRT-Aufnahmen miterfassten zerebellären Kerne und im Besonderen der Ncl. dentatus dazu eignen, die Dynamik der Erkrankung abzubilden.

Zur Untersuchung dieser Fragestellung wurde die Studienkohorte der „European Spinocerebellar Ataxia Type 3 / Machado-Joseph-Disease Initiative (ESMI)“, einer multi-zentrischen und longitudinalen Studie, verwendet. 139 Scans der Baseline-Untersuchungen und 56 Scans der 1-Jahres-Verlaufs-Untersuchungen (Tab. 6 - 8) wurden in die statistische Auswertung aufgenommen und sowohl im Querschnitt als auch im longitudinalen Verlauf untersucht. SCA3-Mutationsträger\*innen wurden in prä-ataktische und ataktische Mutationsträger\*innen unter Verwendung des SARA, mit der Zuordnung „prä-ataktische Mutationsträger\*innen“ bei einem SARA von < 3 und „ataktische Mutationsträger\*innen“ bei SARA-Werten von  $\geq 3$  unterteilt. Zudem lagen Untersuchungen von gesunden Kontrollen im Vergleich vor.

Zur semiautomatisierten Auswertung wurden T1-Sequenzen sowie T2-gewichtete FLAIR (fluid-attenuated inversion recovery) Sequenzen genutzt. Zunächst wurden mithilfe der SUIT-Toolbox Kernmasken erstellt und diese nach manueller Korrektur, volumetrisch ausgewertet.

Der Querschnittsvergleich und die univariate Varianzanalyse der Kernvolumina zum Zeitpunkt der Baseline-Untersuchung zeigten in der Gruppe sowohl der prä-ataktischen als

auch der ataktischen Studienteilnehmer\*innen ein statistisch signifikant geringeres Kernvolumen im Vergleich zu den gesunden Kontrollen ( $p < 0,001$ ; Tab. 10 - 16).

Der Querschnittsvergleich und die univariate Varianzanalyse der Volumendifferenzen zwischen Baseline- und 1-Jahres-Verlaufs-Untersuchung zeigten insbesondere im prä-ataktischen Stadium einen Trend zur Volumenabnahme, der allerdings keine statistische Signifikanz erreichte (Tab. 17 – 23; Abb. 25 und 26).

Bei der univariaten Varianzanalyse der klinischen Scores SARA und INAS unterschieden sich prä-ataktische Mutationsträger\*innen nicht von gesunden Kontrollen (Tab. 24 - 27).

Dies verdeutlicht, dass SARA und INAS wenig sensitiv für die prä-ataktische Phase der Erkrankung sind.

Einschränkend ist aufzuzeigen, dass nur wenige longitudinale Beobachtungszeitpunkte der 1-Jahres-Verlaufs-Untersuchung mit MRT-Datensätzen ( $N = 56$ ) und im Besonderen von prä-ataktischen Mutationsträger\*innen ( $N = 8$ ) vorhanden waren (Tab. 6 - 8). Die T2-gewichteten FLAIR-Aufnahmen in der Auflösung von  $1 \times 1 \times 1$  mm waren nicht geeignet, um die zerebellären Kerne exakt abzugrenzen, was sich in der hohen Varianz zeigte. Um die Genauigkeit der Kernmasken zu verbessern, würden sich besonders eisensensitive Sequenzen eignen, damit eine quantitative Bestimmung der Suszeptibilität (QSM, quantitative susceptibility mapping) möglich ist (Deistung et al., 2022). Die dargestellten Zusammenhänge sollten in longitudinalen Studien mit einer höheren Anzahl von Verlaufs-Untersuchungen der prä-ataktischen Mutationsträger\*innen und einer höheren Auflösung der verwendeten Scans weiter eruiert werden, um genauere Aussagen bzgl. der Eignung des Ncl. dentatus als Progressionsmarker der SCA3 treffen zu können.

Trotz der genannten Limitationen konnte durch diese Arbeit gezeigt werden, dass die strukturellen Veränderungen der zerebellären Kerne und des Ncl. dentatus bereits im prä-ataktischen Stadium der Erkrankung auffällig sind und somit das Potential haben, einen Bildgebungs-Progressionsmarker für die SCA3, im Besonderen für das prä-ataktische Stadium der Erkrankung, darzustellen.

## 6. Anhang

### 6.1 Ausgeschlossene Studienteilnehmer\*innen und MRT-Scans

Jeweils Aufführung des Dateinamens zur Identifikation der Scans.

Sechs Scans wurden aufgrund eines Bewegungsartefakts ausgeschlossen:

ataxSCA3\_ESMI\_AAC\_640-689-985\_20170829\_BASL\_flair\_N4bfcr  
ataxSCA3\_ESMI\_ESS\_260-068-787\_20180930\_BASL\_flair\_N4bfcr  
ataxSCA3\_ESMI\_ESS\_663-148-146\_20201108\_FUP3\_flair\_N4bfcr  
ataxSCA3\_ESMI\_UCL\_275-586-764\_20170914\_BASL\_flair\_N4bfcr  
ataxSCA3\_ESMI\_UMC\_642-411-868\_20180905\_BASL\_t1\_N4bfcr  
preaSCA3\_ESMI\_BON\_475-373-704\_20200930\_BASL\_flair\_N4bfcr

Zwei Scans wurden aufgrund einer fehlender Gruppenzuordnung ausgeschlossen:

untesrel\_ESMI\_BON\_424-195-210\_20200810\_BASL  
untesrel\_ESMI\_BON\_948-428-966\_20200518\_BASL

Zwei Studienteilnehmer\*innen wurden aufgrund fehlender klinischer Daten ausgeschlossen:

healcont\_ESMI\_JHU\_071-932-448\_20191025\_BASL  
healcont\_ESMI\_JHU\_644-313-077\_20190626\_BASL

Eine Studienteilnehmer\*in wurde aufgrund einer fehlenden eTIV ausgeschlossen:

healcont\_ESMI\_RAD\_074-108-250\_20180907\_BASL

Fünf Studienteilnehmer\*innen wurden aufgrund statistischer Ausreißer ausgeschlossen:

preaSCA3\_ESMI\_UMN\_595-184-402\_20171103\_BASL  
healcont\_ESMI\_ESS\_958-141-110\_20180422\_BASL

healcont\_ESMI\_ESS\_958-141-110\_20190414\_FUP1

ataxSCA3\_ESMI\_RAD\_063-320-056\_20170508\_BASL

ataxSCA3\_ESMI\_RAD\_063-320-056\_20190702\_FUP2

## 6.2 Ausgeschlossene Scans der 2- und 3-Jahres-Verlaufs-Untersuchung

**Tab. 38:** demographische Merkmale der Kontrollen für die 2- und 3-Jahres-Verlaufs-Untersuchung

Kontrollen	2-Jahres-Verlaufs-Untersuchung	3-Jahres-Verlaufs-Untersuchung
N	8	1
Alter	57,98 (10,90)	45,34
	[40,25; 69,38]	.
SARA	0,38 (0,44)	1,5
	[0; 1]	.
INAS	0,5 (0,93)	0
	[0; 2]	.
eTIV	1,72 (0,24)	1,48
	[1,43; 2,20]	.

(SD), [Min; Max]

**Tab. 39:** demographische Merkmale der prä-ataktischen Mutationsträger\*innen für die 2- und 3-Jahres-Verlaufs-Untersuchung

prä-ataktische Mutationsträger*innen	2-Jahres-Verlaufs-Untersuchung	3-Jahres-Verlaufs-Untersuchung
N	2	2
Alter	34,97 (5,56)	32,12 (11,32)
	[31,04; 38,91]	[24,11; 40,12]
SARA	4 (4,24)	3 (3,54)
	[1; 7]	[0,5; 5,5]
INAS	1,5 (0,71)	2,5 (2,12)
	[1; 2]	[1; 4]
eTIV	1,60 (0,07)	1,52 (0,02)
	[1,55; 1,65]	[1,51; 1,53]

(SD), [Min; Max]

**Tab. 40:** demographische Merkmale der ataktischen Mutationsträger\*innen für die 2- und 3-Jahres-Verlaufs-Untersuchung

ataktische Mutationsträger*innen	2-Jahres-Verlaufs-Untersuchung	3-Jahres-Verlaufs-Untersuchung
N	17	5
Alter	54,13 (12,95)	47,99 (8,53)
	[35,23; 78,37]	[38,46; 57,36]
SARA	14,74(5,87)	15,6 (3,03)
	[4; 30]	[14; 21]
INAS	5,19 (1,83)	3,6 (1,14)
	[2; 9]	[2; 5]
eTIV	1,74 (0,17)	1,70 (0,19)
	[1,51; 2,04]	[1,52; 2,02]

(SD), [Min; Max]

**Tab. 41:** Querschnitts-Volumenvergleich der Kontrollen für die 2- und 3-Jahres-Verlaufs-Untersuchung

Kontrollen	2-Jahres-Verlaufs-Untersuchung	3-Jahres-Verlaufs-Untersuchung
N	8	1
Volumen zerebelläre Kerne	3908,63 (493,43) [3277; 4637]	3410,00 . .
	3372,5 (432,41) [2829; 4014] [2829; 4014]	2923,00 . .

(SD), [Min.; Max]; in mm<sup>3</sup>

**Tab. 42:** Querschnitts-Volumenvergleich der prä-ataktischen Mutationsträger\*innen für die 2- und 3-Jahres-Verlaufs-Untersuchung

prä-ataktische Mutationsträger*innen	2-Jahres-Verlaufs-Untersuchung	3-Jahres-Verlaufs-Untersuchung
N	2	2
Volumen zerebelläre Kerne	3171 (156,98) [3060; 3282]	3422,5 (379,72) [3154; 3691] [3154; 3691]
	2766 (135,76) [2670; 2862]	2942 (329,51) [2709; 3175]

(SD), [Min.; Max]; in mm<sup>3</sup>

**Tab. 43:** Querschnitts-Volumenvergleich der ataktischen Mutationsträger\*innen für die 2- und 3-Jahres-Verlaufs-Untersuchung

ataktische Mutationsträger*innen	2-Jahres-Verlaufs-Untersuchung	3-Jahres-Verlaufs-Untersuchung
N	17	5
Volumen zerebelläre Kerne	3132,88 (440,19)	2943,8 (485,01)
	[2522; 4402]	[2614; 3767]
Volumen Ncl. dentatus	2709,65 (389,83)	2554 (423,24)
	[2178; 3839]	[2227; 3260]

(SD), [Min.; Max]; in mm<sup>3</sup>

## 7. Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Behandlung der Begleitsymptomatik bei spinozerebellären Ataxien	18
Abb. 2: Herkunft der MRT-Aufnahmen mit Aufteilung nach Zentrum und der Verteilung in Prozent.	28
Abb. 3: Manuelle Segmentierung des Ncl. dentatus mit „itk-Snap“ in einer axialen Schicht (A) sowie im 3D-Modell (B).	31
Abb. 4: A) korrekt ausgerichtete Aufnahme mit Markierung der Commissura anterior (Mittelpunkt des Fadenkreuzes) B) artefaktbehaftete Aufnahme, die von der Analyse ausgeschlossen wurde.	33
Abb. 5: Automatisiert erstellte Kleinhirnmaske mit Ansichten von A) axial, B) sagittal, C) 3D-Modell und D) koronar.	34
Abb. 6: Maske der linken zerebellaren Kernregion mit A) axialer Ansicht, B) sagittaler Ansicht, C) 3D-Modell und D) koronarer Ansicht.	36
Abb. 7: Maske des Ncl. dentatus auf der linken Seite mit A) axialer Ansicht, B) sagittaler Ansicht, C) 3D-Modell und D) koronarer Ansicht.	37
Abb. 8: Anzahl der Studienteilnehmer*innen-Scans der Baseline-Untersuchung mit Aufteilung nach Gruppen.	44
Abb. 9: Anzahl der Studienteilnehmer*innen-Scans der 1-Jahres-Verlaufs-Untersuchung mit Aufteilung nach Gruppen.	45
Abb. 10: Verteilung des Merkmals „Geschlecht“ in der Kohorte zum Zeitpunkt der Baseline-Untersuchung.	46
Abb. 11: Verteilung des Merkmals „Geschlecht“ in der Kohorte mit Aufteilung nach Gruppen zum Zeitpunkt der Baseline-Untersuchung.	46
Abb. 12: Verteilung des Merkmals „Alter“ zum Zeitpunkt der Baseline-Untersuchung mit Aufteilung nach Gruppen.	47
Abb. 13: Verteilung des Merkmals „estimated Total Intracranial Volume“ (eTIV) zum Zeitpunkt der Baseline-Untersuchung mit Aufteilung nach Gruppen.	48
Abb. 14: Verteilung des Merkmals „SARA“ bei der Baseline-Untersuchung mit Aufteilung nach Gruppen.	49
Abb. 15: Verteilung des Merkmals „SARA“ bei der 1-Jahres-Verlaufs-Untersuchung mit Aufteilung nach Gruppen.	50

Abb. 16: Verteilung des Merkmals „INAS“ bei der Baseline-Untersuchung mit Aufteilung nach Gruppen.	51
Abb. 17: Verteilung des Merkmals „INAS“ bei der 1-Jahres-Verlaufs-Untersuchung mit Aufteilung nach Gruppen.	51
Abb. 18: Verteilung des Merkmals „geschätzte Zeit bis / vom Ataxiebeginn“ mit Aufteilung nach Gruppen.	52
Abb. 19: Darstellung der Volumina der zerebellären Kerne zum Zeitpunkt der Baseline-Untersuchung mit Aufteilung nach Gruppen.	55
Abb. 20: Darstellung der Volumina der zerebellären Kerne zum Zeitpunkt der 1-Jahres-Verlaufs-Untersuchung mit Aufteilung nach Gruppen.	55
Abb. 21: Darstellung des Volumens des Ncl. dentatus zum Zeitpunkt der Baseline-Untersuchung mit Aufteilung nach Gruppen.	56
Abb. 22: Darstellung des Volumens des Ncl. dentatus zum Zeitpunkt der 1-Jahres-Verlaufs-Untersuchung mit Aufteilung nach Gruppen.	56
Abb. 23: Darstellung der Volumendifferenzen der zerebellären Kerne zwischen der Baseline-Untersuchung und der 1-Jahres-Verlaufs-Untersuchung mit Aufteilung nach Gruppen.	60
Abb. 24: Darstellung der Volumendifferenzen des Ncl. dentatus zwischen der Baseline-Untersuchung und der 1-Jahres-Verlaufs-Untersuchung mit Aufteilung nach Gruppen.	60
Abb. 25: Auftragung des Volumens der zerebellären Kerne gegen den SARA zum Zeitpunkt der Baseline-Untersuchung.	71
Abb. 26: Auftragung des Volumens des Ncl. dentatus gegen den SARA zum Zeitpunkt der Baseline-Untersuchung.	71
Abb. 27: Auftragung des Volumens der zerebellären Kerne gegen den INAS zum Zeitpunkt der Baseline-Untersuchung.	72
Abb. 28: Auftragung des Volumens des Ncl. dentatus gegen den INAS zum Zeitpunkt der Baseline-Untersuchung.	72
Abb. 29: Auftragung des Volumens der zerebellären Kerne zum Zeitpunkt der Baseline-Untersuchung gegen die geschätzte Zeit bis / vom Ataxiebeginn.	73
Abb. 30: Auftragung des Volumens des Ncl. dentatus zum Zeitpunkt der	73

Baseline-Untersuchung gegen die geschätzte Zeit  
bis / vom Ataxiebeginn.

## 8. Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Anatomische Strukturen des Zerebellums	23
Tab. 2: Kerne in der weißen Substanz des Zerebellums	24
Tab. 3: funktionelle Regionen und ihre Verbindungen im Ncl. dentatus	25
Tab. 4: MRT-Protokoll	28
Tab. 5: MRT-Scanner	29
Tab. 6: Demographisch charakterisierende Merkmale der Kontrollen	41
Tab. 7: Demographisch charakterisierende Merkmale der prä-ataktischen Mutationsträger*innen	42
Tab. 8: Demographisch charakterisierende Merkmale der ataktischen Mutationsträger*innen	43
Tab. 9: Verteilung der CAG-Repeats	48
Tab. 10: Querschnitts-Volumenvergleich Kontrollen	53
Tab. 11: Querschnitts-Volumenvergleich prä-ataktische Mutationsträger*innen	54
Tab. 12: Querschnitts-Volumenvergleich ataktische Mutationsträger*innen	54
Tab. 13: Test der Zwischensubjekteffekte des Volumens der zerebellären Kerne bei der Baseline-Untersuchung	57
Tab. 14: Paarweiser Gruppenvergleich des Volumens der zerebellären Kerne bei der Baseline-Untersuchung	58
Tab. 15: Test der Zwischensubjekteffekte des Volumens des Ncl. dentatus bei der Baseline-Untersuchung	58
Tab. 16: Paarweiser Gruppenvergleich des Volumens des Ncl. dentatus bei der Baseline-Untersuchung	59
Tab. 17: Querschnitts-Volumendifferenzvergleich der Kontrollen	61
Tab. 18: Querschnitts-Volumendifferenzvergleich der prä-ataktischen Mutationsträger*innen	61
Tab. 19: Querschnitts-Volumendifferenzvergleich der ataktischen Mutationsträger*innen	62
Tab. 20: Test der Zwischensubjekteffekte der Volumendifferenzen der zerebellären Kerne	63
Tab. 21: Paarweiser Gruppenvergleich der Volumendifferenzen der	63

zerebellären Kerne	
Tab. 22: Test der Zwischensubjekteffekte der Volumendifferenzen des Ncl. dentatus	64
Tab. 23: Paarweiser Gruppenvergleich der Volumendifferenzen des Ncl. dentatus	64
Tab. 24: Test der Zwischensubjekteffekte des SARA	65
Tab. 25: Paarweiser Gruppenvergleich des SARA	65
Tab. 26: Test der Zwischensubjekteffekte des INAS	66
Tab. 27: Paarweiser Gruppenvergleich des INAS	66
Tab. 28: Korrelationsuntersuchung nach Pearson für SARA und INAS bei den Kontrollen	67
Tab. 29: Korrelationsuntersuchung nach Spearman für SARA und INAS bei den Kontrollen	68
Tab. 30: Korrelationsuntersuchung nach Pearson für SARA und INAS bei den prä-ataktischen Mutationsträger*innen	68
Tab. 31: Korrelationsuntersuchung nach Spearman für SARA und INAS bei den prä-ataktischen Mutationsträger*innen	68
Tab. 32: Korrelationsuntersuchung nach Pearson für die geschätzte Zeit bis / vom Ataxiebeginn bei den prä-ataktischen Mutationsträger*innen	69
Tab. 33: Korrelationsuntersuchung nach Spearman für die geschätzte Zeit bis / vom Ataxiebeginn bei den prä-ataktischen Mutationsträger*innen	69
Tab. 34: Korrelationsuntersuchung nach Pearson für SARA und INAS bei den ataktischen Mutationsträger*innen	69
Tab. 35: Korrelationsuntersuchung nach Spearman für SARA und INAS bei den ataktischen Mutationsträger*innen	70
Tab. 36: Korrelationsuntersuchung nach Pearson für die geschätzte Zeit bis / vom Ataxiebeginn bei den ataktischen Mutationsträger*innen	70
Tab. 37: Korrelationsuntersuchung nach Spearman für die geschätzte Zeit bis / vom Ataxiebeginn bei den ataktischen Mutationsträger*innen	70
Tab. 38: demographische Merkmale der Kontrollen für die 2- und 3-Jahres-Verlaufs-Untersuchung	85
Tab. 39: demographische Merkmale der prä-ataktischen Mutationsträger*innen	86

für die 2- und 3-Jahres-Verlaufs-Untersuchung	
Tab. 40: demographische Merkmale der ataktischen Mutationsträger*innen	87
für die 2- und 3-Jahres-Verlaufs-Untersuchung	
Tab. 41: Querschnitts-Volumenvergleich der Kontrollen für die 2- und 3-Jahres-Verlaufs-Untersuchung	88
Tab. 42: Querschnitts-Volumenvergleich der prä-ataktischen Mutationsträger*innen für die 2- und 3-Jahres-Verlaufs-Untersuchung	88
Tab. 43: Querschnitts-Volumenvergleich der ataktischen Mutationsträger*innen	89
für die 2- und 3-Jahres-Verlaufs-Untersuchung	

## 9. Literaturverzeichnis

Arrasate M, Mitra S, Schweitzer ES, Segal MR, Finkbeiner S. Inclusion body formation reduces levels of mutant huntingtin and the risk of neuronal death. *Nature*. 2004;431:805-810.

Bettencourt C, Lima M. Machado-Joseph Disease: from first descriptions to new perspectives. *Orphanet J Rare Dis*. 2011;6:35.

Bettencourt C, Santos C, Kay T, Vasconcelos J, Lima M. Analysis of segregation patterns in Machado-Joseph disease pedigrees. *J Hum Genet*. 2008;53:920-923.

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.

Bushart DD, Shakkottai VG. Ion channel dysfunction in cerebellar ataxia. *Neurosci Lett*. 2019;688:41-48.

Carvalho DR, La Rocque-Ferreira A, Rizzo IM, Imamura EU, Speck-Martins CE. Homozygosity enhances severity in spinocerebellar ataxia type 3. *Pediatr Neurol*. 2008;38:296-299.

Chai Y, Berke SS, Cohen RE, Paulson HL. Poly-ubiquitin binding by the polyglutamine disease protein ataxin-3 links its normal function to protein surveillance pathways. *J Biol Chem*. 2004;279:3605-3611.

Chatterjee A, Saha S, Chakraborty A, Silva-Fernandes A, Mandal SM, Neves-Carvalho A, Liu Y, Pandita RK, Hegde ML, Hegde PM, Boldogh I, Ashizawa T, Koeppen AH, Pandita TK, Maciel P, Sarkar PS, Hazra TK. The role of the mammalian DNA end-processing enzyme polynucleotide kinase 3'-phosphatase in spinocerebellar ataxia type 3 pathogenesis. *PLoS Genet*. 2015;11:e1004749.

Chen X, Tang TS, Tu H, Nelson O, Pook M, Hammer R, Nukina N, Bezprozvanny I. Deranged calcium signaling and neurodegeneration in spinocerebellar ataxia type 3. *J Neurosci*. 2008;28:12713-12724.

Cleveland WS. Robust Locally Weighted Regression and Smoothing Scatterplots. *Journal of the American Statistical Association*. 1979;74:829-836.

Connolly BS, Prashanth LK, Shah BB, Marras C, Lang AE. A randomized trial of varenicline (chantix) for the treatment of spinocerebellar ataxia type 3. *Neurology*. 2012;79:2218.

D'Abreu A, França M, Jr., Appenzeller S, Lopes-Cendes I, Cendes F. Axonal dysfunction in the deep white matter in Machado-Joseph disease. *J Neuroimaging*. 2009;19:9-12.

Davies SW, Turmaine M, Cozens BA, DiFiglia M, Sharp AH, Ross CA, Scherzinger E, Wanker EE, Mangiarini L, Bates GP. Formation of neuronal intranuclear inclusions underlies the neurological dysfunction in mice transgenic for the HD mutation. *Cell*. 1997;90:537-548.

Deistung A, Jäschke D, Draganova R, Pfaffenrot V, Hulst T, Steiner KM, Thieme A, Giordano IA, Klockgether T, Tunc S, Müncchau A, Minnerop M, Görlicke SL, Reichenbach JR, Timmann D. Quantitative susceptibility mapping reveals alterations of dentate nuclei in common types of degenerative cerebellar ataxias. *Brain Commun*. 2022;4:fcab306.

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

Diedrichsen J, Balsters JH, Flavell J, Cussans E, Ramnani N. A probabilistic MR atlas of the human cerebellum. *Neuroimage*. 2009;46:39-46.

Diedrichsen J, Maderwald S, Kuper M, Thurling 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.

Dimitrova A, Weber J, Redies C, Kindsvater K, Maschke M, Kolb FP, Forsting M, Diener HC, Timmann D. MRI atlas of the human cerebellar nuclei. *Neuroimage*. 2002;17:240-255.

Dimitrova A, Zeljko D, Schwarze F, Maschke M, Gerwig M, Frings M, Beck A, Aurich V, Forsting M, Timmann D. Probabilistic 3D MRI atlas of the human cerebellar dentate/interposed nuclei. *Neuroimage*. 2006;30:12-25.

Donis KC, Saute JA, Krum-Santos AC, Furtado GV, Mattos EP, Saraiva-Pereira ML, Torman VL, Jardim LB. Spinocerebellar ataxia type 3/Machado-Joseph disease starting before adolescence. *Neurogenetics*. 2016;17:107-113.

du Montcel ST, Charles P, Ribai P, Goizet C, Le Bayon A, Labauge P, Guyant-Marechal L, Forlani S, Jauffret C, Vandenberghe N, N'Guyen K, Le Ber I, Devos D, Vincitorio CM, Manto MU, Tison F, Hannequin D, Ruberg M, Brice A, Durr A. Composite cerebellar functional severity score: validation of a quantitative score of cerebellar impairment. *Brain*. 2008;131:1352-1361.

Duarte-Silva S, Maciel P. Pharmacological Therapies for Machado-Joseph Disease. *Adv Exp Med Biol*. 2018;1049:369-394.

Dum RP, Li C, Strick PL. Motor and nonmotor domains in the monkey dentate. *Ann N Y Acad Sci*. 2002;978:289-301.

Edinoff AN, Nguyen LH, Odisho AS, Maxey BS, Pruitt JW, Girma B, Cornett EM, Kaye AM, Kaye AD. The Antisense Oligonucleotide Nusinersen for Treatment of Spinal Muscular Atrophy. *Orthop Rev (Pavia)*. 2021;13:24934.

Evers MM, Toonen LJ, van Roon-Mom WM. Ataxin-3 protein and RNA toxicity in spinocerebellar ataxia type 3: current insights and emerging therapeutic strategies. *Mol Neurobiol*. 2014;49:1513-1531.

Faber J, Schaprian T, Berkan K, Reetz K, França MC, Jr., de Rezende TJR, Hong J, Liao W, van de Warrenburg B, van Gaalen J, Durr A, Mochel F, Giunti P, Garcia-Moreno H, Schoels L, Hengel H, Synofzik M, Bender B, Oz G, Joers J, de Vries JJ, Kang JS,

Timmann-Braun D, Jacobi H, Infante J, Joules R, Romanzetti S, Diedrichsen J, Schmid M, Wolz R, Klockgether T. Regional Brain and Spinal Cord Volume Loss in Spinocerebellar Ataxia Type 3. *Mov Disord.* 2021;36:2273-2281.

Gaspar C, Lopes-Cendes I, Hayes S, Goto J, Arvidsson K, Dias A, Silveira I, Maciel P, Coutinho P, Lima M, Zhou YX, Soong BW, Watanabe M, Giunti P, Stevanin G, Riess O, Sasaki H, Hsieh M, Nicholson GA, Brunt E, Higgins JJ, Lauritzen M, Tranebjærg L, Volpini V, Wood N, Ranum L, Tsuji S, Brice A, Sequeiros J, Rouleau GA. Ancestral origins of the Machado-Joseph disease mutation: a worldwide haplotype study. *Am J Hum Genet.* 2001;68:523-528.

Gonsior K, Kaucher GA, Pelz P, Schumann D, Gansel M, Kuhs S, Klockgether T, Forlani S, Durr A, Hauser S, Rattay TW, Synofzik M, Hengel H, Schöls L, Rieß OH, Hübener-Schmid J. PolyQ-expanded ataxin-3 protein levels in peripheral blood mononuclear cells correlate with clinical parameters in SCA3: a pilot study. *J Neurol.* 2021;268:1304-1315.

Guell X, D'Mello AM, Hubbard NA, Romeo RR, Gabrieli JDE, Whitfield-Gabrieli S, Schmahmann JD, Anteraper SA. Functional Territories of Human Dentate Nucleus. *Cereb Cortex.* 2020;30:2401-2417.

Guimarães RP, D'Abreu A, Yasuda CL, França MC, Jr., Silva BH, Cappabianco FA, Bergo FP, Lopes-Cendes IT, Cendes F. A multimodal evaluation of microstructural white matter damage in spinocerebellar ataxia type 3. *Mov Disord.* 2013;28:1125-1132.

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

Hendrick RE. Glossary of MR Terms. Reston (VA, USA): American College of Radiology, 2005.

Hsu JY, Jhang YL, Cheng PH, Chang YF, Mao SH, Yang HI, Lin CW, Chen CM, Yang SH. The Truncated C-terminal Fragment of Mutant ATXN3 Disrupts Mitochondria Dynamics in Spinocerebellar Ataxia Type 3 Models. *Front Mol Neurosci.* 2017;10:196.

Jacobi H, Bauer P, Giunti P, Labrum R, Sweeney MG, Charles P, Durr A, Marelli C, Globas C, Linnemann C, Schols L, Rakowicz M, Rola R, Zdzienicka E, Schmitz-Hubsch T, Fancellu R, Mariotti C, Tomasello C, Baliko L, Melegh B, Fillia A, Rinaldi C, van de Warrenburg BP, Verstappen CC, Szymanski S, Berciano J, Infante J, Timmann D, Boesch S, Hering S, Depondt C, Pandolfo M, Kang JS, Ratzka S, Schulz J, Tezenas du Montcel S, Klockgether T. The natural history of spinocerebellar ataxia type 1, 2, 3, and 6: a 2-year follow-up study. *Neurology*. 2011;77:1035-1041.

Jacobi H, du Montcel ST, Romanzetti S, Harmuth F, Mariotti C, Nanetti L, Rakowicz M, Makowicz G, Durr A, Monin ML, Fillia A, Roca A, Schöls L, Hengel H, Infante J, Kang JS, Timmann D, Casali C, Masciullo M, Baliko L, Melegh B, Nachbauer W, Bürk-Gergs K, Schulz JB, Riess O, Reetz K, Klockgether T. Conversion of individuals at risk for spinocerebellar ataxia types 1, 2, 3, and 6 to manifest ataxia (RISCA): a longitudinal cohort study. *Lancet Neurol*. 2020;19:738-747.

Jacobi H, Rakowicz M, Rola R, Fancellu R, Mariotti C, Charles P, Durr A, Kuper M, Timmann D, Linnemann C, Schols L, Kaut O, Schaub C, Fillia A, Baliko L, Melegh B, Kang JS, Giunti P, van de Warrenburg BP, Fimmers R, Klockgether T. Inventory of Non-Ataxia Signs (INAS): validation of a new clinical assessment instrument. *Cerebellum*. 2013a;12:418-428.

Jacobi H, Reetz K, du Montcel ST, Bauer P, Mariotti C, Nanetti L, Rakowicz M, Sulek A, Durr A, Charles P, Fillia A, Antenora A, Schols L, Schicks J, Infante J, Kang JS, Timmann D, Di Fabio R, Masciullo M, Baliko L, Melegh B, Boesch S, Burk K, Peltz A, Schulz JB, Dufaure-Gare I, Klockgether T. Biological and clinical characteristics of individuals at risk for spinocerebellar ataxia types 1, 2, 3, and 6 in the longitudinal RISCA study: analysis of baseline data. *Lancet Neurol*. 2013b;12:650-658.

Jardim LB, Hauser L, Kieling C, Saute JA, Xavier R, Rieder CR, Monte TL, Camey S, Torman VB. Progression rate of neurological deficits in a 10-year cohort of SCA3 patients. *Cerebellum*. 2010;9:419-428.

Jessen F KT. Präklinische Phase der Alzheimer-Krankheit und der spinocerebellären Ataxien. *Akt Neurolog*. 2015;42:411-417.

Kawaguchi Y, Okamoto T, Taniwaki M, Aizawa M, Inoue M, Katayama S, Kawakami H, Nakamura S, Nishimura M, Akiguchi I, et al. CAG expansions in a novel gene for Machado-Joseph disease at chromosome 14q32.1. *Nat Genet.* 1994;8:221-228.

Kawai Y, Takeda A, Abe Y, Washimi Y, Tanaka F, Sobue G. Cognitive impairments in Machado-Joseph disease. *Arch Neurol.* 2004;61:1757-1760.

Kieling C, Prestes PR, Saraiva-Pereira ML, Jardim LB. Survival estimates for patients with Machado-Joseph disease (SCA3). *Clin Genet.* 2007;72:543-545.

Kieling C, Rieder CR, Silva AC, Saute JA, Cecchin CR, Monte TL, Jardim LB. A neurological examination score for the assessment of spinocerebellar ataxia 3 (SCA3). *Eur J Neurol.* 2008;15:371-376.

Klaes A, Reckziegel E, Franca MC, Jr., Rezende TJ, Vedolin LM, Jardim LB, Saute JA. MR Imaging in Spinocerebellar Ataxias: A Systematic Review. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2016;37:1405-1412.

Klinke I, Minnerop M, Schmitz-Hubsch T, Hendriks M, Klockgether T, Wullner U, Helmstaedter C. Neuropsychological features of patients with spinocerebellar ataxia (SCA) types 1, 2, 3, and 6. *Cerebellum.* 2010;9:433-442.

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

Klockgether T, Skalej M, Wedekind D, Luft AR, Welte D, Schulz JB, Abele M, Bürk K, Laccone F, Brice A, Dichgans J. Autosomal dominant cerebellar ataxia type I. MRI-based volumetry of posterior fossa structures and basal ganglia in spinocerebellar ataxia types 1, 2 and 3. *Brain.* 1998;121:1687-1693.

Klockgether T, Wullner U, Spauschus A, Evert B. The molecular biology of the autosomal-dominant cerebellar ataxias. *Mov Disord.* 2000;15:604-612.

Koeppen AH. The Neuropathology of Spinocerebellar Ataxia Type 3/Machado-Joseph Disease. *Adv Exp Med Biol.* 2018;1049:233-241.

Koeppen AH, Ramirez RL, Bjork ST, Bauer P, Feustel PJ. The reciprocal cerebellar circuitry in human hereditary ataxia. *Cerebellum*. 2013;12:493-503.

Koziol LF, Budding D, Andreasen N, D'Arrigo S, Bulgheroni S, Imamizu H, Ito M, Manto M, Marvel C, Parker K, Pezzulo G, Ramnani N, Riva D, Schmahmann J, Vandervert L, Yamazaki T. Consensus paper: the cerebellum's role in movement and cognition. *Cerebellum*. 2014;13:151-177.

Kozlova GP. Individual anatomical variations in cerebellar nuclei. *Neurosci Behav Physiol*. 1984;14:63-67.

Kuper M, Thurling M, Maderwald S, Ladd ME, Timmann D. Structural and functional magnetic resonance imaging of the human cerebellar nuclei. *Cerebellum*. 2012;11:314-324.

Laço MN, Oliveira CR, Paulson HL, Rego AC. Compromised mitochondrial complex II in models of Machado-Joseph disease. *Biochim Biophys Acta*. 2012;1822:139-149.

Lei LF, Yang GP, Wang JL, Chuang DM, Song WH, Tang BS, Jiang H. Safety and efficacy of valproic acid treatment in SCA3/MJD patients. *Parkinsonism Relat Disord*. 2016;26:55-61.

Lima M, Raposo M. Towards the Identification of Molecular Biomarkers of Spinocerebellar Ataxia Type 3 (SCA3)/Machado-Joseph Disease (MJD). *Adv Exp Med Biol*. 2018;1049:309-319.

Lopes TM, D'Abreu A, França MC, Jr., Yasuda CL, Betting LE, Samara AB, Castellano G, Somazz JC, Balthazar ML, Lopes-Cendes I, Cendes F. Widespread neuronal damage and cognitive dysfunction in spinocerebellar ataxia type 3. *J Neurol*. 2013;260:2370-2379.

Ma J, Wu C, Lei J, Zhang X. Cognitive impairments in patients with spinocerebellar ataxia types 1, 2 and 3 are positively correlated to the clinical severity of ataxia symptoms. *Int J Clin Exp Med*. 2014;7:5765-5771.

Martins S, Calafell F, Gaspar C, Wong VC, Silveira I, Nicholson GA, Brunt ER, Tranebjaerg L, Stevanin G, Hsieh M, Soong BW, Loureiro L, Dürr A, Tsuji S, Watanabe

M, Jardim LB, Giunti P, Riess O, Ranum LP, Brice A, Rouleau GA, Coutinho P, Amorim A, Sequeiros J. Asian origin for the worldwide-spread mutational event in Machado-Joseph disease. *Arch Neurol.* 2007;64:1502-1508.

Matos CA, de Almeida LP, Nobrega C. Machado-Joseph disease/spinocerebellar ataxia type 3: lessons from disease pathogenesis and clues into therapy. *J Neurochem.* 2019;148:8-28.

McLoughlin HS, Moore LR, Paulson HL. Pathogenesis of SCA3 and implications for other polyglutamine diseases. *Neurobiol Dis.* 2020;134:104635.

medRxiv, the preprint server for health sciences, 2022: Manual sub-segmentation of the cerebellum. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2022.05.09.22274814v1>  
(Zugriffsdatum: 07.06.2023)

Milne SC, Corben LA, Georgiou-Karistianis N, Delatycki MB, Yiu EM. Rehabilitation for Individuals With Genetic Degenerative Ataxia: A Systematic Review. *Neurorehabil Neural Repair.* 2017;3:609-622.

Moore LR, Rajpal G, Dillingham IT, Qutob M, Blumenstein KG, Gattis D, Hung G, Kordasiewicz HB, Paulson HL, McLoughlin HS. Evaluation of Antisense Oligonucleotides Targeting ATXN3 in SCA3 Mouse Models. *Mol Ther Nucleic Acids.* 2017;7:200-210.

Nakano KK, Dawson DM, Spence A. Machado disease. A hereditary ataxia in Portuguese emigrants to Massachusetts. *Neurology.* 1972;22:49-55.

Park YW, Joers JM, Guo B, Hutter D, Bushara K, Adanyeguh IM, Eberly LE, Öz G, Lenglet C. Assessment of Cerebral and Cerebellar White Matter Microstructure in Spinocerebellar Ataxias 1, 2, 3, and 6 Using Diffusion MRI. *Front Neurol.* 2020;11:411.

Paulson H. Repeat expansion diseases. *Handb Clin Neurol.* 2018;147:105-123.

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

Raj K, Akundi RS. Mutant Ataxin-3-Containing Aggregates (MATAAGGs) in Spinocerebellar Ataxia Type 3: Dynamics of the Disorder. *Mol Neurobiol.* 2021;58:3095-3118

Raposo M, Vasconcelos J, Bettencourt C, Kay T, Coutinho P, Lima M. Nystagmus as an early ocular alteration in Machado-Joseph disease (MJD/SCA3). *BMC Neurol.* 2014;14:17.

Rezende TJR, de Paiva JLR, Martinez ARM, Lopes-Cendes I, Pedroso JL, Barsottini OGP, Cendes F, França MC, Jr. Structural signature of SCA3: From presymptomatic to late disease stages. *Ann Neurol.* 2018;84:401-408.

Riess O, Rub U, Pastore A, Bauer P, Schols L. SCA3: neurological features, pathogenesis and animal models. *Cerebellum.* 2008;7:125-137.

Ristori G, Romano S, Visconti A, Cannoni S, Spadaro M, Frontali M, Pontieri FE, Vanacore N, Salvetti M. Riluzole in cerebellar ataxia: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot trial. *Neurology.* 2010;74:839-845.

Roeske S, Filla I, Heim S, Amunts K, Helmstaedter C, Wüllner U, Wagner M, Klockgether T, Minnerop M. Progressive cognitive dysfunction in spinocerebellar ataxia type 3. *Mov Disord.* 2013;28:1435-1438.

Rosenberg RN. Machado-Joseph disease: an autosomal dominant motor system degeneration. *Mov Disord.* 1992;7:193-203.

Ruano L, Melo C, Silva MC, Coutinho P. The global epidemiology of hereditary ataxia and spastic paraparesis: a systematic review of prevalence studies. *Neuroepidemiology.* 2014;42:174-183.

Rüb U, Schöls L, Paulson H, Auburger G, Kermer P, Jen JC, Seidel K, Korf HW, Deller T. Clinical features, neurogenetics and neuropathology of the polyglutamine spinocerebellar ataxias type 1, 2, 3, 6 and 7. *Prog Neurobiol.* 2013;104:38-66.

Saute JA, de Castilhos RM, Monte TL, Schumacher-Schuh AF, Donis KC, D'Ávila R, Souza GN, Russo AD, Furtado GV, Gheno TC, de Souza DO, Portela LV, Saraiva-Pereira

ML, Camey SA, Torman VB, de Mello Rieder CR, Jardim LB. A randomized, phase 2 clinical trial of lithium carbonate in Machado-Joseph disease. *Mov Disord.* 2014;29:568-573.

Saute JAM, Jardim LB. Planning Future Clinical Trials for Machado-Joseph Disease. *Adv Exp Med Biol.* 2018;1049:321-348.

Scherzed W, Brunt ER, Heinsen H, de Vos RA, Seidel K, Bürk K, Schöls L, Auburger G, Del Turco D, Deller T, Korf HW, den Dunnen WF, Rüb U. Pathoanatomy of cerebellar degeneration in spinocerebellar ataxia type 2 (SCA2) and type 3 (SCA3). *Cerebellum.* 2012;11:749-760.

Schmahmann JD, Caplan D. Cognition, emotion and the cerebellum. *Brain.* 2006;129:290-292.

Schmahmann JD, Doyon J, McDonald D, Holmes C, Lavoie K, Hurwitz AS, Kabani N, Toga A, Evans A, Petrides M. Three-dimensional MRI atlas of the human cerebellum in proportional stereotaxic space. *Neuroimage.* 1999;10:233-260.

Schmitt I, Linden M, Khazneh H, Evert BO, Breuer P, Klockgether T, Wuellner U. Inactivation of the mouse Atxn3 (ataxin-3) gene increases protein ubiquitination. *Biochem Biophys Res Commun.* 2007;362:734-739.

Schmitz-Hubsch T, Coudert M, Tezenas du Montcel S, Giunti P, Labrum R, Durr A, Ribai P, Charles P, Linnemann C, Schols L, Rakowicz M, Rola R, Zdzienicka E, Fancellu R, Mariotti C, Baliko L, Melega B, Fill A, Salvatore E, van de Warrenburg BP, Szymanski S, Infante J, Timmann D, Boesch S, Depondt C, Kang JS, Schulz JB, Klopstock T, Lossnitzer N, Lowe B, Frick C, Rottlander D, Schlaepfer TE, Klockgether T. Depression comorbidity in spinocerebellar ataxia. *Mov Disord.* 2011;26:870-876.

Schmitz-Hubsch T, du Montcel ST, Baliko L, Berciano J, Boesch S, Depondt C, Giunti P, Globas C, Infante J, Kang JS, Kremer B, Mariotti C, Melega B, Pandolfo M, Rakowicz M, Ribai P, Rola R, Schols L, Szymanski S, van de Warrenburg BP, Durr A, Klockgether T, Fancellu R. Scale for the assessment and rating of ataxia: development of a new clinical scale. *Neurology.* 2006;66:1717-1720.

Schmitz-Hubsch T, Giunti P, Stephenson DA, Globas C, Baliko L, Sacca F, Mariotti C, Rakowicz M, Szymanski S, Infante J, van de Warrenburg BP, Timmann D, Fancellu R, Rola R, Depondt C, Schols L, Zdzienicka E, Kang JS, Dohlinger S, Kremer B, Melega B, Filla A, Klockgether T. SCA Functional Index: a useful compound performance measure for spinocerebellar ataxia. *Neurology*. 2008;71:486-492.

Scoles DR, Pulst SM. Antisense therapies for movement disorders. *Mov Disord*. 2019;34:1112-1119.

Sequeiros J, Martins S, Silveira I. Epidemiology and population genetics of degenerative ataxias. *Handb Clin Neurol*. 2012;103:227-251.

Shakkottai VG, do Carmo Costa M, Dell'Orco JM, Sankaranarayanan A, Wulff H, Paulson HL. Early changes in cerebellar physiology accompany motor dysfunction in the polyglutamine disease spinocerebellar ataxia type 3. *J Neurosci*. 2011;31:13002-13014.

Stefanescu MR, Dohnalek M, Maderwald S, Thurling 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.

Tabrizi SJ, Leavitt BR, Landwehrmeyer GB, Wild EJ, Saft C, Barker RA, Blair NF, Craufurd D, Priller J, Rickards H, Rosser A, Kordasiewicz HB, Czech C, Swayze EE, Norris DA, Baumann T, Gerlach I, Schobel SA, Paz E, Smith AV, Bennett CF, Lane RM. Targeting Huntingtin Expression in Patients with Huntington's Disease. *N Engl J Med*. 2019;380:2307-2316.

Takahashi M, Shinoda Y. Neural Circuits of Inputs and Outputs of the Cerebellar Cortex and Nuclei. *Neuroscience*. 2021;462:70-88.

Tamura I, Takei A, Hamada S, Soma H, Nonaka M, Homma S, Moriwaka F. Executive dysfunction in patients with spinocerebellar ataxia type 3. *J Neurol*. 2018;265:1563-1572.

Tezenas du Montcel S, Durr A, Rakowicz M, Nanetti L, Charles P, Sulek A, Mariotti C, Rola R, Schols L, Bauer P, Dufaure-Garé I, Jacobi H, Forlani S, Schmitz-Hübsch T, Filla

A, Timmann D, van de Warrenburg BP, Marelli C, Kang JS, Giunti P, Cook A, Baliko L, Meleg B, Boesch S, Szymanski S, Berciano J, Infante J, Buerk K, Masciullo M, Di Fabio R, Depondt C, Ratka S, Stevanin G, Klockgether T, Brice A, Golmard JL. Prediction of the age at onset in spinocerebellar ataxia type 1, 2, 3 and 6. *J Med Genet.* 2014;51:479-486.

Trouillas P, Takayanagi T, Hallett M, Currier RD, Subramony SH, Wessel K, Bryer A, Diener HC, Massaquoi S, Gomez CM, Coutinho P, Ben Hamida M, Campanella G, Filla A, Schut L, Timann D, Honnorat J, Nighoghossian N, Manyam B. International Cooperative Ataxia Rating Scale for pharmacological assessment of the cerebellar syndrome. The Ataxia Neuropharmacology Committee of the World Federation of Neurology. *J Neurol Sci.* 1997;145:205-211.

U.S. National Library of Medicine, 2021: A Pharmacokinetics and Safety Study of BIIB132 in Adults with Spinocerebellar Ataxia 3. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05160558> (Zugriffsdatum: 07.06.2023)

van Alfen N, Sinke RJ, Zwarts MJ, Gabreëls-Festen A, Praamstra P, Kremer BP, Horstink MW. Intermediate CAG repeat lengths (53,54) for MJD/SCA3 are associated with an abnormal phenotype. *Ann Neurol.* 2001;49:805-807.

Wan N, Chen Z, Wan L, Tang B, Jiang H. MR Imaging of SCA3/MJD. *Front Neurosci.* 2020;14:749.

Wang G, Sawai N, Kotliarova S, Kanazawa I, Nukina N. Ataxin-3, the MJD1 gene product, interacts with the two human homologs of yeast DNA repair protein RAD23, HHR23A and HHR23B. *Hum Mol Genet.* 2000;9:1795-1803.

Wilke C, Haas E, Reetz K, Faber J, Garcia-Moreno H, Santana MM, van de Warrenburg B, Hengel H, Lima M, Filla A, Durr A, Meleg B, Masciullo M, Infante J, Giunti P, Neumann M, de Vries J, Pereira de Almeida L, Rakowicz M, Jacobi H, Schüle R, Kaeser SA, Kuhle J, Klockgether T, Schöls L, Barro C, Hübener-Schmid J, Synofzik M. Neurofilaments in spinocerebellar ataxia type 3: blood biomarkers at the preataxic and ataxic stage in humans and mice. *EMBO Mol Med.* 2020;12:e11803.

Woods BT, Schaumburg HH. Nigro-spino-dentatal degeneration with nuclear ophthalmoplegia. A unique and partially treatable clinico-pathological entity. J Neurol Sci. 1972;17:149-166.

Wullner U, Evert B, Klockgether T. Mechanisms of cell death in cerebellar disorders. Restor Neurol Neurosci. 1998;13:69-73.

Yearwood AK, Rethi S, Figueroa KP, Walker RH, Sobering AK. Diagnosis of Spinocerebellar Ataxia in the West Indies. Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y). 2018;8:567.

Zesiewicz TA, Greenstein PE, Sullivan KL, Wecker L, Miller A, Jahan I, Chen R, Perlman SL. A randomized trial of varenicline (Chantix) for the treatment of spinocerebellar ataxia type 3. Neurology. 2012;78:545-550.

Zesiewicz TA, Wilmot G, Kuo SH, Perlman S, Greenstein PE, Ying SH, Ashizawa T, Subramony SH, Schmahmann JD, Figueroa KP, Mizusawa H, Schöls L, Shaw JD, Dubinsky RM, Armstrong MJ, Gronseth GS, Sullivan KL. Comprehensive systematic review summary: Treatment of cerebellar motor dysfunction and ataxia: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology. 2018;90:464-471

## 10. Erklärung zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde in der Klinik für Neurologie am Universitätsklinikum Bonn und dem Deutschen Zentrum für neurodegenerative Erkrankungen Bonn e.V. (DZNE) unter Betreuung von Herrn Prof. Dr. Thomas Klockgether und Frau PD Dr. Jennifer Faber durchgeführt.

Die Konzeption der Arbeit erfolgte in Zusammenarbeit mit Herrn Prof. Dr. Thomas Klockgether (Direktor emeritus der Klinik für Neurologie) und Frau PD Dr. Jennifer Faber (Leiterin Ataxieambulanz Universitätsklinikum Bonn, Leiterin AG Faber (DZNE)).

Die folgenden Analysen und Arbeiten wurden, nach Einarbeitung durch Frau PD Dr. Jennifer Faber von mir eigenständig durchgeführt: Einarbeiten in die Literatur zum Thema, Einarbeiten in grundlegende statistische Verfahren, Teilnahme an der Veranstaltung „wissenschaftliches Arbeiten“, Aufbereiten und Analyse der Datentabelle, Analysen der MRT-Datensätze, Erstellen und Korrektur der Kern- und Kleinhirn-spezifischen Masken, Auswertung der Kern-, bzw. Kleinhirnvolumina, statistische Auswertung der Daten, Verfassen des Manuskriptes der Dissertation.

Die statistische Auswertung erfolgte nach Beratung durch das Institut für Medizinische Biometrie, Informatik und Epidemiologie (IMBIE) durch mich.

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

## 11. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei den Menschen bedanken, die mich während der Arbeit an dieser Dissertation unterstützt haben.

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. Thomas Klockgether für die Bereitstellung der Thematik der Doktorarbeit und für die Möglichkeit, in seiner Arbeitsgruppe als studentische Hilfskraft tätig zu sein.

Bei Frau PD Dr. med. Jennifer Faber möchte ich mich für ihre hervorragende Unterstützung während der gesamten Zeit der Promotion und ihre konstruktiven Ratschläge in zahlreichen (Online-)Meetings bedanken.

Auch möchte ich mich bei Herrn PD Dr. rer. nat. Moritz Berger vom Institut für medizinische Biometrie, Informatik und Epidemiologie des Universitätsklinikum Bonn für die statistische Beratung zu Beginn meines Promotionsvorhabens bedanken.

Mein Dank geht ebenfalls an das Deutsche Zentrum für neurodegenerative Erkrankungen e.V. (DZNE) für die Bereitstellung von technischen Hilfsmitteln sowie für die finanzielle Förderung während meines Forschungssemesters.

Besonders herzlich danken möchte ich meinen Eltern Claudia und Bernd Elter, ohne die ich mein Studium und meine Dissertation nicht in dieser Form hätte abschließen können.