

Aus dem Zentrum für Neurologie
der Universität Tübingen
Komm. Leiter: Professor Dr. A. Melms

**Volumetrische Differenzierung der
idiopathischen cerebellären Ataxien (IDCA)**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin

der Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Thomas Frank Wahl
aus Stuttgart – Bad Cannstatt

2008

Dekan: **Professor Dr. I. B. Autenrieth**

1. Berichterstatter: **Frau Professor Dr. K. Bürk**

2. Berichterstatter: **Professor Dr. M. Skalej**

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1 Einleitung	5
1.1 Ataxie	5
1.1.1 Idiopathische cerebelläre Ataxie (IDCA)	6
1.1.2 Multisystematrophie (MSA)	7
1.1.3 Gluten-Ataxie	11
1.2 Zielsetzung	12
2 Patienten und Methodik	13
2.1 Kontrollpersonen und Patienten	13
2.1.1 Kontrollpersonen	13
2.1.2 Patienten	13
2.1.2.1 IDCA-C	14
2.1.2.2 IDCA-P	15
2.1.2.2.1 MSA-C	16
2.1.2.3 Gluten-Ataxie	16
2.2 Methodik	17
2.2.1 MRI Bildgebung	17
2.2.1.1 Experimenteller Aufbau: Probandenmessung	17
2.2.1.2 MRI Sequenzen und Parameter	17
2.2.2 Volumetrische Auswertung	18
2.2.2.1 Soft- und Hardware	18
2.2.2.2 Definition der Strukturen und Vorsegmentierung	19
2.2.2.2.1 Hirnstamm	19
2.2.2.2.2 Kleinhirn	20
2.2.2.2.3 Basalganglien	21
2.2.2.2.4 Totales Intrakranielles Volumen (TICV)	23
2.2.2.3 Segmentierung	23
2.2.2.4 Berechnung des Volumens	25
2.2.2.5 Partialvolumenkorrektur	26
2.3 Statistische Analyse	27

3 Ergebnisse	29
3.1 Epidemiologie	29
3.2 Vergleich der Volumina	30
3.3 Korrelationen	34
3.4 Absolutwerte	37
3.5 Vorhersage der MRI-Diagnose	39
4 Diskussion	41
5 Zusammenfassung	45
6 Literaturverzeichnis	47
7 Verzeichnis der Abkürzungen	51
8 Danksagung	53
9 Lebenslauf	55

1 Einleitung

1.1 Ataxie

Eine Ataxie ist eine Störung der Koordination von Bewegungsabläufen meist in Folge von Asynergien und Dysmetrien.

Man kann folgende Formen unterscheiden:

1. cerebelläre Ataxie bei Erkrankungen des Kleinhirns, z.B. Tumoren, Intoxikationen, Degenerationen. Zeichen einer cerebellären Ataxie sind Störungen der Okulomotorik, Dysarthrie, Dysdiadochokinese, Intentionstremor, Stand-, Gang- und Extremitätenataxie.
2. afferente Ataxie durch Läsionen der Hinterstrangbahnen des Rückenmarks (bei z.B. funikulärer Myelose, multipler Sklerose), oder durch Läsion peripherer Nerven bei Polyneuropathie. Klinisch dominieren hier Störungen der Tiefensensibilität.

Begriffe wie spinale, spinocerebelläre, cerebelläre und olivopontocerebelläre Degeneration stammen aus einer Zeit, als die Klassifikation der cerebellären Bewegungsstörungen allein aufgrund klinischer und neuropathologischer Kriterien vorgenommen wurde. Man versucht heute, die cerebellären Bewegungsstörungen nach genetischen und ätiologischen Kriterien exakter einzuteilen. Dies ist besonders im Hinblick auf mögliche therapeutische Ansätze und die unterschiedliche Prognose der einzelnen Unterformen von großer Bedeutung.

Die so genannten sporadischen (nicht erblichen) Ataxien lassen sich in symptomatische und idiopathische Formen unterteilen und werden den erblichen Ataxien gegenübergestellt.

1.1.1 Idiopathische cerebelläre Ataxie (IDCA)

Harding definierte die idiopathischen cerebellären Ataxien (IDCA) als eine heterogene Gruppe neurodegenerativer Erkrankungen, deren Hauptkennzeichen eine progrediente Ataxie und das sporadische Auftreten sind (Harding, 1981).

Die Diagnosekriterien einer idiopathisch cerebellären Ataxien sind

1. eine progrediente, nicht anders erklärbare Ataxie mit Erstmanifestation nach dem 20. Lebensjahr,
2. eine negative Familienanamnese und keine Konsanguinität der Eltern,
3. Ausschluss einer symptomatischen Genese.

Man unterscheidet nach mindestens 4-jährigem Krankheitsverlauf zwei Untergruppen:

- a) rein cerebelläre Form (IDCA-C). Sie macht weniger als 1/3 der Fälle aus,
- b) cerebelläre Form mit zusätzlichen extracerebellären Symptomen (IDCA-P).

Die 4-jährige Beobachtung des Krankheitsverlaufs ist notwendig, da bis zu diesem Zeitpunkt noch extracerebelläre Zeichen auftreten können und erst danach sicher zwischen beiden Formen unterschieden werden kann.

Bislang ist die Ätiologie der idiopathischen cerebellären Ataxien (IDCA) nicht bekannt. In größeren Studien ließen sich keine Einflussfaktoren sichern, welche zur Entwicklung einer IDCA beitragen könnten (Klockgether *et al*, 1994).

Es findet sich in der Magnetresonanztomographie (MRI) bei beiden Formen eine Dilatation des 4. Ventrikels und Atrophie des Kleinhirns. Bei IDCA-P liegt zusätzlich eine olivopontocerebelläre Atrophie (OPCA) vor, während bei Patienten mit rein cerebellärer Symptomatik eine rein cerebelläre Atrophie bestehen soll (cerebelläre corticale Atrophie (CCA)) (Wüllner *et al*, 1993). „CCA“ und „OPCA“ sind rein die Morphologie beschreibende Begriffe. Sie

werden auch im Zusammenhang mit anderen Ataxieerkrankungen gebraucht und sind nicht mit den Begriffen IDCA-C oder IDCA-P gleichzusetzen.

1.1.2 Multisystematrophie (MSA)

Die Multisystematrophie (MSA) ist eine sporadisch auftretende Erkrankung unbekannter Ätiologie. Sie zeichnet sich nach den Konsensuskriterien (Gilman *et al*, 1999) durch:

1. Cerebelläre Ataxie +
2. Störungen des autonomen Nervensystems bzw. Blasenstörungen +/-
3. Parkinsonsymptome (Akinese, Rigor, Ruhetremor, gestörte Stellreflexe) +/-
4. Corticospinale Dysfunktion bzw. Pyramidenbahnstörungen (Albanese *et al*, 1995; Quinn & Daniel, 1996) aus.

Ausschlusskriterien einer MSA sind nach dem Consensus Statement der MSA-Study Group (Gilman *et al*, 1999):

1. Beginn der Krankheit vor dem 30. Lebensjahr,
2. familiäre Häufung,
3. systemische Erkrankungen, welche für die Symptomatik verantwortlich sein können,
4. metabolische, molekulargenetische und bildgebende Nachweise einer möglichen alternativen Ursache für die bestehenden Symptome,
5. starke Verlangsamung vertikaler Sakkaden, oder eine vertikale supranukleäre Blickparese,
6. ausgeprägte kognitive Defizite im Sinne einer dementiellen Entwicklung,
7. Hinweis für eine kortikale Dysfunktion (Aphasie, Apraxie),
8. Halluzinationen, welche nicht von Medikamenten herrühren.

Synonym werden in Abhängigkeit von der klinischen Symptomatik auch andere Begriffe wie sporadische olivopontocerebelläre Atrophie (sOPCA),

idiopathische orthostatische Hypotension (IOH), Shy-Drager-Syndrom (SDS) und striatonigrale Degeneration (SND) verwandt. Diese Synonyme sollen aber im weiteren hier keine Anwendung finden.

In Abhängigkeit von den motorischen Symptomen werden

- a) die MSA mit überwiegend cerebellärer Symptomatik (MSA-C) und
- b) die MSA mit überwiegender Parkinson Symptomatik (MSA-P)

klinisch unterschieden. Bei beiden Formen finden sich neuropathologisch Veränderungen der hinteren Schädelgrube (Ozawa *et al*, 2004).

Die MSA stellt ein Syndrom dar, dessen Verdachtsdiagnose aufgrund bestimmter klinischer Merkmale *in vivo* **vermutet** werden kann. Betroffene Patienten werden *in vivo* aufgrund ihrer Symptomkonstellation einer MSA-C oder MSA-P zugeordnet.

Die **Sicherung** der Diagnose gelingt **ausschließlich** neuropathologisch. Hierbei muss nach Daniel (Daniel, 1992) histologisch ein Zellverlust und eine Gliose in mindestens zwei der folgenden Strukturen vorliegen: Striatum, Substantia nigra, und/oder Locus coeruleus, pontine Kerne und/oder Pedunculi cerebellares mediales, Nucleus vestibularis, Purkinje-Zellschicht des Kleinhirns, untere Oliven, Nucleus dorsalis motoricus nervi vagi, intermediolaterale Zellsäule, sowie Nucleus von Onuf im Sakralmark (Nuclei parasymphathici sacrales).

Als histologisches Merkmal werden oligodendrogliale und auch intraneuronale zytoplasmatische Einschlüsse gefordert, die für die Diagnose MSA unerlässlich sind (Daniel, 1992; Bannister & Oppenheimer, 1972; Lantos & Papp, 1994; Papp *et al*, 1989). Die glialen zytoplasmatischen Einschlusskörperchen (GCI) können in allen von der Degeneration betroffenen Hirnanteilen nachgewiesen werden (Daniel, 1992; Lantos, 1997). Sie sind Ubiquitin-, Tau-, und α -Synuclein-positiv (Lantos, 1997; Nakazato *et al*, 1990). Der Nachweis glialer zytoplasmatischer Einschlusskörperchen allein ist jedoch **nicht** beweisend für das Vorliegen einer MSA (Gilman & Quinn, 1996). Da sie auch bei anderen Erkrankungen vorkommen können, sind ihre Anzahl und Verteilung im ZNS

entscheidend für die Diagnose (Daniel *et al*, 1995; Gilman & Quinn, 1996; Sima *et al*, 1996). Die beim idiopathischen Parkinsonsyndrom vorkommenden Lewy-Körperchen finden sich in nur weniger als 10% der Fälle (Wenning & Quinn, 1994).

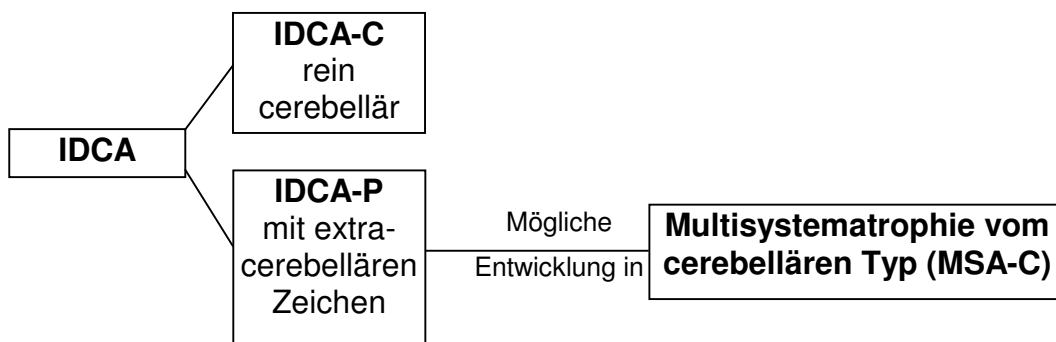
Initial kann die MSA-C von der IDCA-P schwer abzugrenzen sein (Albanese *et al*, 1995; Quinn, 1989). Sie weisen als gemeinsame Merkmale eine cerebelläre und extracerebelläre Symptomatik auf, wobei die IDCA-P sehr wahrscheinlich in sich eine heterogenen Gruppe darstellt. Es gibt mehrere Theorien über die Zusammenhänge zwischen IDCA-P und MSA-C. Einige Gruppen sind demnach der Ansicht, dass die MSA-C eine Spielform der IDCA-P darstellt und sich immer aus dieser entwickelt. Der Grad der Ausprägung der Symptome bestimmt hierbei **klinisch** die Zugehörigkeit zu der jeweiligen Gruppe. Eine andere These behauptet, dass IDCA-P und MSA-C zwei unterschiedliche Erkrankungen sind, welche nur zu einem bestimmten Zeitpunkt der Erkrankung sehr ähnliche klinische Verläufe nehmen. Hierfür spricht das Auftreten einer dementiellen Entwicklung welche ein Ausschlusskriterium für die MSA darstellt (Gilman *et al*, 1999).

Jedoch ist weder die eine noch die andere These bisher wissenschaftlich bewiesen (Quinn & Daniel, 1996; Gilman & Quinn, 1996; Penney, Jr., 1995).

Abbildung 1 gibt einen Überblick über diese beiden in der Literatur diskutierten Vorstellungen über die Klassifikation der idiopathischen cerebellären Ataxien (IDCA) (Abbildung 1).

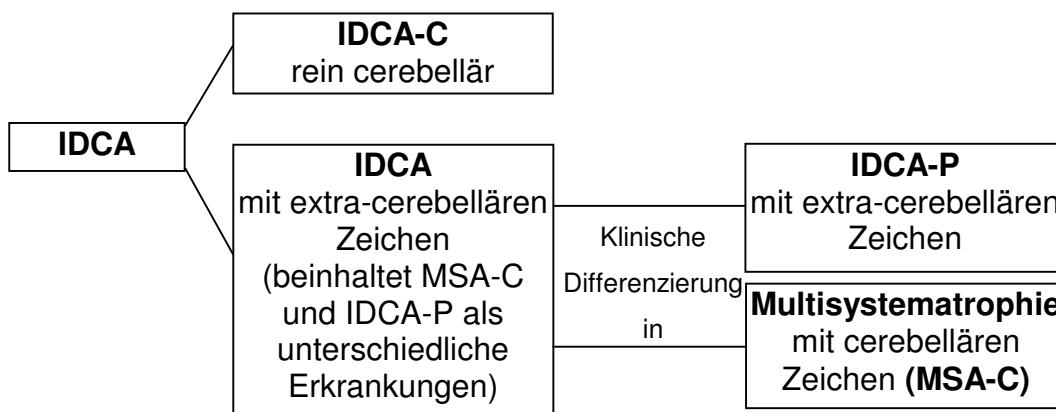
Abbildung 1: Einteilung der idiopathischen cerebellären Ataxien (IDCA) und deren Untergruppen nach jeweils unterschiedlichen Theorien. Abb. 1a: IDCA-P und MSA-C als eine Spielart einer einzigen Erkrankung und Abb. 1b: IDCA-P und MSA-C als zwei eigenständige Entitäten.

Abb. 1a



ODER...

Abb. 1b



1.1.3 Gluten-Ataxie

Eine Untergruppe der sporadischen Ataxie stellt die Gliadin-Antikörper assoziierte Ataxie oder Gluten-Ataxie dar.

Bei der Sprue treten in 8% der Fälle neurologische Komplikationen auf (Holmes, 1997). Eine afferente oder cerebelläre Ataxie ist neben einer Epilepsie und einer dementiellen Entwicklung das häufigste neurologische Symptom der Sprue (Bürk *et al*, 2001a; Hadjivassiliou *et al*, 1998; Hadjivassiliou *et al*, 1996).

Es besteht eine immunologisch vermittelte Unverträglichkeit für die alkohollösliche Fraktion des Glutenmoleküls in der Nahrung. Gluten findet sich vor allen Dingen in Weizen und Roggen. Nach oraler Aufnahme kann es bei betroffenen Personen zu entzündlichen Veränderungen der Dünndarmschleimhaut kommen. Es findet sich eine Assoziation mit bestimmten HLA Klasse II Merkmalen, vor allem HLA DQ2 (Hadjivassiliou *et al*, 1998) und HLA DQ8. Die Überempfindlichkeit für Gluten lässt sich serologisch durch den Nachweis zirkulierender Antikörper vom Typ IgG und/oder IgA erbringen. Gastrointestinale Beschwerden oder Entzündungen der Darmschleimhaut können vorliegen, sind jedoch nicht zwingend (Hadjivassiliou *et al*, 1998). Patienten mit Gluten-Ataxie können also die ganze Bandbreite intestinaler Befunde von minimalen Veränderungen bis zum infiltrativen oder atrophischen Bild zeigen (Bürk *et al*, 2001a; Trier, 1991; Marsh 1992; Hadjivassiliou *et al*, 1998).

Neuropathologisch findet sich eine Schädigung cerebellärer Purkinjezellen, der Hinterstränge des Rückenmarks und peripherer Nerven. In den betroffenen Regionen lassen sich außerdem perivaskuläre Lymphozyteninfiltrate nachweisen (Bürk *et al*, 2001a; Hadjivassiliou *et al*, 1998). Entsprechend ist hier ein immunologisch zellulär vermittelter Schädigungsmechanismus wahrscheinlich.

Die Hypothese eines Vitamin E Mangels konnte in mehreren Studien als Erklärung für die Entstehung neurologischer Symptome nicht bestätigt werden (Hadjivassiliou *et al*, 1998). Der Zusammenhang zwischen Gluten-

Empfindlichkeit und dem Auftreten einer cerebellären Ataxie bleibt pathophysiologisch aber letztlich unbewiesen (Hadjivassiliou & Grunewald, 2000). Manche Autoren sehen diesen Zusammenhang nicht als gegeben und zweifeln die Eigenständigkeit der Gluten-Ataxie an (Bürk *et al*, 2001a).

Es wurde zwar von der Rückbildung neurologischer Symptome bei glutenfreier Ernährung berichtet. Da eine Regeneration des ZNS jedoch nur in sehr beschränktem Umfang vorstellbar ist, ist der Mechanismus dieser Besserung nicht erklärt.

1.2 Zielsetzung

Finden sich Hinweise für die Annahme, dass es sich bei der IDCA-P und der MSA-C um jeweils eigenständige Krankheitsbilder handelt?

Ergeben sich darüber hinaus Aspekte, die für die Eigenständigkeit der Gluten-Ataxie sprechen?

Zur Untersuchung und Differenzierung diene uns die nachfolgend beschriebene 3D-Volumetrie, die eine Beurteilung intrakranieller Strukturen *in vivo* erlaubt.

2 Patienten und Methodik

2.1 Kontrollpersonen und Patienten

Das mittlere Alter der 84 untersuchten Patienten lag bei 57 ± 13 Jahre (Range 27 - 76), das mittlere Erkrankungsalter bei 50 ± 15 Jahre (Range 18 - 71) und die mittlere Erkrankungsdauer bei 7 ± 5 Jahre (Range 1 - 24).

2.1.1 Kontrollpersonen

Als Kontrollpersonen wurden 20 gesunde Personen untersucht. Ihre neurologische und psychiatrische Anamnese war unauffällig, der neurologische Status altersentsprechend normal. Das mittlere Alter der Patienten betrug $54 \text{ Jahre} \pm 10 \text{ Jahre}$ (Range 34 - 74).

2.1.2 Patienten

Für alle an der Studie teilnehmenden Patienten galten die folgenden Einschlusskriterien:

1. chronisch-progrediente cerebelläre Störung mit cerebellärer Ataxie, und/oder Dysarthrie,
2. negative Familienanamnese für neurodegenerative Erkrankungen,
3. keine Konsanguinität der Eltern,
4. Erkrankungsbeginn >18 . Lebensjahr,
5. molekulargenetischer Ausschluss einer *Friedreich'schen Ataxie* (FRDA) (Campuzano *et al*, 1996), sowie der häufigsten *Spinocerebellären Ataxien Typ 1, 2, 3, 6* (Kawaguchi *et al*, 1994; Orr *et al*, 1993; Pulst *et al*, 1996; Zhuchenko *et al*, 1997),
6. Ausschluss symptomatischer Ursachen einer cerebellären Störung wie *Multiple Sklerose, paraneoplastisches Geschehen, Infektionskrankheiten, M. Wilson, Schilddrüsenerkrankungen,*

chronische Alkoholabhängigkeit, Vitaminmangel, langjährige Antikonvulsivatherapie, intrakranielles Neoplasma oder Ischämie.

Alle Patienten wurden auf Antigliadin-Antikörper (AGA) vom Typ IgG und IgA und auf Antikörper gegen das Enzym Glutamatdecarboxylase (GAD) und Demenz untersucht. Eine Demenz wurde im **Mini-Mental-Status-Test (MMST)**, der zur Erfassung grober Beeinträchtigungen des allgemeinen kognitiven Leistungsniveaus eingesetzt wird, mit einem Punktwert von 24 oder weniger von 30 möglichen Punkten gleichgesetzt (Folstein, 1975).

Die Anzahl der Patienten in den jeweiligen Untergruppen war wie folgt: IDCA-C N = 4, IDCA-P mit Demenz N = 6, IDCA-P ohne Demenz N = 22, MSA-C N = 38, Gluten-Ataxie N = 14.

2.1.2.1 IDCA-C

Diagnosekriterien der IDCA-C (Wüllner *et al*, 1993):

1. Progressive, anders nicht erklärbare Ataxie (Klockgether *et al*, 1990).
2. Rein cerebelläre klinische Zeichen wie Gang-, Stand- und Extremitätenataxie, Dysarthrie, und Störungen der Okulomotorik.

Dieser Gruppe konnten 4 der von uns untersuchten Patienten zugeordnet werden. Das mittlere Alter der Patienten betrug 54 ± 9 Jahre (Range 48 - 67), das Alter zu der Erkrankungsbeginn 42 ± 12 Jahre (Range 24 - 48), die Erkrankungsdauer 13 ± 9 Jahre (Range 4 - 24).

2.1.2.2 IDCA-P

Die Diagnosekriterien der IDCA-P:

1. Progressive, anders nicht erklärbare Ataxie (Klockgether *et al*, 1990).
2. Nachweis extracerebellärer Symptome, wie z.B. Haltetremor, Intentionstremor, milde Blasenstörung, Pyramidenbahnzeichen, Spastik, Reflexabschwächung bis zu Areflexie, Sensibilitätsverlust und Demenz.

Da Demenz ein Ausschlusskriterium für die Diagnose einer MSA darstellt, wurden Patienten mit schweren kognitiven Defiziten getrennt betrachtet. Damit war eine optimale Vergleichbarkeit der Gruppen IDCA-P ohne Demenz vs. MSA-C gewährleistet.

IDCA-P ohne Demenz

Der Gruppe der IDCA-P ohne Demenz wurden alle Patienten zugeordnet, die nicht der Gruppe der MSA-C oder der IDCA-P mit Demenz zugeordnet werden konnten, aber extracerebelläre Zeichen aufwiesen (22 Patienten). Das mittlere Alter der Patienten betrug 51 ± 16 Jahre (Range 27 - 76), das Alter zu Erkrankungsbeginn 42 ± 17 Jahre (Range 18 - 68), die Erkrankungsdauer 9 ± 5 Jahre (Range 2 - 19).

IDCA-P mit Demenz

Dieser Gruppe konnten 6 Patienten zugeordnet werden. Das mittlere Alter der Patienten betrug 45 ± 10 Jahre (Range 34 - 58), das Alter zu Erkrankungsbeginn 38 ± 12 Jahre (Range 20 - 57), die Erkrankungsdauer 7 ± 5 Jahre (Range 1 - 12).

2.1.2.2.1 MSA-C

Die Diagnose einer MSA-C wurde nach folgenden Kriterien gestellt:

1. Progressive, anders nicht erklärbare Ataxie (Klockgether *et al*, 1990) mit Gangataxie plus mindestens einem der folgenden cerebellären Zeichen: Extremitätenataxie, Dysarthrie, anhaltender Blickrichtungsnystagmus.
2. Nachweis von Basalgangliensymptomen mit Bradykinesien plus einem oder mehreren der folgenden Symptome: Rigor, posturale Instabilität, Tremor.
3. Autonome Funktionsstörungen wie orthostatischer Blutdruckabfall (um 30 mm Hg systolisch u./o 15 mm Hg diastolisch) **u./o.** Harninkontinenz (bei Frauen) oder erektiler Dysfunktion (bei Männern).

Zu den Ausschlusskriterien vergleiche 1.1.2.

38 Patienten erfüllten die diagnostischen Kriterien einer MSA-C. Das mittlere Alter der Patienten betrug 63 ± 6 Jahre (Range 49 - 74), das Alter zu Erkrankungsbeginn 58 ± 7 Jahre (Range 41 - 71), die Erkrankungsdauer 5 ± 3 Jahre (Range 1 - 12).

2.1.2.3 Gluten-Ataxie

Die Diagnosekriterien der Gluten-Ataxie:

1. Progressive Ataxie.
2. Nachweis zirkulierender Antigliadin-Antikörper vom Typ IgA und/oder IgG.

14 Patienten ließen sich der Gruppe der Gluten-Ataxie zuordnen. Das mittlere Alter der Patienten betrug 56 ± 17 Jahre (Range 30 - 76), das Alter zu Erkrankungsbeginn 48 ± 19 Jahre (Range 18 - 68), die Erkrankungsdauer 8 ± 5 Jahre (Range 1 - 18).

2.2 Methodik

2.2.1 MRI Bildgebung

2.2.1.1 Experimenteller Aufbau: Probandenmessung

Alle MRI Messungen wurden mit einem 1.5 Tesla Kernspintomograph (Magnetom Vision, Siemens, Erlangen) und einer Standard-Kopfspule durchgeführt.

Patienten und Normalpersonen wurden zur Fixierung des Kopfes in einem speziellen Kissen gelagert und instruiert, die Augen während der Messung geschlossen zu halten.

2.2.1.2 MRI Sequenzen und Parameter

Das zur 3D-Studie angewandte Protokoll (Tabelle 1) bestand aus einer dreidimensionalen „fast low angle shot“ (FLASH) Sequenz in sagittaler Orientierung und einer zweidimensionalen „turbo spin echo“ (Turbo SE) Sequenz in axialer Schichtführung. Die FLASH Sequenz liefert isotrope Bilddaten, d.h. Bilder, deren Schichtdicke gleich der horizontalen und vertikalen Pixelgröße ist. Solche Daten eignen sich besonders für Hirnstamm- und Kleinhirnvolumetrie, da sie eine nahezu fehlerfreie multiphanare Rekonstruktion und damit eine Rekonstruktion verschiedener Schichtorientierungen erlauben. Die Turbo-SE-Sequenz produziert mit ihrem Protonendichte gewichteten Kontrast ähnliche Helligkeiten für Hirngewebe und Liquor. Sie erleichtert damit die Bestimmung des intrakraniellen Volumens. Sie wurde in einer Schichtdicke von 2 mm und mit einem Schichtzwischenraum von 2 mm aufgenommen. Die Zwischenräume wurden in einer zweiten Messung mit versetzter Schichtposition gefüllt. Die Messzeit pro Sequenz betrug 15 Minuten (FLASH) und 12 Minuten (Turbo SE); die Dauer des gesamten Protokolls lag bei etwa 45 Minuten.

Tabelle 1 : MRI Sequenzen und Parameter: TR: Repetitionszeit; TE: Echozeit; NEX: number of excitations; SL: Schichtdicke; gap: Schichtzwischenraum

Sequenz	Auf- nahme- verfahren	TR in ms	TE in ms	flipangle in grad	NEX	Auflösung in mm ²	SL in mm	gap in mm
FLASH	3D	15	5	30	1	0,9 x 0,9	0,9	–
Turbo SE	2D	5800	15/75/ 135	–	2	0,9 x 0,9	2,0	2,0

2.2.2 Volumetrische Auswertung

2.2.2.1 Soft- und Hardware

Für die Segmentierung und Volumetrie standen auf der Grundlage des medizinischen Bildverarbeitungssystems MedStation [Graphische Interaktive Systeme GRIS, Wilhelm Schickard Institut für Informatik der Universität Tübingen (Ehrlicke *et al*, 1995; Grunert *et al*, 1995)] entwickelte Algorithmen und Segmentierungsfunktionen zur Verfügung (Welte, 1994).

Alle Bilddaten wurden zum Zwecke der Nachverarbeitung von der MRI Konsole auf eine graphische Workstation (IRIS Indigo R4400, SGI Inc., Mountain View CA, USA) übertragen. Für die manuelle Vorsegmentierung wurde eine standardmäßige Computermaus verwendet. Die gemessenen Volumina wurden mit Hilfe des JMP Systems (SAS Institute Cary NC, USA) auf einem IBM-kompatiblen PC statistisch ausgewertet.

2.2.2.2 Definition der Strukturen und der Vorsegmentierung

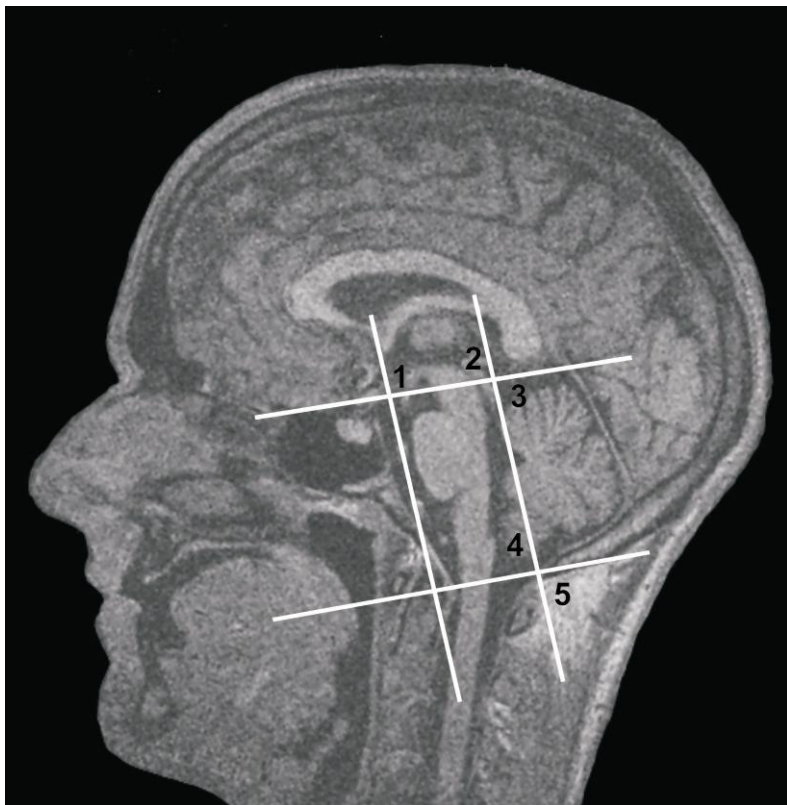
Vor der automatisierten (*region growing*) Segmentierung wurde auf allen Schnitten eine manuelle Vorsegmentierung durchgeführt, welche die zu volumetrierenden Hirnstammstrukturen begrenzte.

Um die Reliabilität und Reproduzierbarkeit des Verfahrens zu verbessern, richteten sich alle manuellen Interaktionen nach folgenden festen Protokollen.

2.2.2.2.1 Hirnstamm

Vier senkrecht auf der Sagittalebene stehende Ebenen wurden zur Begrenzung des Hirnstamms im Rahmen der manuellen Vorsegmentierung verwendet (Abbildung 2). Diese Ebenen wurden jeweils an anatomischen Landmarken ausgerichtet. Die Ebene, die den Hirnstamm nach oben hin abgrenzte, wurde so durch den Hirnstamm gelegt, dass die Corpora mamillaria nicht in die Berechnung des Hirnstammvolumens eingingen, und so die Commissura posterior kreuzte, dass die Epiphyse nicht von dieser Ebene geschnitten wurde. Die hintere senkrechte Ebene wurde durch die Commissura posterior und den Obex gelegt (CPO-Ebene) und parallel bis an den Hinterrand des Colliculus inferior nach hinten versetzt, so dass das gesamte Hirnstammgewebe mit in die Berechnung des Volumens einging, und diese im Liquorraum dorsal des Hirnstamms verlief. Die vordere senkrechte Ebene wurde nach ventral verschoben, bis sie den Hirnstamm im ventralen Liquorraum liegend begrenzte. Die Ebene welche den Hirnstamm nach distal abgrenzte, wurde durch das Foramen ovale gelegt. Die Landmarken waren bei allen untersuchten Personen leicht zu finden und klein genug, um eine Gerade reproduzierbar auf einem mittelsagittalen Schnitt zu definieren (Abbildung 2).

Abbildung 2: Landmarken, die die Geraden definieren, welche den Hirnstamm zur manuellen Vorsegmentierung begrenzen. 1 Corpus mamillare, 2 Commissura posterior, 3 Colliculus inferior, 4 Obex, 5 Foramen magnum



Die Grenze, welche die hintere senkrechte Ebene begrenzte, entsprach in etwa dem Hinterrand der *Pedunculi cerebellares*, die somit zum Hirnstammvolumen gezählt wurden.

Die so definierten Hirnstammgrenzen wurden auf jedem Schnitt visuell auf ihre Trennschärfe überprüft und zusätzlich, wie oben angeführt, manuell vorsegmentiert. Anschließend erfolgte die automatische Segmentierung mit Hilfe der region growing Technik.

2.2.2.2.2 Kleinhirn

Mit der Segmentierung des Hirnstamms war automatisch die ventrale Grenze des Kleinhirns definiert. Der Hirnstamm musste lediglich noch von den Ausgangsbildern subtrahiert werden. Durch die Subtraktion wurde die Helligkeit

aller Hirnstamm Voxel auf Null gesetzt. Der *region growing* Algorithmus stoppte bei der Segmentierung des Kleinhirns an diesem scharfen Helligkeitsgradienten.

Eine automatisierte Trennung von Okzipitallappen und Kleinhirn entlang des Tentoriums war in keinem der untersuchten Fälle möglich. Es musste auf die manuelle Segmentierung jedes einzelnen Schnittes zurückgegriffen werden (Abbildung 3). Nach Markierung aller kritischen Grenzen des Kleinhirns war die verfeinerte Segmentierung mit *region growing* möglich (Abbildung 3).

Abbildung 3: Manuelle vorsegmentiertes Kleinhirn mit subtrahiertem Hirnstammanteil und volumetriertes Kleinhirnvolumen. Zuvor ermittelte Anteile des Hirnstammvolumens gingen nicht in die Berechnung des Kleinhirns mit ein. Sie wurden vom manuell segmentierten Kleinhirnvolumen subtrahiert.



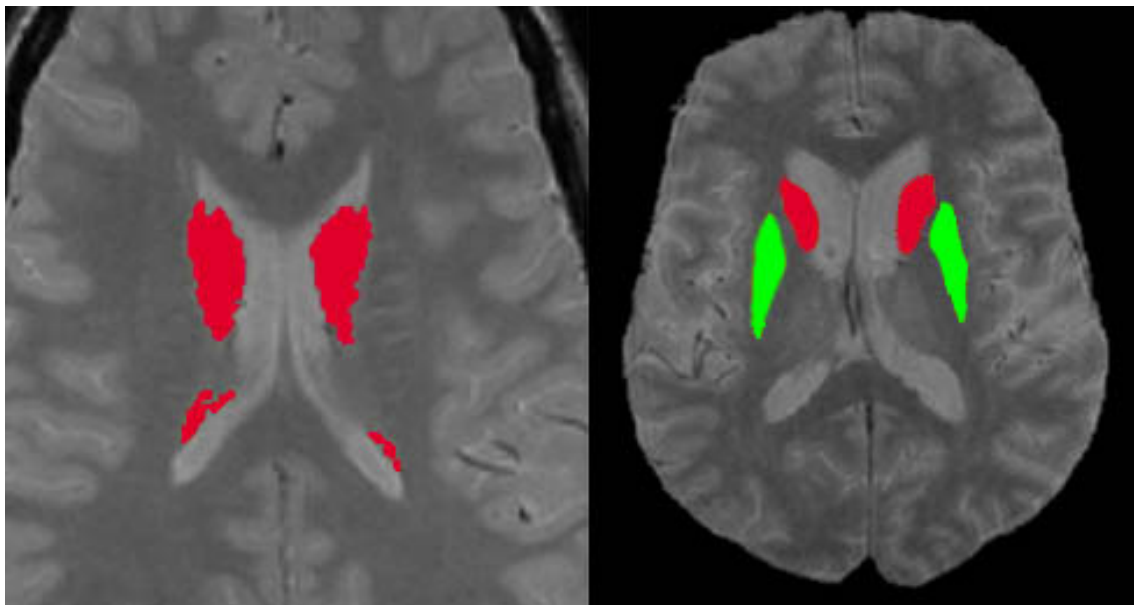
2.2.2.2.3 Basalganglien

Die Segmentierung der Basalganglien umfasste zwei Gebiete, das Caudatum und das Putamen.

Eine automatische Segmentierung der einzelnen Basalganglien war nicht möglich und es mussten alle Strukturen manuell vorsegmentiert werden. Anschließend war eine automatische Segmentierung mit dem *region growing*

Algorithmus durchführbar. Die Grenze des Caudatums wurde ventral und medial vom *Ventriculus lateralis*, dorsal und lateral von der *Capsula interna* gebildet. Für die Segmentierung des Putamens wurde die mediale Grenze durch den *Globus pallidus* und die *Capsula interna*, die laterale Grenze durch die *Capsula externa* definiert (Abbildung 4).

Abbildung 4: Segmentiertes Volumen für das Caudatum (rot) und das Putamen (grün) in verschiedenen Ebenen des Gehirns.



Zur Segmentierung der Basalganglien fand ein multispektrales Verfahren Anwendung, das zwei Kontraste verwendete und mit den Turbo SE Sequenzen arbeitete. Dabei wurden von einer bestimmten Struktur Bilder mit unterschiedlichen Kontrastverhältnissen aufgenommen und diese verschiedenen Datensätze synchron betrachtet und ausgewertet (Multispektralanalyse). Dies steht im Gegensatz zu dem unispektralen Verfahren der FLASH Sequenzen. Auf diese Weise konnte außerdem der Nachteil von größeren Schichtdicken (2 mm) gegenüber FLASH Sequenzen (0,9 mm) ausgeglichen werden (Welte, 1994).

2.2.2.2.4 Totales Intrakranielles Volumen (TICV)

Das intrakranielle Volumen umfasste Hirngewebe und Liquor. Die automatische Segmentierung der Region gegen das Fettgewebe des Schädelknochens war abhängig von der Dicke der *Tabula interna*. Da diese im Vergleich zum Hirngewebe nur eine sehr niedrige Intensität aufwies, war die automatische Segmentierung nicht möglich. Die Grenze musste, ähnlich der Grenze zum periorbitalen Fett, Sinus cavernosus, und zur retropharyngealen Muskulatur, von Hand nachgezeichnet werden. Die Hypophyse wurde dem intrakraniellen Volumen zugerechnet. Die kaudale Begrenzung des TICV wurde durch die Schicht unmittelbar unterhalb der Tonsilla cerebelli bestimmt.

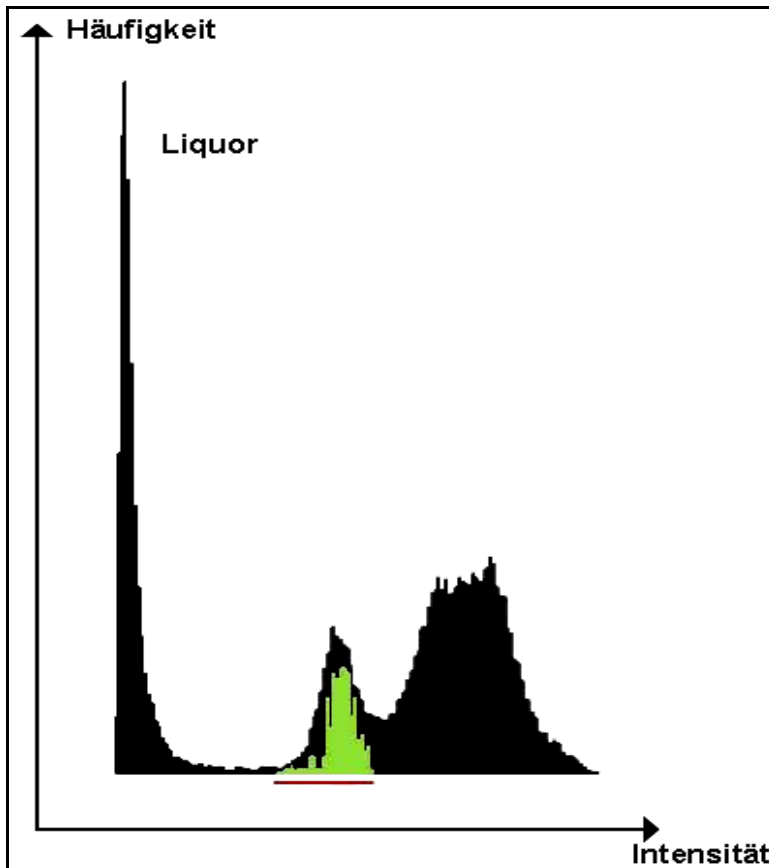
2.2.2.3 Segmentierung

Nach Definition der manuell festgelegten Grenzen einer Struktur konnte eine genaue und automatisierte Segmentierung mit Hilfe eines in 3 Dimensionen arbeitenden *region growing* Algorithmus durchgeführt werden. Dieser Algorithmus sucht nach lokalen Intensitätsunterschieden im Datensatz. Dazu musste zuerst das Intensitätsspektrum der zu volumetrierenden Struktur definiert werden. Ausgehend von einem Startpunkt untersucht der Algorithmus alle 14 Nachbarpunkte im Raum. Lag die Helligkeit eines Punktes im definierten Helligkeitsbereich, wurde er als zur Struktur gehörig, andernfalls zur Umgebung gezählt.

Durch das manuelle Markieren des Intensitätsbereichs innerhalb der im Datensatz vorkommenden Intensitätswerte (roter Balken), wurde das Intensitätsspektrum (grün markierte Intensitätswerte), welches in die Berechnung des Volumens eingehen sollte, festgelegt (Abbildung 5).

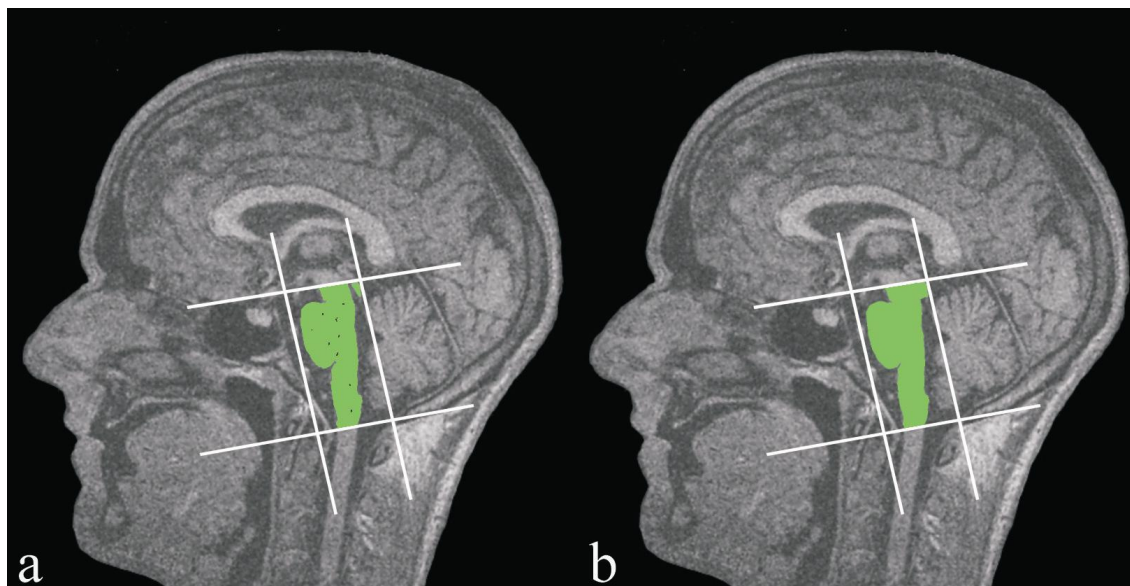
Eine eindeutige Bestimmung des Spektrums war nicht möglich, da die abgebildete Struktur eine Randunschärfe besitzt (siehe Partialvolumeneffekt 2.2.2.5).

Abbildung 5: In dieser Abbildung ist der zu volumetrierende Voxelbereich (grün) und die restlichen Voxel (schwarz) berechnet aus einem FLASH Datensatz zu sehen. Der zu volumetrierende Intensitätsbereich wird für die region growing Segmentierung markiert (roter Balken).



Nach der Segmentierung musste das Ergebnis für einzelne Pixel korrigiert werden, deren Helligkeit außerhalb des definierten Helligkeitsbereichs lag (Ausreißer), aber dennoch zur Struktur gehörten (Löcher im segmentierten Volumen). Deshalb wurden in einem zweiten Schritt einzelne zunächst ausgeschlossene Voxel, die vollständig von segmentierten Voxeln umgeben waren, in das Volumen einbezogen (Abbildung 6).

Abbildung 6: (a) Hier wird das Ergebnis einer Segmentierung vor der Rauschkorrektur dargestellt. In diesem Korrekturschritt werden einzelne Voxel, die von segmentierten Voxeln umgeben sind, in das Volumen einbezogen. Bild (b) zeigt hierbei das Resultat.



Die segmentierten Volumina wurden zuletzt auf ihre Plausibilität geprüft und gegebenenfalls korrigiert.

2.2.2.4 Berechnung des Volumens

Nachdem die Struktur segmentiert war, konnte aus der Anzahl der Voxel und der Voxelgröße (Auflösung der MRI Sequenz) das resultierende Volumen berechnet werden (unkorrigiertes Volumen). Folgende Formel verdeutlicht diesen Schritt:

$$V_{\text{Voxel;unkorrigiert}} = (x_{\text{res}} \cdot y_{\text{res}} \cdot d) \quad (1)$$

$$V_{\text{Struktur;unkorrigiert}} = n \cdot V_{\text{Voxel;unkorrigiert}} \quad (2)$$

- n** : Anzahl der segmentierten Voxel;
- x_{res}, y_{res}** : Auflösung in x, y Richtung;
- d** : Schichtdicke

2.2.2.5 Partialvolumenkorrektur

In einem zweiten Schritt wurde der Partialvolumeneffekt an den Grenzen der Struktur korrigiert. Alle Voxel, die möglicherweise vom Partialvolumeneffekt betroffen sind, befinden sich in einer zwei Voxel breiten Schale um das segmentierte Volumen. Um das partialvolumenkorrigierte Volumen des einzelnen Voxels zu erhalten, wurde sein Kontrast (Helligkeitsdifferenz zur Umgebung) mit dem Kontrast der Struktur und dem unkorrigierten Voxelvolumen in Dreisatz gesetzt. Folgende Formel beschreibt diesen Zusammenhang:

$$V_{Voxel;korrigiert} = \frac{(I_{Voxel} - I_{Umgebung})}{(I_{Struktur} - I_{Umgebung})} \cdot V_{Voxel;unkorrigiert} \quad (3)$$

Das korrigierte Strukturvolumen ergab sich aus:

$$V_{Struktur;korrigiert} = (V_{Struktur;unkorrigiert} - n_{innereSchale} \cdot V_{Voxel;unkorrigiert}) + \sum_{i=1}^{n_{innereSchale}} V_{innereVoxel;korrigiert;i} + \sum_{i=1}^{n_{äußereSchale}} V_{äußereVoxel;korrigiert;i} \quad (4)$$

Die wahren Intensitäten von Struktur ($I_{Struktur}$) und Umgebung ($I_{Umgebung}$) wurden in einer Entfernung von 3 mm auf der Senkrechten zur Oberfläche der Struktur für jede Position ausgelesen. Das partialvolumenkorrigierte Volumen entsprach demnach einem Bruchteil des gesamten Voxelvolumens, entsprechend der Relation der Voxelintensität zur wahren Intensität der Struktur. Da die innere Schicht der Schale den Randvoxeln der Struktur, die voll zum unkorrigierten Volumen gezählt wurden, und ihre äußere Schicht den strukturnahen

Umgebungsvoxeln entsprach, die in das unkorrigierte Ergebnis nicht eingingen, konnte das partialvolumenkorrigierte Ergebnis kleiner oder größer sein als das Rohvolumen: Im ersten Fall waren die inneren Voxel partialvolumenbehaftet, im zweiten Fall die äußeren (vgl. Formel (4)).

2.3 Statistische Analyse

Die computergestützte statistische Auswertung erfolgte mittels des Computerprogramms JMP (SAS Institute, Cary, NY, USA) auf einem IBM-kompatiblen PC.

Volumetrische Analyse. Um interindividuelle Unterschiede in der Kopfgröße auszugleichen und eine Vergleichbarkeit der volumetrischen Daten zu erzielen, wurden die MRI-Rohdaten (in mm^3) auf das intrakranielle Volumen (in mm^3) normiert. Die ermittelten dimensionslosen Quotienten aus den Volumina für Hirnstamm, Kleinhirn, Basalganglien und dem Volumen des TICV wurden für die weiteren Analysen herangezogen. Die Streuung der Volumina zwischen den Gruppen wurde mittels einer *Varianzanalyse (ANOVA)* verglichen, die eine Untersuchung globaler Gruppenunterschiede erlaubt. Voraussetzung für die Varianzanalyse ist neben einer Normalverteilung der zu untersuchenden Zahlenwerte eine ähnliche Varianz der Werte in den einzelnen Stichproben. Die post-hoc-Analyse erfolgte mittels eines *Tukey-Testes*. Das Signifikanzniveau wurde bei $p < 0,05$ gesetzt. Die Daten wurden als Mittelwerte mit Standardabweichung und Streubreite angegeben. Die Normalwerte für die untersuchten Volumina wurden definiert als der Mittelwert gesunder altersgemachter Kontrollpersonen minus drei Standardabweichungen.

Um die Güte der MRI basierten Diagnose zu ermitteln, wurde eine nominale logistische Regression durchgeführt. Der Logarithmus der Odd's Wahrscheinlichkeit für eine bestimmte Diagnose wurde mittels einer linearen Funktion der normierten MRI-Daten beschrieben. Dieses Verfahren gilt in der Literatur als mindestens genauso effizient wie eine Diskriminanzanalyse, um eine bestimmte Diagnose vorherzusagen. Als ein Maß für die Übereinstimmung zwischen der Diagnose und der wahrscheinlichsten Diagnose, die sich

aufgrund der MRI-Daten ergab, wurde die *Kappa-Statistik* eingesetzt. Kappa gibt das Ausmaß einer Übereinstimmung auf einer Skala zwischen -1 bis +1 an. Der dimensionslose *Pearson'sche Korrelationskoeffizient*, der ein Maß für eine lineare Abhängigkeit zwischen zwei Datensätzen darstellt und in dem Wertebereich $(-1) - r - (+1)$ liegt, wurde zur Berechnung der Korrelationen zwischen den Volumenwerten und den Variablen „Alter“, „Erkrankungsalter“ und „Erkrankungsdauer“ herangezogen.

3 Ergebnisse

3.1 Epidemiologie

Bei den in Tabelle 2 aufgeführten Untersuchungsgrößen „Alter der Patienten“, „Alter zu Erkrankungsbeginn“ und „Erkrankungsdauer“ lassen sich signifikante Gruppenunterschiede feststellen.

Tabelle 2: Anzahl der Patienten, Alter der Patienten in Jahren zum Untersuchungszeitpunkt, Alter zu Erkrankungsbeginn in Jahren, Erkrankungsdauer in Jahren. * $p < 0,05$ vs. MSA-C.

Gruppen	Anzahl der Patienten	Alter der Patienten	Alter zu Erkrankungsbeginn	Erkrankungsdauer
Kontrollen	20	54 ± 10	-	-
IDCA-C	4	54 ± 9	42 ± 12	13 ± 9*
IDCA-P mit Demenz	6	45 ± 10*	38 ± 12*	7 ± 5
IDCA-P ohne Demenz	22	51 ± 16*	42 ± 17*	9 ± 5*
MSA-C	38	63 ± 6	58 ± 7	5 ± 3
Gluten-Ataxie	14	56 ± 17	48 ± 19	8 ± 5*

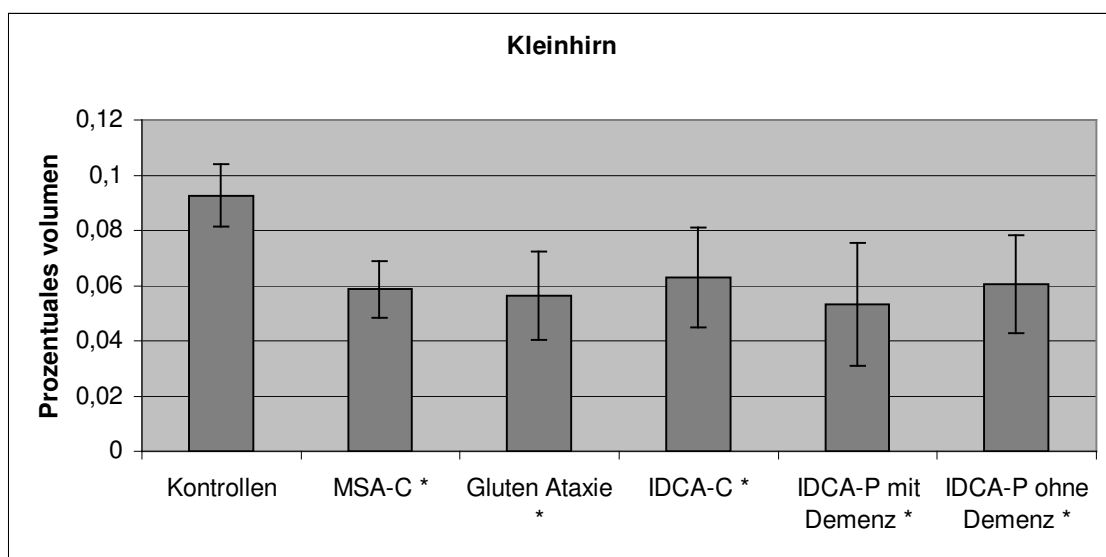
Es können die MSA-C von IDCA-P Patienten mit und ohne Demenz anhand des signifikant höheren Erkrankungsalters (ANOVA: $F(4, 79) = 7,3659$); Tukey Test $p < 0,0001$), wie auch anhand des höheren Alters zum Untersuchungszeitpunkt ($F(5, 98) = 4,6622$; $p = 0,0007$) von einander abgegrenzt werden. Beim Vergleich der Gruppen hinsichtlich der Krankheitsdauer zeigt die MSA-C die kürzeste Krankheitsdauer ($F(4, 79) = 4,8551$; $p = 0,0015$).

3.2 Vergleich der Volumina

Kleinhirn

Bei der Auswertung der Differenzierung der Patientengruppen durch das Kleinhirnvolumen ergaben sich signifikante Gruppenunterschiede ($F(5, 98) = 19,1315$, $p < 0,0001$). Im Post-hoc Test unterschied sich die Kontrollgruppe von allen Patientengruppen signifikant (Abbildung 7). Eine Unterscheidung der einzelnen Patientengruppen untereinander war nicht möglich.

Abbildung 7: Mittleres cerebelläres Volumen im Gruppenvergleich, als prozentuales Volumen (%) des TICV angegeben. * $p < 0,05$ vs. Kontrollen.

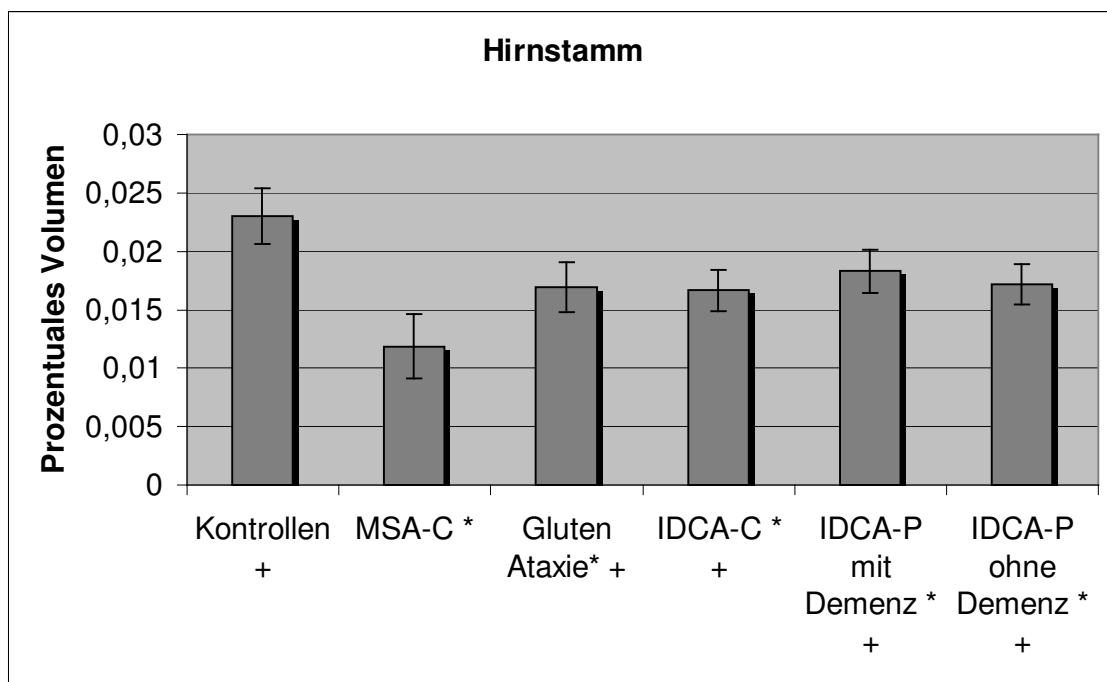


Hirnstamm

Die MSA-C ließ sich anhand der stärksten Hirnstammatrophy aller Gruppen signifikant von allen anderen Patientengruppen unterscheiden (Tukey Test: $p < 0,05$).

Weiter ließen sich die Kontrollen sicher von allen Patientengruppen anhand des Hirnstammvolumens differenzieren ($F(5, 98) = 61,1907$, $p < 0,0001$) (Abbildung 8).

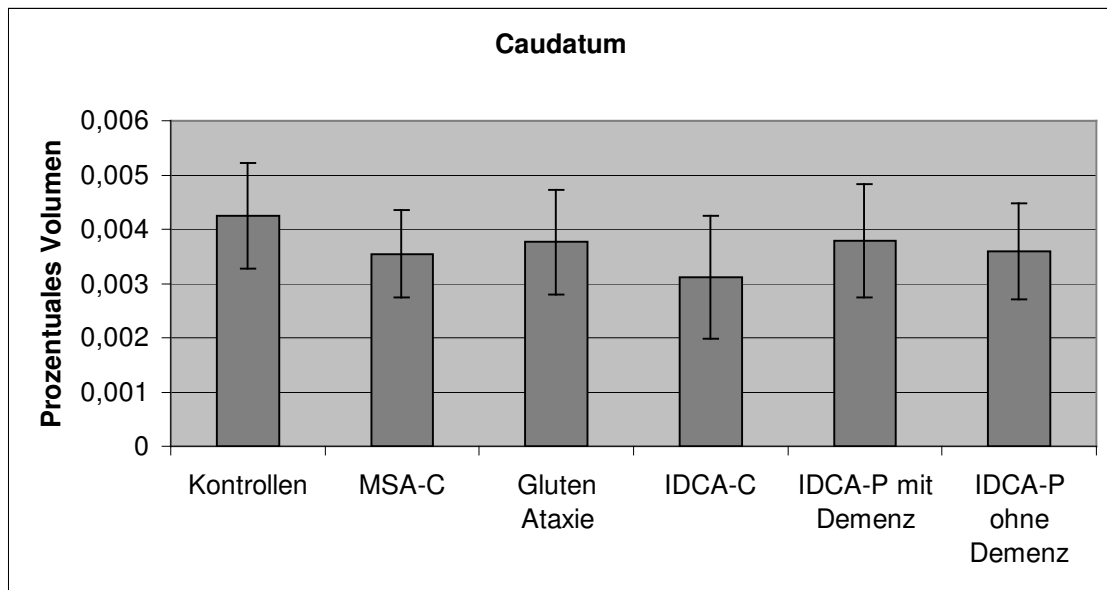
Abbildung 8: Mittleres Hirnstammvolumen im Gruppenvergleich, als prozentuales Volumen (%) des TICV angegeben. * $p < 0,05$ vs. Kontrollen, + $p < 0,05$ vs. MSA-C.



Caudatum

Bei der Auswertung der Caudatumvolumina ließ sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen feststellen ($F(5, 98) = 2,1321$, $p = 0,0679$) (Abbildung 9).

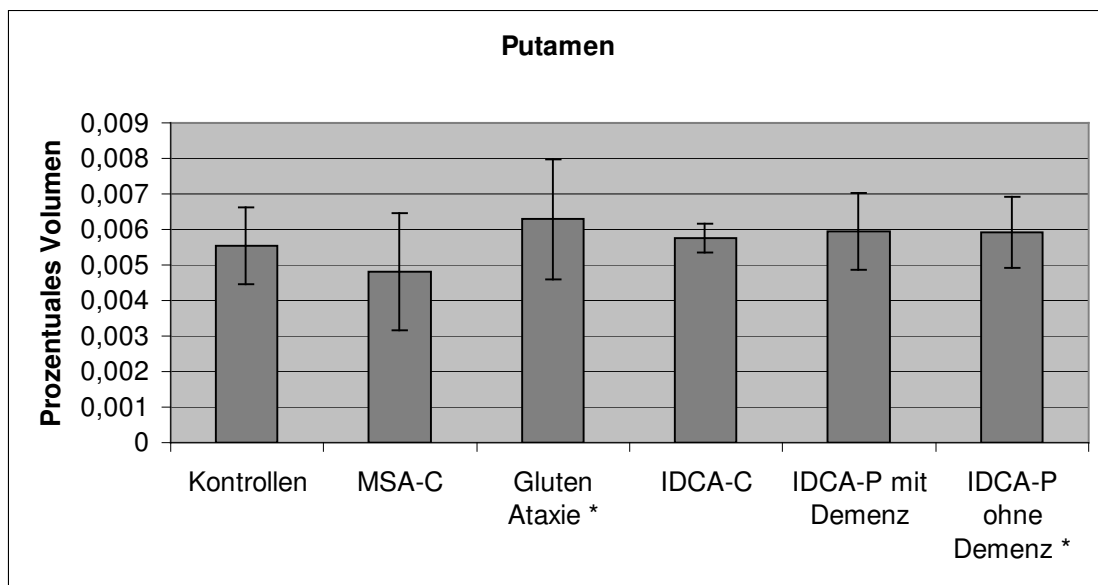
Abbildung 9: Mittleres Caudatumvolumen im Gruppenvergleich, als prozentuales Volumen (%) des TICV angegeben.



Putamen

Der Vergleich der Mittelwerte der Putamenvolumina ergab die stärkste Atrophie bei der MSA-C. Interessanterweise hatten Patienten mit die Gluten-Ataxie und IDCA-P ohne Demenz höhere Volumenwerte als gesunde Kontrollpersonen. So erreichte die Volumenminderung bei MSA-C nur für den Vergleich mit diesen beiden Gruppen das Signifikanzniveau (ANOVA: $F(5, 98) = 3,3613$, $p = 0,0076$) (Abbildung 10).

Abbildung 10: Mittleres Putamenvolumen im Gruppenvergleich als prozentuales Volumen (%) des TICV angegeben. * $p < 0,05$ vs. MSA-C.



3.3 Korrelationen

Da sich in der Multivarianzanalyse die Parameter Gruppenzugehörigkeit, Alter, Erkrankungsbeginn und Erkrankungsdauer signifikant beeinflussten, wurde die jeweiligen Korrelationen für jede Gruppe getrennt ermittelt (Tabelle 3).

Alter zum Untersuchungszeitpunkt und Volumina

Bei Untersuchung des Kleinhirnvolumens in Abhängigkeit von dem Alter zum Untersuchungszeitpunkt war festzustellen, dass das cerebelläre Volumen bei den Kontrollen invers mit dem Alter korreliert war. Dies fand sich aber nicht für die Patientengruppen.

In der Gruppe der IDCA-C ergab sich beim Vergleich des Hirnstammvolumens mit dem Alter zum Untersuchungszeitpunkt ein signifikant positiver Zusammenhang.

Das Hirnstammvolumen war mit dem Alter zum Untersuchungszeitpunkt in der Gruppe der IDCA-P mit Demenz negativ korreliert, d.h. je älter die Patienten, umso kleiner der Hirnstamm.

Das Volumen des Putamens zeigte eine negative Korrelation mit dem Alter zum Untersuchungszeitpunkt für die Gruppen Gluten-Ataxie und IDCA-P ohne Demenz (Tabelle 3). Man kann bei diesen Patientengruppen also von einer Volumenreduktion des Putamens mit zunehmendem Alter ausgehen.

Tabelle 3: Korrelationsuntersuchungen der Patientengruppen
 (* = Pearson'scher Korrelationskoeffizient, J. = in Jahren).

Kontrollen	Volumina des Kleinhirns	Hirnstamm- Volumina	Volumina des Nucleus Caudatus	Volumina des Putamens
Alter [J.]*	r = - 0,53 p = 0,0171	r = - 0,05 p = 0,8203	r = - 0,29 p = 0,2093	r = - 0,37 p = 0,1085
IDCA-C				
Alter [J.]*	r = 0,60 p = 0,3966	r = 0,97 p = 0,0328	r = - 0,22 p = 0,7832	r = - 0,89 p = 0,1144
Alter zu Erkrankungs- beginn [J.]*	r = 0,99 p = 0,0146	r = 0,76 p = 0,2411	r = - 0,78 p = 0,2209	r = - 0,82 p = 0,1775
Erkrankungs- dauer [J.]*	r = - 0,71 p = 0,2877	r = - 0,07 p = 0,9291	r = - 0,81 p = 0,1894	r = 0,23 p = 0,7685
IDCA-P mit Demenz				
Alter [J.]*	r = - 0,46 p = 0,3569	r = - 0,83 p = 0,0429	r = - 0,56 p = 0,2481	r = - 0,52 p = 0,2870
Alter zu Erkrankungs- beginn [J.]*	r = - 0,14 p = 0,7946	r = - 0,80 p = 0,0576	r = - 0,32 p = 0,5374	r = - 0,17 p = 0,7415
Erkrankungs- dauer [J.]*	r = - 0,55 p = 0,2561	r = 0,258 p = 0,6359	r = - 0,33 p = 0,5254	r = - 0,59 p = 0,2223

IDCA-P ohne Demenz	Volumina des Kleinhirns	Hirnstamm-Volumina	Volumina des Nucleus Caudatus	Volumina des Putamens
Alter [J.]*	r = 0,40 p = 0,0657	r = - 0,02 p = 0,9403	r = - 0,27 p = 0,2342	r = - 0,59 p = 0,0042
Alter zu Erkrankungsbeginn [J.]*	r = 0,37 p = 0,0882	r = - 0,12 p = 0,5825	r = - 0,31 p = 0,1552	r = - 0,54 p = 0,0091
Erkrankungsdauer [J.]*	r = 0,03 p = 0,9066	r = 0,38 p = 0,0795	r = 0,22 p = 0,3253	r = - 0,05 p = 0,8308
MSA-C				
Alter [J.]*	r = - 0,01 p = 0,9644	r = 0,01 p = 0,9635	r = - 0,09 p = 0,5863	r = - 0,07 p = 0,6892
Alter zu Erkrankungsbeginn [J.]*	r = 0,18 p = 0,2892	r = 0,15 p = 0,3623	r = 0,05 p = 0,7484	r = 0,04 p = 0,7952
Erkrankungsdauer [J.]*	r = - 0,46 p = 0,0036	r = - 0,36 p = 0,0253	r = - 0,36 p = 0,0285	r = - 0,27 p = 0,0991
Gluten-Ataxie				
Alter [J.]*	r = - 0,11 p = 0,7052	r = - 0,39 p = 0,1690	r = - 0,32 p = 0,2675	r = - 0,60 p = 0,0226
Alter zu Erkrankungsbeginn [J.]*	r = 0,23 p = 0,4380	r = - 0,36 p = 0,2048	r = - 0,24 p = 0,4117	r = - 0,48 p = 0,0834
Erkrankungsdauer [J.]*	r = - 0,42 p = 0,1320	r = 0,02 p = 0,9552	r = - 0,18 p = 0,5377	r = - 0,25 p = 0,3930

Krankheitsdauer und Volumina

Bei der statistischen Untersuchung der Hirnstammvolumina und der Krankheitsdauer ließ sich eine schwache inverse Korrelation für die MSA-C ermitteln, d.h. das Volumen des Hirnstamms wird mit zunehmender Krankheitsdauer kleiner. Ebenso ließ sich für die Volumina des Cerebellums und des Caudatums eine inverse Korrelation mit der Krankheitsdauer der MSA-C Patienten ermitteln (Tabelle 3).

Erkrankungsalter und Volumina

Beim Vergleich der beiden Variablen „Kleinhirnvolumen“ und „Erkrankungsalter“ ergab sich eine signifikante positive Korrelation für die Gruppe der IDCA-C. Dies spiegelt den benignen Verlauf dieser Erkrankung wieder, denn bei spätem Beginn der Erkrankung scheint das Volumen des Kleinhirns weniger Substanz zu verlieren.

Beim Vergleich des Putamenvolumens mit dem Alter zu Erkrankungsbeginn zeigte sich eine signifikante inverse Korrelation bei Patienten mit IDCA-P ohne Demenz (Tabelle 3). Folglich scheinen Patienten mit Erkrankungsbeginn in höherem Alter stärkere Putamenatrophien aufzuweisen als Patienten mit einem Beginn in jüngerem Alter.

3.4 Absolutwerte

Die Normalwerte für die untersuchten Hirnstamm-, Kleinhirn- Caudatum- und Putamenvolumina waren definiert als der Mittelwert minus drei Standardabweichungen gesunder Kontrollpersonen.

Tabelle 4 verdeutlicht die einzelnen Pathologien der verschiedenen Krankheiten. 92% der MSA-C Patienten und 50% der IDCA-C Patienten hatten zu niedrige Hirnstammvolumina. Eine cerebelläre Atrophie fand sich bei IDCA-P mit Demenz, aber auch bei MSA-C und Gluten-Ataxie.

Tabelle 4: Morphologie in den Patientengruppen (Untere Normgrenze: Mittelwert minus 3 Standardabweichungen gesunder Kontrollpersonen). Individualanalyse der Volumetriedaten: Absolutwerte; gerundete Prozentangaben in Klammern angegeben. Ns = Nicht signifikant.

Atrophie Diagnose	Cerebellum	Hirnstamm	Putamen	Ncl. Caudatus
MSA-C	18 [47]	35 [92]	2 [5]	-
Gluten-Ataxie	6 [43]	4 [29]	-	-
IDCA-C	1 [25]	2 [50]	-	-
IDCA-P mit Demenz	5 [83]	1 [17]	-	-
IDCA-P ohne Demenz	8 [36]	6 [27]	-	1 [5]
χ^2-Test	Ns	p < 0,0001	Ns	Ns

In unseren Untersuchungen war eine alleinige Hirnstammatrophie bei einem Patienten mit IDCA-C und einem Patienten mit IDCA-P ohne Demenz, bei 17 MSA-C Patienten (45%) und bei 2 Gluten-Ataxie Patienten (14%) zu beobachten.

Eine alleinige cerebelläre Atrophie war bei 4 Gluten-Ataxie Patienten (29%), 4 IDCA-P mit Demenz (67%) und 3 IDCA-P ohne Demenz (14%) Patienten nachzuweisen. Bei diesen Patienten lag morphologisch also eine CCA vor.

Eine Kombination aus cerebellärer und Hirnstammatrophie (= OPCA) war bei einem Patienten mit IDCA-C, einem Patienten mit IDCA-P mit Demenz, 5 Patienten mit IDCA-P ohne Demenz (23%), 18 MSA-C (47%), und 2 Gluten-Ataxie Patienten (14%) zu beobachten.

3.5 Vorhersage der MRI-Diagnose

Die MRI-Parameter Cerebellum-, Hirnstamm-, Caudatum- und Putamenvolumina flossen zusammen mit der klinischen Diagnose der einzelnen Probanden in ein mathematisches Modell ein. Anhand dieser MRI-Parameter wurde durch eine nominale logistische Regression die Wahrscheinlichkeit für die Zugehörigkeit zu einer der Probandengruppen berechnet. Dieses mathematische Modell erlaubt also individuelle Daten von Probanden in das Modell einfließen zu lassen und anhand dieser Werte einer der fünf Probandengruppe zuzuordnen. Durch den Vergleich der klinischen Diagnose und der auf diese Weise mathematisch ermittelten Diagnose konnte die Qualität der Vorhersage anhand der MRI-Parameter untersucht werden.

In dem Modell fand der Parameter „Alter“ keine Berücksichtigung, da vorangehende Berechnungen gezeigt hatten, dass hierdurch keine Verbesserung der Trennschärfe erzielt werden konnte.

Die klinische Diagnose, die zur Einteilung in die Patientengruppen geführt hatte stimmte bei 100% der Kontrollen, 92% der MSA-C Patienten und 82% der IDCA-P Patienten ohne Demenz mit der aufgrund der MRI-Volumetrie vorhergesagten Diagnosen überein.

Die verhältnismäßig kleinen Gruppengrößen und nicht eindeutig zuordenbare Atrophiemuster erschwerten die Vorhersage in den Gruppen der Gluten-Ataxie, der IDCA-C und IDCA-P mit Demenz. Insgesamt erreichte die Vorhersage einen Kappa-Koeffizienten von 0,65 ($p < 0,0005$, Standardfehler 0,05) (vgl. 2.3) (Tabelle 5).

Tabelle 5: Vergleich der wahrscheinlichsten MRI-Diagnose mit der klinischen Diagnose. (Absolutwerte, prozentuale Angaben in Klammern, korrekt vorhergesagte Diagnosen sind fett gedruckt).

Klinische Diagnose	Kontrollen	IDCA-C	IDCA-P mit Demenz	IDCA-P ohne Demenz	MSA-C	Gluten-Ataxie
MRI-Diagnose						
Kontrollen	20 [100]	-	1 [17]	-	-	1 [7]
IDCA-C	-	1 [25]	-	-	-	-
IDCA-P mit Demenz	-	-	1 [17]	1 [5]	-	-
IDCA-P ohne Demenz	-	3 [75]	4 [67]	18 [82]	2 [5]	9 [64]
MSA-C	-	-	-	1 [5]	35 [92]	2 [14]
Gluten-Ataxie	-	-	-	2 [9]	1 [3]	2 [14]
Total	20 [100]	4 [100]	6 [100]	22 [100]	38 [100]	14 [100]

4 Diskussion

Diese Arbeit untersuchte Patienten mit verschiedenen Formen sporadischer Ataxien an Hand der MRI-gestützten Volumetrie. Ziel der Untersuchung war es, spezifische MRI-Befunde bestimmten klinischen Subgruppen zuzuordnen.

Folgende Gruppen wurden anhand klinischer und laborchemischer Kriterien unterschieden: Multisystematrophie (MSA-C), IDCA-P ohne Demenz, IDCA-P mit Demenz, IDCA-C, Gluten-Ataxie und untereinander, sowie mit einer Kontrollgruppe verglichen.

Im Gruppenvergleich unterschieden sich MSA-C Patienten hinsichtlich des Alters, dem Erkrankungsbeginn, sowie der Erkrankungsdauer von Patienten mit IDCA-C und IDCA-P ohne Demenz.

Die volumetrische Analyse zeigte, dass in allen Gruppen eine cerebelläre Atrophie im Vergleich zu altersgematchten gesunden Probanden vorlag. Zusätzlich fand sich bei MSA-C eine signifikante Verschmächtigung des Hirnstammes. Ein mit einer kortikalen cerebellären Atrophie vereinbares Degenerationsmuster zeigten 14% der IDCA-P ohne Demenz und 29% der Gluten-Ataxie Patienten. Eine isolierte Hinstammatrophy lag bei 45% der MSA-C, aber nur bei einem IDCA-P Patienten ohne Demenz vor. Die Kombination aus beiden Atrophiemustern, also eine OPCA, konnte bei 47% der MSA-C Patienten und 23% der IDCA-P Patienten ohne Demenz nachgewiesen werden.

Die ermittelten MRI-volumetrischen Daten dienen dazu, ein mathematisches Modell zur Vorhersage der klinischen Diagnose zu erstellen. Tatsächlich stimmte die auf der MRI-Volumetrie basierende Diagnose in 92% der MSA-C und 82% der IDCA-P Patienten ohne Demenz mit der klinischen Diagnose überein. Insgesamt lag die Güte der Vorhersage bei 0,65 (Kappa Koeffizient) ($p < 0,0001$ Standardfehler 0,05).

Für MSA-C und IDCA-P ist der neuropathologische Beweis der Eigenständigkeit dieser beiden Krankheitsbilder bisher nicht erbracht. Die Diagnose einer MSA-C ist zwar an den neuropathologischen Nachweis von GCIs in verschiedenen Hirnanteilen gebunden (vgl. 1.1.2 MSA), da diese

jedoch auch bei anderen Erkrankungen vorkommen können [spinocerebellärer Ataxie Typ 1 (SCA1), frontotemporaler Demenz (FTD), progressiver supranukleärer Blickparese (PSP) kortikobasaler Degeneration (CBD)], ist deren Verteilung im ZNS entscheidend für die Diagnose (Daniel *et al*, 1995; Gilman & Quinn, 1996; Sima *et al*, 1996). Die definitive Diagnose „MSA“ muss daher unbedingt auch klinische und molekulargenetische Aspekte berücksichtigen.

Die von uns erhobenen Daten für MSA-C Patienten bestätigen indirekt die Ergebnisse von Gilman (Gilman *et al*, 2000), welcher fand, dass nach 10 Jahren Krankheitsdauer ca. 36% der Patienten einer IDCA-P in eine MSA-C übergegangen sind, dass Patienten mit einem frühen Beginn (≤ 51 . Lebensjahr) einer IDCA-P wesentlich seltener in eine MSA-C übergehen als Patienten mit einem späten Beginn (> 51 . Lebensjahr) der Erkrankung (Gilman *et al*, 2000) und dass bei einer kurzen Dauer (< 4.5 Jahre) von Beginn der ersten cerebellären Symptome bis zum Erscheinen des Patienten in einer Spezialklinik für ataktische Bewegungsstörungen eine größere Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer MSA-C besteht (Gilman *et al*, 2000). Gleiches gilt für ein höheres Alter bei der ersten Vorstellung in einer neurologischen Klinik. Ein schneller Krankheitsverlauf deutet ebenfalls auf einen Übergang einer IDCA-P in eine MSA-C hin.

Untersuchungen zur Differenzierung der MSA-C von anderen idiopathischen Ataxien, wie das in der Literatur häufig zitierte Sphinkter EMG, sind in ihrer Validität nicht durch klinische Studien bestätigt (Eardley *et al*, 1989; Palace *et al*, 1997). Die Durchführung ist für Patienten und Untersucher so belastend, dass sie keinen Einzug in die klinische Routine gehalten hat. Auch anhand somatosensibel evozierter Potentiale kann keine Unterscheidung vorgenommen werden, da diese bei allen sporadischen Ataxien pathologisch verändert sind (Abele *et al*, 2000). In SPECT- und PET-Studien konnte die Diagnose MSA-C durch eine verminderte Dichte striataler D2-Rezeptoren zwar häufig gestellt werden, diese Untersuchungen erfordern aber einen großen technischen Aufwand, und sind nicht mit einer zufrieden stellenden Sensitivität belegt (Schulz *et al*, 1994). Pontine kreuzförmige Signalhyperintensitäten auf

MRI-Bildern („cross sign“), als „charakteristisch“ bei MSA Patienten beschrieben, stellen kein pathognomonisches Diagnosekriterium für MSA dar, und sind zur Diagnosestellung nicht ausreichend (Bürk *et al*, 2001b), da sie auch bei hereditären Ataxien nachweisbar sind.

Bezüglich des Entstehungsmechanismus bei Gluten-Ataxie herrscht in der Literatur Uneinigkeit (vgl. 1.1.3) und deren Existenz wurde nach Entdeckung von Antigliadin-Antikörpern bei 5% Blutspendern und eines gemeinsamen Auftretens von hereditären Ataxien und zirkulierenden Antigliadin-Antikörpern in Frage gestellt (Bürk *et al*, 2001a). Eine von Hardjivassiliou berichtete Kleinhirnatrophie konnte von uns nicht nachgewiesen werden (Hadjivassiliou *et al*, 1996).

Die in dieser Arbeit erhobenen Daten legen den Schluss nahe, dass es sich bei MSA-C und IDCA-P ohne Demenz um zwei unterschiedliche neurodegenerative Erkrankungen handelt, welche zu bestimmten Zeitpunkten ein sehr ähnliches klinisches Krankheitsbild präsentieren, im weiteren Verlauf jedoch unterschiedliche klinische Verläufe nehmen. Sie unterstreichen weiter die Zuverlässigkeit der hier angewandten 3D-Volumetrie und die zuverlässige Unterscheidung von IDCA-P ohne Demenz und MSA-C *in vivo*. Patienten mit IDCA-C, IDCA-P mit und ohne Demenz und Gluten-Ataxie konnten im Gegensatz dazu jedoch nicht eindeutig von einander unterschieden werden. Die kleinen Gruppengrößen der IDCA-C und der IDCA-P mit Demenz machten hierbei eine zuverlässige Interpretation ihrer Befunde schwierig.

Leider fehlt in fast allen Studien zur sporadischen Ataxie die neuropathologische Sicherung der Diagnose. Ohne eine solche Qualitätssicherung beruhen alle Ergebnisse dieser Studien auf einem gewissen Zirkelschluss, der die Aussagekraft der Befunde einschränkt. Weiterführende Studien sind unbedingt erforderlich.

Zusammengefasst kann festgehalten werden, dass durch die MRI- Volumetrie eine klare Abgrenzung der MSA-C von allen anderen Untersuchungsgruppen möglich ist. Dies ist mit anderen Untersuchungsmethoden zu Lebzeiten

betroffener Patienten sonst nur eingeschränkt möglich. Die restlichen Patientengruppen konnten durch die MRI-Volumetrie jedoch nicht weiter von einander unterschieden werden. Unsere Ergebnisse unterstreichen den Stellenwert der MRI gestützten 3D-Volumetrie und stützen die Hypothese, dass es sich bei MSA-C und IDCA-P ohne Demenz um zwei unterschiedliche Erkrankungen handelt, welche sich klinisch als sporadisch cerebelläre Ataxien präsentieren.

5 Zusammenfassung

Unter den sporadischen Ataxien sind die idiopathischen Ataxien von den symptomatischen Ataxien abzugrenzen. Eine Unterteilung der sogenannten idiopathischen cerebellären Ataxien (IDCA) erfolgt in IDCA-C mit cerebellären Symptomen und in die häufigere IDCA-P mit zusätzlichen extracerebellären Zeichen. Eine weitere Gruppe der idiopathischen Ataxien stellt die Multisystematrophie (MSA) dar, die mit einer schweren fortschreitenden körperlichen Beeinträchtigung einhergeht. Bei der MSA ist zum einen ein cerebellärer Verlauf (MSA-C), eine Verlaufsform mit dominierender Parkinson Symptomatik (MSA-P, striatonigrale Degeneration) oder autonomen Funktionsstörungen (Shy-Drager-Syndrom) möglich. Beweisend für die Diagnose MSA sind gliale intrazytoplasmatische Einschlusskörperchen (GCIs) in großer Dichte. Morphologisch findet sich oft eine OPCA.

IDCA-P und MSA-C können zu Beginn schwierig zu differenzieren sein.

Momentan steht der Beweis, dass eine sporadische olivopontocerebelläre Degeneration mit extracerebellären Zeichen in jedem Fall einer MSA-C entspricht noch aus. Auch die Annahme, dass MSA-C und IDCA-P zwei unterschiedlichen Erkrankungen entsprechen, wurde bislang durch neuropathologische Studien nicht bestätigt.

Wir versuchten zu klären, ob sich bei diesen beiden klinisch sehr ähnlichen Syndromen unterschiedliche morphologische Degenerationsmuster abgrenzen lassen. Dies würde für die Existenz unabhängiger Erkrankungen sprechen. Zur Klärung dieser Frage bedienten wir uns der 3D-MRI-Volumetrie, welche die Beurteilung der Gehirnmorphologie *in vivo* erlaubt.

Folgende Patientengruppen wurden untersucht: Gluten-Ataxie (positiver Gliadin-Antikörper Nachweis), IDCA-C, IDCA-P mit Demenz, IDCA-P ohne Demenz und MSA-C.

MSA-C Patienten waren im Mittel älter, hatten ein höheres Erkrankungsalter und zeigten die kürzesten Krankheitsverläufe bis zur Vorstellung in der Klinik.

Durch eine Kleinhirnatrophie, die in allen Patientengruppen festgestellt wurde, war keine Unterscheidung der Patientengruppen möglich.

Die MRI-Volumetrie zeigte bei der MSA-C die stärkste Hirnstamm- und Putamenatrophie. Die klinische Diagnose MSA-C konnte an Hand eines mathematischen Modells in 92% der Fälle richtig vorhergesagt und von allen Kontrollen und Patientengruppen abgegrenzt werden. Lediglich bei zwei Gluten-Ataxie Patienten und einem IDCA-P Patienten ohne Demenz scheiterte diese Abgrenzung. Weiter konnten 82% der IDCA-P Patienten ohne Demenz, 25% der IDCA-C Patienten und 14% der Gluten-Ataxie Patienten korrekt vorhergesagt werden.

Die restlichen Patientengruppen konnten durch die MRI-Volumetrie nicht voneinander differenziert werden. Hier sind aber die verhältnismäßig kleinen Gruppengrößen bei IDCA-C und IDCA-P mit Demenz zu beachten.

Die MSA-C ließ sich also von Kontrollen und den restlichen Patientengruppen durch die MRI-Volumetrie eindeutig abgrenzen. Unsere Ergebnisse stärken damit die Annahme, dass es sich bei der IDCA-P und der MSA-C um zwei von einander unabhängige Erkrankungen handelt.

Schlussfolgerung: Die in dieser Arbeit erhobenen Daten deuten auf mindestens zwei unterschiedliche degenerative Erkrankungen hin, welche sich als eine sporadische Ataxie mit extracerebellären Zeichen manifestieren.

Wie fast alle bislang publizierten Untersuchungen zur MSA/IDCA, wurde die klinische Verdachtsdiagnose nicht durch die neuropathologische Diagnostik gesichert. Damit beruht die Untersuchung zum Teil auf einem gewissen Zirkelschluss. Wünschenswert ist, alle weiteren Untersuchungen um die neuropathologische Aufarbeitung zu ergänzen. Dies dient der Qualitätssicherung wissenschaftlicher Daten, die bislang eben vornehmlich auf klinischen Beobachtungen und Untersuchungen beruhen.

6 Literaturverzeichnis

- Abele, M., Schulz, J. B., Bürk, K., Topka, H., Dichgans, J., & Klockgether, T. (2000) Evoked potentials in multiple system atrophy (MSA). *Acta Neurol. Scand.*, **101**, 111-115.
- Albanese, A., Colosimo, C., Bentivoglio, A. R., Fenici, R., Melillo, G., Colosimo, C., & Tonali, P. (1995) Multiple system atrophy presenting as parkinsonism: clinical features and diagnostic criteria. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, **59**, 144-151.
- Bannister, R. & Oppenheimer, D. R. (1972) Degenerative diseases of the nervous system associated with autonomic failure. *Brain*, **95**, 457-474.
- Bürk, K., Bösch, S., Müller, C. A., Melms, A., Zuhlke, C., Stern, M., Besenthal, I., Skalej, M., Ruck, P., Ferber, S., Klockgether, T., & Dichgans, J. (2001a) Sporadic cerebellar ataxia associated with gluten sensitivity. *Brain*, **124**, 1013-1019.
- Bürk, K., Skalej, M., & Dichgans, J. (2001b) Pontine MRI hyperintensities ("the cross sign") are not pathognomonic for multiple system atrophy (MSA). *Mov Disord.*, **16**, 535.
- Campuzano, V., Montermini, L., Molto, M. D., Pianese, L., Cossee, M., Cavalcanti, F., Monros, E., Rodius, F., Duclos, F., Monticelli, A., Zara, F., Canizares, J., Koutnikova, H., Bidichandani, S. I., Gellera, C., Brice, A., Trouillas, P., De Michele, G., Filla, A., De Frutos, R., Palau, F., Patel, P. I., Di Donato, S., Mandel, J. L., Coccozza, S., Koenig, M., & Pandolfo, M. (1996) Friedreich's ataxia: autosomal recessive disease caused by an intronic GAA triplet repeat expansion. *Science*, **271**, 1423-1427.
- Daniel, S. E. (1992) The neuropathology and neurochemistry of multiple system atrophy. Autonomic failure: a textbook of disorders of the autonomic nervous system. R. Bannister and C. J. Mathias. Oxford, Oxford University Press: 564-685.
- Daniel, S. E., Geddes, J. F., & Revesz, T. (1995) Glial cytoplasmic inclusions are not exclusive to multiple system atrophy. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, **58**, 262.
- Eardley, I., Quinn, N. P., Fowler, C. J., Kirby, R. S., Parkhouse, H. F., Marsden, C. D., & Bannister, R. (1989) The value of urethral sphincter electromyography in the differential diagnosis of parkinsonism. *Br. J. Urol.*, **64**, 360-362.

- Ehricke, H. H., Grunert, T., Buck, T., Fechter, J., Kloos, U., Strasser, W., & Kolb, R. (1995) Imaging and graphics in medicine: concept of an object-oriented platform for clinical research. *Comput. Methods Programs Biomed.*, **48**, 157-162.
- Folstein, M. F, Folstein, S. E.; & McHugh, P. R. (1975) MMST Mini-Mental-Status-Test - Deutschsprachige Fassung. Kessler J, Folstein SE, Denzler P. Weinheim, Beltz.
- Gilman, S., Little, R., Johanns, J., Heumann, M., Kluin, K. J., Junck, L., Koeppe, R. A., & An, H. (2000) Evolution of sporadic olivopontocerebellar atrophy into multiple system atrophy. *Neurology*, **55**, 527-532.
- Gilman, S., Low, P. A., Quinn, N., Albanese, A., Ben Shlomo, Y., Fowler, C. J., Kaufmann, H., Klockgether, T., Lang, A. E., Lantos, P. L., Litvan, I., Mathias, C. J., Oliver, E., Robertson, D., Schatz, I., & Wenning, G. K. (1999) Consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. *J. Neurol. Sci.*, **163**, 94-98.
- Gilman, S. & Quinn, N. P. (1996) The relationship of multiple system atrophy to sporadic olivopontocerebellar atrophy and other forms of idiopathic late-onset cerebellar atrophy. *Neurology*, **46**, 1197-1199.
- Grunert, T., Fechter, J., Stuhldreier, G., Ehricke, H.-H., Skalej, M., Kolb, R., & Huppert, P. (1995) A PACS workstation with integrated CASE tool and 3D-endosonography application. CAR 95. Berlin, Springer-Verlag: 293-298.
- Hadjivassiliou, M., Gibson, A., Davies-Jones, G. A., Lobo, A. J., Stephenson, T. J., & Milford-Ward, A. (1996) Does cryptic gluten sensitivity play a part in neurological illness? *Lancet*, **347**, 369-371.
- Hadjivassiliou, M. & Grunewald, R. A. (2000) Cerebellar encephalitis. Handbook of ataxia disorders. T. Klockgether. New York, Marcel Dekker, Inc., **1**, 649-665.
- Hadjivassiliou, M., Grunewald, R. A., Chattopadhyay, A. K., Davies-Jones, G. A., Gibson, A., Jarratt, J. A., Kandler, R. H., Lobo, A., Powell, T., & Smith, C. M. (1998) Clinical, radiological, neurophysiological, and neuropathological characteristics of gluten ataxia. *Lancet*, **352**, 1582-1585.
- Harding, A. E. (1981) "Idiopathic" late onset cerebellar ataxia. A clinical and genetic study of 36 cases. *J. Neurol. Sci.*, **51**, 259-271.

- Holmes, G. K. T. (1997) Neurological and psychiatric complications in coeliac disease. Epilepsy and other neurological disorders in coeliac disease. G. Gobbi, F. Anderman, S. Naccarato and G. Banchini. London, John Libbey.
- Kawaguchi, Y., Okamoto, T., Taniwaki, M., Aizawa, M., Inoue, M., Katayama, S., Kawakami, H., Nakamura, S., Nishimura, M., & Akiguchi, I. (1994) CAG expansions in a novel gene for Machado-Joseph disease at chromosome 14q32.1. *Nat. Genet.*, **8**, 221-228.
- Klockgether, T., Bürk, K., Schulz, J. B., Dichgans, J., Wessel, K., & Auburger, G. (1994) Absence of SCA1 mutation in idiopathic cerebellar ataxia. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, **57**, 1439-1440.
- Klockgether, T., Schroth, G., Diener, H. C., & Dichgans, J. (1990) Idiopathic cerebellar ataxia of late onset: natural history and MRI morphology. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, **53**, 297-305.
- Lantos, P. L. (1997) Multiple system atrophy. *Brain Pathol*, **7**, 1293-1297.
- Lantos, P. L. & Papp, M. I. (1994) Cellular pathology of multiple system atrophy: a review. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, **57**, 129-133.
- Nakazato, Y., Yamazaki, H., Hirato, J., Ishida, Y., & Yamaguchi, H. (1990) Oligodendroglial microtubular tangles in olivopontocerebellar atrophy. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, **49**, 521-530.
- Orr, H. T., Chung, M. Y., Banfi, S., Kwiatkowski, T. J., Jr., Servadio, A., Beaudet, A. L., McCall, A. E., Duvick, L. A., Ranum, L. P., & Zoghbi, H. Y. (1993) Expansion of an unstable trinucleotide CAG repeat in spinocerebellar ataxia type 1. *Nat. Genet.*, **4**, 221-226.
- Ozawa, T., Paviour, D., Quinn, N. P., Josephs, K. A., Sangha, H., Kilford, L., Healy, D. G., Wood, N. W., Lees, A. J., Holton, J. L., & Revesz, T. (2004) The spectrum of pathological involvement of the striatonigral and olivopontocerebellar systems in multiple system atrophy: clinicopathological correlations. *Brain*, **127**, 2657-2671.
- Palace, J., Chandiramani, V. A., & Fowler, C. J. (1997) Value of sphincter electromyography in the diagnosis of multiple system atrophy. *Muscle Nerve*, **20**, 1396-1403.
- Papp, M. I., Kahn, J. E., & Lantos, P. L. (1989) Glial cytoplasmic inclusions in the CNS of patients with multiple system atrophy (striatonigral degeneration, olivopontocerebellar atrophy and Shy-Drager syndrome). *J. Neurol. Sci.*, **94**, 79-100.

- Penney, J. B., Jr. (1995) Multiple systems atrophy and nonfamilial olivopontocerebellar atrophy are the same disease. *Ann. Neurol.*, **37**, 553-554.
- Pulst, S. M., Nechiporuk, A., Nechiporuk, T., Gispert, S., Chen, X. N., Lopes-Cendes, I., Pearlman, S., Starkman, S., Orozco-Diaz, G., Lunkes, A., DeJong, P., Rouleau, G. A., Auburger, G., Korenberg, J. R., Figueroa, C., & Sahba, S. (1996) Moderate expansion of a normally biallelic trinucleotide repeat in spinocerebellar ataxia type 2. *Nat. Genet.*, **14**, 269-276.
- Quinn, N. (1989) Multiple system atrophy--the nature of the beast. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, **Suppl**, 78-89.
- Quinn, N. & Daniel, S. (1996) Differences between multiple system atrophy and olivopontocerebellar atrophy. *Ann. Neurol.*, **40**, 945-946.
- Schulz, J. B., Klockgether, T., Petersen, D., Jauch, M., Müller-Schauenburg, W., Spieker, S., Voigt, K., & Dichgans, J. (1994) Multiple system atrophy: natural history, MRI morphology, and dopamine receptor imaging with 123IBZM-SPECT. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, **57**, 1047-1056.
- Sima, A. A., Defendini, R., Keohane, C., D'Amato, C., Foster, N. L., Parchi, P., Gambetti, P., Lynch, T., & Wilhelmsen, K. C. (1996) The neuropathology of chromosome 17-linked dementia. *Ann. Neurol.*, **39**, 734-743.
- Trier, J. S. (1991) Celiac sprue. *N. Engl. J. Med.*, **325**, 1709-1719.
- Welte, D. (1994) Untersuchungen zur Genauigkeit von Volumenbestimmungen in der Kernspintomografie (Diplomarbeit). Fakultät für Physik, Abteilung Medizinische Physik, Tübingen, Eberhard-Karls-Universität.
- Wenning, G. & Quinn, N. (1994) Are Lewy bodies non-specific epiphenomena of nigral damage? *Mov Disord.*, **9**, 378-379.
- Wüllner, U., Klockgether, T., Petersen, D., Naegele, T., & Dichgans, J. (1993) Magnetic resonance imaging in hereditary and idiopathic ataxia. *Neurology*, **43**, 318-325.
- Zhuchenko, O., Bailey, J., Bonnen, P., Ashizawa, T., Stockton, D. W., Amos, C., Dobyns, W. B., Subramony, S. H., Zoghbi, H. Y., & Lee, C. C. (1997) Autosomal dominant cerebellar ataxia (SCA6) associated with small polyglutamine expansions in the alpha 1A-voltage-dependent calcium channel. *Nat. Genet.*, **15**, 62-69.

7. Abkürzungen

Abb.	Abbildung
AGA	Antigliadin-Antikörper
ANOVA	Varianzanalyse (analysis of variance)
ca.	Cirka
CBD	Kortikobasale Degeneration
CCA	Cerebelläre corticale Atrophie
CPO	Commissura posterior und Obex
EMG	Elektromyogramm
FLASH	Fast low angle shot
FRDA	Friedreich´sche Ataxie
FTD	Frontotemporaler Demenz
GAD	Glutamatdecarboxylase
gap	Schichtzwischenraum („gap“)
GCI	Gliale zytoplasmatische Einschlusskörperchen
HLA	Humanes Leukozyten Antigen
IDCA	Idiopathische cerebelläre Ataxie
IDCA-C	IDCA mit rein cerebellären Symptomen
IDCA-P	IDCA mit zusätzlichen extracerebellären Symptomen
IgG	Immunglobuline vom Typ G
IgA	Immunglobuline vom Typ A
IOH	Idiopathische orthostatische Hypotension
J	Jahre
mm	Millimeter
MMST	Mini-Mental-Status-Test
MRI	Magentresonanztomographie (magnet resonance imaging)
MSA	Multisystematrophie
MSA-C	Multisystematrophie mit überwiegend cerebellärer Symptomatik
MSA-P	Multisystematrophie mit überwiegender Parkinson Symptomatik
N	Anzahl
Ncl.	Nucleus

NEX	number of excitations
sOPCA	Sporadische olivopontocerebelläre Atrophie
OPCA	Olivopontocerebelläre Atrophie
PET	Positronenemissionstomographie
PSP	Progressive supranukleäre Blickparese
SCA 1	Autosomal-dominante spinocerebelläre Ataxie Typ 1
SDS	Shy-Drager-Syndrom
SL	Schichtdicke
SND	Striatonigrale Degeneration
SPECT	Einzel-Photonen-Emissions-Computertomographie
TE	Echozeit
TICV	Totales intrakranielles Volumen
TR	Repetitionszeit
Turbo SE	Turbo spin echo
vgl.	Vergleiche
ZNS	Zentrales Nervensystem
z.B.	Zum Beispiel
3D-Volumetrie	Drei dimensionale Volumetrie

8 Danksagung

Die vorliegende Arbeit entstand nicht von heute auf morgen. Viel Arbeit und Ausdauer waren nötig, um die vorliegenden Seiten zu Papier zu bringen. Von Anfang an und in jedem Moment hat mich Frau Professor Dr. Katrin Bürk auf diesem Weg begleitet und unterstützt. Durch ihre Anregungen und Einwände wurden anstehende Fragen geklärt und so mancher Irrtum beseitigt. Ihr gilt an dieser Stelle mein ganz besonderer Dank.

Rupert Kolb, welcher immer mit Rat und Tat bei jeglichem Informatikproblem zur Stelle war und mit welchem so manche langen Stunden zum angenehmen Beisammensein wurde, möchte ich herzlich danken.

Ebenso möchte ich Dr. Dirk Wedekind, welcher mir im Umgang mit der Software zur Seite stand, hier dankend erwähnen.

Allen Patienten, die trotz ihrer physischen Einschränkungen selbstlos bereit waren einen Beitrag zur Erforschung ihrer Krankheit beizutragen, möchte ich ebenfalls meinen Dank sagen.

Meiner großen Liebe, Karina Villavicencio, mit der ich nun schon seit 5 Jahren alle Höhen und Tiefen des Lebens bestreite, möchte ich für die Unterstützung, Geduld und Liebe meinen tiefen Dank aussprechen.

Meinen Eltern, Maria und Peter Wahl, sowie meiner Schwester Melanie Wahl, möchte ich hier meine Verbundenheit, Dank und Liebe zum Ausdruck bringen. Sie unterstützten und unterstützen mich zu jedem Zeitpunkt, in jeglicher Hinsicht und gaben mir stets Rückhalt, Kraft und Liebe in meinem Leben.

Erwähnt seien auch alle Medizinische Technischen AssistentInnen und BibliothekarInnen sowie die vielen weiteren Institutsangestellten, die indirekt zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

9 Lebenslauf

Name: Thomas Frank Wahl
Geboren: 15.03.1975 in Stuttgart Bad-Cannstatt
Eltern: Peter Wahl
Maria Victoria Wahl, geb. Sailer

Schulbildung

1981 bis 1986 Friedrich Silcher Grundschule Böblingen
1986 bis 1995 Max-Planck Gymnasium Böblingen
Abschluss mit Abitur am 29. Juni 1995

Studienverlauf

5.3.1997 Immatrikulation an der Eberhard-Karls-Universität Tübingen
im Fach Humanmedizin
25.3.1999 Absolvierung der ärztlichen Vorprüfung
13.4.2000 Absolvierung des 1. Staatsexamens
31.4.2003 Absolvierung des 2. Staatsexamens
12.11.2004 Absolvierung des 3. Staatsexamens

Praxiserfahrung

Juli und Aug. 1995 Krankenpflegepraktikum am Kreiskrankenhaus Böblingen
29.7. bis 29.8.1999 Famulatur am Kreiskrankenhaus Böblingen auf dem Gebiet
der Chirurgie
14.8. bis 17.9.2000 Famulatur am Marienhospital Stuttgart auf dem Gebiet der
Inneren Medizin
5.3. bis 1.4.2001 Famulatur in einer neurologischen Praxis in Stuttgart auf
dem Gebiet der Neurologie

- 1.8. bis 30.8.2001 Famulatur am Hôpital de la Conception in Marseille/Frankreich auf dem Gebiet der Gynäkologie und Geburtshilfe
- 1.10.2001 bis 1.7.2002 Auslandsstudium an der Université de la Méditerranée Aix-Marseille II/Frankreich mit Praktika in Pädiatrie, Gynäkologie und Geburtshilfe, Kardiologie und Infektionsmedizin
- April 2003 bis März 2004 Praktisches Jahr
 Innere Medizin am Kreiskrankenhaus Reutlingen
 Chirurgie am Hospital Privado Córdoba/Argentinien
 Gynäkologie und Geburtshilfe an der Maternidad Provincial Felipe Lucini Córdoba/Argentinien und am Hôpital de la Conception in Marseille/Frankreich
- Seit April 2004 Promotion unter Betreuung von Frau Professor Dr. K. Bürk, Institut für Hirnforschung am Universitätsklinikum zu Tübingen
- Seit Dez. 2004 Assistenzarzt
 an der Universitätsklinik in Marseille in Pneumologie, der Notfallmedizin und der Notfallaufnahme
 im Krankenhaus von Aix en Provence in Pädiatrie
 auf der Intensivstation an der Klinik für Onkologie, Institut Paoli-Calmettes, Marseille
 im Krankenhaus von Martigues auf der Notfallaufnahme
 am Hôpital St. Joseph in Marseille auf der Intensivstation