Aus der Klinik für Neurologie der Universität zu Lübeck

Direktor: Prof. Dr. med. T. F. Münte

Bildgebung von Neurodegeneration beim X-chromosomalen Dystonie-Parkinson-Syndrom als striatale Modellerkrankung

Inauguraldissertation zur Erlangung der Doktorwürde der Universität zu Lübeck

- Aus der Sektion Medizin –

vorgelegt von Henrike Hanßen aus Lübeck

Lübeck 2020

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Norbert Brüggemann

2. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. André Kemmling

Tag der mündlichen Prüfung: 03.05.2021

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 03.05.2021

Promotionskommission der Sektion Medizin

Inhaltsverzeichnis

1. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS 4

2. EINLEITUNG 5

3. METHODIK 8

3.1 PROBANDEN 8

3.2 KLINISCHE UNTERSUCHUNGEN 8

3.3 MRT-AKQUISITION 9

3.4 VOXEL-BASIERTE MORPHOMETRIE 9

3.5 KORTIKALE DICKE UND VOLUMETRIE 11

3.6 TRAKTOGRAPHIE 12

3.7 VOXEL-BASIERTE RELAXOMETRIE 12

3.8 STATISTISCHE ANALYSE 13

4. ERGEBNISSE 15

4.1 PROBANDEN 15

4.2 KLINISCHE UNTERSUCHUNGEN 15

4.3 VOXEL-BASIERTE MORPHOMETRIE 17

4.4 KORTIKALE DICKE UND VOLUMETRIE 18

4.5 TRAKTOGRAPHIE 18

4.6 VOXEL-BASIERTE RELAXOMETRIE 19

5. DISKUSSION 21

5.1 LIMITATIONEN 23

6. ZUSAMMENFASSUNG 24

7. PUBLIKATIONEN 25

8. DANKSAGUNG 26

9. LEBENSLAUF 27

1. Abkürzungsverzeichnis

ACC	Anteriorer cingulärer Kortex (*anterior cingulate cortex*)
AN(C)OVA	(Ko-)Varianzanalyse (*Analysis of (Co-)Variances*)
BFMDRS	Burke-Fahn-Marsden Skala
CGI-S	Clinical Global Impression Skala (Einschätzung der Erkrankungsschwere)
DARTEL	*Diffeomorphic Anatomical Registration through exponentiated Lie Algebra*
FAB	Frontal Assessment Battery (Screening Test für exekutive Defizite)
FFE	*fast field echo*
FOV	field of view
FWE	*family wise error* (Korrekturverfahren für multiples Testen)
FWHM	Halbwertsbreite *(full-width at half-maximum)*
GPe	Globus pallidus externus
GPi	Globus pallidus internus
HADS	Hospital Anxiety and Depression Scale (Angst- und Depressionfragebogen)
MNI	Montreal Neurological Institute
MoCA	Montreal Cognitive Assessment (kognitiver Screening Test)
MRT	Magnetresonanztomographie
R*	Relaxationsrate
ROI	Region von besonderem Interesse (*region of interest*)
SD	Standardabweichung (*standard deviation*)
SF-36	Short Form 36 (Fragebogen zur Lebensqualität)
TE	Echozeit
THS	Tiefe Hirnstimulation
TIV	Totales intrakranielles Volumen
TMT	Trail Making Test (kognitiver Screening Test)
TR	Repetitionszeit
UPDRS	Unified Parkinson's Disease Rating Scale
VAS	Visuelle Analogskala
VBM	Voxel-basierte Morphometrie
VBR	Voxel-basierte Relaxometrie
XDP	X-chromosomales Dystonie-Parkinson-Syndrom

2. Einleitung

Das X-chromosomale Dystonie-Parkinson-Syndrom (XDP) ist eine seltene, bisher nur bei philippinisch-stämmigen Patienten beschriebene Bewegungsstörung, die in der Regel durch das sequentielle Auftreten dystoner Symptome zu Krankheitsbeginn und später hinzutretendem Parkinsonismus gekennzeichnet ist. Aufgrund der X-chromosomalen Vererbung erkranken fast nur männliche Personen, mit einem Durchschnittsalter von 35 bis 45 Jahren bei hoher, in der Literatur beschriebener Variabilität (12 bis 79 Jahre). Erste Symptome sind zumeist fokale Dystonien, die sich innerhalb von wenigen, zumeist zwei bis vier, Jahren ausbreiten und sehr häufig in einer generalisierten Dystonie münden. Nach einer variablen Plateauphase von fünf bis zehn Jahren zeigen die dystonen Zeichen der Erkrankung nicht selten eine langsame Rückbildungstendenz. Parkinson-Symptome, im Sinne einer Bradykinese, Rigor, aber auch eines Ruhetremors, können bereits zu Beginn der Erkrankung vorhanden sein, treten jedoch häufig erst nach Rückgang der Dystonie in den Vordergrund. Die Lebenserwartung ist in Folge einer häufig auftretenden schweren Dysphagie mit konsekutiver Mangelernährung und Aspirationspneumonien eingeschränkt. Es besteht nur ein limitiertes Ansprechen auf die verfügbare orale Medikation; u.a. werden Zolpidem, Biperiden, L-Dopa, Clonazepam und Diazepam eingesetzt. Auch der Einsatz von Botulinumtoxin ist bei generalisierten Dystonien begrenzt. In Einzelfallberichten hatte sich jedoch die Tiefe Hirnstimulation (THS) des Globus pallidus internus (GPi), welche seit Jahren in der Behandlung von medikamentös-therapie-refraktären, segmentalen und generalisierten Dystonien etabliert ist, als gute Therapieoption gezeigt.

Neben den offensichtlichen und oben beschrieben motorischen Symptomen und Zeichen bestehen auch Einschränkungen von kognitiven, insbesondere exekutiven Funktionen, wie in neueren elektrophysiologischen Studien gezeigt werden konnte.

Diese ansonsten sehr seltene Erkrankung ist aufgrund eines Gründer-Effektes auf der Insel Panay (Philippinen) mit einer Prävalenz von bis zu 1:4.000 Männern in bestimmten Provinzen (z.B. Capiz) endemisch. Als ursächlich konnte ein SVA (*short interspersed elements* [SINE]–*variable number of tandem repeats* [VNTR]–*Alus*) Retrotransposon im Intron 32 des *TAF1*-Gens identifiziert werden. Innerhalb des Retrotransposons findet sich eine repetitive Sequenz mit einer Abfolge von 6 Nukleotiden $(CCCTCT)_n$. In Analogie zur Huntington-Erkrankung zeigt diese Hexanukleotid-Expansion mit einer bisher

beschriebenen variablen Repeatlänge von 30 bis 55 Hexanukleotiden eine inverse Korrelation mit dem Erkrankungsalter und eine positive Korrelation mit der Erkrankungsschwere. Die Hexanukleotid-Expansion stellt daher einen wichtigen genetischen Modifikator der Erkrankung dar.

In einigen kleineren Autopsieserien sowie klinischen Magnetresonanztomographie (MRT) Untersuchungen bei fortgeschritten erkrankten Patienten wurde eine isolierte, ausgeprägte Atrophie des Striatums nachgewiesen. Es konnte ferner gezeigt werden, dass die Degeneration insbesondere in früheren Krankheitsstadien bestimmte Kompartimente des Striatums unterschiedlich betrifft. In histopathologischen Untersuchungen lag eine bevorzugte striosomale Degeneration unter relativer Aussparung der Matrix vor, wodurch sich XDP als ein gutes - allerdings bisher wenig erforschtes - Modell für Basalganglien-Erkrankungen herauskristallisierte. Im Striatum sind die Striosomen, die nur zehn bis fünfzehn Prozent des gesamten striatalen Volumens ausmachen, und Matrix ungleichmäßig verteilt, wobei die Dichte der Striosomen einem caudorostralen Gradienten zu folgen scheint. Während sich das rostrale Striatum in histopathologischen Untersuchungen an verschiedenen Säugetieren (u.a. Ratte, aber auch Mensch) Striosomen-reich darstellt, bestehen aus Untersuchungen an Nagetieren Hinweise dafür, dass sich das dorsolaterale Striatum hauptsächlich aus Matrix zusammensetzt. Die im Initialstadium wahrscheinlich dominierende Dysfunktion inhibitorischer striosomaler Neurone, die in die Substantia nigra projizieren, führt vermutlich zu einer Überaktivität nigrostriataler Neurone. Der folglich entstehende hyperdopaminerge Zustand im dorsolateralen (sensomotorischen) Striatum, für den es in Studien mit transkranieller Magnetstimulation bei XDP ebenfalls Hinweise gab, führt zu einem Ungleichgewicht zwischen dem fazilitierenden direkten und dem inhibitorischen indirekten Bewegungsweg, wodurch das Auftreten einer hyperkinetischen Bewegungsstörung begünstigt wird.

Erste quantitative MRT Arbeiten mit allerdings kleinerer Gruppengröße bestätigten die striatale Atrophie, zeigten darüber hinaus jedoch auch Veränderungen des Globus pallidus und der weißen Substanz.

Zwischen XDP und der neurodegenerativen Erkrankung Morbus Huntington, welche ebenfalls mit der Kombination einer hyperkinetischen sowie hypokinetischen Bewegungsstörung, kognitiven Defiziten sowie ausgeprägter striataler Atrophie

einhergeht, ergeben sich weitere bemerkenswerte Überlappungen. Auch bei der Huntington-Erkrankung wurde in frühen Krankheitsstadien eine betont striosomale Degeneration nachgewiesen. Die Neurodegeneration geht bei Morbus Huntington jedoch deutlich über das Striatum hinaus und betrifft weite Teile des Kortex, wodurch die teilweise schweren neuropsychiatrischen und kognitiven Defizite erklärt werden können.

Bei mehreren neurodegenerativen Erkrankungen, u.a. Morbus Huntington, aber auch Morbus Parkinson, konnte mittels MRT Studien und auch Autopsie-Untersuchungen zudem ein erhöhter Gewebeeisengehalt nachgewiesen werden, da es höchstwahrscheinlich als Folge der Neurodegeneration akkumuliert. Daten zu XDP liegen bislang noch nicht vor.

In dieser Arbeit sollen zusammenfassend daher folgende Fragestellungen adressiert werden: (1) strukturierte Erfassung der Wirksamkeit und Sicherheit der THS bei XDP Patienten sowie möglicher Prädiktionsparameter für das Ansprechen auf die THS, (2) quantitative Bestimmung des Ausmaßes der Atrophie des Striatums und des Globus pallidus sowie Erfassung eines möglichen Gradienten innerhalb der funktionellen Kompartimente der Basalganglien, (3) hypothesenfreie Ganzhirnanalyse zur Detektion darüber hinaus gehender neurodegenerativer und auch möglicher kompensatorischer Veränderungen, (4) Erfassung von Eisenablagerungen und weiterer mikrostruktureller Veränderungen.

3. Methodik

3.1 Probanden

Im Rahmen einer größeren, übergreifenden prospektiven Studie („Multimodale Untersuchung des X-chromosomalen Dystonie-Parkinson-Syndroms“), die seit 2013 in Lübeck durchgeführt wurde, wurden insgesamt 22 männliche Patienten mit 14 Angehörigen aus den Philippinen nach Lübeck eingeladen. Zusätzlich zu der MRT-Bildgebung fanden molekulargenetische und neurophysiologische Untersuchungen statt. Sechszehn schwer von einer Dystonie betroffene Patienten erhielten eine THS-Operation mit Implantation von Elektroden in den Globus pallidus internus beidseits.

Neben den gesunden und molekulargenetisch getesteten männlichen Angehörigen der Patienten wurden elf weitere philippinisch stämmige, in Deutschland lebende Männer als Kontrollprobanden, die nach Alter, Geschlecht und Ethnie angepasst waren, rekrutiert.

Vor Beginn der Studie wurde von allen Probanden nach ausführlicher schriftlicher und mündlicher Aufklärung in ihrer Muttersprache ein schriftliches Einverständnis eingeholt. Die Ethikkommission der Universität zu Lübeck gab für alle aufgeführten Untersuchungen ihr zustimmendes Votum (AZ 12-219).

3.2 Klinische Untersuchungen

Die Patienten wurden umfassend neurologisch untersucht; die Bewertung erfolgte durch zwei Bewegungsstörungsexperten und umfasste die folgenden Skalen: Unified Parkinson’s Disease Rating Scale (UPDRS) Teil III, motorischer Teil der Burke-Fahn-Marsden Skala (BFMDRS) und die Hoehn & Yahr Skala. Die neurologischen Untersuchungen wurden mit Einverständnis der Patienten gefilmt und konnten somit später erneut beurteilt werden. Die Patienten mit THS wurden postoperativ nach einer Woche in Lübeck sowie nach sechs Monaten auf den Philippinen verblindet zum prä- oder postoperativen Status und bis zu 46 Monate unverblindet nachuntersucht und beurteilt.

Zudem wurden die folgenden Fragebögen und kognitiven Tests als sekundäre Endpunkte erhoben: UPDRS II (Aktivitäten des täglichen Lebens), Schwab und England Skala, Clinical Global Impression Skala (CGI-S), Visuelle Analogskala für Schmerz (VAS), Hospital Anxiety

and Depression Scale (HADS), Montreal Cognitive Assessment (MoCA), Frontal Assessment Battery (FAB), Trail Making Test (TMT A und B) und Short Form 36 (SF-36).

3.3 MRT-Akquisition

Die MRT-Bilder wurden an einem 3 Tesla Scanner (Achieva, Philips, Niederlande, 8-Kanal-Kopfspule) mittels einer FFE (*fast field echo*) 3D MPRAGE (*magnetization-prepared rapid acquisition gradient echo*) Sequenz (sagittale Orientierung, 180 Schichten ohne Lücken, Matrix 240 x 240, 1 x 1 x 1 mm^3 Voxelgröße, FOV (field of view) 240 mm x 240 mm x 180 mm, Anregungswinkel 9 °, TR (Repetitionszeit) = 6,6 ms, TE (Echozeit) = 3,0 ms) für T1 und einer FFE Sequenz (transversale Orientierung; 24 Schichten; 1mm Lücke; FOV = 230 × 183,3 × 119 mm^3; 0,45 × 0,45 × 4 mm^3 Voxelgröße; Anregungswinkel = 18°; 6 Volumina; TE = 6,9, 13,8, 20,7, 27,6, 34,5, 41,5 ms; TR = 1,2 ms) für multi-echo T2 (=T2*) erhoben. Sieben Probanden (5 Patienten, 2 Kontrollen) wurden an einem anderen 3 Tesla Scanner (Ingenia, Philips, Niederlande, 8-Kanal-Kopfspule) mit den gleichen Sequenzen untersucht. Zusätzlich wurden von 17 XDP Patienten sowie 16 Kontrollen diffusions-gewichtete Bilder mittels einer 32-Richtungen DTI (*diffusion tensor imaging*) Sequenz am gleichen Scanner wie die T1-gewichteten Sequenzen mit einer 32-Kanal Kopfspule akquiriert (70 Schichten, 2 x 2 x 2 mm^3 Voxelgröße, 1 b0 Bild, 1000 s/mm^2, TR = 7582 ms, TE = 60 ms).

3.4 Voxel-basierte Morphometrie

Die Voxel-basierte Morphometrie (VBM) ist eine weitverbreitete Methode, mit der mittels voxelweisen Vergleichs der Signalintensität ein Rückschluss auf die Beschaffenheit des Gewebes gezogen werden kann, und die damit einen Surrogatmarker für Atrophie und auch Hypertrophie ergibt.

Die Vorverarbeitung und Analyse der Daten erfolgte mit SPM 8 in Matlab und der DARTEL (*Diffeomorphic Anatomical Registration through exponentiated Lie Algebra*) Toolbox.

Es erfolgte zunächst eine manuelle Orientierung aller T1-Aufnahmen zur *Commissura anterior* über die drei Achsen im Koordinatensystem des Montreal Neurological Institute (MNI); als nächstes wurden die T1 Bilder in graue Substanz, weiße Substanz und Liquor segmentiert. Die weitere Angleichung der Bilder erfolgte mit DARTEL und folgender

Normalisierung in den sogenannten MNI-Raum, um eine bessere Vergleichbarkeit mit anderen Studien zu gewährleisten. Der letzte Schritt umfasste die Modulierung der Daten, um den absoluten Gehalt der grauen Substanz regional zu erhalten, und das Glätten mit einem isotropen Gaußschen Glättungskern von 8 mm^3 FWHM (*full-width at half-maximum*).

Für die statistische Analyse wurde ein lineares Modell mit drei Störvariablen (Alter, Scannertyp und totales intrakranielles Volumen (TIV)) erstellt. Es wurden unabhängige T-Tests mit den Kontrasten Kontrollen > Patienten und Patienten > Kontrollen berechnet. Die aufgrund von Vorarbeiten definierten Regionen von besonderem Interesse (ROI) (Putamen, Nucleus caudatus (Kopf, Körper, Schwanz), Globus pallidus externus (GPe) und internus (GPi), die Substantia nigra und der primäre Motorkortex (M1 (Brodmann Area 4))) wurden über Masken, die über den WFU Pick Atlas generiert wurden, definiert.

Die statistische Signifikanzschwelle wurde auf $p < 0,05$ nach Korrektur für multiples Testen mittels FWE (*family wise error*) festgelegt. In der explorativen Ganzhirnanalyse wurde eine Zusatzschwelle von 10 Voxeln hinzugefügt. Die anatomische Zuordnung der signifikanten Cluster erfolgte mittels des aal (*anatomic automated labeling*) Atlas.

Die mittlere Voxelintensität der signifikanten Cluster sowie der funktionellen Untereinheiten des Striatums (limbisch, assoziativ und motorisch) wurde mit *fslstats* extrahiert und in SPSS für weitere Analysen implementiert. Die funktionellen Untereinheiten des Striatums, definiert durch kortikale Konnektivitätsanalysen, wurden mithilfe eines FSL-Atlas generiert, um einen möglichen Atrophie-Gradienten innerhalb des Striatums zu detektieren. Aus den Clustern, in denen die Voxel-basierte Relaxometrie (VBR) einen signifikanten Gruppenunterschied zeigte, wurde ebenfalls die mittlere Voxelintensität mit *fslstats* für die weitere Nutzung in SPSS extrahiert.

Aufgrund von bekannten technischen Limitationen der VBM im infratentoriellen Bereich wurde für die Beurteilung des Kleinhirns und des Hirnstammes eine separate Analyse mittels der SUIT Toolbox durchgeführt. Die Vorverarbeitung umfasste die manuelle Re-Orientierung zur *Commissura anterior*, eine semi-automatische Isolation und Segmentierung des Cerebellums mit manueller Korrektur und DARTEL-basierter Angleichung und Normalisierung in den MNI-Raum. Die Glättung erfolgte mit einem isotropen Gaußschen Glättungskern von 4 mm^3 FWHM.

Unabhängige T-Tests mit den Kontrasten Kontrollen > Patienten und Patienten > Kontrollen wurden berechnet. Die statistische Signifikanzschwelle wurde auf $p < 0,05$ nach Korrektur für multiples Testen mittels Cluster-level FWE (initiale Schwelle $p < 0,005$) festgelegt. Die anatomische Zuordnung der signifikanten Cluster erfolgte mittels des probabilistischen MRT-Atlas des Cerebellums der SUIT Toolbox.

3.5 Kortikale Dicke und Volumetrie

Für die Analyse der kortikalen Dicke sowie für die Volumetrie wurde das semi-automatische Standardprotokoll der frei verfügbaren Software Freesurfer genutzt. Im Gegensatz zum voxel-basierten Ansatz der VBM nutzt Freesurfer einen Oberflächen-basierten Ansatz, bei dem die Grenze zwischen grauer und weißer Substanz ermittelt und zur Berechnung der kortikalen Dicke genutzt wird. Die Messung der kortikalen Dicke hat sich in einigen Arbeiten als sensitiver als die VBM erwiesen und wurde deswegen als ergänzende Methode durchgeführt.

Nach Entfernung von allem nicht Gehirn entsprechenden Gewebe, Segmentierung in graue und weiße Substanz, Intensitätsnormalisierung, Definierung des Grenzverlaufes zwischen weißer und grauer Substanz, automatischer Korrektur topologischer Defekte und Oberflächendeformierung nach Intensitätsgradienten erfolgte eine manuelle Kontrolle und Korrektur mit erneutem Durchlauf des automatischen Protokolls wenn erforderlich. Die Daten wurden in den MNI-Raum normalisiert und mit einem isotropen Gaußschen Glättungskern von 10 mm^3 FWHM geglättet.

Für die statistische Analyse der kortikalen Dicke wurde ein lineares Modell mit Alter als Störvariable und Kontrollen/Patienten als Kontrast definiert. Die statistische Signifikanzschwelle wurde auf $p < 0,05$ nach Korrektur für multiples Testen mittels Monte Carlo Simulation und Bonferroni-Korrektur für die Testung beider Hemisphären festgelegt.

Die volumetrischen Analysen wurden in SPSS durchgeführt.

3.6 Traktographie

Zur näheren Charakterisierung eines Clusters im Hirnstamm, welches in der VBM eine Hypertrophie bei Patienten im Vergleich zu Kontrollpersonen zeigte, wurde eine explorative Traktographie durchgeführt, da Vorarbeiten eine Veränderung des cerebellothalamischen Trakts bei Dystonie-Patienten gezeigt hatten.

Die Vorverarbeitung und Analyse erfolgte in FSL mithilfe der Diffusion Toolbox. Nach Extraktion des Hirngewebes mittels *BET* wurde *dtifit* genutzt, um den Eigenvektor darzustellen. Verzerrungen wurden mittels *topup* korrigiert; *eddy_correct* wurde zur Korrektur von Bewegungsartefakten genutzt. Mittels *bedpostx* wurde die Verteilung der Diffusionsparameter geschätzt und voxel-weise Modelle der kreuzenden Fasern erstellt. *Probtrackx* wurde zur Traktdefinierung genutzt. Die Spitzenkoordinaten des signifikanten Clusters aus der VBM (MNI Koordinaten *xyz* 9 36 15) wurde mit einer 6 mm großen Sphäre umgeben und als Startpunkt für die probabilistische Traktographie genutzt. Als Endpunkte wurden der Lobulus V des Cerebellums (Probabilistischer Cerebellärer MR-Atlas) und beide Thalami (Harvard Subkortikaler Atlas) definiert. Die Wahrscheinlichkeit einer Verbindung wurde auf 25% festgelegt; die Evaluation, ob eine Verbindung zwischen Start- und Endpunkt gelang, erfolgte manuell. Zusätzlich und ebenfalls auf explorativer Basis wurden die fraktionale Anisotropie, die mittlere Diffusivität und die Anzahl der rekonstruierten Fasertrakte berechnet und mittels unabhängigem T-Test zwischen den Gruppen verglichen. Für die drei Analysen wurde eine Bonferroni-Korrektur angewandt ($p < 0,05/3 = 0,0167$).

3.7 Voxel-basierte Relaxometrie

Die Relaxometrie ermöglicht mittels der Analyse von multi-echo T2 Bildern eine Schätzung des Eisengehaltes von Gewebe (erhöhte Relaxationsraten (R*)). Erniedrigte R2*-Werte werden hingegen u.a. mit erniedrigtem Eisengehalt, erhöhtem Wassergehalt, Demyelinisierung und Entzündungsprozessen assoziiert.

Für die VBR wurde SPM12 sowie eine in Matlab entwickelte Funktion zur Schätzung der Relaxationsrate genutzt. Nach manueller Reorientierung der T1- und T2* gewichteten Bilder zur *Commissura anterior* erfolgte eine Koregistrierung des T1 Bildes zum ersten T2* Bild aufgrund des besten Signal-zu-Rausch-Verhältnisses und eine Segmentierung und Normalisierung des T1 wie oben beschrieben (VBM).

Die Voxelgröße der T2* Bilder wurde auf 1 × 1 × 5mm^3 angepasst und eine Glättung mit einem Gaußschen Glättungskern von 1,5 mm^2 FWHM in der Ebene durchgeführt. Unter Annahme eines monoexponentiellen Signalverlusts ($S = S0 \times e^{-t/T2^*}$) wurden die Relaxationsraten voxelweise mittels Anpassung einer Ausgleichsgeraden ($ln_{(S)} = ln_{(S0)} - TE \times R2^*$) geschätzt. Die entstandenen R2*-Bilder wurden über die Anwendung der Deformationsfelder der T1-Normalisierung in den MNI-Raum gebracht.

Nach Erstellung eines linearen Modells mit Alter als Störvariable wurden unabhängige T-Tests durchführt. Es wurden wiederum Masken mittels des WFU Pick Atlas für die vordefinierten ROI (Kopf und Körper des Nucleus caudatus, Putamen, GPi, GPe und Substantia nigra) erstellt. Eine Wiederholung der Analyse mit zusätzlicher Berücksichtigung der unterschiedlichen Scanner als Störvariable ergab bezüglich der Größe, der Lokalisation und der Signifikanz der Ergebnisse keine relevanten Unterschiede.
Die statistische Signifikanzschwelle wurde nach Korrektur für multiples Testen mittels FWE für die ROI-Analyse und Cluster-level FWE (initiale Schwelle $p < 0{,}001$) für die Ganzhirnanalyse als $p < 0{,}05$ definiert. Die mittleren Relaxationsraten der signifikanten Cluster wurden mittels *fslstats* extrahiert und für die weitere Analyse in SPSS implementiert.

3.8 Statistische Analyse

Die statistische Analyse wurde in SPSS und GraphPad Prism durchgeführt.

Für die Analyse des verblindeten Videoratings wurde das Mittel der beiden Untersucher ermittelt und eine ANOVA mit Tukey *post hoc* Tests durchgeführt. Für die nachfolgenden nicht verblindeten Untersuchungen wurde das Design einer ANOVA mit wiederholten Messungen gewählt. Für die sekundären Endpunkte erfolgte ein T-Test zwischen den Werten der Baseline und Monat sechs bzw. 26. Bei kategorischen Variablen wurden $\chi 2$ Tests durchgeführt. Für Korrelationen wurde Pearsons Koeffizient r berechnet.

Die Bildgebungsergebnisse wurden mit alters-korrigierten ANCOVAs, gemischten Modellen vom ANCOVA-Typ, partiellen Korrelationen (Pearson) mit Korrektur für Alter und TIV (wenn zutreffend) und nicht parametrischen Korrelationen (Spearmans ρ, wenn notwendig) ausgewertet.

Die statistische Signifikanzschwelle wird für alle Ergebnisse auf $p < 0{,}05$ festgelegt, sofern keine Korrektur für multiples Testen notwendig war. Falls zutreffend wurden jeweils zweiseitige Tests verwendet. Sphärizitätsverletzungen wurden mithilfe des Mauchly's Test ermittelt; F und p Werte werden korrigiert (Greenhouse- Geisser oder Huynh–Feldt), Freiheitsgrade unkorrigiert berichtet, um die Transparenz des Modells zu bewahren. Um einen übermäßigen Einfluss von einzelnen Probanden auf Korrelationen zu vermeiden, wurden Ausreißer mit Grubbs Test ermittelt und entfernt. Sofern nicht anders angegeben, wird der Mittelwert (Standardabweichung (SD)) berichtet.

4. Ergebnisse

4.1 Probanden

Von insgesamt 38 akquirierten MRT Datensätzen, die aufgrund der schweren Bewegungsstörung der Patienten teilweise präoperativ in Narkose durchgeführt werden mussten, wurden die T1-Daten von 17 XDP-Patienten sowie 17 Kontrollprobanden und die T2*- gewichteten MRT Bilder von 18 XDP-Patienten sowie 19 Kontrollprobanden für die Auswertung genutzt. Eine T1- und eine T2*- gewichtete Aufnahme musste nach manueller Durchsicht aufgrund von Bewegungsartefakten verworfen werden.

Das Alter war zwischen den Gruppen (Kontrollen und Patienten) nicht signifikant unterschiedlich:

- T1: Pat.: 40,1 Jahre (7,5), Kont.: 35,2 Jahre (7,4), p= 0,240
- T2*: Pat.: 40,1 Jahre (7,3), Kont.: 36,4 Jahre (8,1), p = 0,154

Die mittlere Erkrankungsdauer betrug drei Jahre mit einer Spannweite von ein bis sieben Jahren und unterschied sich nicht relevant zwischen den verschiedenen Stichproben der drei Publikationen. Passend zur kurzen Erkrankungsdauer befanden sich 13 Patienten in der dystonen Phase, während fünf Patienten zusätzlich eindeutige Parkinson-Symptome zeigten.

Für demographische Details sei auf die Tabelle 1 der Publikation 1 (Hanßen et al., Brain 2018) und die Tabelle 1 der Publikation 3 (Hanßen et al., Annals Neurol 2019) verwiesen.

4.2 Klinische Untersuchungen

Die erhobenen Skalen ließen insbesondere die Schwere der dystonen, aber auch der Parkinson-Zeichen erkennen und unterschieden sich nicht relevant zwischen den Stichproben:

- OP-Gruppe: BFMDRS 58,1/120 Punkten (16,8), UPDRS-III 38,9/108 Punkten (14,1)
- T1: BFMDRS 51,4/120 Punkten (23,2), UPDRS-III 38,1/108 Punkten (15,9)
- T2*: BFMDRS 48,6 Punkten (25,4), UPDRS-III 36,7/108 Punkten (16,5)

Aufgrund der schweren motorischen Einschränkungen konnte nur bei einer Subgruppe (n=14) der MoCA erhoben werden. Hier zeigten sich kognitive Einschränkungen, jedoch mit einer großen Spannweite (14-27), Mittelwert: 21,4/30 Punkten (SD 3,8).

Postoperativ verbesserte sich die Dystonie der Patienten bereits nach einer Woche deutlich (mittlere Reduktion des BFMDRS -55%, $p < 0,01$) und blieb in der Verlaufskontrolle nach sechs Monaten stabil (BFMDRS -59%, $p < 0,001$) ($F_{2,26} = 14,32$; $p < 0,001$; n = 14). Weitere Details sind in der Tabelle der Publikation 2 (Brueggeman et al., JAMA Neurol 2019) dargestellt.

Auch der UPDRS III-Score wurde durch die THS signifikant beeinflusst ($F_{2, 26} = 4,51$; $p = 0,02$). Im *post hoc* Test war jedoch nur die Verbesserung nach sechs Monaten signifikant (1 Woche: 19% Verbesserung, $p = 0,12$; 6 Monate: 27% Verbesserung, $p = 0,002$).

In der langfristigen offenen Nachbeobachtung blieb die klinische Verbesserung erhalten: Der BFMDRS ($F_{5,45} = 27,3$, $p < 0,001$) zeigte eine signifikante Verbesserung in den *post hoc* Tests zu jedem postoperativem Zeitpunkt im Vergleich zum präoperativem Score; der UPDRS III ($F_{5,30} = 7,23$, $p = 0,015$ (Greenhouse-Geyser korrigiert)) wies eine signifikante Verbesserung in den *post hoc* Tests im Vergleich zwischen präoperativ zu drei und sechs Monaten postoperativ sowie im Vergleich von einer Woche postoperativ zu sechs und zwölf Monaten postoperativ nach. (Abbildung 1 der Publ. 2)

Die Aktivitäten des täglichen Lebens und die Unabhängigkeit steigerten sich postoperativ deutlich mit einer Reduktion um 51% im UPDRS II ($p < 0,001$) und einer Verbesserung um 39% auf der Schwab und England Skala ($p < 0,01$). Die Schwere der Erkrankung (CGI-S) verbesserte sich sowohl aus Sicht der Patienten (n = 11, $p < 0,001$) als auch der Angehörigen (n = 10, $p < 0,001$) und Ärzte (n = 10, $p < 0,001$). Auch Schmerzen (VAS) konnten im Mittel um 66% reduziert werden (n = 10, $p < 0,01$). Während Angstgefühle postoperativ unverändert blieben (HADS-A: $p > 0,1$, n = 12), zeigte sich ein Trend, dass depressive Symptome geringer wurden (HADS-D: $p = 0,05$, n = 12). Vier Domänen des SF-36 (soziale Funktionsfähigkeit, mentale Gesundheit, körperliche Schmerzen und allgemeine Gesundheitswahrnehmung) verbesserten sich signifikant mit einer durchschnittlichen Verbesserung von 67% über alle Domänen hinweg. Die kognitiven Skalen (MoCA, FAB sowie TMT A und B) zeigten keine signifikante Veränderung durch die THS.

In Bezug auf die Operation kam es bei sechs von 16 Patienten zu unerwünschten Ereignissen (u.a. Hämatome im Bereich des Impulsgebers sowie asymptomatische Mikroblutungen im Bereich des Elektrodenverlaufs), die alle ohne anhaltende Folgen blieben.

4.3 Voxel-basierte Morphometrie

Die ROI Analyse ergab eine signifikante Reduktion der Voxelintensität in der Patientengruppe im Putamen, Nucleus caudatus und Pallidum, während im primären Motorkortex und der Substantia nigra keine Unterschiede vorlagen. In der hypothesenfreien Ganzhirnanalyse bestätigte sich die Atrophie des Striatums und des Pallidums ohne weitere Auffälligkeiten. Nach explorativer Lockerung der Signifikanzschwelle (Cluster-level FWE $p < 0,05$, initiale Grenze $p < 0,001$) zeigten sich zwei Cluster im Cerebellum sowie dem dorsalen ponto-mesencephalen Hirnstamm mit höherer Signalintensität bei Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe.

Die ergänzend durchgeführte VBM des Cerebellums bestätigte die erhöhte Signalintensität in dem Hirnstammcluster und zeigte zudem weitere Cluster in den cerebellären Lobuli I–IV beider Hemisphären sowie des linken Lobulus V. Zudem war in der Patientengruppe eine reduzierte Voxelintensität im Crus I, dem lateralen Anteil des Crus II sowie im Lobulus VIIb beidseits nachweisbar. (Abbildung 1 und Tabelle 2, 3 und 4 der Publ. 1)

Die alters-korrigierten Kovarianz-Analysen der extrahierten Intensitätsmittelwerte aus den jeweiligen ROI bestätigten die signifikanten Unterschiede: Putamen: -29%, $F_{1,31} = 85,40$, Kopf des Nucleus caudatus -24%, $F_{1,30} = 47,50$, Körper des Nucleus caudatus -41%, $F_{1,31} = 73,55$, GPe –19%, $F_{1,31} = 50,95$, und GPi -12%, $F_{1,31} = 21,87$, jeweils $p < 0,001$. Es gab eine signifikante Interaktion der Signalintensität mit der pallidalen Untereinheit mit größerer Atrophie im GPe als im GPi ($F_{1,31} = 70,43$, $p < 0,001$).

Die Signalintensität im Kopf ($r = -0,742$, $p = 0,002$) sowie Körper ($r = -0,630$, $p = 0,009$) des Nucleus caudatus sowie des Gpe ($r = -0,563$, $p = 0,023$) korrelierte negativ mit der Erkrankungsdauer.

In allen funktionellen Untereinheiten des Striatums zeigte die Kovarianzanalyse eine beträchtliche Atrophie (limbisch: $F_{1,31} = 55,00$, -26%, assoziativ: $F_{1,31} = 97,11$, -41%, sensomotorisch: $F_{1,31} = 78,36$; -27%, jeweils $p < 0,001$), jedoch mit deutlicher Betonung des

assoziativen Anteils mit signifikanter Interaktion der Untereinheiten mit der Atrophierate ($F_{2,60}$ = 78,46, p < 0,001). (Abbildung 2 der Publ. 1)

Die mittlere Signalintensität im limbischen (r = -0,632, p = 0,009) sowie assoziativen (r = -0,567, p = 0,028) Anteil des Striatums korrelierte hierbei negativ mit der Erkrankungsdauer. Es fand sich weder eine Korrelation der kognitiven Skalen (MoCA, FAB, TMT) mit dem assoziativen Anteil des Striatums noch des assoziativen Anteils des Cerebellums.

4.4 Kortikale Dicke und Volumetrie

In der vertex-weisen Ganzhirnuntersuchung der kortikalen Dicke konnten keine signifikanten Gruppenunterschiede festgestellt werden. In Alters-korrigierten Kovarianzanalysen konnte jedoch bei Patienten eine diskrete Abnahme der allgemeinen kortikalen Dicke (-4,4%, $F_{1,31}$ = 7,55, p = 0,01) sowie der kortikalen Dicke im Frontallappen (-4,3%, $F_{1,31}$ = 6,28, p = 0,018) und im Temporallappen (-6,1%, $F_{1,31}$ = 13,14, p = 0,001) festgestellt werden, während in der Insel ($F_{1,31}$ = 1,47, p = 0,235), im Gyrus cinguli ($F_{1,31}$ = 2,94, p = 0,097), im Okzipitallappen ($F_{1,31}$ = 3,10, p = 0,088) und im Parietallappen ($F_{1,31}$ = 3,46, p = 0,73) keine signifikanten Gruppenunterschiede vorlagen.

Passend hierzu war das gesamte Volumen der grauen Substanz bei Patienten nur diskret verringert (-7%, $F_{1,30}$ = 9,63, p = 0,004), während das gesamte subkortikale Volumen der grauen Substanz deutlich geringer war (-21%, $F_{1,30}$ = 104,36, p < 0,001) und mit der Erkrankungsschwere (UPDRS III-Score: r= -0,528, p = 0,043) korrelierte.

Die subkortikale Volumetrie ergab eine deutliche Atrophie des Putamens (-43%, $F_{1,30}$ = 153,00), des Nucleus caudatus (-44%, $F_{1,30}$ = 78,58) und des Globus pallidus (-41%, $F_{1,30}$ = 61,98) bei XDP-Patienten (jeweils p < 0,001). Das Volumen des Nucleus caudatus korrelierte positiv mit der postoperativen Verbesserung im BFMDRS nach 6 Monaten (r = 0,817, p = 0,004, n = 10) sowie negativ mit der Erkrankungsdauer (r = -0,567, p = 0.034). (Abbildung 2 der Publ. 2 sowie Abbildung 3 der Publ. 1)

4.5 Traktographie

Der cerebellothalamische Trakt konnte unter Einbeziehung des beschriebenen Clusters im Hirnstamm bei neun von 17 XDP Patienten und acht von 16 Kontrollen rekonstruiert werden. (Abbildung 4 der Publ. 1) Die quantitative Analyse ergab keinen Gruppenunterschied bezüglich der mittleren Diffusivität XDP 0,73 (0,011); Kontrollen 0,71

(0,012), p = 0,255) und der Anzahl der rekonstruierten Fasertrakte (XDP 26.240 (3812), Kontrollen 27.831 (4080), p = 0,577). Die fraktionale Anisotropie war etwas geringer bei den Patienten (0,343 (0,016)) als in der Kontrollgruppe (0,394 (0,016)), allerdings nur auf Trendlevel signifikant nach Bonferroni-Korrektur für multiples Testen (p = 0,041 (> 0,0167)).

4.6 Voxel-basierte Relaxometrie

In der VBR zeigten sich zwei signifikante Cluster bilateral im Putamen. Im Cluster 1, im anteromedialen Anteil des Putamen gelegen, waren die Relaxationsraten (als Indikator eines gesteigerten Eisengehalts des Gewebes) bei XDP-Patienten höher als bei der Kontrollgruppe. Im Cluster 2, im dorsolateralen Anteil des Putamens gelegen, waren die Relaxationsraten bei XDP-Patienten hingegen erniedrigt. (Abbildung 1 der Publ. 3) Die Analyse der extrahierten mittleren Signalintensität zeigte eine Atrophie bei XDP-Patienten in beiden Clustern (Cluster 1: −55%, Cluster 2 −20%, p < 0,001). Es wurde jedoch deutlich, dass die Neurodegeneration im Cluster 1 erheblich weiter fortgeschritten war (Interaktion von Cluster und Atrophie: $F_{1, 34}$ = 92,17, p < 0,001). (Abbildung 2 der Publ. 3)

Im anteromedialen Cluster 1 korrelierten die Relaxationsraten mit der Erkrankungsdauer (ρ = 0,623, p = 0,005) und dem Grad der Atrophie (ρ = −0,585, p = 0,011). Im dorsolateralen Cluster 2 korrelierten die Relaxationsraten mit dem MOCA (ρ = 0,637, p = 0,014, n = 14) sowie der Grad der Atrophie mit dem UPDRS III (ρ = −0,649, p = 0,004), dem BFMDRS (ρ = −0,598, p = 0,009) und dem MoCA (ρ = 0,534, p = 0,049, n = 14). (Tabelle 2 der Publ. 3) Gegensätzlich zum Cluster 1 korrelierten Relaxationsraten im Cluster 2 positiv mit der Signalintensität (ρ = 0,461, p = 0,054), allerdings nur auf Trendlevel. Da in der Kontrollgruppe keine Korrelation zwischen Relaxationsraten und Signalintensität bestand, ist eine direkte gegenseitige Beeinflussung unwahrscheinlich. In beiden Clustern korrelierte bei den Patienten der Grad der Atrophie mit der Erkrankungsdauer.

In den weiteren ROI-Analysen konnten auch im Nucleus caudatus beidseits Cluster mit erniedrigter Relaxationsrate bei Patienten nachgewiesen werden. Im Globus pallidus zeigten sich kleinere Cluster mit erniedrigten sowie auch gesteigerten Relaxationsraten, während in der Substantia nigra keine Gruppenunterschiede zu beobachten waren. (Tabelle 2 der Publ. 3)

In der Ganzhirnanalyse konnten die oben genannten Ergebnisse bestätigt werden. Darüber hinaus zeigten sich ein Cluster mit erhöhter Relaxationsrate im Gyrus precentralis links

sowie kleine Cluster mit erniedrigten Relaxationsraten im Thalamus, der Insel, im Sulcus calcarinus, im Cerebellum, im Gyrus postcentralis, im Supplementär-motorischen Areal sowie im Frontal-, Temporal- und Okzipitallappen. (Abbildung 1 der Publ. 3)

Die visuelle Inspektion der thalamischen Cluster ergab, dass diese im Bereich der medialen thalamischen Kerne und des medialen thalamischen Pulvinars liegen. Passend dazu ergab ein Abgleich der Spitzenkoordinaten (MNI-Raum xyz 2, −16, 6 und −8, −26, 10) mit dem Thalamischen Konnektivitäts-Atlas, dass die Bereiche der Cluster mit hoher Wahrscheinlichkeit mit dem temporalen und präfrontalen Kortex verbunden sind.

Die mittleren Relaxationsraten im Putamen, Globus pallidus und Nucleus caudatus der Kontrollgruppe waren mit denen anderer Studien vergleichbar.

5. Diskussion

In dieser Arbeit, die nach jetzigem Kenntnisstand die einzige prospektive Studie mit Langzeitbeobachtung zur Wirkung der THS bei XDP umfasst, konnte gezeigt werden, dass die pallidale Stimulation zu einer deutlichen und anhaltenden Verbesserung insbesondere der dystonen Symptome bei XDP führt. Bemerkenswerter Weise trat eine erhebliche Verbesserung durch die Stimulation bereits im sehr frühen Verlauf nach einer Woche ein, wie es sonst selten bei Dystonien berichtet wird. Die im Langzeitverlauf beobachtete leichte Zunahme dystoner Symptome trotz regelmäßiger Optimierung der Stimulationsparameter entspricht am ehesten der zu erwartenden Krankheitsprogression. Alle Operations-assoziierten unerwünschten Ereignisse blieben ohne bleibende klinische Folgen; insbesondere konnte keine Abnahme kognitiver Funktionen, wie es teilweise bei THS-behandelten Parkinson-Patienten (Zielkern Nucleus subthalamicus) beobachtet wird, nachgewiesen werden. Die Korrelation des Nucleus caudatus Volumen mit der postoperativen Verbesserung im BMFDRS gibt Hinweise darauf, dass bei einer Operation in frühen Krankheitsstadien mit weniger stark fortgeschrittener Neurodegeneration ein besseres Ansprechen zu erwarten ist. Auch bei anderen genetischen sowie nicht genetischen Dystonien wurde ein besseres Therapieansprechen auf die THS bei früher Operation beobachtet, jedoch ohne, dass bei den meisten von diesen makrostrukturelle Veränderungen nachgewiesen wurden.

Im ersten Teil der Bildgebungs-Analysen konnte eine erhebliche Atrophie (bis zu 45%) nicht nur des Striatums, sondern auch des Globus pallidus trotz einer kurzen Krankheitsdauer von einem bis sieben Jahren nachgewiesen werden. Dies sowie der lineare Zusammenhang des klinischen Schweregrades mit dem Grad der Atrophie legen einen präsymptomatischen Beginn des degenerativen Prozesses nahe. Im Gegensatz zu den im Vordergrund stehenden motorischen Symptomen war das Ausmaß der Atrophie in den assoziativen Anteilen des Striatums am deutlichsten ausgeprägt. Damit im Einvernehmen steht, dass der anteriore (assoziative und limbische) Bereich des Striatums besonders reich an Striosomen zu sein scheint, welche in frühen Krankheitsstadien bevorzugt von der Neurodegeneration betroffen sind. Eine, wenn auch mild ausgeprägte, Reduktion der kortikalen Dicke konnte insbesondere im frontalen sowie temporalen Kortex nachgewiesen werden, die strukturell und funktionell mit dem anterioren Striatum verbunden sind. Auch die berichteten exekutiven Defizite, insbesondere im Bereich der Fehlerverarbeitung und des Ziel-

orientierten Verhaltens, die zum großen Teil im anterioren cingulären Kortex (ACC) verarbeitet werden, können über die Atrophie des assoziativen Striatums sowie dessen verminderte Konnektivität zum ACC erklärt werden.

Mit Hilfe der Relaxometrie wurde zudem ein erhöhter Eisengehalt im Bereich des anterioren Putamens nachgewiesen, der mit dem Ausmaß der fortgeschrittenen lokalen Atrophie korrelierte. Auch wenn eine Entstehung der Eisenablagerungen, die mit der Erkrankungsdauer, nicht jedoch den klinischen Symptomen korrelierten, sekundär im Rahmen der Neurodegeneration am wahrscheinlichsten erscheint, ist eine sichere zeitliche und ätiologische Einordnung in die pathophysiologischen Vorgänge ohne longitudinale Studien insbesondere mit präsymptomatischen Mutationsträgern nicht möglich.

Im Gegensatz dazu waren die Relaxationsraten im dorsolateralen Anteil des Putamens reduziert und korrelierten negativ mit dem nur mäßig fortgeschrittenen lokalen Atrophieausmaß. Reduzierte Relaxationsraten wurden unter anderem bei Patienten mit Multipler Sklerose beobachtet und als Ausdruck eines erhöhten Gewebewassergehaltes sowie einer Demyelinisierung gewertet, während eine Studie bei Patienten mit Huntington-Erkrankung reduzierte Relaxationsraten im Kortex als reduzierten Eisengehalt interpretierte. Auch hier bestand jedoch eine inverse Korrelation des Atrophieausmaßes mit der Relaxationsrate, sodass zusammenfassend im Rahmen einer neurodegenerativen Erkrankung die Interpretation als gesteigerte Wassereinlagerung als Indikator für eine aktive Degeneration am wahrscheinlichsten erscheint. Passend zu einem dynamischen Prozess korrelierte das Atrophieausmaß im dorsolateralen Putamen mit dem Schweregrad der Erkrankung gemessen mit dem BFMDRS, dem UPDRS III und dem MoCA.

Es ergaben sich zudem Hinweise auf eine Beteiligung des Thalamus, wobei auffälliger Weise nur die medialen Kerngebiete betroffen waren, die mit dem präfrontalen und temporalen Kortex verbunden und für exekutive Prozesse wie Entscheidungsfindung sowie Handlungsplanung von Bedeutung sind.

Zusätzlich zu den subkortikalen Veränderungen konnten auch im Kortex sowie in assoziativen Anteilen des Cerebellums Wassereinlagerungen und im letztgenannten ebenfalls eine leichtgradige Atrophie nachgewiesen werden. Der Nachweis einer Korrelation dieser strukturellen Veränderungen mit kognitiven Scores gelang jedoch nicht. Dies könnte einerseits an der geringen Fallzahl (n = 10) und anderseits an der fehlenden

Spezifität der erhobenen Scores sowie deren Beeinflussung durch die motorische Einschränkung liegen.

Der Atrophie in assoziativen Anteilen gegenüber steht eine Hypertrophie im sensomotorischen Anteil des Cerebellums sowie eines Bereiches im Hirnstamm, in dessen Nähe der cerebello-thalamischen Trakt verläuft. Ein vergleichbares Muster an Hypertrophie wurde bereits bei einer Gruppe von Patienten mit einer cervicalen Dystonie beschrieben, wobei die Einordnung bei diesen Patienten, die keine eindeutige strukturelle Pathologie zeigen, in primäre und kompensatorische Veränderungen nicht möglich ist. Vor dem Hintergrund der schweren striatalen Degeneration bei XDP Patienten ist eine kompensatorische Hypertrophie des sensomotorischen Cerebellums und des cerebellothalamischen Trakts, die der disinhibierten Kommunikation des striato-pallido-thalamo-kortikalen Kreises entgegenwirkt, jedoch wahrscheinlich. Betrachtet man die bedeutende Rolle, die dem Cerebellum in der Pathophysiologie der Dystonie inzwischen zugestanden wird, könnten durch die weitere Erforschung des XDP Syndroms weitere - auch auf nicht degenerative Dystonien übertragbare - Erkenntnisse gewonnen werden.

5.1 Limitationen

Für eine seltene Erkrankung, die zudem mit einer ausgeprägten Bewegungsstörung insbesondere der oberen Extremitäten und des Halses einhergeht, welche MRT Untersuchungen deutlich erschwert, ist die Anzahl von 16 bis 19 Probanden pro Gruppe eine Stärke der vorliegenden Studien. Nichtsdestotrotz muss beachtet werden, dass fehlenden Zusammenhänge klinischer Scores und Bildgebungsparameter teilweise auch auf eine fehlende statistische Power zurückzuführen sind. Eine Limitation bezüglich der Interpretation der klinischen Ergebnisse sowie der Korrelationen mit klinischen Parametern liegt in der fehlenden Differenzierung von UPDRS und BFMDRS in Parkinson- und Dystonie-Zeichen. Inzwischen wurde eine XDP-spezifische Bewertungsskala (XDP MDSP Rating Scale) entwickelt, die jedoch während der Durchführung der Studie noch nicht verfügbar war.

Eine weitere wichtige Limitation besteht darin, dass aktuell keine Methoden zur direkten Darstellung der Striosom- und Matrix Kompartimente mittels MRT vorliegen, sodass die beschriebenen Methoden nur eine Annäherung darstellen. Weitere histopathologische Studien in verschiedenen Krankheitsstadien sind deswegen notwendig.

6. Zusammenfassung

Zusammenfassend konnten durch die Kombination verschiedener MRT- Sequenzen und -Analysen Erkenntnisse zum Ablauf des Krankheitsprozesses und zu möglichen Implikationen für die Therapie der Patienten gewonnen werden.

Es konnte gezeigt werden, dass die Stimulation des GPi bei XDP auch in der Langzeitnachbeobachtung über vier Jahre in Bezug sowohl auf motorische Symptome als auch die Lebensqualität wirksam und sicher ist, sodass sie die Therapie der ersten Wahl bei medikamentös-therapie-refraktären Verläufen darstellen sollte. Das präoperative Volumen des Nucleus caudatus als Prädiktor für das Ausmaß der Dystonieverbesserung gibt Hinweise darauf, dass bei in Frage kommenden Patienten eine Operation früh in Erwägung gezogen werden sollte.

Die deutlich ausgeprägte Atrophie (bis 45%) des Striatums und des Globus pallidus internus trotz kurzer Erkrankungsdauer legt den Verdacht auf eine präsymptomatische Neurodegeneration nahe. Zudem konnte ein sequentieller Prozess mit Beginn in assoziativen Anteilen des Striatums nachgewiesen werden, der eine Erklärung für die beobachteten exekutiven Defizite in frühen Krankheitsstadien liefert.

Hinweise früherer Studien, dass die Pathologie über das Striatum hinaus geht, wurden bestätigt; es zeigten sich weitreichende wenn auch mildere degenerative Veränderungen des Cortex sowie des Pallidums, des Thalamus und des Cerebellums sowie Hinweise für eine kompensatorische Rolle des Cerebellums.

Analog zu anderen neurodegenerativen Erkrankungen, konnte auch bei XDP Patienten eine am ehesten sekundäre Eisenablagerung in Bereichen fortgeschrittener Atrophie nachgewiesen werden.

Um den zeitlichen und räumlichen Verlauf der Erkrankung noch besser nachvollziehen zu können, sind im nächsten Schritt longitudinale Studien unter Einbezug von präsymptomatischen Mutationsträgern und der Kombination von MRT- und elektrophysiologischen Analysen sinnvoll.

7. Publikationen

Aufstellung der Publikationen, die dieser kumulativen Dissertation zugrunde liegen:

Publikation 1

Hanssen, H, Heldmann M, Prasuhn J, Tronnier V, Rasche D, Diesta CC, Domingo A, Rosales RL, Jamora RD, Klein C, Münte TF, Brüggemann N (2018). "Basal ganglia and cerebellar pathology in X-linked dystonia-parkinsonism." Brain 141(10): 2995-3008.

Publikation 2

Brüggemann N, Domingo A, Rasche D, Moll CKE, Rosales RL, Jamora RDG, Hanssen H, Münchau A, Graf J, Weissbach A, Tadic V, Diesta CC, Volkmann J, Kühn A, Münte TF, Tronnier V, Klein C. (2019). "Association of Pallidal Neurostimulation and Outcome Predictors With X-linked Dystonia Parkinsonism." JAMA Neurol 76(2): 211-216.

Publikation 3

Hanssen, H, Prasuhn J, Heldmann M, Diesta CC, Domingo A, Göttlich M, Blood AJ, Rosales RL, Jamora RDG, Münte TF, Klein C, Brüggemann N. (2019). "Imaging gradual neurodegeneration in a basal ganglia model disease." Ann Neurol 86(4): 517-526.

8. Danksagung

Mein größter Dank gilt Prof. Dr. Norbert Brüggemann, für das Vertrauen, die fachlich-empathische Unterstützung und die großartige Zusammenarbeit. Ich hätte mir keinen besseren Doktorvater wünschen können.
Ebenso danken möchte ich Prof. Dr. Thomas Münte sowie Prof. Dr. Christine Klein für die klinische und wissenschaftliche Ausbildung, die hilfreichen Ratschläge und vor allem die Möglichkeit, hier in der Klinik für Neurologie zu promovieren.

Für die praktische Einführung in die MRT Auswertung und die fortwährende geduldige Unterstützung während der letzten Jahre gebührt mein Dank Dr. rer. nat. Marcus Heldmann. Danken möchte ich zudem meinen Kollegen und Freunden, die privat und in fachlichen Diskussionen stets zur Aufrechterhaltung der Motivation beigetragen haben. Insbesondere möchte ich Dr. Jannik Prasuhn hervorheben, der u.a. die fachliche Expertise der Traktographie beigesteuert hat.

Besonderer Dank gebührt natürlich den Patienten und deren Familien, ohne deren Einsatz diese Dissertation nie zustande gekommen wäre.

Nicht zuletzt möchte ich meiner Familie und meinem Freund danken, die mich auf dem langen Weg jederzeit unterstützt und beraten haben. Es ist großartig, wie sehr ihr immer hinter mir steht. Besonderer Dank gilt dabei meiner Schwester und meinem Schwager für die ehrliche und konstruktive Kritik bei Durchsicht dieses Manuskriptes.

9. Lebenslauf

Persönliche Informationen:

Henrike Hanßen, geboren 1989 in Lübeck

Berufliche Laufbahn:

Seit August 2015	wissenschaftliche Mitarbeiterin und Assistenzärztin am Institut für Neurogenetik, Universität zu Lübeck
Seit Juli 2017	Weiterbildung zum Facharzt der Neurologie in der Klinik für Neurologie, UKSH, Campus Lübeck

Universitäre und schulische Ausbildung:

Juni 2015	Approbation (Martin-Luther-Universität, Halle-Wittenberge) und Drittes Staatsexamen, Note 1
April 2014	Zweites Staatsexamen, Note 1
September 2010	Erstes Staatsexamen, Note 1,5
Oktober 2008	Beginn des Studiums der Humanmedizin an der Martin-Luther-Universität, Halle – Wittenberg
Juni 2008	Abitur Katharineum zu Lübeck

Zeitraum der Dissertation:

2015-2018	Analyse der Daten, die der Dissertation zugrunde liegen
2016-2019	Vorbereitung und Veröffentlichung der drei Publikationen
2020	Verfassung der deutschen Zusammenfassung und Einreichung

Bisherige Publikationen:

1. Permanent lesion to the corticospinal tract after therapy with capecitabine. Wagner-Altendorf TA, Heldmann M, **Hanssen H**, Münte TF. BMJ Case Rep. 2019 Sep 18; 12(9). pii: e231248. doi: 10.1136/bcr-2019-231248.
2. Cerebello-striatal interaction mediates effects of subthalamic nucleus deep brain stimulation in Parkinson's disease. **Hanssen H***, Steinhardt J*, Münchau A, Al-Zubaidi A, Tzvi E, Heldmann M, Schramm P, Neumann A, Rasche D, Saryyeva A, Voges J, Galazky I, Büntjen L, Heinze HJ, Krauss JK, Tronnier V, Münte TF, Brüggemann N. Parkinsonism Relat Disord. 2019 Oct; 67:99-104. doi: 10.1016/j.parkreldis.2019.09.003.

3. Imaging gradual neurodegeneration in a basal ganglia model disease. **Hanssen H**, Prasuhn J, Heldmann M, Diesta CC, Domingo A, Göttlich M, Blood AJ, Rosales RL, Jamora RDG, Münte TF, Klein C, Brüggemann N. Ann Neurol. 2019 Oct; 86(4):517-526. doi: 10.1002/ana.25566.
4. A hexanucleotide repeat modifies expressivity of X-linked dystonia parkinsonism. Westenberger A, Reyes CJ, Saranza G, Dobricic V, **Hanssen H**, Domingo A, Laabs BH, Schaake S, Pozojevic J, Rakovic A, Grütz K, Begemann K, Walter U, Dressler D, Bauer P, Rolfs A, Münchau A, Kaiser FJ, Ozelius LJ, Jamora RD, Rosales RL, Diesta CCE, Lohmann K, König IR, Brüggemann N, Klein C. Ann Neurol. 2019 Jun; 85(6):812-822. doi: 10.1002/ana.25488.
5. De-novo KMT2B mutation in a consanguineous family: 15-Year follow-up of an Afghan dystonia patient. Klein C, Baumann H, Olschewski L, **Hanssen H**, Münchau A, Ferbert A, Brüggemann N, Lohmann K. Parkinsonism Relat Disord. 2019 Jul; 64:337-339. doi: 10.1016/j.parkreldis.2019.03.018.
6. Association of Pallidal Neurostimulation and Outcome Predictors With X-linked Dystonia Parkinsonism. Brüggemann N, Domingo A, Rasche D, Moll CKE, Rosales RL, Jamora RDG, **Hanssen H**, Münchau A, Graf J, Weissbach A, Tadic V, Diesta CC, Volkmann J, Kühn A, Münte TF, Tronnier V, Klein C. JAMA Neurol. 2019 Feb 1; 76(2):211-216. doi: 10.1001/jamaneurol.2018.3777.
7. Sez6l2-antibody-associated progressive cerebellar ataxia: a differential diagnosis of atypical parkinsonism. Borsche M, Hahn S, **Hanssen H**, Münchau A, Wandinger KP, Brüggemann N. J Neurol. 2019 Feb; 266(2):522-524. doi: 10.1007/s00415-018-9115-1.
8. Eye movement deficits in X-linked dystonia-parkinsonism are related to striatal degeneration. Sprenger A, **Hanssen H**, Hagedorn I, Prasuhn J, Rosales RL, Jamora RDG, Diesta CC, Domingo A, Klein C, Brüggemann N, Helmchen C. Parkinsonism Relat Disord. 2019 Apr; 61:170-178. doi: 10.1016/j.parkreldis.2018.10.016.
9. Basal ganglia and cerebellar pathology in X-linked dystonia-parkinsonism. **Hanssen H**, Heldmann M, Prasuhn J, Tronnier V, Rasche D, Diesta CC, Domingo A, Rosales RL, Jamora RD, Klein C, Münte TF, Brüggemann N. Brain. 2018 Oct 1; 141(10):2995-3008. doi: 10.1093/brain/awy222.
10. Excessively increased CSF glutamate levels in $GABA_B$-receptor antibody associated encephalitis: A case report. Moser A, **Hanssen H**, Wandinger KP. J Neurol Sci. 2018 May 15; 388:10-11. doi: 10.1016/j.jns.2018.02.041.
11. Adult-onset ataxia or developmental disorder with seizures: two sides of missense changes in CACNA1A. Balck A*, **Hanssen H***, Hellenbroich Y, Lohmann K, Münchau A. J Neurol. 2017 Jul; 264(7):1520-1522. doi: 10.1007/s00415-017-8494-z

Lübeck, den 17.05.2020