

Aus der Klinik für Neurologie
der Universität zu Lübeck

Kommissarischer Direktor: Prof. Dr. med. Norbert Brüggemann

**Okulomotorische Veränderungen im prodromalen
Stadium des X-chromosomalen Dystonie-Parkinson-
Syndroms**

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der Universität zu Lübeck
- Aus der Sektion Medizin –

vorgelegt von
Renana Storm, geb. Mertin
aus Eutin

Lübeck 2023

1. Berichterstatter*in: Prof. Dr. med. Christoph Helmchen

Kobetreuer: Prof. Dr. med. Karl-Friedrich Klotz

2. Berichterstatter*in: PD Dr. med. Henning Wittenburg

Tag der mündlichen Prüfung: 24.10.2023

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 25.10.2023

Promotionskommission der Sektion Medizin

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	IV
Tabellenverzeichnis	V
Abkürzungsverzeichnis	VI
1 Einleitung und Fragestellung	1
1.1 Das X-chromosomale Dystonie-Parkinson-Syndrom (XDP)	2
1.1.1 Genetik und Pathophysiologie	2
1.1.2 Klinik	5
1.1.3 Diagnostik	7
1.1.4 Mögliche Therapieformen	7
1.2 Zentralnervöse Steuerung von Augenbewegungen	8
1.2.1 Generierung von Sakkaden	10
1.2.2 Sakkadentypen	11
1.2.3 Augenfolgebewegungen	14
1.3 Fragestellung	16
2 Material und Methoden	18
2.1 Studienteilnehmer	18
2.2 Studiendesign	18
2.3 Versuchsaufbau	19
2.4 Versuchsablauf	21
2.5 Messungen von Augenbewegungen	22
2.5.1 Horizontale und vertikale Prosakkaden	22
2.5.2 Große Sakkaden	23
2.5.3 Antisakkaden	23

2.5.4	Memorysakkaden	25
2.5.5	Sinusförmige Augenfolgebewegungen	28
2.5.6	Foveopetale und foveofugale Augenfolgebewegungen	28
2.5.7	Blickhaltefunktion	29
2.6	Klinische Untersuchung.....	30
2.7	Datenanalyse	30
2.8	Okulomotorische Auswertung	31
2.9	Statistische Auswertung.....	33
3	Ergebnisse	34
3.1	Prosakkaden	34
3.1.1	Horizontale und vertikale Prosakkaden.....	35
3.1.2	Große horizontale Prosakkaden.....	36
3.2	Willkürsakkaden	37
3.2.1	Antisakkaden	37
3.2.2	Memorysakkaden	38
3.2.3	Korrelationsanalyse	41
3.3	Augenfolgebewegungen	42
3.3.1	Sinusförmige Augenfolgebewegungen	42
3.3.2	Foveopetale Augenfolgebewegungen.....	43
4	Diskussion	45
4.1	Interpretation der okulomotorischen Ergebnisse	45
4.1.1	Prosakkaden.....	45
4.1.2	Willkürsakkaden.....	47
4.1.3	Augenfolgebewegungen	49
4.2	Vergleich der okulomotorischen Veränderungen zwischen XDP und anderen neurodegenerativen extrapyramidalen Erkrankungen	50

4.2.1	Vergleich mit MP und MSA-P	52
4.2.2	Vergleich mit MH.....	54
4.3	Schlussfolgerungen.....	55
4.4	Limitationen und Ausblick der Studie	56
5	Zusammenfassung.....	58
6	Literaturverzeichnis.....	60
7	Anhänge.....	72
7.1	Anhang A – Auflistung der von XDP-Erkrankten eingenommenen Medikamenten 72	
7.2	Anhang B – Genehmigung der Ethikkommission	72
8	Danksagungen	73
9	Lebenslauf.....	74

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Die Basalganglienschleife	5
Abbildung 2: XDP-Erkrankter mit prominent dystoner Symptomatik	6
Abbildung 3: Schema der Generierung von Sakkaden.....	11
Abbildung 4: Hirnareale der Sakkadenkontrolle	12
Abbildung 5: Wichtige beteiligte Gehirnareale zur Generierung einer AFB	15
Abbildung 6: Versuchsaufbau	21
Abbildung 7: Korrekt ausgeführte horizontale Prosakkaden	23
Abbildung 8: Schematische Darstellung der Pro (A) - und Antisakkadenaufgabe (B).....	24
Abbildung 9: Antisakkaden von einer gesunden Kontrolle (A) und eines XDP-Erkrankten (B).....	25
Abbildung 10: Schematische Darstellung der Memorysakkadenaufgabe.....	26
Abbildung 11: Vergleich der Memorysakkaden-Aufgabe zwischen einer gesunden Kontrolle, AMT und XDP-Erkrankten.....	27
Abbildung 12: Foveopetale und foveofugale Augenfolgebewegungen	29
Abbildung 13: Berechnung der Latenz und initialen Beschleunigung für foveopetale AFB	32
Abbildung 14: Gain der horizontalen (A) und vertikalen (B) Prosakkaden.....	36
Abbildung 15: Gain der Memorysakkaden in Abhängigkeit der Memorierungszeit	39
Abbildung 16: Antisakkadenfehlerrate (A) und Rate der Reflexivsakkaden der Memorysakkaden (B).....	41
Abbildung 17: Korrelation der Antisakkadenfehlerrate mit den Reflexivsakkaden der Memorysakkaden	42
Abbildung 18: Horizontaler (A) und vertikaler (B) Gain der sinusförmigen AFB.....	43
Abbildung 19: (A) Gain und (B) initiale Beschleunigung der foveopetalen AFB.....	44

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Amplitudenspezifische Latenzen der horizontalen Prosakkaden	35
Tabelle 2: Durchschnittliche Spitzengeschwindigkeit großer horizontaler Prosakkaden ...	36
Tabelle 3: Latenz der horizontalen und vertikalen Prosakkaden und Antisakkaden.....	38
Tabelle 4: Durchschnittlicher Gain der Memorierungszeiten (MZ).....	39
Tabelle 5: Augenbewegungen in MP, MSA-P, XDP, AMT und MH.....	52
Tabelle 6: Eingenommene Medikamente von XDP-Erkrankten.....	72

Abkürzungsverzeichnis

AFB	Augenfolgebewegung
AMT	asymptomatische XDP-Mutationsträger
BFMDRS	Burke-Fahn-Mardsen Dystonia Rating Scale
BG	Basalganglien
CS	Colliculus superior
DLPFC	dorsolateraler präfrontaler Kortex
FEF	frontales Augenfeld
Gpi	Globus pallidus pars interna
MDS-UPDRS	Movement Disorder Society Revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale
MH	Morbus Huntington
MoCa-P	philippinische Version des Montreal Cognitive Assessment Tools
MSA-P	Multisystematrophie vom Typ Parkinson
MST	medio-superores temporales Areal
MT	mediotemporaler Kortex
MZ	Memorisierungszeit
PEF	parietales Augenfeld
PPC	posteriorer parietaler Kortex
PPRF	paramediane pontine retikuläre Formation
riMLF	rostraler interstitieller Nucleus des medialen longitudinalen Faszikulus
SEF	supplementäres Augenfeld
SNpr	Substantia nigra pars reticulata
SVA	short interspersed elements (<u>S</u> INE), variable number of tandem repeats (<u>V</u> NTR), <u>A</u> lus
TAF1	TATA-Box-Binding Protein-Associated Factor-1
TFIID	Transkriptionsfaktor IID
THS	Tiefenhirnstimulation
XDP	X-chromosomales Dystonie-Parkinson-Syndrom

1 Einleitung und Fragestellung

Neurodegenerative Erkrankungen sind ein Oberbegriff für viele verschiedene neurologische Erkrankungen mit chronisch progredientem Verlauf. Dazu zählen beispielsweise Demenz, Morbus Parkinson (MP), Dystonien oder Ataxien. Die Degeneration beginnt je nach Krankheitsbild in unterschiedlichen Hirnarealen. Eine Möglichkeit, Hirnareale funktionell zu identifizieren, stellt die Messung von Augenbewegungen dar (Leigh und Zee, 2015). Die Augenbewegungen des Menschen mit ihren generierenden und kontrollierenden Strukturen sind vielfach untersucht und werden in der neurologischen Forschung häufig angewandt. Sie dienen nicht nur der Identifizierung funktionell beteiligter Hirnstrukturen, sondern geben zusätzlich Rückschlüsse auf die allgemeine Bewegungskontrolle einer neurodegenerativen Erkrankung. Sie gehören gerade bei extrapyramidalen, cerebellären und Hirnstammerkrankungen zu den sensitivsten Verlaufsparemtern, um eine Progression der Hirnerkrankung festzustellen. So lassen sich bei genetischen Parkinsonsyndromen bereits Augenbewegungsstörungen erfassen, bevor klinische Symptome auftreten (Hertel et al., 2009; B. Machner et al., 2010).

Die vorliegende Arbeit befasst sich mit den Augenbewegungen einer seltenen neurodegenerativen extrapyramidalen Erkrankung, dem „X-chromosomalen Dystonie-Parkinson-Syndrom“ (XDP), um zu prüfen, ob die bei XDP-Patienten beschriebenen Augenbewegungsstörungen bereits erkennbar sind, bevor die Mutationsträger klinische Symptome und/ oder Zeichen aufweisen. Bei den manifest erkrankten XDP-Mutationsträgern konnte eine verminderte Inhibition reflektorischer Aufmerksamkeitszuwendung festgestellt werden, die mit einer Reduktion des Volumens und kortikalen Dicke des DLPFC sowie des Pallidums und Putamens korrelierte (Sprenger et al., 2019). Die Augenbewegungsstörungen an asymptomatischen Mutationsträgern (AMT) würden somit Rückschlüsse darüber geben, ob die okulomotorischen Verhaltensauffälligkeiten die genetische Ausprägung von XDP, d.h. einen Endophänotypen („*trait*“), oder den Krankheitszustand („*state*“) reflektieren in Anlehnung an weiteren neurodegenerativen Erkrankungen der Basalganglien (BG) mit prodromalem Stadium wie MP, Multisystematrophie vom Typ Parkinson (MSA-P) oder Morbus Huntington (MH). XDP dient als striatale Modellerkrankung, da die genetische Mutation fast immer zum Krankheitsausbruch führt. Veränderungen im prodromalen Stadium können Rückschlüsse auf oben genannte Erkrankungen geben. Daher werden Augenbewegungen von AMT mit

manifest erkrankten XDP-Patienten sowie gleichaltrigen gesunden Kontrollen unter gleichen Versuchsbedingungen untersucht sowie literarisch mit den Augenbewegungen von MP-, MSA-P und MH-Patienten verglichen.

1.1 Das X-chromosomale Dystonie-Parkinson-Syndrom (XDP)

XDP ist eine ungewöhnliche neurodegenerative Erkrankung, da eine progrediente generalisierte Dystonie im weiteren Verlauf mit einem Parkinson-Syndrom kombiniert auftritt (Lee et al., 2002).

Der Ursprung von XDP beruht auf einem Gründereffekt auf der Insel Panay der Philippinen (Lee et al., 2002). Betroffene der Erkrankung sind philippinischer Abstammung und überwiegend männlich. In der philippinischen Bevölkerung wird die Erkrankung auch „lubag“, „wa-eg“ oder „sud-sud“ als Ausdruck der Krankheitserscheinungen (wiederkehrendes Verdrehen, bleibende Schiefhaltung, schlurfender Gang) bezeichnet (Dyt und Evidente, 2019). Die Prävalenz für die männliche, philippinische Bevölkerung beträgt 0.31/100.000, auf Panay beträgt sie 5.74/100.000, mit der größten Prävalenz in Capiz mit 23.66/100.000 (Chin et al., 2022; Rosales, 2010). Das Durchschnittsalter Betroffener beträgt 46.2 ± 10.1 Jahre; das Durchschnittsalter beim Erkrankungsbeginn beträgt 35 ± 8.0 Jahre; die Durchschnittsdauer der Erkrankung liegt bei 11.1 ± 7.9 Jahre (Alcachupas et al., 2022; Lee et al., 1991).

1.1.1 Genetik und Pathophysiologie

Die XDP-Erkrankung wird X-chromosomal vererbt. Ein betroffener Vater vererbt sein betroffenes X-Chromosom an alle seine Töchter und an keinen seiner Söhne. Eine heterozygote Mutter vererbt mit einer 50%igen Wahrscheinlichkeit das betroffene X-Chromosom an ihre Töchter und Söhne. Bei betroffenen Kindern sind ihre Töchter heterozygote Überträgerinnen, ihre Söhne sind betroffen. 94% der Betroffenen haben einen familiären Hintergrund, de novo Mutationen sind nicht bekannt (Dyt und Evidente, 2019). Der veränderte Gen Locus ist Xq13.1 (Wilhelmsen et al., 1991). In dieser Region befindet sich das TATA-Box-Binding (Thymin-Adenin-DNA-Basen) Protein-Associated Factor-1 (TAF1) Gen. Mutationen innerhalb des Gens bilden die genetische Ursache von XDP (Makino et al., 2007). Die molekulare Ursache ist unbekannt (Dyt und Evidente, 2019). Das TAF1 Gen kodiert für TAF1, einen Faktor des Transkriptionsfaktors IID (TFIID). TFIID ist

Teil des Initiationskomplexes der Transkription. Eine reduzierte Expression von TAF1 kann zu transkriptionellen Dysregulationen vieler neuronaler Gene führen (Rosales, 2010). Die verminderte Expression von TAF1 in XDP ist mittelgradig; Sie kann ein Grund für das Auftreten der Erkrankung im Erwachsenenalter sein (Aneichyk et al., 2018).

Die am besten untersuchte Mutation ist eine „short interspersed elements (SINE), variable number of tandem repeats (VNTR), Alus (SVA)“ - Retrotransposon Insertion in das Intron 32 des TAF1 Gens (Bragg et al., 2017). Retrotransposons sind transponierbare DNA-Sequenzen, welche die Regulation von Genen über bestimmte Mechanismen (z.B. Bindung an Transkriptionsfaktoren, Methylierung) verändern können (Cordaux und Batzer, 2009). *Bragg et al. (2017)* und *Westenberger et al. (2019)* zeigten, dass die auftretenden hexametrischen CCCTCT-Wiederholungen (Cytosin-Thymine-DNA-Basen) im SVA nicht bei jedem XDP Patienten gleich sind. Eine erhöhte Anzahl der Wiederholungen korreliert invers mit einer reduzierten TAF1 Expression. Die vermehrten Wiederholungen im SVA können die Ursache der reduzierten Expression sein (Westenberger et al., 2019). Die Anzahl der Wiederholungen korreliert invers mit dem Erkrankungsalter; sie ist zu 49,1% verantwortlich für die Unterschiede im Erkrankungsalter (Bragg et al., 2017; Westenberger et al., 2019). Für jede weitere Wiederholung sinkt das Erkrankungsalter um 1,41 Jahre (Westenberger et al., 2019). Die Anzahl der Wiederholungen korreliert ebenfalls mit der Schwere der Dystonie oder des Parkinson-Syndroms: bei niedriger Anzahl ist im Gesicht der Mund-Zungenbereich betroffen, bei hoher Anzahl die Augen mit Blepharospasmus (Westenberger et al., 2019).

Neuropathologische Veränderungen bei XDP-Erkrankten manifestieren sich besonders im Striatum. Im frühen Erkrankungsstadium lassen sich eine beginnende Atrophie und Eisenablagerungen des Nucleus caudatus und anteromedialen Putamen finden. Im späten Erkrankungsstadium schreitet die Atrophie mit neuronalem Verlust und Astroglie im gesamten Nucleus caudatus und Putamen fort (Hanssen et al., 2019; Lee et al., 2002). *Brüggemann et al. (2016)* zeigten eine zusätzliche Atrophie des Pallidums und eine Beteiligung der weißen Substanz. *Hanssen et al., (2023)* konnten die striatale und pallidale Atrophie sowie Eisenablagerungen im anteromedialen Putamen bereits bei AMT feststellen. Weitere MRT-Studien wiesen eine reduzierte kortikale Dicke im frontalen Kortex nach (Hanssen et al., 2018). In einer histopathologischen Studie wies eine Astro- und Mikroglie im präfrontalen Kortex bei XDP-Erkrankten nach (Petrozziello et al. 2020). Im Kleinhirn wurde im anterioren Lobus (Lobuli I – V, VIII) ein erhöhtes Volumen und im posterioren

Lobus (Lobuli VI, VII) ein vermindertes Volumen festgestellt (Hanssen et al., 2018). *Eidelberg et al. (1993)* zeigten anhand einer Positronen-Emissions-Tomographie (PET) einen reduzierten striatalen Glukosemetabolismus bei XDP-Patienten. Die mit Fluorodopa getestete präsynaptische nigrostriatale Funktion war normal. Dies könnte daraufhin deuten, dass die neuropathologischen Veränderungen im Striatum ursächlich für die beginnende Dystonie der XDP-Erkrankung sind und sich das sekundär auftretende Parkinson-Syndrom nicht durch eine nigrale Degeneration entwickelt (Eidelberg et al., 1993). Im Einklang damit wurden keine pathologischen Eisenablagerungen in der Substantia nigra gefunden (Hanssen et al. 2019). Die striatalen Veränderungen basieren auf einem Verlust bestimmter Neurone in Teilen des Neostriatums (Goto et al., 2005; Weissbach et al., 2015). Neurochemisch lässt sich das Striatum in striosomale und Matrix-Komponenten unterteilen, die jeweils verschiedene Neurotransmitter sowie Projektionen zum Globus pallidus internus (Gpi) und externus und der Substantia nigra enthalten (Viegas et al., 2012). Im Stadium der Dystonie kommt es zum Verlust striosomaler GABAerger Neurone, die zur Substantia nigra projizieren. Die daraus resultierende Disinhibition nigraler dopaminergener Neurone führt zu einer erhöhten Freisetzung striatalem Dopamins an den Matrixneuronen. Der direkte Weg der motorischen Basalganglienschleife (Oertel, W. H., Deuschl, G., Poewe, 2012) wird aktiviert (vgl. Abbildung 1) und es kommt zu den Bewegungsstörungen. Die erhöhte Dopaminausschüttung wirkt toxisch auf die striatalen Neurone. Es kommt zur striatalen Neurodegeneration. Die im weiteren Krankheitsverlauf größere Beteiligung der Matrix führt zur Reduzierung von Matrix-basierten Projektionen zur Substantia nigra sowie dem Globus pallidus internus und externus. Die sekundär extranigrale Form des Parkinson-Syndroms manifestiert sich.

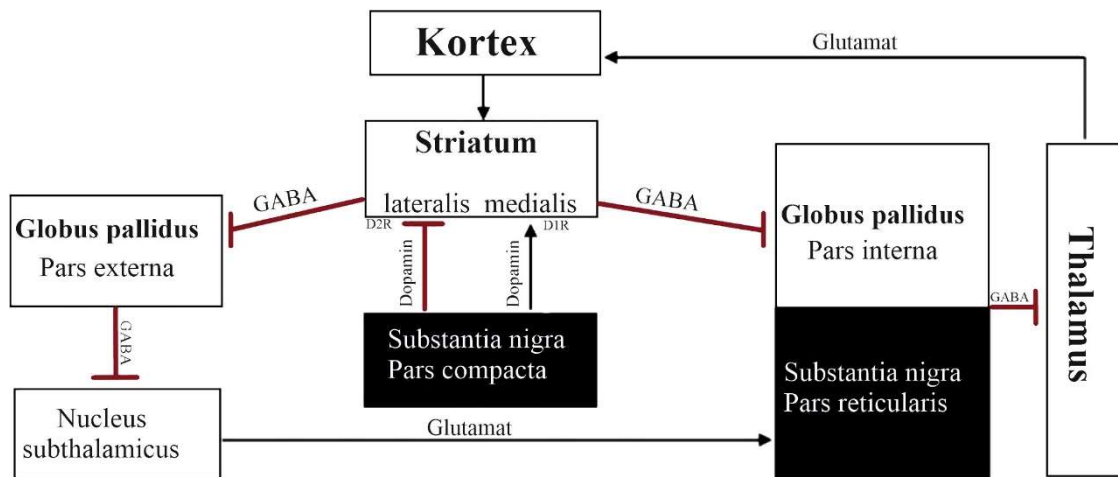


Abbildung 1: Die motorische Basalganglienschleife

In Anlehnung an *Smutny, 2023*.

Gezeigt ist der direkte sowie indirekte Weg der motorischen Basalganglienschleife. Der direkte Weg führt über eine kortikale Aktivierung des Striatums zu einer Inhibition des Gpi, was eine verminderte Inhibition des Thalamus zur Folge hat. Der indirekte Weg führt vom Striatum zu einer Inhibition des Globus pallidus externus, der den Ncl. Subthalamicus vermindert inhibiert. Dieser aktiviert die Substantia nigra pars reticulata (SNpr) mit einer konsekutiven verminderten Aktivierung des Thalamus.

1.1.2 Klinik

Der Krankheitsverlauf beginnt typischerweise mit einer fokalen Dystonie (vgl. Abbildung 2). Betroffen sind in absteigender Häufigkeit: die untere Extremität (33%), das Gesicht mit Blepharospasmus, Kieferöffnung oder -schließung, Protrusion der Zunge (27%), die Halsmuskulatur mit Torti-, Retro-, Anterocollis, Nackensteifheit (25%) oder die obere Extremität mit Tremor oder Schulterkrämpfen (14%) (Lee et al., 2002). Selten ist die Rumpfmuskulatur von Beginn an betroffen. Im Verlauf von etwa fünf Jahren generalisiert die Erkrankung. Dystonien im Allgemeinen sind meist schmerzlos. Patienten haben Schmerzen, wenn sie von einer zervikalen Dystonie oder fixierten Kontrakturen der Extremitäten betroffen sind (Evidente, Advincula, et al., 2002). Zu Beginn der Erkrankung sind die dystonen Bewegungen überwiegend stark und schnell, im Laufe der Erkrankung werden sie langsamer (Lee et al., 2002). Im Schlaf verschwinden sie. Viele Erkrankte entwickeln sensorische Tricks (*Geste antagonistique*), um die dystonen Bewegungen zu verbessern.



Abbildung 2: XDP-Erkrankter mit prominent dystoner Symptomatik
aus Brüggemann et al., 2019, supplementary data.

Über die Jahre schwächt sich die Dystonie ab und Parkinson-Zeichen dominieren das Krankheitsbild. Ab dem zehnten Jahr der Erkrankung zeigen die Betroffenen Kardinalsymptome des Parkinson-Syndroms wie Bradykinese, posturale Instabilität oder Festination. Die Kombination beider Krankheitsbilder kann bis zum Ende der Erkrankung bleiben, ein reines Parkinson-Syndrom ohne Dystonie-Zeichen nach dem 15. Jahr der Erkrankung ist ebenfalls möglich (Lee et al., 2002). Selten kommt es bei XDP-Erkrankten primär zu einem Parkinson-Syndrom, das erst später Dystonien aufweist (Evidente, Gwinn-Hardy, Hardy, Hernandez, und Singleton 2002). In einer weiteren Studie zeigten *Evidente, Advincula, et al. (2002)* elf XDP-Erkrankte, die initial Symptome einer Dystonie oder eines Parkinson-Syndroms zeigten, im Verlauf der Erkrankung unterschiedliche Symptome wie Myoklonus, Tremor, Myorhythmien, Chorea einzeln oder als Kombination entwickelten. Das Erkrankungsalter und der Krankheitsverlauf zeigten keine Veränderungen (Evidente, Advincula, et al., 2002). Aufgrund der geringen Unterschiede im Parkinson-Erscheinungsbild und der Seltenheit der Erkrankung kann XDP im späteren Stadium mit dem klassische MP oder anderen atypischen Parkinson-Erkrankungen verwechselt werden.

XDP-Erkrankte haben im Laufe der Erkrankung meist zu starke Einschränkungen, um weiter arbeiten und am alltäglichen Leben teilzunehmen zu können (Lee et al., 1991). Sie sind auf fremde Hilfe angewiesen. Mit zunehmender Schwere der Erkrankung entwickeln viele XDP-Erkrankte eine Depression, zuweilen mit suizidalen Absichten (Rosales, 2010). Die meisten

XDP-Erkrankten versterben aufgrund von Mangelernährung, einer Aspirationspneumonie oder wiederkehrenden Infekten (Dyt und Evidente, 2019; Rosales, 2010).

1.1.3 Diagnostik

Die eindeutige Diagnosestellung von XDP erfolgt über eine genetische Analyse. Eine fehlende Infrastruktur genetischer Labore auf den Philippinen erschwert dies, sodass die Diagnose meist anamnestisch (betroffene Angehörige) und klinisch gestellt wird. *Stephen et al., 2020* beschrieben in einer Fallstudie einen neuen, XDP-zugehörigen Gang. Dem Gang liegt das Parkinson-typische Schlurfen zugrunde mit zusätzlichen phasisch dystonen Bewegungen in Form von Kniebeugen. Diese dystonen Komponenten können zur klinischen Diagnosestellung beitragen. Motorische Veränderungen werden mithilfe von zwei separaten Skalen für jede einzelne Krankheitskomponente erfasst: die Dystonie mit der *Burke-Fahn-Mardsen Dystonia Rating Scale* (BFMDRS) und das Parkinson-Syndrom mit der *Movement Disorder Society Revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale* (MDS-UPDRS). Die BFMDRS quantifiziert das Ausmaß der Dystonie des Patienten und seine Einschränkung im Alltag. Die MDS-UPDRS dient der Verlaufsbeobachtung beim Parkinson-Syndrom. Um eine einheitliche Struktur für die Untersuchung von XDP Patienten, deren Krankheitsverlauf und Therapieevaluation zu ermöglichen, entwickelten *Pasco et al. (2017)* eine eigene Skala für die XDP Erkrankung: die *XDP-Movement Disorder Society of the Philippines Rating Scale* (XDP-MDSP). Sie besteht aus den Untergruppen Dystonie, Parkinson-Syndrom, nicht-motorischen Eigenschaften, Aktivitäten des täglichen Lebens und dem klinischen Gesamteindruck. Die Skala beinhaltet keine kognitiven oder Verhaltensfragen. Ein kognitives Screening von XDP Patienten kann mit Hilfe des *Montreal Cognitive Assessment Tool* (MoCa) durchgeführt werden, welches *Aliling, Rivera, und Jamora (2019)* in einer Studie in Hiligaynon, der gesprochenen Sprache auf Panay, übersetzten und validierten (MoCA-Hil).

1.1.4 Mögliche Therapieformen

Je nach Stadium der Erkrankung können unterschiedliche Formen der Therapie herangezogen werden. Im frühen Stadium mit fokaler Dystonie können Anticholinergika (Trihexyphenidyl, Biperiden) und Benzodiazepine (Clonazepam) einzeln oder als Kombinationstherapie gegeben werden (Dyt und Evidente, 2019). Bei Generalisierung und

folgendem Auftreten des Parkinson-Syndroms können Z-Hypnotika (Zolpidem) verwendet werden (Daniele et al., 1997; Evidente, 2002). Neuroleptika werden häufig verschrieben, da sie kostengünstig und verfügbar sind. Sie haben eine schwächere Wirkung als Anticholinergika und Benzodiazepine (Dyt und Evidente, 2019). Bei fokalen Dystonien im zervikalen Bereich können Botulinum-Toxin Injektionen helfen, indem sie durch Reduktion der Muskelspannung dystone Schmerzen lindern können (Dyt und Evidente, 2019; Rosales, 2010). Als Nebenwirkung können sie bestehende Dysphagien verschlechtern (Song et al., 2019). Die Kosten von Injektionen mit Botulinum Toxin limitieren ihren Einsatz.

Zur Therapie des Parkinson-Syndroms kann Levodopa bei Erkrankten mit reinem Parkinson-Syndrom eingesetzt werden (Evidente, Gwinn-Hardy, et al., 2002). Bei Erkrankten mit Dystonie und Parkinson-Syndrom zeigt Levodopa keinen Effekt. Es kann die Dystonie aufgrund der erhöhten Konzentration von striatalem Dopamin in der dystonen Phase sogar verschlechtern (Jamora et al., 2018).

Eine weitere Möglichkeit der Therapie stellt die Tiefenhirnstimulation (THS) dar. Durch bilaterale pallidale Stimulation kann für XDP-Erkrankte eine Symptomverbesserung erreicht werden (Patel et al., 2014; Wadia et al., 2010). Die THS wird bevorzugt an Erkrankten angewandt, die in einem fortgeschrittenen Stadium ihrer Erkrankung sind (Dyt und Evidente, 2019). *Brüggemann et al. (2019)* zeigten in einer Studie eine THS des Gpi bei XDP-Erkrankten eine Besserung der dystonen Bewegungen sowie eine erhöhte Lebensqualität. Da eine erhöhte Atrophie des Gpi mit einem schlechteren postoperativen Ergebnis einherging, empfahl die Studie, die THS des Gpi als Therapie der ersten Wahl bei einem medikamentös refraktären Erkrankungsverlauf durchzuführen.

Genetische oder zelluläre Therapieformen sind jedoch Bestandteil der Forschung (Aneichyk et al., 2018; Laabs et al., 2021), werden jedoch aktuell noch nicht angewendet.

1.2 Zentralnervöse Steuerung von Augenbewegungen

Zur visuellen Orientierung nutzt der Mensch unterschiedliche Augenbewegungstypen, in Abhängigkeit von der Beschaffenheit und Bewegung des Blickzielreizes bzw. der Bewegung der visuellen und oder körpereigenen Bewegung. Sie werden von unterschiedlichen Orten im Gehirn kontrolliert. Für diese Studie relevante Augenbewegungen sind Sakkaden und Augenfolgebewegungen (AFB).

Sakkaden sind schnelle Augenbewegungen (bis $500^\circ/\text{sec}$); sie werden benutzt, um Blickziele auf die Fovea centralis der Retina scharf abzubilden. Es gibt verschiedene Formen von Sakkaden; dabei werden willkürliche von unwillkürlichen Sakkaden unterschieden. Beim Lesens eines Buches z.B. werden Willkürsakkaden generiert (Leigh und Zee, 2015). Sie sind zumeist intentional selbstgewählt (z.B. beim Suchen einer Person in einer Menschenmenge) und sind abzugrenzen von Sakkaden, die als Reaktion auf einen bewegten visuellen Reiz in der Umwelt erfolgen. Sakkaden können aber auch in Erwartung (prädiktive Sakkaden), in Erinnerung eines (sog. Memorysakkaden) oder in die entgegengesetzte Richtung zu einem gerade wahrgenommenen Blickzielreiz erfolgen (sog. Antisakkaden). Sie werden von unterschiedlichen Hirnregionen angesteuert und erlauben somit klinisch und im Labor Rückschlüsse über mögliche betroffene Hirnregionen.

Prädiktive Sakkaden entstehen durch Antizipation: das Auge weiß, wohin es blicken muss, bevor das Objekt erscheint. Bei den Memorysakkaden wird eine Sakkade aufgrund von der Memorisierung eines kurz zuvor gesehenen Objekts generiert. Das Auge blickt auf die erinnerte Position des visuellen Reizes, während dieser bereits nicht mehr sichtbar ist. Antisakkaden entstehen, wenn eine Sakkade in entgegengesetzter Richtung zum visuellen Reiz ausgeführt wird.

Reflexsakkaden werden durch einen zumeist unerwarteten Stimulus (visuell, auditiv, taktil) ausgelöst. Dem gesunden Menschen ist es möglich, diese Art von Sakkaden in bestimmten Situationen zu unterdrücken. So kann bei der Ausführung von Antisakkaden die Reflexsakkade zu einem visuellen Reiz im peripheren Gesichtsfeld unterdrückt werden, um eine Willkürsakkade in die entgegengesetzte Richtung auszuführen. Sakkadenmessungen werden in der neurologischen Diagnostik und Forschung häufig genutzt, da sie leicht und zügig durchzuführen sind und eine hohe diagnostische Aussagekraft haben. Zudem lassen sich zahlreiche kognitive Vorgänge mit Sakkaden testen (z.B. Erinnerung, Aufmerksamkeit, Vorhersage) (Leigh und Zee, 2015).

Augenfolgebewegungen sind langsam ($140^\circ/\text{sec}$) und werden erzeugt, um sich langsam bewegende Zielreize in der Umwelt zu folgen. Bewegt sich der Blickzielreiz, der zuvor mittels Sakkaden auf der Fovea centralis fixiert worden ist, dann folgt das Auge langsam mit derselben Geschwindigkeit, sodass der Blickzielreiz auf der Fovea centralis stabil und scharf abgebildet wird, z.B. beim Verfolgen eines schwebenden Luftballons. In der neurologischen Forschung werden AFB gemessen, um den Aufbau einer AFB (Initiierung und

Aufrechterhaltung) sowie AFB kontrollierende neurologische Systeme zu untersuchen (Lencer et al., 2019).

Sowohl Sakkaden- als auch AFB-Störungen treten typischerweise bei neurodegenerativen Erkrankungen auf und tragen zur Differenzierung der Erkrankungen sowie zur Identifizierung veränderter Gehirnareale bei. Weitere Augenbewegungen sind Vergenzbewegungen, Nystagmen und der vestibulo-okuläre Reflex. Sie sind nicht Gegenstand dieser Studie und werden daher nicht weiter erläutert.

1.2.1 Generierung von Sakkaden

Im pontinen Hirnstamm werden horizontale Sakkaden, im Mittelhirn vertikale Sakkaden ausgelöst (Leigh und Zee, 2015). Wird ein Objekt auf der Retina abgebildet, wird über retino-thalamo-kortikale Projektionen der visuelle Kortex V1, die Area striata, aktiviert, bei bewegten Blickzielreizen auch die bewegungssensitiven Areale im visuellen Kortex (V5). Dabei ist die Lokalisation der Projektion auf der Retina gekoppelt mit jeweils einem bestimmten Areal des primären visuellen Kortex. Je nach Intention werden dann über das frontale oder parietale Augenfeld tiefer liegende Hirnstrukturen im Colliculus superior (CS), im Hirnstamm und Kleinhirn angesteuert, um die Augenbewegung auszulösen. Eine indirekte Signalverarbeitung erfolgt dabei über die Basalganglien (BG) (Leigh und Zee, 2015). Die Sakkadenneurone in der paramedianen retikulären Formation (PPRF) im pontinen bzw. in dem rostralen Teil des hinteren Längsbündels (riMLF) im mesencephalen Hirnstamm erzeugen das Signal, das die Motoneurone der Augenmuskelkerne ansteuert, von denen die Augenmuskeln synergistisch innerviert werden können (vgl. Abbildung 3).

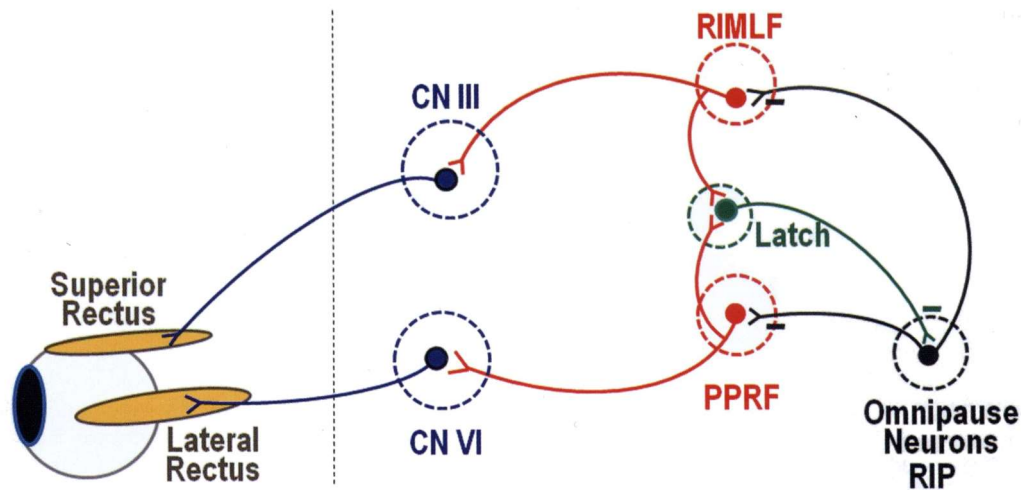


Abbildung 3: Schema der Generierung von Sakkaden

aus Leigh und Zee, 2015, S. 191, Abbildung 4 – 9.

Blau: Motoneurone der Hirnnerven III und VI; Rot: Exzitatorische Neurone der PPRF und des RIMLF; Grün: inhibierende Neurone der retikulären Formation (engl.: Latch); Schwarz: Inhibition der Omnipauseneurone. Abkürzungen: CN = Hirnnerv (engl.: cranial nerve), PPRF = paramediane pontine retikuläre Formation, riMLF = rostraler interstitieller Nucleus des medialen longitudinalen Faszikulus, RIP = ncl. Raphe interpositus (engl.: raphe interpositi nuclei).

Zur Ausführung der Sakkaden bekommen die Motoneurone der Hirnnervenkerne ein exzitatorisches Signal aus der PPRF für horizontale Sakkaden und aus dem riRIMLF für vertikale Sakkaden (Büttner-Ennever, 1979; Liversedge et al., 2012). Diese beiden Strukturen unterliegen einer ständigen hemmenden Kontrolle durch sog. Omnipauseneurone im Ncl. raphe interpositus. Ihre Aktivität wird von den cortico-colliculären Projektionen kurzfristig unterdrückt, so dass Sakkadenneurone in der PPRF und riMLF aktiv werden können und Sakkaden ausgelöst werden (Everling et al., 1998; Shinoda et al., 2011).

1.2.2 Sakkadentypen

Sakkaden werden neuronal angesteuert mit einer definierten Richtung, Latenz, Amplitude und Dauer. Dazu tragen alle in Abbildung 4 dargestellten Hirnstrukturen bei.

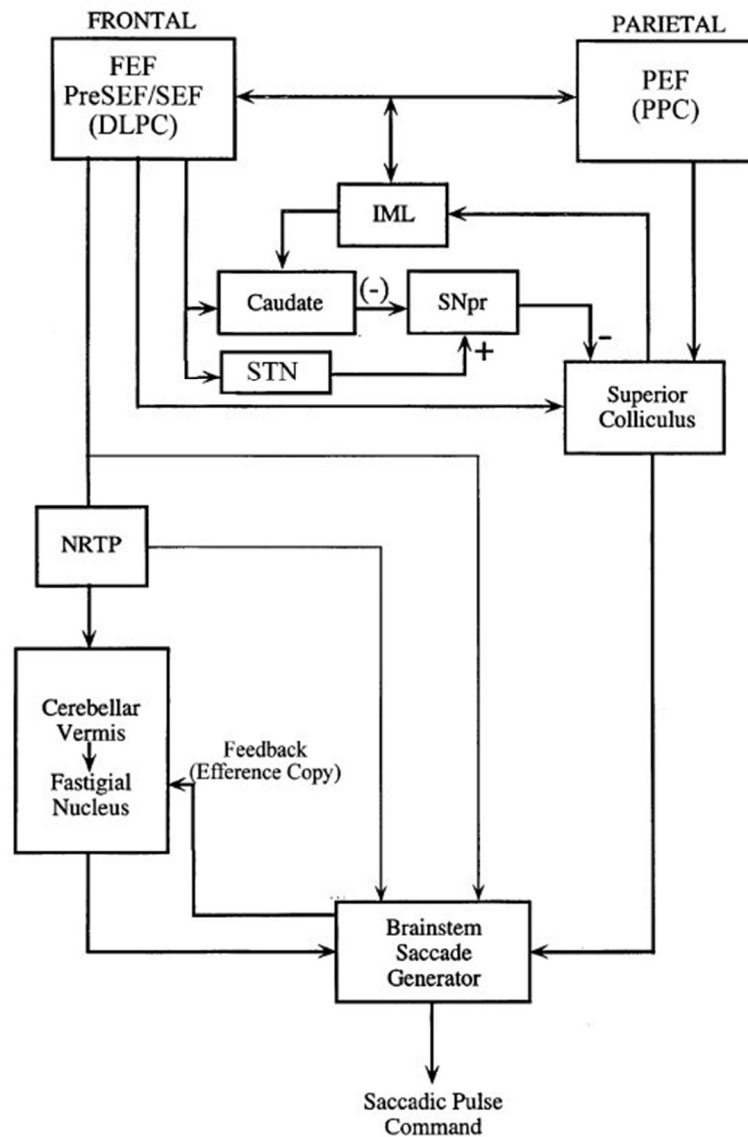


Abbildung 4: Hirnareale der Sakkadenkontrolle

aus Leigh und Kennard, 2004, S. 466, Abbildung 4.

Abkürzungen: DLPFC = dorsolaterale präfrontale Kortex (engl.: cortex), FEF = frontales Augenfeld (engl.: frontal eye field), IML = intramedulläre Lamina des Thalamus, NRTF = nucleus reticularis tegmenti pontis, PEF = parietales Augenfeld (engl.: parietal eye field), PPC = parietale posteriore Kortex (engl.: cortex), SEF = supplementäres Augenfeld (engl.: supplementary eye field), SNpr = substantia nigra pars reticulata, STN = nucleus subthalamicus (engl.: subthalamic nucleus).

Die frontalen und parietalen Hirnareale spielen eine wichtige Rolle bei der Initiierung und somit der Latenz der Sakkade. Beteiligt sind das frontale Augenfeld (FEF, engl.: frontal eye field), das supplementäre Augenfeld (SEF, engl.: supplementary eye field) sowie das parietale Augenfeld (PEF, engl.: parietal eye field). Das FEF befindet sich im Gyrus

präcentralis (Paus, 1996). Es gibt den auslösenden Befehl zur Generierung einer Willkürsakkade direkt oder indirekt über die BG zum CS (Gaymard et al., 1998). Zusätzlich werden die Informationen an das Cerebellum weitergeleitet, um die Sakkade amplitudengerecht auszuführen. Läsionen im FEF führen zu einer verlängerten Latenz von Willkürsakkaden (Pierrot-Deseilligny et al., 2002). Das SEF ist auf der medialen Oberfläche im Gyrus frontalis superior lokalisiert (Petit et al., 1996) und kontrolliert die Sakkadensequenz (Gaymard et al., 1998). Das PEF befindet sich im intraparietalem Sulcus (Müri et al., 1996) und löst reflexive Prosakkaden über Projektionen zum CS aus (Gaymard et al., 1998). Läsionen im PEF führen zu einer verlängerten Latenz von reflexiven Prosakkaden (Leigh und Kennard, 2004).

Zum Ausführen einer Willkürsakkade sind zusätzlich der dorsolaterale präfrontale Kortex (DLPFC), der rechte posteriore parietale Kortex (PPC), die BG und das Cerebellum nötig. Der DLPFC befindet sich im Gyrus frontalis medius und dient zum einen der Unterdrückung reflexiver Sakkaden (Rajkowska und Goldman-Rakic, 1995). Zum anderen ist er während der Memorierungszeit (MZ) einer Memorysakkade aktiv (Gaymard et al., 1998; Pierrot-Deseilligny et al., 2002; Pierrot-Deseilligny et al., 2004). Für die korrekte Ausführung einer Anti- oder Memorysakkade werden daher das FEF zur Initiierung der Willkürsakkade sowie der DLPFC zur Unterdrückung der Reflexsakkade zum Objekt benötigt. Für eine korrekt ausgeführte Memorysakkade ist neben dem FEF und DLPFC der rechte PPC essenziell: er sorgt für die Speicherung der visuell-räumlichen Information des Zielreizes (Pierrot-Deseilligny et al., 2002). Der PPC enthält den intraparietalen Sulcus und befindet sich in der Nähe vom PEF (Pierrot-Deseilligny et al., 2004). Aufgrund der Dominanz der rechten Hemisphäre zur visuell-räumlichen Wahrnehmung ist der linke PPC inaktiv (Weintraub und Mesulam, 1987). Zusammengefasst lässt sich die Ansteuerung der Memorysakkaden in drei Phasen einteilen: die Initiierung durch das FEF, die räumliche Kodierung durch den PPC sowie die Aufrechterhaltung der Genauigkeit durch den DLPFC. Der DLPFC ist während einer MZ von bis zu 20 Sekunden aktiv, bei längeren MZ sind der parahippocampale Kortex sowie die hippocampale Formation beteiligt (Pierrot-Deseilligny et al., 2002). Längere MZs sind für diese Studie nicht relevant und werden daher nicht näher beschrieben.

Die BG und das Cerebellum nehmen weiteren Einfluss auf die Ausführung von Willkür- und Reflexsakkaden. Das FEF und PEF geben ihre Information nicht nur direkt zum CS weiter, sondern auch zu den BG. Die BG erhalten Sakkadeninformation bzgl. früherer Erfahrung,

Erwartung und Belohnung der geplanten Blicksprünge (Leigh und Zee, 2015). Sakkaden mit höherem Belohnungswert können z.B. aufgrund dopaminergem Modulation der Neurone im Ncl. caudatus mit verkürzter Latenz ausgeführt werden (Nakamura und Hikosaka, 2006). Das Cerebellum bekommt Sakkadeninformationen vor allem aus den frontalen Hirnarealen. Der dorsale Vermis (Lobulus VII) gibt die Information an den kaudalen Anteil des Ncl. fastigii weiter, der über den Pedunculus cerebellaris superior sowohl exzitatorische als auch inhibitorische Hirnstammneurone ansteuert (Leigh und Kennard, 2004). Über diesen Weg nimmt das Cerebellum vor allem Einfluss auf die Zielgenauigkeit bei reflexiven Sakkaden (Leigh und Zee, 2015). Zusätzlich führt eine Rückkopplungsschleife über den Thalamus zum Kortex zurück (Leigh und Kennard, 2004).

Der CS ist sowohl bei reflexiven wie auch Willkürsakkaden beteiligt und stellt somit den Verzweigungspunkt zwischen den kortikalen und subkortikalen Hirnarealen und dem Hirnstamm dar. Der CS ist Teil der Vierhügelplatte im Mesencephalon. Seine Hauptaufgaben bestehen in der Initiierung der Sakkade sowie der Spezifizierung von Sakkadengröße und -richtung (Leigh und Kennard, 2004). Im rostralen Teil des CS werden kleine Sakkaden und im kaudalen Teil große Sakkaden generiert. Die rostral gelegenen CS-Neurone aktivieren Omnipausenneurone, sodass kleinere Sakkaden entstehen. Kaudal gelegene CS-Neurone inhibieren Omnipausenneurone, sodass große Sakkaden entstehen (Everling et al., 1998). Diese Information gelangt zum Cerebellum, das die Genauigkeit der Sakkade relativ zur Zielposition überprüft. Bei Ausfall des CS kann der Befehl vom FEF und PEF zur Sakkadenausführung zunächst nicht mehr weitergegeben werden. Über eine eigenständige Verbindung zwischen FEF und Hirnstamm sowie FEF und Cerebellum können nach einiger Zeit Sakkaden wieder generiert werden, jedoch mit erhöhter Latenz und verminderter Geschwindigkeit (Leigh und Zee, 2015).

1.2.3 Augenfolgebewegungen

Um ein sich bewegendes Objekt verfolgen zu können, wird eine AFB erzeugt, und ggf. entsprechend der Geschwindigkeit des Zielreizes angepasst. Die retinale Information des Blickzielreizes wird über den Ncl. geniculatum laterale zum primären visuellen Kortex projiziert (vgl. Abbildung 5). Von dort aus gelangt die Information zum tertiären visuellen Kortex V5 – bestehend aus dem mediotemporalem Kortex (MT) sowie dem medio-superior temporalen Areal (MST). V5 befindet sich im Gyrus temporalis medialis und spielt eine

zentrale Rolle in der Wahrnehmung von Bewegung (Leigh und Zee, 2015): Der MT erkennt Geschwindigkeit, Beschleunigung sowie Richtung des sich langsam bewegenden Objektes, das MST ist aktiv bei Verfolgung des bewegenden Objektes (Assad und Maunsell, 1995; Komatsu und Wurtz, 1988; Maunsell und Van Essen, 1983). V5 sendet das Signal an den PPC sowie an das FEF weiter. Das FEF sendet und empfängt Informationen vom PPC, DLPFC und dem SEF und leitet diese indirekt über die BG oder direkt zu den pontinen Kernen weiter. Die pontinen Kerne projizieren das erhaltene Signal zum Cerebellum, welches wiederum zu den vestibulären und okulomotorischen Hirnnervenkernen projiziert, so dass die AFB erfolgen kann.

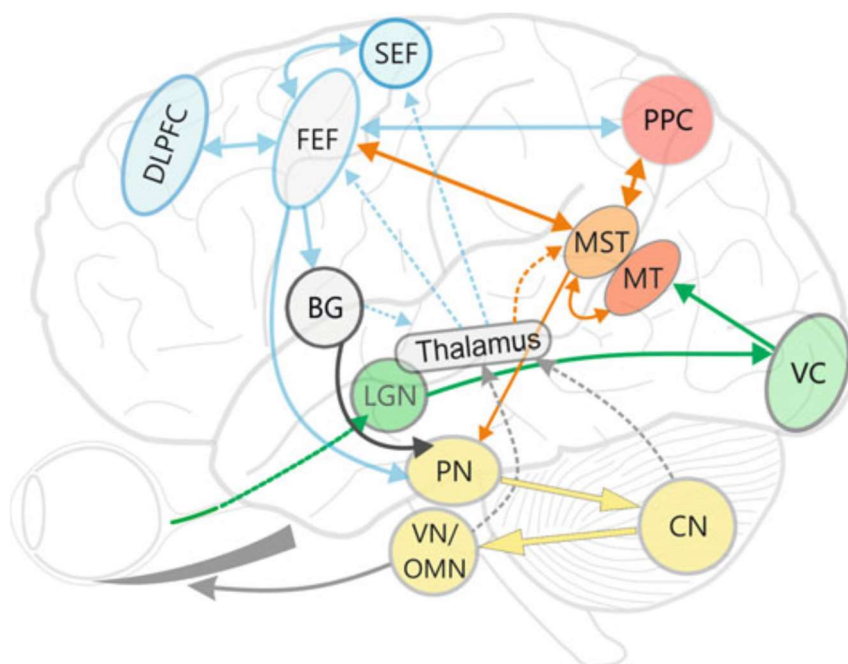


Abbildung 5: Wichtige beteiligte Gehirnareale zur Generierung einer AFB

aus Lencer et al., 2019, S. 148, Abbildung 4.9.

Abkürzungen: BG = Basalganglien, CN = cerebelläre Kerne (engl.: cerebellar nuclei), LGN = Nucleus geniculatum laterale (engl.: lateral geniculate nucleus), OMN = oculomotorische Kerne (engl.: oculomotoric nuclei), PN = Pontine Kerne (engl.: nuclei), VC = visueller Kortex (engl.: cortex), VN = vestibuläre Kerne (engl.: nuclei).

Eine AFB setzt sich aus zwei Phasen zusammen: Die Initiierung und die Aufrechterhaltung der Bewegung. Für die korrekte Ausführung beider Anteile werden unterschiedliche Hirnareale benötigt. Die von V5 kommende Information bezüglich des bewegenden Objektes wird sowohl an den PPC als auch an das FEF weitergeleitet. Der PPC ist zuständig für die

Aufrechterhaltung, das FEF für die Initiierung einer AFB. Durch den PPC wird die konstante foveale Fixation des Objekts zur korrekten Aufrechterhaltung der AFB gewährleistet (Ilg et al., 2004). Das FEF generiert den Impuls zur Erzeugung einer AFB (MacAvoy et al., 1991). Beide Areale sind miteinander verbunden. Das FEF erhält zusätzlich Informationen aus frontalen Hirnarealen, dem SEF sowie dem DLPFC. Diese Hirnareale sind wichtig für die Initiierung, Vorhersage zeitliche Planung der AFB (Lencer et al., 2004; MacAvoy et al., 1991; Schmid et al., 2001).

Zusammenfassend erhält das FEF Informationen über die Bewegung des Objektes (V5), wird durch den präfrontalen Kortex, vor allem durch den DLPFC, in seiner Ausführung durch kognitive Faktoren beeinflusst und steht mit dem PEF im Austausch zur Aufrechterhaltung der AFB (PPC), sodass es einen Befehl zur Ausführung einer AFB geben kann. Dieser Befehl wird vom Cerebellum überprüft, indem er mit der Information von V5 verglichen und ggf. adaptiert wird (Thier und Ilg, 2005). Es sorgt für den „Feinschliff“ und gibt das Signal zur motorischen Ausführung an die Motoneurone der Augenmuskelkerne. Weiterhin besteht eine Rückkopplung vom Cerebellum zum präfrontalen Kortex, die dessen kognitiven Funktionen beeinflusst (Middleton und Strick, 2000).

1.3 Fragestellung

Basalganglienerkrankungen sind an der Steuerung von Sakkaden und AFB beteiligt und werden als sensitive Marker bei neurodegenerativen Erkrankungen verwendet. In dieser Studie wurden Augenbewegungen von AMT mit denen von XDP-Erkrankten und gleichaltrigen gesunden Kontrollen verglichen, um zu prüfen, ob die okulomotorischen Störungsmuster bei der XDP-Erkrankung einem Endophänotyp (*trait-sign*) entsprechen, also schon bei AMT vorliegen, oder den Schweregrad der Erkrankung widerspiegeln (*state-sign*).

Die Studie untersuchte folgende Hypothesen:

- i) Augenbewegungen mit einem höheren kognitiven Einfluss (Willkürsakkaden, AFB) unterscheiden sich bei Individuen im prodromalen Stadium von XDP (=AMT) und gesunden Kontrollen und stellen einen Endophänotyp (*trait-sign*) dar.

- ii) Okulomotorische Veränderungen im prodromalen Stadium helfen, betroffene Hirnareale in der Frühphase der neurodegenerativen Erkrankung als Ausgangspunkte zu identifizieren.
- iii) XDP-Erkrankte und gesunde Kontrollen unterscheiden sich hinsichtlich Pro- und Willkürsakkaden sowie AFB und sind im Einklang mit den Ergebnissen einer früheren XDP-Kohorte (Sprenger et al., 2019).
- iv) Die Ausführung von Willkürsakkaden und AFB lassen sich im prodromalen und manifesten Stadium von XDP nicht mehr voneinander unterscheiden. Prosakkaden unterscheiden nicht von Gesunden, im Gegensatz zu XDP-Erkrankten.

2 Material und Methoden

2.1 Studienteilnehmer

An der Studie nahmen 61 Männer philippinischer Herkunft teil. Anhand ihres genetischen Status wurden sie drei Gruppen zugeordnet: 20 Teilnehmer waren XDP-Erkrankte im Alter von 29 bis 57 Jahren (39 ± 2 Jahre), 13 Teilnehmer waren AMT im Alter von 23 bis 39 Jahren (32 ± 1 Jahre) und 28 Teilnehmer waren gesunde Kontrollen im Alter von 25 bis 45 Jahren (34 ± 1 Jahre). Es sollten mindestens 13 asymptomatische TAF1-Mutationsträger teilnehmen, um eine ausreichende Fallzahl zu gewährleisten. Dafür wurden männliche Verwandte ersten Grades von XDP-Erkrankten ausgewählt. Zusätzlich zum Mutationsnachweis wurde das voraussichtliche Erkrankungsalter nach der Methode von *Westenberger et al., 2019* bestimmt. Von dem daraus resultierenden Alter wurde das aktuelle Alter der Mutationsträger subtrahiert, um die voraussichtliche Zeit in Jahren bis zum Erkrankungsbeginn zu erhalten ($\hat{=}$ „Time to Onset“). Für bereits XDP-Erkrankte wurde diese Methode rückwirkend angewendet. Die Versuchsleiter waren verblindet bezüglich des genetischen Status der Studienteilnehmer. Ausgewählt wurden die Teilnehmer durch das „Manila-Team“ unter der Leitung von Cid C. Diesta (MD). Achtzehn XDP-Patienten nahmen regelmäßig Medikamente wie Levo-, Carbidopa, Biperiden oder Benzodiazepine ein. Eine detaillierte Auflistung befindet sich als Anhang. Neben der Messung von Augenbewegungen nahmen die Teilnehmer noch an weiteren Messungen (EEG, MRT, klinische Untersuchungen [kognitive und motorische Tests]) teil. Die klinischen Tests dienten dieser Studie zur Überprüfung, dass gemessene veränderte Augenbewegungen nicht aufgrund eines kognitiven Defizits beruhen. Die übrigen Messungen sind nicht Teil dieser Dissertation und an anderer Stelle publiziert. Die Studie wurde von der Ethikkommission des Makati Medical Center sowie der Universität zu Lübeck in Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki genehmigt (Das Aktenzeichen sowie Datum der Genehmigung sind im Anhang zu entnehmen).

2.2 Studiendesign

Die durchgeführten Messungen sind Teil der seit Juni 2017 laufenden Studie „Assessment of presymptomatic stages of X-linked dystonia-parkinsonism“ unter der Leitung von Cid C.

Diesta und Norbert Brüggemann (MD) [Co-Leiter: Anne Blood (PhD) und Jeff Waugh (MD, PhD)]. Diese Studie entstand durch Kooperation des Makati Medical Center repräsentativ mit Cid C. Diesta und der Movement Disorder Group in Manila repräsentativ mit Raymond L. Rosales (MD, PhD) mit Boston, Massachusetts und der Universität zu Lübeck als „Collaborative Center for X-linked Dystonia Parkinsonism“ (CCXDP). Weitere Mitarbeiter sind der vorherigen Studie *Sprenger et al. (2019)* zu entnehmen. Die Messungen wurden im Zeitraum vom 12.05.2019 bis zum 21.05.2019 im Makati Medical Center, Metro Manila durchgeführt. Die Messungen fanden zwischen 9 Uhr und 20 Uhr statt, eine feste Reihenfolge gab es aufgrund abhängiger Faktoren (Durchführung der anderen Messungen, Zugang zu den Räumlichkeiten, zeitlicher Ablauf der einzelnen Studienteilnehmer) nicht. Am 16.11.2019 und 25.11.2019 im Zeitraum von 13:30 Uhr bis 16:30 Uhr fand eine erneute Messung von vier Studienteilnehmern aus Manila im Center of Brain, Behavior and Metabolism an der Universität zu Lübeck statt. Die okulomotorischen Tests wurden im Labor 39 im Erdgeschoss durchgeführt. Zwei der vier Studienteilnehmer wurden am 19.11.2019 oder am 20.11.2019 mit einer THS therapiert, die anderen beiden Teilnehmer waren gesunde Verwandte und begleiteten diese. Am ersten Termin führten alle Teilnehmer die Messungen durch, am zweiten Termin führten die therapierten Studienteilnehmer die Messungen erneut durch. Es wurden lediglich die Messungen ohne THS-Therapie eingeschlossen. Die weiteren Messungen sind nicht Teil dieser Studie und werden an anderer Stelle publiziert.

2.3 Versuchsaufbau

Die Messungen in Manila fanden in einem dunklen und leisen Untersuchungsraum statt. Während der Messungen saß der Studienteilnehmer an einem Tisch (vgl. Abbildung 6). Sein Kinn lag auf einer am Tisch montierten Kinnstütze, um Kopfbewegungen während der Messungen zu reduzieren. Auf der Stirn – mittig auf Höhe der Augenbrauen – wurde dem Teilnehmer ein Target-Sticker zum Detektieren von Kopfbewegungen aufgeklebt. Dieser diente als Orientierungs- und Fixationspunkt der Kamera. Der Teilnehmer blickte geradeaus auf einen PC-Monitor (23,5-Zoll-Monitor, Samsung Inc., Suwon, Südkorea, Modell: LS24F350FHXXP, Auflösung: 1920 x 1080 Pixel, Bildwiederholfrequenz: 60 Hz), der 54 cm vom Auge entfernt auf dem Tisch stand. Der Monitor war mit einem Laptop verbunden, über den die Messungen gesteuert wurden. Das auf dem Laptop genutzte Messprogramm lässt sich in der vorherigen Studie von *Sprenger et al. (2019)* entnehmen.

Die Augenbewegungen der Studienteilnehmer wurden über ein videobasiertes, tragbares Eyelink System (EyeLink Portable Duo Version 6.12, SR Research Limited, Ontario, CA; Kornealreflex an Pupillen-Tracking, Ellipse-Methode, räumliche Auflösung: 0.01° mit Standardfilter) mit einer binokularen Sampling Rate von 500 Hz aufgezeichnet. Vor jeder Aufzeichnung fand eine Systemkalibrierung mithilfe einer eingebauten 13-Punkt-Kalibrierung und Validierung statt. Das Eyelink System war mit dem Laptop verbunden. Am Ende jeder Messung wurden die Daten automatisch gespeichert. Für die weitere Messung in Lübeck 2019 wurde ein Monitor (27-Zoll-Monitor, BenQ Inc., Taipeh, Taiwan, Modell: XL2720T, Auflösung: 1920 x 1080 Pixel, Bildwiederholfrequenz: 120 Hz) und ein Eyetracking-System (EyeLink 1000 Plus Version v5.15, SR Research Limited, Ontario, CA; Kornealreflex mit Pupillen-Tracking, Ellipse-Methode, räumliche Auflösung von $0,01^\circ$ mit Standardfilter) mit einer binokularen Sampling Rate von 500 Hz verwendet (Machner et al., 2020). Die Stimuli besaßen den gleichen Blickwinkelgrad bezüglich des Augen-Bildschirm-Abstands und der Bildschirmgröße, sodass die Messungen in Manila und Lübeck trotz unterschiedlicher Monitorgröße vergleichbar sind. Das verwendete Messprogramm und die Datenspeicherung blieben gleich.



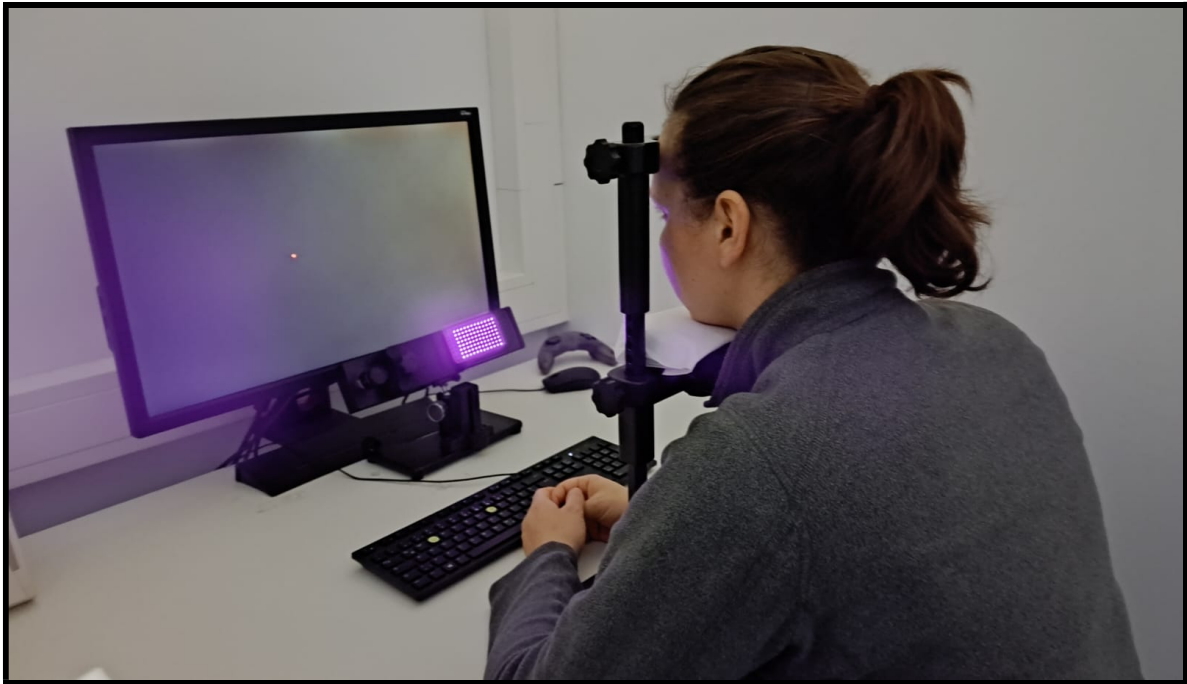


Abbildung 6: Versuchsaufbau

2.4 Versuchsaufbau

Zu Beginn der Messung las der Studienteilnehmer die Einwilligungserklärung durch und unterschrieb diese. Sofern keine Fragen bestanden, wurde neben der Systemkalibrierung mit einer 13-Punkt-Kalibrierung inklusive zwei horizontalen und vertikalen Sinusschwingungen mit einer Amplitude von $\pm 15^\circ$ und einer Frequenz von 0,2 Hz und deren Validierung begonnen, darauf folgten die Messungen. Jede Messung wurde vor der Durchführung zunächst auf Englisch erklärt. Die meisten Teilnehmer sprachen fließend Englisch, nur wenige benötigten einen muttersprachlichen Dolmetscher, der jederzeit zur Verfügung stand. Zwischen den Messungen schloss der Teilnehmer seine Augen und pausierte für ca. 60 Sekunden. Die gesamte Messung bestand aus neun Einzelmessungen und dauerte insgesamt 30 Minuten. Überwiegend wurden zuerst die Willkürsakkadenaufgaben gemessen, da diese dem Studienteilnehmer die höchste Konzentration abverlangten. Danach wurden unterschiedliche Prosakkadenaufgaben, Augenfolgebewegungen und ein Blickhaltefunktionstest gemessen. Jede Messung enthielt festgelegte Stimuli, die sich als roter Punkt mit einem Durchmesser von $0,5^\circ$ auf schwarzem Hintergrund darstellten. Der schwarze Hintergrund und die Dunkelheit im Raum sollten erreichen, dass die Studienteilnehmer keine Referenzen (z.B. Monitorkante) zum Stimulus hatten. Die Reihenfolge der Einzelmessungen hing von der Konzentrationsfähigkeit und – wenn bereits

an XDP erkrankt – vom Erkrankungsstadium des einzelnen Teilnehmers ab. Im Folgenden werden die Einzelmessungen beschrieben.

2.5 Messungen von Augenbewegungen

Die okulomotorischen Messungen waren für beide Standorte identisch. Die unterschiedliche Anzahl an Durchgängen pro Messung berücksichtigte die Belastungsfähigkeit der Studienteilnehmer: die Leistungsfähigkeit sollte durchgehend hoch bleiben, um stabile Messergebnisse zu erzielen.

2.5.1 Horizontale und vertikale Prosakkaden

Die horizontale und vertikale Prosakkadenaufgabe bestand aus jeweils 30 Durchgängen mit einem horizontalen bzw. vertikalen Stimulus, der sich mit einer Amplitude von 5°, 10° und 15° von der Mittellinie nach links oder rechts bzw. oben oder unten entfernte (vgl. Abbildung 7). Die jeweilige Amplitude des Stimulus wurde fünf Mal pro Seite in randomisierter Reihenfolge präsentiert. Der Stimulus verweilte für 1000 – 1500 ms im Zentrum und an den jeweiligen lateralen Positionen für 1800 – 2300 ms. Zwischen den zentralen und lateralen Stimuli gab es eine Lücke von 200 ms. Während dieser Zeit sind die Fixationsneurone im CS inaktiv und die die Bewegung vorbereitenden “*buildup neurons*“-Neurone aktiv, sodass bei Erscheinen des lateralen Stimulus die Sakkade schneller ausgeführt werden kann (Munoz und Fecteau, 2002). Die Studienteilnehmer sollten dem Stimulus folgen und ihn fixieren (vgl. Abbildung 8A).

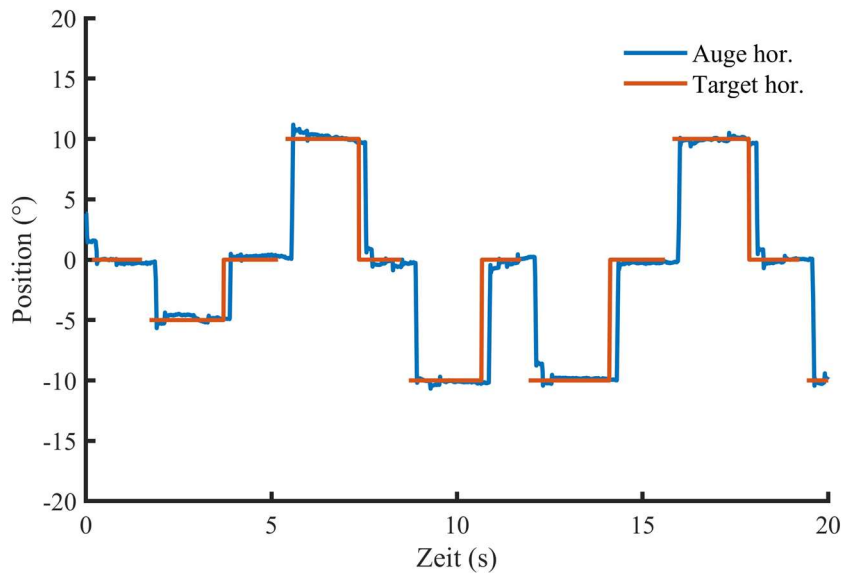


Abbildung 7: Korrekt ausgeführte horizontale Prosakkaden

Das rechte Auge des Studienteilnehmers (blau, Augenposition) verfolgen den Stimulus (rot, Stimulusposition).

2.5.2 Große Sakkaden

Die große Sakkadenaufgabe bestand aus 36 Durchgängen mit einem horizontalen Stimulus, der mit Amplituden von 5° – 40° von links nach rechts hin und her sprang. Die Richtung der Stimuli wurde 20-mal nach links und 16-mal nach rechts in randomisierter Reihenfolge präsentiert. Der Stimulus verweilte für 1500 – 1900 ms an einer Stelle. Der Studienteilnehmer sollte dem Stimulus folgen und ihn fixieren. Von den Sakkaden wurde die Maximalgeschwindigkeit bestimmt. Diese setzt sich aus dem Verhältnis von Sakkadenamplitude und ihrer maximalen Geschwindigkeit zusammen und wurde mithilfe der *fminsearch* Matlab®-Funktion angepasst (Hübner et al., 2007).

2.5.3 Antisakkaden

Die Studie orientierte sich bei der Durchführung der Antisakkadenaufgabe an dem „international standardisierten Antisakkaden Protokoll“ von *Antoniades et al. (2013)*. Die Messung bestand aus 40 Durchgängen mit einem horizontalen Stimulus, der sich mit einer Amplitude von 10° oder 15° von der Mittellinie entfernte (vgl. Abbildung 8B). Der Stimulus verweilte für 1200 ms – 1600 ms im Zentrum, sprang dann entweder nach rechts oder links und verweilte dort für 2000 – 2500 ms. Zwischen den Stimuli (zentral, links/rechts) erfolgte

eine Lücke von 200 ms. Die Richtung des Stimulus war gleichmäßig in beide Richtungen in randomisierter Reihenfolge aufgeteilt.

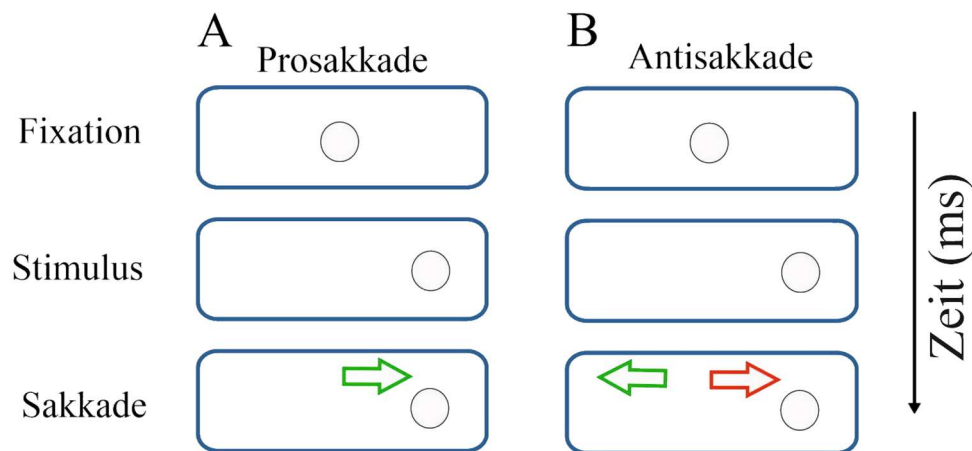


Abbildung 8: Schematische Darstellung der Pro (A) - und Antisakkadenaufgabe (B)

Nachgezeichnet von *Watanabe und Munoz, 2011, S. 2071, Abbildung 1.*

Grüner Pfeil: korrekt ausgeführte Sakkade in die entgegengesetzte Richtung, roter Pfeil: falsch ausgeführte Sakkade in die Richtung des Stimulus.

Die Aufgabe des Studienteilnehmers war es, in die entgegengesetzte Richtung des Stimulus zu schauen. Beim Zurückspringen des Stimulus ins Zentrum sollte dieser wieder fixiert werden. Blickte der Studienteilnehmer zuerst in die Richtung des Stimulus und machte dann eine Korrektursakkade in die entgegengesetzte Richtung, wurde dies als Fehler gewertet (vgl. Abbildung 9). Die daraus resultierende prozentuale Fehlerrate wurde zwischen den Gruppen verglichen. Vor der Messung wurden fünf bis zehn Übungsdurchläufe gemacht. Hat ein Studienteilnehmer die Aufgabe nicht verstanden, wurde die Messung nicht ausgewertet.

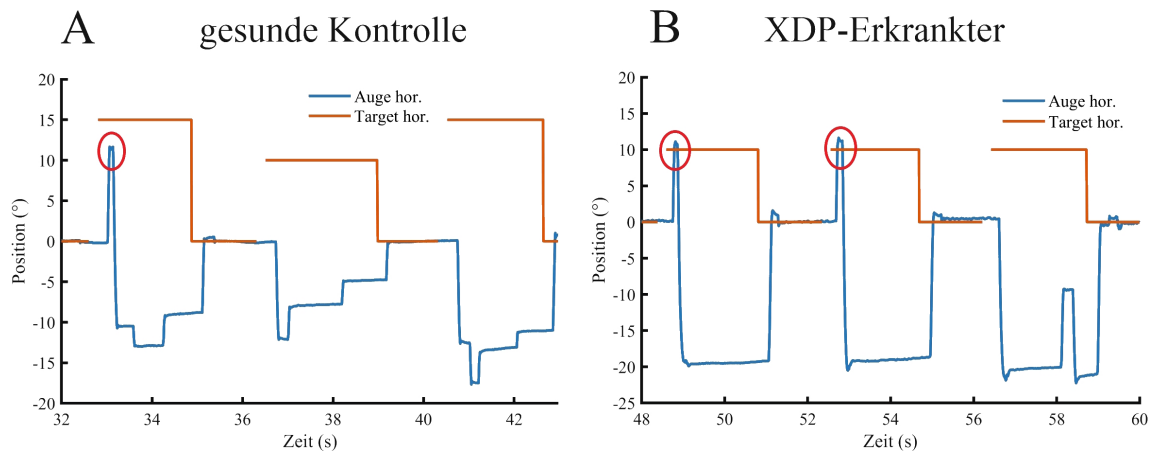


Abbildung 9: Antisakkaden von einer gesunden Kontrolle (A) und eines XDP-Erkrankten (B)

Die gesunden Kontrollen führen die Antisakkaden bis auf einen Fehler (erster Durchgang) richtig aus (A). Die korrekte Sakkade wurde überwiegend zu kurz generiert, gefolgt von überschießenden Korrektursakkaden, bevor die richtige Position fixiert wurde. XDP-Erkrankte führten die ersten zwei der drei gezeigten Durchgänge fehlerhaft mit einer Sakkade in Richtung des Stimulus aus (B). Während den korrekt ausgeführten Antisakkaden zeigten sie eine deutlich verminderte Sakkadengenauigkeit.

2.5.4 Memorysakkaden

Die Memorysakkaden-Aufgabe bestand aus 30 Durchgängen mit einem horizontalen Stimulus, der mit einer Amplitude von 10° oder 15° Grad von der Mittellinie nach links oder rechts entfernte (vgl. Abbildung 10). Die Richtung des Stimulus war gleichmäßig in beide Richtungen in pseudorandomisierter Reihenfolge aufgeteilt. Nach einer Fixation des Stimulus in der Mitte des Bildschirms für 1400 ± 200 ms wurde kurzzeitig (200 ms) ein Blickzielreiz an der lateralen Position gezeigt. Die Studienteilnehmer sollten den Blickzielreiz nicht anblicken, sich jedoch die Position merken. Anschließend wurde wieder der Fixationspunkt in der Mitte für 2 (MZ1), 3 (MZ2) oder 4 (MZ3) Sekunden angezeigt. Nach dieser Anzeigedauer wurde der Zielpunkt ausgeblendet, die Teilnehmer sollten auf den zuvor kurzzeitig lateral gezeigten Blickzielreiz blicken (Memorysakkade). Für die Ausführung der Sakkade hatte der Teilnehmer 2000 ms Zeit zur Verfügung. Anschließend wurde als Rückmeldung der Stimulus an der lateralen Position angezeigt.

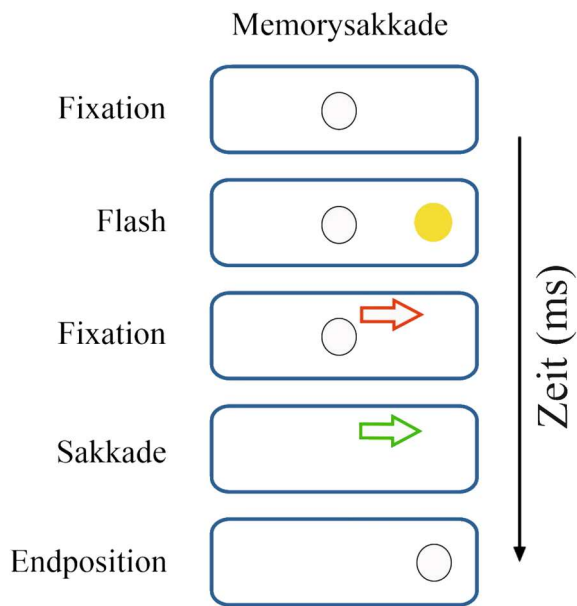


Abbildung 10: Schematische Darstellung der Memorysakkadenaufgabe

Nachgezeichnet von *Watanabe und Munoz, 2011, S. 2071, Abbildung 1.*

Gelber Punkt: kurzfristige aufleuchtender Blickzielreiz, roter Pfeil: falsch ausgeführte Memorysakkade zum Blickzielreiz, grüner Pfeil: korrekt ausgeführte Memorysakkade nach Verschwinden des zentralen Stimulus.

Der Studienteilnehmer sollte bei dieser Aufgabe den zentralen Stimulus fixieren, sich den kurz aufgeleuchteten Blickzielreiz merken und nach Erlöschen des zentralen Stimulus die Position des zuvor aufgeleuchteten Stimulus fixieren. Blickte der Teilnehmer während des aufleuchtenden Stimulus zu jenem hin, generierte er eine Reflexivsakkade. Es war ihm nicht möglich, den Blick zum aufleuchtenden Stimulus zu unterdrücken und ausschließlich den zentralen Stimulus zu fixieren. Die Rate der Reflexivsakkaden errechnete sich aus der Anzahl der Reflexivsakkaden / Anzahl der Versuchsdurchgänge x 100. Sie wurde einzeln sowie mit der Fehlerrate der Antisakkaden-Aufgabe zwischen den Gruppen verglichen. Neben der Reflexivsakkadenrate wurde die finale Augenposition am Ende jedes Durchgangs berechnet. Diese setzt sich aus dem Verhältnis der Augenendposition des Teilnehmers und der Stimulusposition zusammen. Vor der Messung wurden fünf bis zehn Übungsdurchläufe gemacht. Hat ein Studienteilnehmer die Aufgabe nicht verstanden, wurde die Messung nicht ausgewertet.

Fixationsaufgabe (A - C)

Memorysakkaden (D - F)

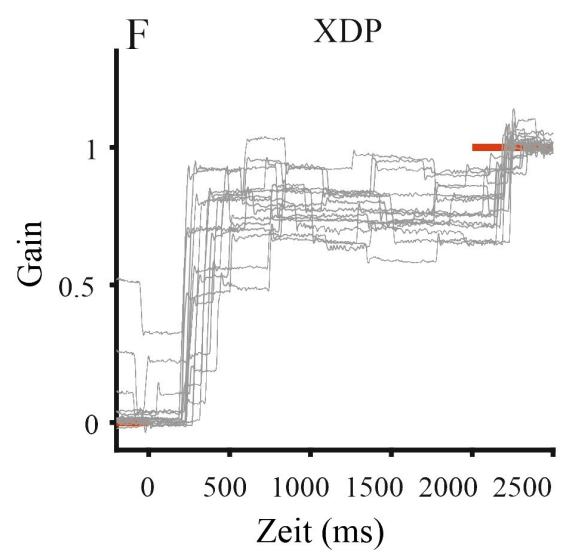
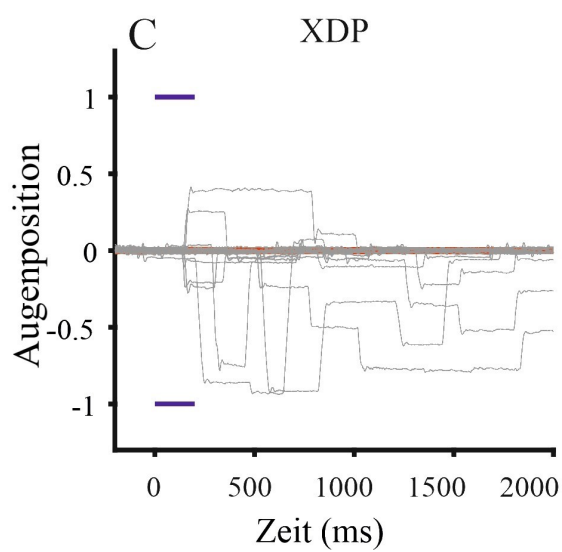
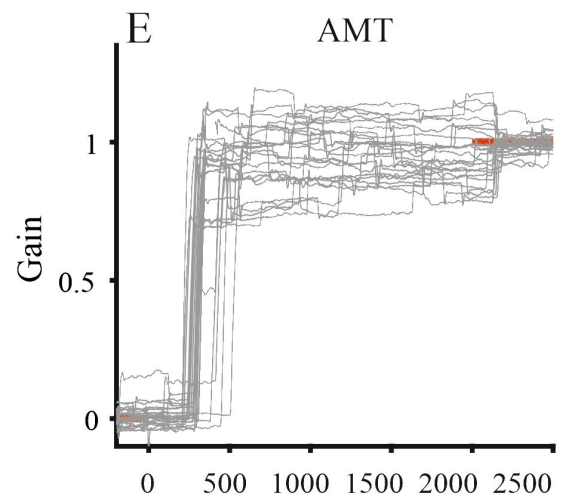
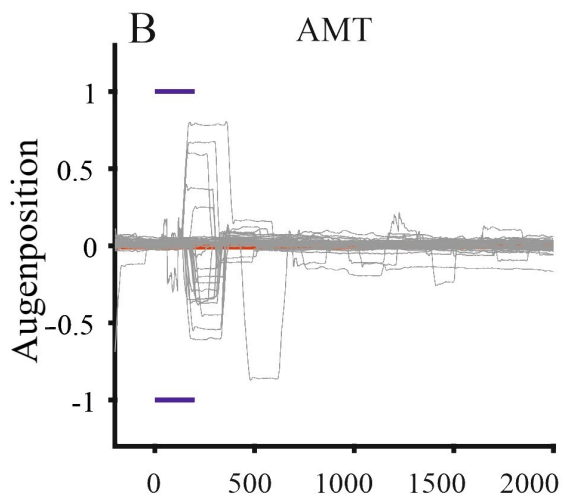
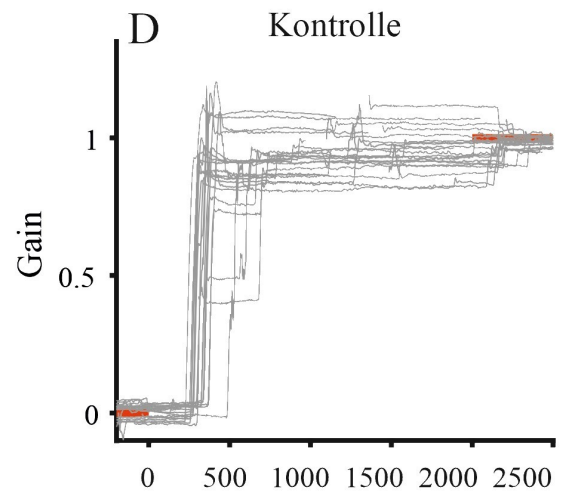
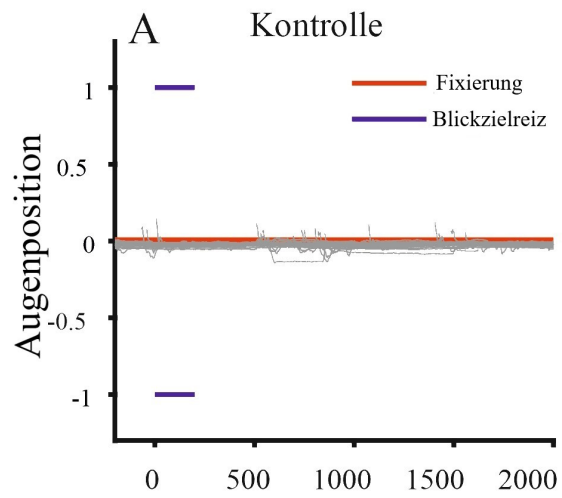


Abbildung 11: Vergleich der Memorysakkaden-Aufgabe zwischen einer gesunden Kontrolle, AMT und XDP-Erkrankten

(A – C) zeigen den ersten Teil der Memorysakkaden-Aufgabe. Während die gesunde Kontrollperson den Blick zum kurz aufleuchtenden Blickzielreiz unterdrücken kann, sind sowohl dem AMT als auch dem XDP-Erkrankten überwiegend nicht mehr dazu in der Lage und führen eine Reflexivsakkade aus. (D – F) zeigen den zweiten Teil (Memorisierung) der Aufgabe. Die gesunde Kontrollperson benötigt weniger Sakkaden, um die erinnerte Position des Blickzielreizes nach Erlöschen des zentralen Stimulus zu fixieren, während vor allem der XDP-Erkrankte mehrschrittige Sakkaden benötigt und auch die Genauigkeit vermindert ist. Die finale Augenposition, wenn der Stimulus an der lateralen Position gezeigt wird (= roter Strich), ist ähnlich zwischen den Gruppen.

2.5.5 Sinusförmige Augenfolgebewegungen

Die AFB-Aufgabe bestand aus sechs Sinusschwingungen mit beginnend horizontalen und darauffolgend vertikalen Stimuli, die sich von der Mitte des Bildschirms ausgehend in einer sinusförmig hin und her bewegten. Die Bewegung hatte ein Amplitudenmaximum von 15° für horizontale bzw. $14,25^\circ$ für vertikale Schwingungen. Der Stimulus bewegte sich mit einer Frequenz von 0,2 Hz bzw. einer Maximalgeschwindigkeit von $17,9^\circ/s$ auf der Kurve. Der Studienteilnehmer sollte dem Stimulus folgen und ihn fixieren.

2.5.6 Foveopetale und foveofugale Augenfolgebewegungen

Die foveopetale und -fugale rampenförmige AFB-Aufgabe bestand aus 28 Durchgängen mit einem horizontalen Stimulus (vgl. Abbildung 12) auf der Grundlage der Studie von *Rashbass, 1961*. Die Messung enthielt 20 foveopetale Stimuli und acht foveofugale Stimuli in pseudorandomisierter Reihenfolge. Die Richtung des Stimulus war in beiden Richtungen gleichermaßen aufgeteilt. Für die Messung der foveopetalen AFB verweilte der Stimulus zunächst für 1750 ± 250 ms im Zentrum des Bildschirms. Dann sprang der Stimulus $2,4^\circ$ vom Zentrum nach links oder rechts und bewegte sich anschließend mit einer Geschwindigkeit von $15^\circ/s$ für 1000 ms rampenförmig in die entgegengesetzte Richtung des Target-Sprungs. Abschließend verweilte der Stimulus an dieser Stelle für 750 ± 250 ms. Für die Messung der foveofugalen AFB verweilte der Stimulus für 1750 ± 250 ms im Zentrum des Monitors. Dann sprang der Stimulus $2,4^\circ$ nach links oder rechts und bewegte sich in gleicher Richtung mit einer Geschwindigkeit von $15^\circ/s$ für 1000 ms rampenförmig

zur maximalen Amplitude und verweilte dort für 750 ± 250 ms. Der Studienteilnehmer sollte dem Stimulus folgen und ihn fixieren.

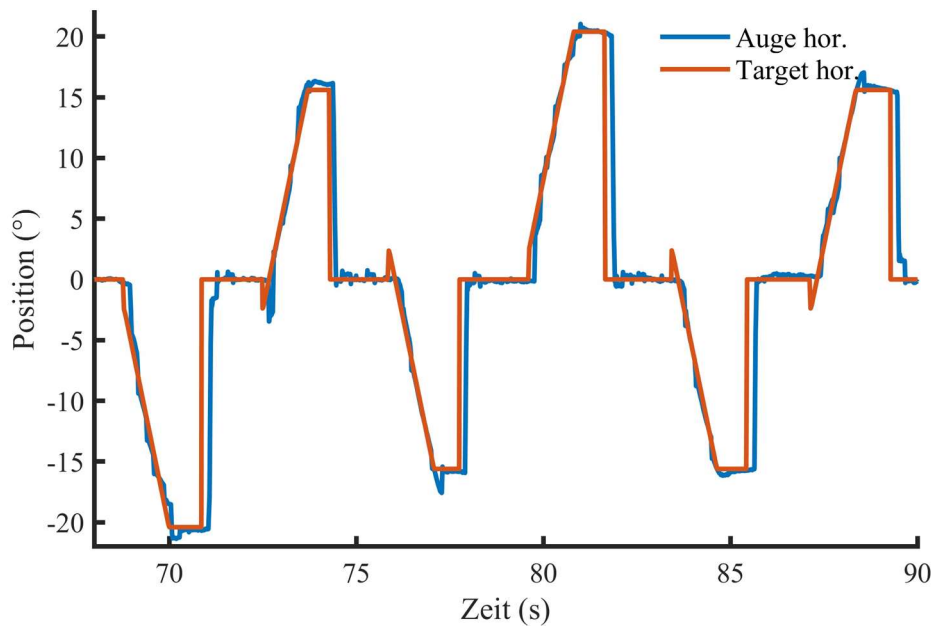


Abbildung 12: Foveopetale und foveofugale Augenfolgebewegungen

In Blau sind die Augenbewegungen des Teilnehmers dargestellt, die dem Stimulus (rot) folgen. Der erste und vierte Durchgang zeigen foveofugale, der zweite, dritte, fünfte und sechste Durchgang foveopetale AFB. Es wurden ausschließlich die foveopetalen AFB ausgewertet. Die foveofugalen Stimuli zwischen den foveopetalen dienten der Unvorhersehbarkeit des Stimulus sowie der besseren Beurteilung der Bewegungswahrnehmung.

2.5.7 Blickhaltefunktion

Der Blickhaltefunktionstest bestand aus fünf Durchgängen mit zwei horizontalen und drei vertikalen Stimuli, die sich mit einer Amplitude von 15° von der Mittellinie nach links, rechts, oben und unten entfernten. Der Stimulus verweilte für 2000 oder 2600 ms in der Mitte und für 10000 ms an den jeweiligen Amplituden. Zwischen den Stimuli gab es ein Gap von 200 ms. Der Studienteilnehmer sollte dem Stimulus folgen und ihn fixieren. Der Blickhaltefunktionstest diente zur Überprüfung auf einen vorhandenen Blickrichtungsnystagmus oder sogenannter „Square Wave Jerks“. Square Wave Jerks sind kleine horizontale Sakkaden, die das Auge ungewollt für ca. 200 ms vom Blickziel weglenken (Leigh und Zee, 2015). Durch eine weitere Sakkade kann das Blickziel wieder

fixiert werden. Da diese in niedriger Anzahl auftraten ($< 3\%$ für alle Teilnehmer), wurden sie in der Auswertung nicht separat analysiert.

2.6 Klinische Untersuchung

Die klinische Untersuchung beinhaltete mehrere validierte kognitive und motorische Tests. Es wurden der MoCa-P (philippinische Version), HADS_A/D (Hospital Anxiety and Depression Scale), FAB (Frontal Assessment Battery Test), MMST (Mini-Mental-Status-Test) sowie die MDS-UPDRS und BFMDRS durchgeführt. Die Datenerhebung sowie Auswertung wurden durch die eine andere Gruppe des Forschungsteams (AG Brüggemann) durchgeführt und zur Verfügung gestellt und sind an anderer Stelle publiziert (Steinhardt et al., 2022). Die Ergebnisse der Tests wurden mit der Fehlerrate der Antisakkaden-Aufgabe sowie mit der Rate der Reflexivsakkaden der Memorysakkaden korreliert.

2.7 Datenanalyse

Die erhobenen Daten des linken Auges wurden mit der Software Matlab R2019b (The Mathworks Inc., Natick, MA, USA) analysiert. Bei zehn Studienteilnehmern wurde das rechte Auge aufgrund besserer Datenqualität verwendet. Die Umwandlung der Rohdaten fand von Pixel in Grad des Seh winkels statt mit keiner zusätzlichen Filterung. Dabei beschreibt der Seh winkel den Winkel, der sich von einem beobachteten Objekt zu den Augen des Beobachtenden ziehen lässt. Die Augengeschwindigkeit während der sinusförmigen AFB wurde mithilfe eines 5-Punkt-Unterschied-Algorithmus vom zentralen Median und eines 70-Hz-Gaussfilter berechnet (Mack et al., 2017). Die Augengeschwindigkeit der foveopetalen AFB wurde mit einem 9-Punkt-Unterschied-Algorithmus vom zentralen Median und einem 30-Hz-Gaussfilter berechnet. Für die Sakkadenerkennung wurden festgelegte Werte zur Geschwindigkeit, Amplitude und Dauer angewandt: die Anfangsgeschwindigkeit betrug $30^\circ/\text{s}$, die Amplitude hatte einen Grenzbereich von $0,2 - 50^\circ$ und die Sakkadendauer hatte einen Grenzbereich von $5 - 150 \text{ ms}$ (Diese festgelegten Werte sind auf die bereits genannten Studien bezüglich der unterschiedlichen Anzahl an Durchgängen pro Messung zurückzuführen.). Die Werte konnten manuell verändert werden, wenn bspw. ein Studienteilnehmer viele kleine Sakkaden aufzeigte, die nicht mit ausgewertet werden sollten. Nach manueller Überprüfung der Sakkadenerkennung erfolgte die Auswertung der einzelnen Durchgänge. Ein Durchgang wurde nicht

ausgewertet, wenn ein Lidschluss zu Beginn der Aufgabe auftrat oder der Studienteilnehmer die Aufgabe nicht verstanden hatte.

2.8 Okulomotorische Auswertung

Die Latenz ist die Zeit vom Erscheinen des Stimulus bis zur Sakkadenausführung und beträgt normalerweise bis zu 200 ms (Leigh und Zee, 2015). Sie kann variieren, da sie von verschiedenen Faktoren beeinflusst wird. So dauert die Generierung einer Willkürsakkade länger im Vergleich zur Reflexivsakkade, da sie einen größeren kognitiven Anteil zur Ausführung benötigt. Weitere beeinflussende Faktoren einer Sakkade sind ihre Richtung (vertikal, horizontal), eine veränderte Richtung des Blickzielsprungs (die Latenz ist kürzer bei gleichbleibender Richtung) sowie die Vorhersagbarkeit des Blickzielsprungs. Ist die erste Sakkade nicht zielgenau, sodass der Zielreiz nicht auf der Fovea centralis abgebildet wird, wird eine Korrektursakkade mit einer Latenz von 100 – 130 ms generiert (Leigh und Zee, 2015). Die erste Sakkade wird meist zu niedrig generiert, sodass eine Korrektursakkade erfolgt. Zusätzlich zur Latenz der ersten Sakkade wurde in dieser Studie die Latenzvariabilität als Variationskoeffizient (Verhältnis von der Standardabweichung und des Mittelwerts der Latenz) angegeben.

Die Sakkadengenauigkeit wird aus dem Verhältnis der Amplitude der durchgeführten Sakkade zur Amplitude des Blickzielstimulus berechnet und wird als *Gain* bezeichnet. Im Idealfall beträgt der Gain exakt 1,0. Je nach Art der Sakkade kann der Gain zu hoch oder zu niedrig ausfallen. Bei Gesunden können zu kleine, hypometrische Sakkaden bei Sakkaden mit großer Amplitude, beim Blick vom Zentrum in die Peripherie oder beim Blick nach oben (Bonnet et al., 2013) auftreten. Überschießende (hypermetrische) Sakkaden sind meistens pathologisch, selten können sie bei Sakkaden mit kleiner Amplitude, bei zentripetaler Ausführung oder beim Blick nach unten auftreten (Collewijn et al., 1988). Ansonsten sind hypermetrische Sakkaden meist pathologisch und Ausdruck cerebellärer Funktionsstörungen, während hypometrische Sakkaden zusätzlich bei extrapyramidalen Erkrankungen auftreten. Während der Ausführung von Anti- oder Memorysakkaden variiert der Gain und ist meist niedriger, da die Sakkade nicht zu einem stationären Stimulus, sondern zum entgegengesetzten bzw. erinnerten Blickzielpunkt erzeugt wird (Becker und Fuchs, 1969).

Bezüglich AFB-Messungen werden meist die zwei Phasen (Initiierung, Aufrechterhaltung) der AFB untersucht. Zur Überprüfung der Initiierung dient die Latenz vom Auftreten des Objektes bis zum Beginn der Verfolgung. Sie dauert normalerweise 120 – 180 ms je nach Messung und Übung (Lencer et al., 2019). Zudem kann die initiale Beschleunigung während der ersten 70 – 150 ms berechnet werden. Diese Studie orientierte sich bei der Berechnung nach dem Protokoll von *Carl und Gellman, 1987*. Abbildung 13 stellt die Berechnung der Latenz und initialen Beschleunigung der foveopetalen AFB anhand von Augenbewegungen eines gesunden Studienteilnehmers (A) dar.

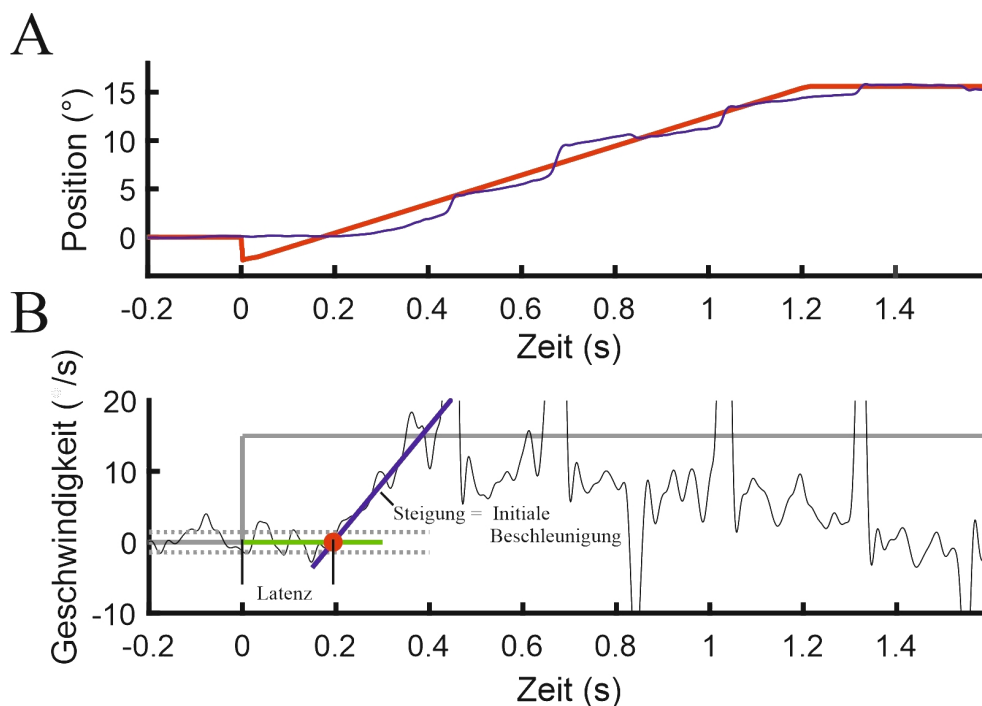


Abbildung 13: Berechnung der Latenz und initialen Beschleunigung für foveopetale AFB

Die initiale Beschleunigung wird als lineare Regression (blaue Steigungslinie) der Geschwindigkeit der AFB für 60 ms berechnet (B). Der Startzeitpunkt ist als 3,2-fache Standardabweichung der letzten 200 ms vor Beginn des jeweiligen Durchgangs festgelegt. Die Latenz ergibt sich aus der Zeit vom Stimulusbeginn (Beginn grüne Linie) bis zum Start der Beschleunigungsphase (roter Punkt).

Nach weiteren 100 – 150 ms beginnt die Aufrechterhaltung der AFB. Sie kann durch die Genauigkeit (Gain) der Verfolgung überprüft werden. Sie wird errechnet aus dem Verhältnis der Geschwindigkeit der AFB und dem bewegenden Objekt. Beim Gesunden beträgt die optimale Stimulus-Geschwindigkeit zwischen 15 und 30 °/s (Meyer et al., 1985).

2.9 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mit der Software SPSS® (IBM Inc. NY; Version 22.0.0.2 für Windows). Die erhobenen Daten wurden mit dem Kolmogorov-Smirnov-Test und dem Shapiro-Wilk-Test auf Normalverteilung getestet. Da die Daten überwiegend nicht normalverteilt waren, wurde die statistische Auswertung eines Faktors mit nicht-parametrischen Tests (Kruskal-Wallis-, Mann-Whitney U Test) durchgeführt. Die Auswertung mehrerer Faktoren erfolgte über Rangtransformation mit anschließender multivariaten Varianzanalyse (ANOVA) sowie dem Student-T-Test. Da nicht alle ANOVAs die Überprüfung auf Sphärizität erfüllten, ist der p-Wert nach Greenhouse-Geisser korrigiert angegeben. Die unkorrigierten Freiheitsgrade (df) sind zusätzlich zur Verdeutlichung der multivariaten Analyse aufgeführt. Signifikante Ergebnisse der Post-hoc-Tests wurden Bonferroni korrigiert. Korrelationen wurden mit dem Spearman-Roh-Test durchgeführt. Die Daten der einzelnen okulomotorischen Messungen wurden zwischen Gruppen verglichen. Diese setzen sich aus gesunden Kontrollen, AMT und XDP-Erkrankten zusammen. Sofern nicht anders angegeben, werden die statistischen Ergebnisse als Mittelwert \pm Standardfehler mit einem Signifikanzniveau von $p < 0,05$ angegeben.

3 Ergebnisse

Es gab keinen Unterschied bezüglich des Alters zwischen den XDP-Erkrankten und den gesunden Kontrollen ($p = 0,237$) sowie zwischen den gesunden Kontrollen und AMT ($p = 1,0$). AMT waren jünger als die XDP-Erkrankten ($F(4,59) = 5,863$, $p = 0,035$).

Die okulomotorischen Daten wiesen keine Interaktion zwischen den Gruppen und der Richtung des Stimulus auf, sodass die Ergebnisse für beide Richtungen gemittelt wurden. Der Blickhaltefunktionstest ergab kein horizontales oder vertikales Defizit in Form von Blickrichtungsnystragmus oder Square Wave Jerks ($< 3\%$ bei AMT und XDP-Erkrankten). Es gab keinen klinischen Anhalt für kognitive Beeinträchtigungen oder neuropsychiatrische Symptome. Die Ergebnisse der klinischen Untersuchung sind an anderer Stelle publiziert (Steinhardt et al., 2022) und korrelierten mit keinem der folgenden okulomotorischen Ergebnisse.

3.1 Prosakkaden

Für die horizontalen und vertikalen Prosakkaden wurden Unterschiede in der Latenz und in der Sakkadengenauigkeit (Gain) der ersten Sakkade untersucht. Eine ANOVA nach Rangtransformation mit den Faktoren Gruppe und Richtung zeigte einen Haupteffekt für Richtung ($F(2,51) = 7,235$, $p = 0.002$). Daher wurden die Sakkadenlatenzen für jede Amplitude separat ausgewertet. Die Daten des Gains der horizontalen Prosakkaden zeigten sich normalverteilt, sodass die ANOVA ohne Rangtransformation erfolgte. Für den Gain zeigte sich kein Einfluss der Stimulus-Amplitude, daher wurden die Ergebnisse über die Amplituden gemittelt berechnet. Expresssakkaden mit einer Latenz < 120 ms sowie verlangsamte Sakkaden (Mittelwert + 3fache Standardabweichung der Latenzen) wurden ausgeschlossen. Zusätzlich wurde die Latenzvariabilität der ersten Sakkade für alle Stimulus-Amplituden berechnet. Sakkaden mit einem Gain $> 0,25$ (Grenzwert der Korrektursakkaden, [Leigh und Zee, 2015]) und $< 1,5$ (Mittelwert + dreifache Standardabweichung) wurden eingeschlossen. Zudem wurden die Latenz und der Gain der horizontalen Prosakkaden mit der voraussichtlichen Zeit bis zum Erkrankungsbeginn ($\hat{=}$ „Time to Onset“) für AMT sowie rückwirkend für XDP-Erkrankte korreliert. Für die großen horizontalen Prosakkaden wurde die Spitzengeschwindigkeit bei 10° , 15° und 20° Sakkaden untersucht.

3.1.1 Horizontale und vertikale Prosakkaden

Die durchschnittliche Latenz (gemittelt über alle Stimulus-Amplituden) der horizontalen und vertikalen Prosakkaden sind in Tabelle 3 aufgeführt. Der durchschnittliche Gain der horizontalen Prosakkaden betrug für XDP-Erkrankte $0,90 \pm 0,02$, für AMT $0,96 \pm 0,02$ und für die Kontrollen $0,96 \pm 0,01$. Der durchschnittliche Gain der vertikalen Prosakkaden betrug für alle Gruppen $0,92 \pm 0,03$. Der Kruskal-Wallis-Test der horizontalen Prosakkaden zeigte einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen in der Latenz für Sakkaden mit 5° -Amplituden ($X^2(2) = 7,653$, $p = 0,022$) sowie für Sakkaden mit 10° -Amplituden ($X^2(2) = 13,892$, $p = 0,001$). Es gab keinen Unterschied für Sakkaden mit 15° -Amplituden ($p = 0,507$). Der Mann-Whitney-Test wurde anschließend für die Latenzen der einzelnen Stimulusamplituden durchgeführt (vgl. Tabelle 1). XDP-Erkrankte führten die 5° - und 10° -Sakkaden mit einer verkürzten Latenz aus im Vergleich zu den Kontrollen, AMT lediglich für die 10° -Sakkaden. AMT und XDP-Erkrankte unterschieden sich in keiner Amplitude voneinander. Die Latenzvariabilität unterschied sich in den Gruppen für die 5° -Amplitude ($X^2(2) = 8,005$, $p = 0,018$), jedoch nicht für die 10° -Amplitude ($p = 0,310$) oder 15° -Amplitude ($p = 0,454$). Der Mann-Whitney-Test ergab eine erhöhte Variabilität für XDP-Erkrankte im Vergleich zu den Kontrollen ($p = 0,009$) und einen Trend für AMT und Kontrollen ($p = 0,056$). XDP-Erkrankte und AMT unterschieden sich nicht voneinander ($p = 0,769$).

Tabelle 1: Amplitudenspezifische Latenzen der horizontalen Prosakkaden

Vergleich	5°	10°	15°
XDP und Kontrollen	$Z = -2,607$; $p = \mathbf{0,008}$	$Z = -3,350$; $p < \mathbf{0,001}$	$Z = -1,081$; $p = 0,284$
NMC und Kontrollen	$Z = -1,727$; $p = 0,084$	$Z = -2,524$; $p = 0,010$	$Z = -0,595$; $p = 0,610$
XDP und NMC	$Z = -0,490$; $p = 0,650$	$Z = -0,901$; $p = 0,374$	$Z = -0,721$; $p = 0,494$

Der Gain der horizontalen Prosakkaden unterschied sich zwischen den Gruppen ($F(2,51) = 4,26$, $p = 0,019$). Der Kruskal-Wallis-Test der vertikalen Prosakkaden zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen in der Latenz ($p = 0,219$) und im Gain ($p = 0,912$) (vgl. Abbildung 14B).

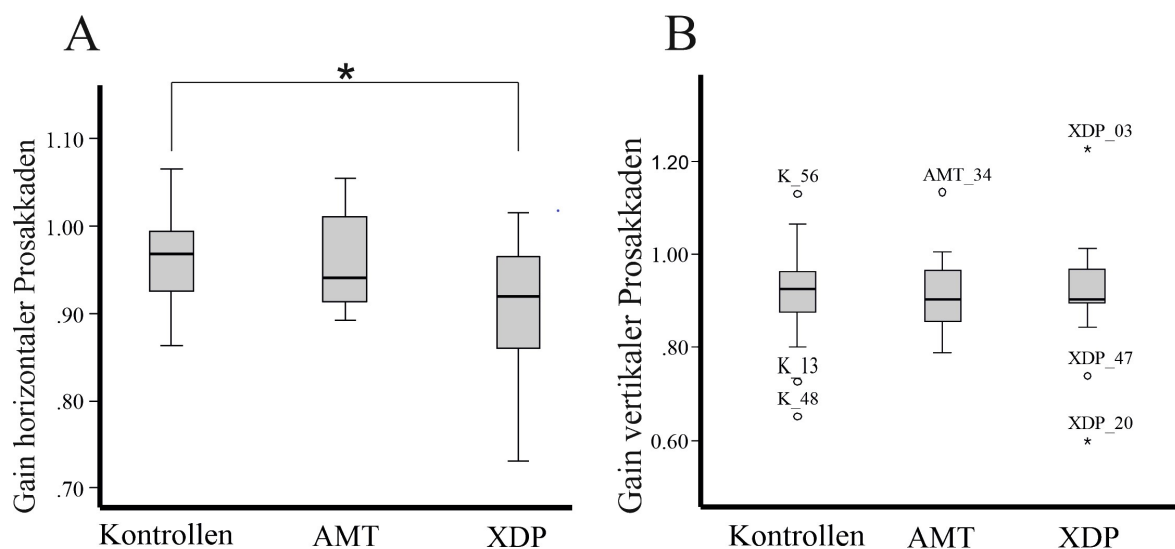


Abbildung 14: Gain der horizontalen (A) und vertikalen (B) Prosakkaden

Statistische Kennwerte: * < 0,05.

Der Gain horizontaler Prosakkaden (A) zeigte sich signifikant erniedrigt im Vergleich zwischen XDP-Erkrankten und den Kontrollen ($p = 0,021$). AMT unterschieden sich nicht von XDP-Erkrankten ($p = 0,091$) oder den Kontrollen ($p > 1,0$).

Die Korrelationsanalyse der Latenz und des Gains der horizontalen Prosakkaden mit der Time to Onset ergab keinen signifikanten Zusammenhang für AMT (Latenz: $p = 0,989$; Gain: $p = 0,631$), jedoch einen Trend für XDP-Erkrankte (Latenz: $p = 0,709$; Gain: $p = 0,089$).

3.1.2 Große horizontale Prosakkaden

Die durchschnittliche Spitzengeschwindigkeit der einzelnen Gruppen ist in Tabelle 2 gezeigt:

Tabelle 2: Durchschnittliche Spitzengeschwindigkeit großer horizontaler Prosakkaden

Gruppe	10°-Sakkaden (°/s)	15°-Sakkaden (°/s)	20°-Sakkaden (°/s)
Kontrollen	333 ± 9	398 ± 10	451 ± 12
AMT	333 ± 13	400 ± 15	454 ± 17
XDP	340 ± 11	411 ± 13	470 ± 15

Der Kruskal-Wallis-Test der großen Prosakkaden ergab keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen bezüglich der Spitzengeschwindigkeit für 10°-Sakkaden ($X^2(2) = 0,778$; $p = 0,674$), 15°-Sakkaden ($X^2(2) = 0,805$; $p = 0,669$) und 20°-Sakkaden ($X^2(2) = 0,958$; $p = 0,619$).

3.2 Willkürsakkaden

Die Daten der Antisakkaden wurden auf die prozentuale Fehlerrate untersucht. Dazu wurde die erste Sakkade mit den gleichen Bedingungen der Prosakkaden bezüglich der Latenz eingeschlossen. Der Gain wurde aufgrund der Schwere der Erkrankung nicht näher eingeschränkt, sondern in der Richtung unterschieden (korrekte oder fehlerhafte Richtung). Zusätzlich wurde die prozentuale Fehlerrate mit der Time to Onset für AMT und XDP-Erkrankte korreliert.

Die Auswertung der Memorysakkaden beinhaltete den Vergleich der Latenz und des Gains der ersten Sakkade mit den verschiedenen MZ zwischen den Gruppen sowie die Auswertung der prozentualen Rate an Reflexivsakkaden für die einzelnen Gruppen während des kurzfristig aufgeleuchteten Stimulus. Zusätzlich wurden der Gain und die fehlerhafte Position der finalen Augenposition nach Erscheinen des Stimulus untersucht. Für die Auswertung der ersten Sakkade wurden die Latenz und der Gain auf 70 ms (geratene Sakkaden) – 2000 ms (Erscheinen des Stimulus) und 0 – 1,75 (3fache Standardabweichung) begrenzt. Für die Sakkaden der finalen Augenposition wurden Sakkaden $> 15^\circ$ ausgeschlossen (maximale Gradzahl des Stimulus). Der Gain wurde nicht weiter eingeschränkt. Abschließend wurden die Fehlerrate der Antisakkaden und die Rate der Reflexivsakkaden für die Memorysakkaden-Aufgabe sowohl mit den kognitiven und motorischen Tests, die in Manila durchgeführt wurden, als auch mit sich selbst korreliert.

3.2.1 Antisakkaden

Die durchschnittliche Latenz der Antisakkaden ist in Tabelle 3 dargestellt. Die ANOVA nach vorheriger Rangtransformation ergab einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen bezüglich der Latenz der korrekt ausgeführten Antisakkaden ($F(2,47) = 6,182$, $p = 0,004$). XDP-Erkrankte führten die Antisakkade mit einer längeren Latenz aus im Vergleich zu AMT ($p = 0,023$) und Kontrollen ($p = 0,004$). AMT und Kontrollen unterschieden sich nicht voneinander ($p > 1,0$).

Tabelle 3: Latenz der horizontalen und vertikalen Prosakkaden und Antisakkaden

Gruppe	Latenz d. hor. Prosakk. (in ms)	Latenz d. ver. Prosakk. (in ms)	Latenz d. Antisakk. (in ms)	Latenz d. falsch. Antisakk. (in ms)
Kontrollen	167 ± 4	181 ± 5	246 ± 7	162 ± 4
AMT	155 ± 6	175 ± 7	249 ± 10	146 ± 6
XDP	155 ± 5	176 ± 6	289 ± 11	152 ± 7

Die falsch ausgeführten, reflexiven Antisakkaden wiesen die kürzeste Latenz auf. Horizontale Prosakkaden wurden mit einer kürzeren Latenz ausgeführt als vertikale Prosakkaden. Die Latenz der korrekt ausgeführten Antisakkaden dauerte am längsten. AMT und XDP-Erkrankte zeigten eine insgesamt kürzere Latenz im Vergleich zu Kontrollen, die Latenz der korrekten Antisakkaden ausgenommen.

Die durchschnittliche Fehlerrate der Antisakkaden-Aufgabe betrug für XDP-Erkrankte $53,6 \pm 5,0$ %, für AMT $42,3 \pm 4,6$ % und für die Kontrollen $22,5 \pm 3,3$ %. Der Kruskal-Wallis-Test zeigte einen signifikanten Unterschied in der Fehlerrate zwischen den Gruppen ($X^2(2) = 18,459$; $p < 0,001$), sodass der Mann-Whitney-Test für die Unterschiede zwischen den Gruppen durchgeführt wurde (Abbildung 16). XDP-Erkrankte und AMT wiesen eine erhöhte Fehlerrate im Vergleich zu den Kontrollen auf (XDP und Kontrollen: $Z = -3,99$; $p < 0,001$; AMT und Kontrollen: $Z = -2,70$; $p = 0,021$). XDP-Erkrankte und AMT unterschieden sich nicht signifikant voneinander ($Z = -1,36$; $p = 0,52$).

Die Korrelationsanalyse zwischen der prozentualen Fehlerrate und der Time to Onset zeigte keinen signifikanten Zusammenhang für AMT ($p = 0,572$) oder für XDP-Erkrankte ($p = 0,308$).

3.2.2 Memorysakkaden

Die durchschnittliche Latenz der ersten Sakkade betrug für XDP-Erkrankte 420 ± 54 ms, für AMT 344 ± 54 ms und für die Kontrollen 328 ± 34 ms. Tabelle 4 zeigt den durchschnittlichen Gain der einzelnen Gruppen für die MZ:

Tabelle 4: Durchschnittlicher Gain der Memorierungszeiten (MZ)

Gruppe	Gain (MZ1)	Gain (MZ2)	Gain (MZ3)
Kontrollen	0,84 ± 0,02	0,85 ± 0,02	0,81 ± 0,02
AMT	0,76 ± 0,05	0,85 ± 0,03	0,87 ± 0,03
XDP	0,59 ± 0,06	0,59 ± 0,06	0,61 ± 0,07

Die gesunden Kontrollen hatten im Durchschnitt einen höheren Gain als AMT und XDP-Erkrankte. AMT zeigten einen besseren Gain bei längerer MZ. XDP-Erkrankte hatten einen niedrigeren Gain im Vergleich zu AMT und Kontrollen für alle MZ.

Die ANOVA nach vorheriger Rangtransformation zeigte zunächst eine Interaktion zwischen den Gruppen und der MZ bezüglich der Latenz ($F(4,68) = 2,96, p = 0,032$). Die Durchführung der Bonferroni-Korrektur wies keine Signifikanz auf ($p > 0,112$), sodass die ANOVA nicht gewertet wurde. Bezüglich des Gains wurde eine Interaktion zwischen den Gruppen und den MZ festgestellt ($F(3,38) = 2,751; p = 0,043$).

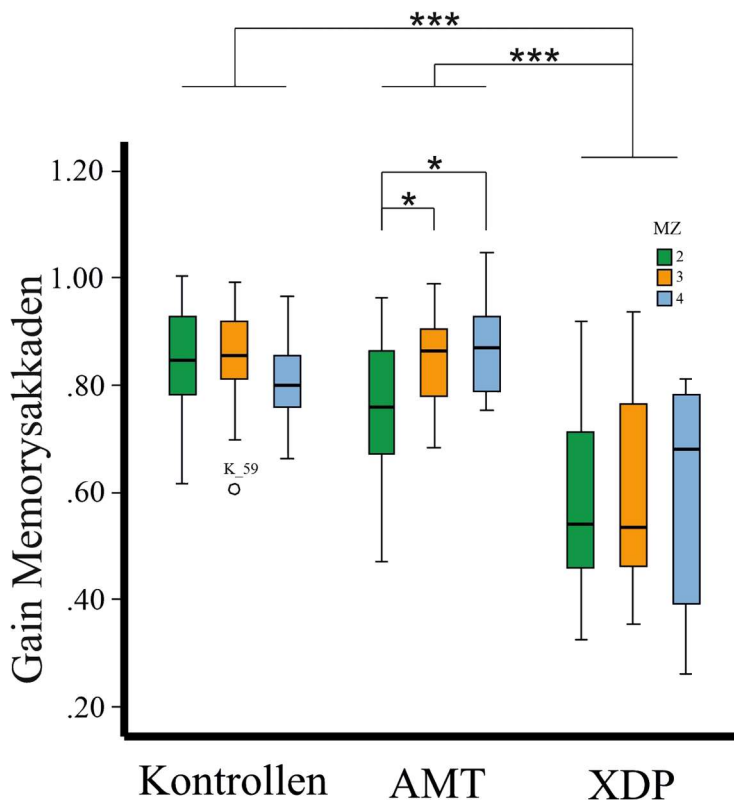


Abbildung 15: Gain der Memorysakkaden in Abhängigkeit der Memorierungszeit

Statistische Kennwerte: * < 0,05, *** < 0,001.

XDP-Erkrankte zeigten einen niedrigeren Gain im Vergleich zu AMT ($p < 0,001$) und den Kontrollen ($p < 0,001$). AMT und Kontrollen unterschieden sich nicht voneinander ($p > 1,0$). Bezüglich der MZ führten XDP-Erkrankte die Aufgabe mit einer verminderten Sakkadengenauigkeit aus für alle MZ im Vergleich mit AMT (MZ 1: $p = 0,02$; MZ 2 und 3: $p < 0,001$) und Kontrollen (MZ 1 – 3: $p < 0,001$). AMT und Kontrollen unterschieden sich nicht voneinander (MZ 1: $p = 0,0343$; MZ 2: $p > 1,0$; MZ 3: $p = 0,582$). Die MZ innerhalb der jeweiligen Gruppen unterschied sich nicht für XDP-Erkrankte ($p > 1,0$) oder für die Kontrollen (p stets $> 0,41$). Für AMT zeigte sich ein Unterschied bezüglich MZ 1 und 2 ($p = 0,015$) sowie MZ 1 und 3 ($p = 0,03$), jedoch nicht für MZ 2 und 3 ($p > 1,0$).

Die durchschnittliche Rate an Reflexivsakkaden betrug für XDP-Erkrankte $28,18 \pm 4,53\%$, für AMT $32,03 \pm 4,75\%$ und für Kontrollen $16,51 \pm 2,95\%$. Der Kruskal-Wallis-Test wies einen signifikanten Unterschied für die prozentuale Rate der Reflexivsakkaden zwischen den Gruppen auf ($X^2(2) = 7,806$; $p = 0,020$), sodass der Mann-Whitney-Test durchgeführt wurde (Abbildung 16).

Die ANOVA nach vorheriger Rangtransformation zeigte keine Interaktion zwischen den Gruppen und der MZ für den Gain ($p = 0,157$) und der fehlerhaften Position der finalen Augenposition ($p = 0,367$), sodass die MZ zusammengefasst wurden. Der Kruskal-Wallis-Test ergab keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen bezüglich der Latenz ($p = 0,803$) und der fehlerhaften Position der finalen Augenposition ($p = 0,344$).

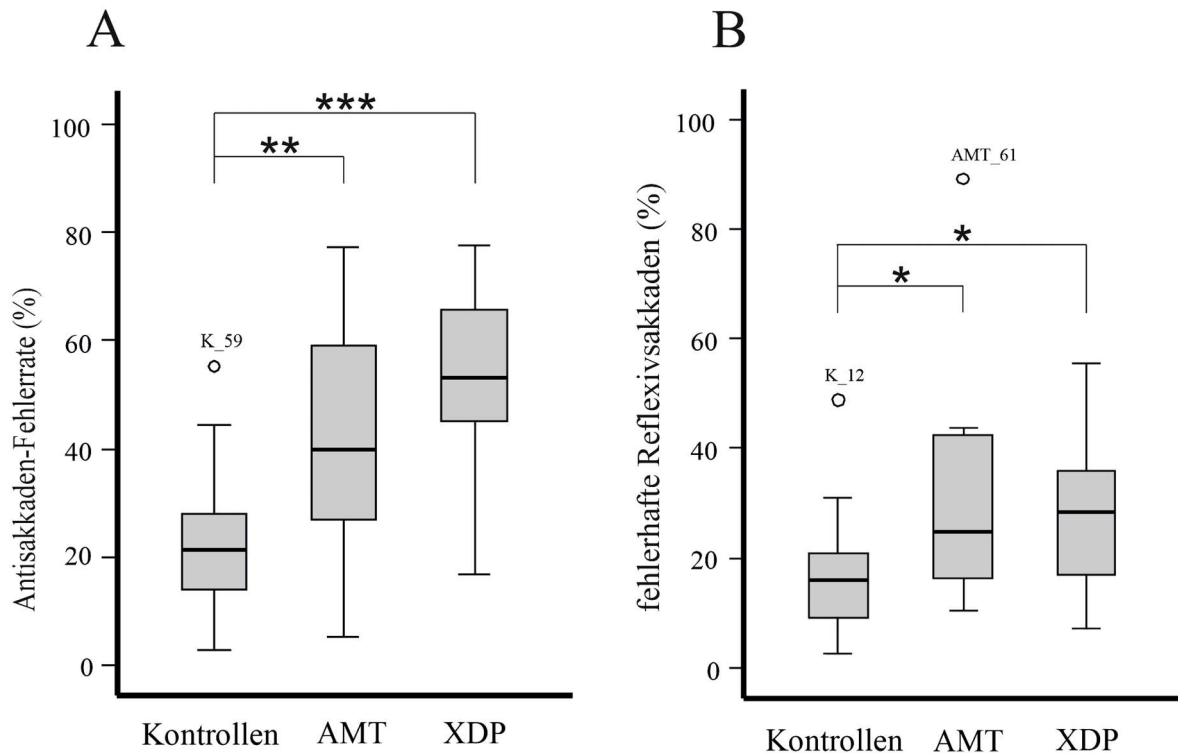


Abbildung 16: Antisakkadenfehlerrate (A) und Rate der Reflexivsakkaden der Memorysakkaden (B)

Statische Kennwerte: * < 0,05, ** < 0,01, *** < 0,001.

Während der Memorysakkaden-Aufgabe (B) wiesen XDP-Erkrankte und AMT eine höhere Rate an Reflexivsakkaden im Vergleich zu den Kontrollen (XDP und Kontrollen: $Z = -2,31$; $p = 0,019$; AMT und Kontrollen: $Z = -2,16$; $p = 0,031$) auf. XDP und AMT unterschieden sich nicht signifikant voneinander ($p = 0,809$). Die Ergebnisse der prozentualen Fehlerrate der Antisakkaden-Aufgabe (A) ähneln diesen Ergebnissen, wobei sich die Unterschiede von XDP-Erkrankten und AMT im Vergleich zu den Kontrollen deutlicher zeigen.

3.2.3 Korrelationsanalyse

Sowohl die Fehlerrate der Antisakkaden als auch die Rate an Reflexivsakkaden der Memorysakkaden-Aufgabe der einzelnen Gruppen korrelierte nicht mit den durchgeführten kognitiven (MOCA, MMSE, HADS, FAB) und motorischen (BFMDRS, UPDRSIII) Tests (p stets > 0,09). Die Fehlerrate der Antisakkaden und die Rate der Reflexivsakkaden der Memorysakkaden-Aufgabe korrelierten für die Gruppe der XDP-Erkrankten ($\rho = 0,700$; $p = 0,036$; $n = 9$). Die Korrelationsanalyse ergab keinen Zusammenhang für AMT ($p = 0,31$; $n = 9$) oder für die Kontrollen ($p = 0,43$; $n = 25$).

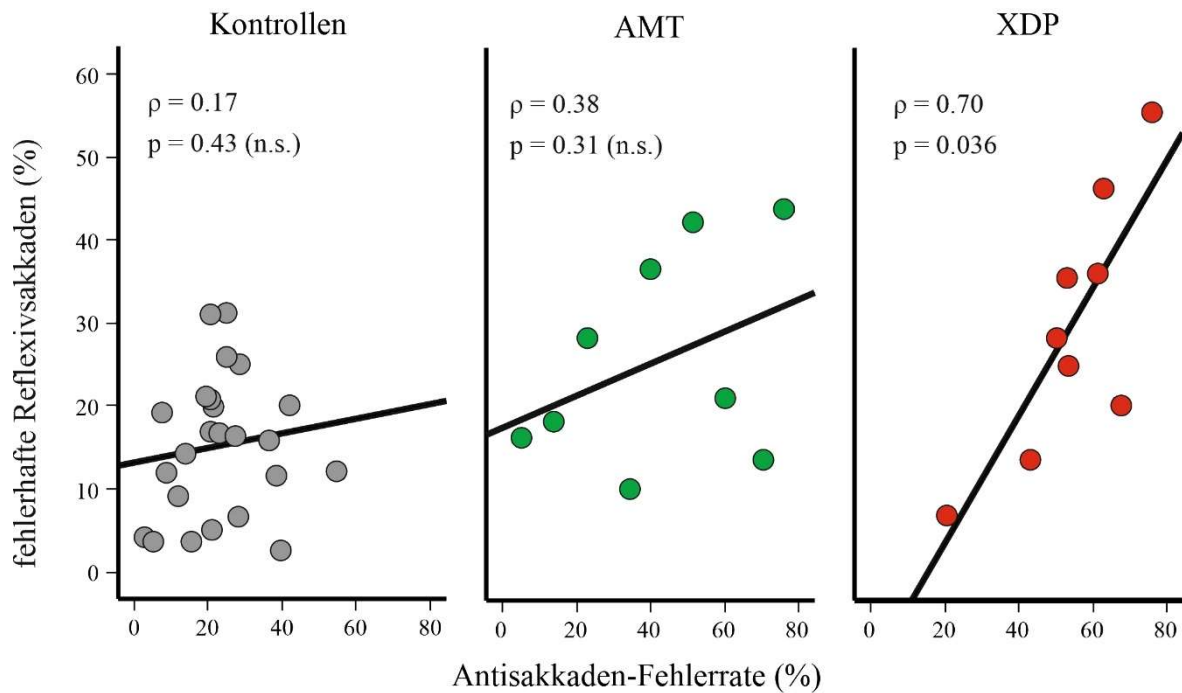


Abbildung 17: Korrelation der Antisakkadenfehlerrate mit den Reflexivsakkaden der Memorysakkaden

Die Antisakkadenfehlerrate korreliert mit der Rate der Reflexivsakkaden der Memorysakkaden für XDP-Erkrankte: je höher die Fehlerrate der Antisakkaden, desto höher die Rate an Reflexivsakkaden bei den Memorysakkaden.

3.3 Augenfolgebewegungen

Die Auswertung der sinusförmigen AFB untersuchte den horizontalen und vertikalen Gain. Für die Daten der feveopetalen AFB wurden die Latenz, der Gain und die initiale Beschleunigung ausgewertet.

3.3.1 Sinusförmige Augenfolgebewegungen

Der durchschnittliche horizontale Gain betrug für XDP-Erkrankte $0,81 \pm 0,02$, für AMT $0,90 \pm 0,02$ und für die Kontrollen $0,88 \pm 0,02$. Der durchschnittliche vertikale Gain betrug für XDP-Erkrankte $0,56 \pm 0,3$, für AMT $0,64 \pm 0,04$ und für die Kontrollen $0,70 \pm 0,03$. Der Kruskal-Wallis-Test ergab einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen für den horizontalen Gain ($X^2(2) = 6,7$; $p = 0,035$) sowie für den vertikalen Gain

($X^2(2) = 8,895$; $p = 0,012$), sodass der Mann-Whitney-Test für beide Gains durchgeführt wurde.

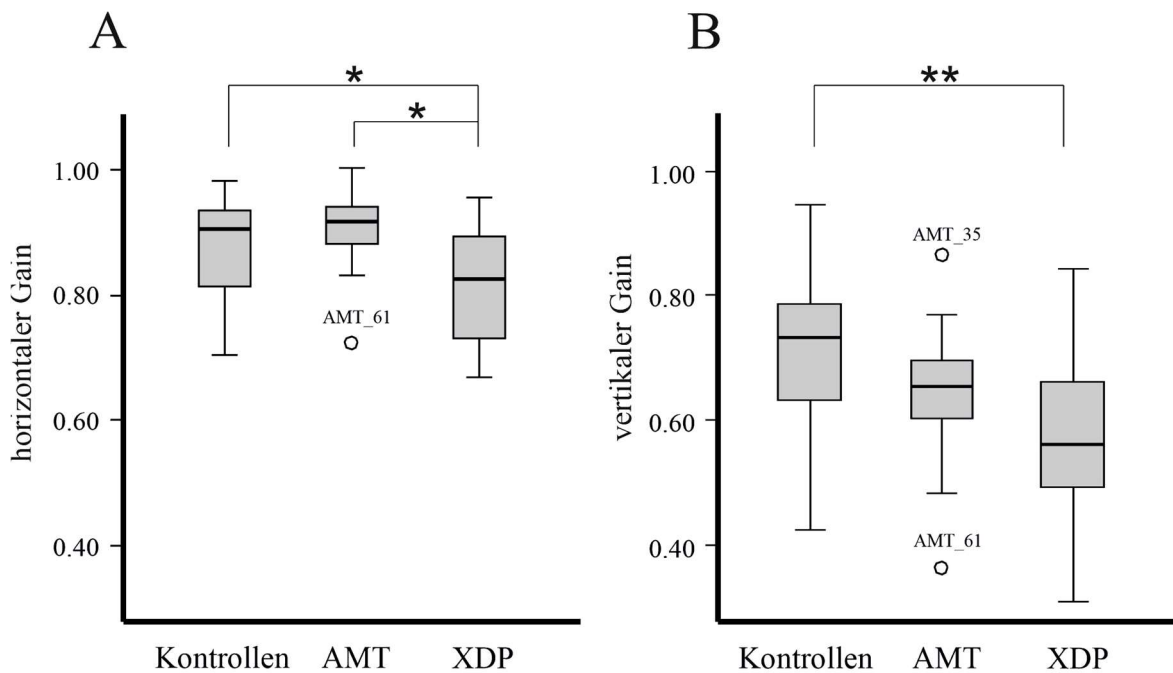


Abbildung 18: Horizontaler (A) und vertikaler (B) Gain der sinusförmigen AFB

Statische Kennwerte: * $< 0,05$, ** $< 0,01$.

(A) XDP-Erkrankte wiesen einen signifikant niedrigeren Gain für horizontale sinusförmige AFB im Vergleich zu AMT ($Z = -2,456$; $p = 0,013$) und zu den Kontrollen ($Z = -2,049$; $p = 0,04$) auf. AMT und Kontrollen unterschieden sich nicht ($p = 0,515$). (B) XDP-Erkrankte wiesen einen signifikant niedrigeren Gain für vertikale sinusförmige AFB im Vergleich zu den Kontrollen auf ($Z = -2,803$; $p = 0,005$). XDP-Erkrankte und AMT sowie AMT und Kontrollen unterschieden sich nicht voneinander (XDP und AMT: $p = 0,17$; AMT und Kontrollen: $p = 0,114$).

3.3.2 Foveopetale Augenfolgebewegungen

Die durchschnittliche Latenz der feveopetalen AFB betrug für XDP-Erkrankte 242 ± 14 ms, für AMT 220 ± 15 ms und für die Kontrollen 241 ± 10 ms. Der durchschnittliche Gain betrug für XDP-Erkrankte $0,63 \pm 0,04$, für AMT $0,84 \pm 0,04$ und für die Kontrollen $0,81 \pm 0,03$. Die initiale Beschleunigung betrug für XDP-Erkrankte $44,9 \pm 9,8$ $\% / s^2$, für AMT $80,1 \pm 10,2$ $\% / s^2$ und für die Kontrollen $90,0 \pm 7,0$ $\% / s^2$. Der Kruskal-Wallis-Test für die Latenz der feveopetalen AFB zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen den

Gruppen ($p = 0,470$). Für den Gain ergab sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ($X^2(2) = 10,903$; $p = 0,004$) sowie für die initiale Beschleunigung ($X^2(2) = 12,445$; $p = 0,002$). Der Mann-Whitney-Test wurde durchgeführt.

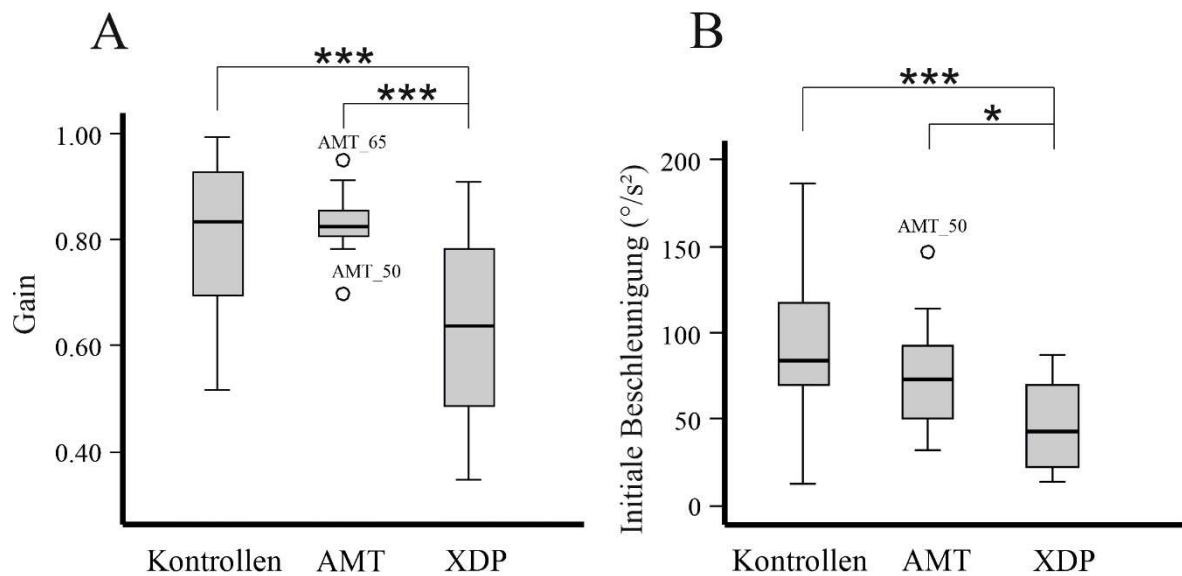


Abbildung 19: (A) Gain und (B) initiale Beschleunigung der foveopetalen AFB

Statische Kennwerte: * $< 0,05$, *** $< 0,001$.

(A) Der Gain von XDP-Erkrankten zeigte sich signifikant niedriger im Vergleich zu AMT ($Z = -3,106$; $p = 0,001$) und den Kontrollen ($Z = -2,828$; $p = 0,004$). Kontrollen und AMT unterschieden sich nicht voneinander ($p = 0,879$). (B) Die initiale Beschleunigung von XDP-Erkrankten zeigte sich verlangsamt im Vergleich zu AMT ($Z = -2,523$; $p = 0,011$) und den Kontrollen ($Z = -3,309$; $p = 0,001$). Kontrollen und AMT unterschieden sich nicht signifikant voneinander ($p = 0,260$).

4 Diskussion

In dieser Studie wurden erstmals Augenbewegungen von asymptomatischen Mutationsträgern (AMT) der XDP-Erkrankung untersucht und mit XDP-Erkrankten sowie gesunden Kontrollen verglichen. AMT zeigen bereits okulomotorische Defizite im Vergleich zu den gesunden Kontrollen, die auch bei manifesten XDP-Patienten zu finden sind. Die erhöhten Fehlerraten bei Memorysakkaden und Antisakkaden, bei denen die Unterdrückung von Reflexsakkaden von Bedeutung sind, sind ähnlich ausgeprägt wie bei XDP-Erkrankten und deuten bereits im Prodromalstadium auf eine Beeinträchtigung der fronto-striatalen-colliculären Projektionen hin. Augenbewegungsstörungen treten demzufolge auf, bevor dystone Symptome auftreten. Im Folgenden werden die betroffenen und nicht betroffenen Augenbewegungen mit anderen neurodegenerativen extrapyramidalen Erkrankungen verglichen (vgl. Tabelle 5), um Rückschlüsse über die topische Verteilung der Krankheitsausbreitung zu ziehen.

4.1 Interpretation der Ergebnisse

Die Korrelation zwischen der „Time to Onset“ und den AMT sowie XDP-Erkrankten zeigte sich nicht signifikant übergreifend für alle okulomotorischen Messungen. Diese Ergebnisse sind gegensätzlich zu denen von *Steinhardt et al., (2022)*, die eine Korrelation zwischen Gangparametern und der Time to Onset fanden, sowie mit denen von *Hanssen et al., (2023)*, die einen Zusammenhang zwischen Time to onset und dem Volumen des Ncl. caudatus fanden. Die gestörten Augenbewegungen hingegen scheinen keinen Prädiktor für die Zeit bis zum Erkrankungsausbruch allein darzustellen.

4.1.1 Prosakkaden

Die Latenz horizontaler Prosakkaden unterschied sich nicht zwischen AMT und XDP-Erkrankten. Prosakkadenlatenzen werden durch den präfrontalen Kortex, besonders durch das FEF mit seinen Projektionen zum SC sowie den BG (vgl. Abbildung 4), initiiert (Pierrot-Deseilligny et al., 2002). Dabei aktiviert der direkte fronto-colliculare Weg den CS, während der indirekte Weg über die BG eine inhibierende Wirkung auf diesen (CS) hat. Aufgrund einer verminderten striatalen Aktivität ist das Gleichgewicht aus Exzitation und Inhibition nicht mehr gegeben mit einem Überwiegen des direkten aktivierenden Weges. Da die Latenz

nicht verlängert ist, scheint das FEF in der XDP-Erkrankung intakt zu sein, da eine Läsion eine Latenzverlängerung zur Folge hätte (Pierrot-Deseilligny et al., 2002). Aufgrund einer vorhandenen Restfunktion des Striatums kommt es zu Sakkaden mit unterschiedlicher Geschwindigkeit, was sich als erhöhte Latenzvariabilität bei XDP-Erkrankten äußert. Dies ist bei AMT noch nicht der Fall. Die striatale Beteiligung scheint für die Prosakkadenlatenz noch nicht betroffen zu sein.

Vertikale Prosakkaden wurden gruppenübergreifend mit einer längeren Latenz ausgeführt als horizontale. Die vorherige Studie von *Sprenger et al., 2019* stellte eine verlängerte Latenz bezüglich vertikaler Prosakkaden fest. Dies ist auf eine unterschiedliche Präsentation des Stimulus zurückzuführen: Die vorherige Studie nutzte eine Laserprojektion zur Präsentation. Bei der Laserprojektion wird die statistische Einschränkung der vertikalen Latenz erweitert, sodass die Absolutwerte aus beiden Studien nur eingeschränkt miteinander verglichen werden können.

Weitere kortikale Strukturen wie das parietale Augenfeld (PEF) mit seiner direkten Verbindung zum CS scheinen in dieser Erkrankung nicht betroffen zu sein, da eine PEF-Störung zu einer längeren Latenz geführt hätte (Pierrot-Deseilligny, 1991).

Der erniedrigte Gain bei XDP-Erkrankten für horizontale Prosakkaden ist vereinbar mit striataler Degeneration (Brüggemann et al., 2016; Hanssen et al., 2019). Durch Atrophie des Ncl. caudatus und Putamens wird die SNpr vermindert inhibiert mit konsekutiver verstärkter Inhibierung des CS durch die SNpr (vgl. Abbildung 4). Die Hirnstammneurone in der PPRF bekommen ein vermindertes Signal und eine hypometrische Sakkade wird generiert. Ob zusätzlich das Cerebellum, das morphometrisch bei XDP mitbetroffen zu sein scheint (Hanssen et al., 2018), zur Ausprägung hypometrischer horizontaler Prosakkaden beiträgt, müssen zukünftige Studien zeigen. Der unauffällige Gain bei AMT spricht gegen eine substanzielle striatale Neurodegeneration im Prodromalstadium der Erkrankung.

Die Geschwindigkeiten der großen horizontalen Prosakkaden waren nicht verlangsamt, weder bei AMT noch bei den XDP-Erkrankten, im Einklang mit der anderen XDP-Kohorte aus der vorherigen Studie von *Sprenger et al., 2019*. Diese Bestätigung der normalen Sakkadengeschwindigkeit in einer unabhängigen XDP-Gruppe ist bedeutsam, da eine Einzelfallstudie von *Esmaili et al., 2004* verlangsamte Sakkaden zeigte. Das spricht gegen eine Degeneration im Sakkadengenerator im Hirnstamm, übereinstimmend mit

morphometrischen MRT-Studien (Arasaratnam et al., 2021; Brüggemann et al., 2016; Hanssen et al., 2019).

4.1.2 Willkürsakkaden

Die Latenz der Antisakkaden war nur bei den XDP-Erkrankten, nicht aber bei den AMT pathologisch verlängert. Die Unterschiede im Vergleich der Latenzen der korrekt und inkorrekt ausgeführten Antisakkaden mit den Latenzen der horizontalen und vertikalen Prosakkaden könnte auf die Ausbreitung beteiligter Hirnareale (FEF zur Sakkadeninitiierung, DLPFC zur Unterdrückung Reflexivsakkaden, SEF zur motorischen Kontrolle für zeitliche und räumliche Wahrnehmung [Gaymard et al., 1998]) zur korrekten Ausführung einer Antisakkade zurückzuführen sein. Die inkorrekt ausgeführten Sakkaden sind Reflexivsakkaden (Prosakkaden) gleichzusetzen und benötigen daher die kürzeste Zeit. Sie treten bei der Ausführung von Willkürsakkaden auf, wenn sie nicht vom DLPFC unterdrückt wurden. Korrekte Antisakkaden weisen physiologisch die längste Latenz auf, da sie abhängig von Vorhersage, Blickzielrichtung und Amplitude sind (Leigh & Zee, 2015). Die verlängerte Latenz könnte bei XDP-Erkrankten auf eine extrastriatale zusätzliche Neurodegeneration im FEF hinweisen, die bei AMT (noch) nicht nachweisbar war (normale Latenz). Im prodromalen Stadium scheint das FEF zur Initiierung von Willkürsakkaden nicht betroffen zu sein. Diese Ergebnisse sind im Einklang mit den horizontaler Prosakkaden.

Trotz der normalen Latenz der Antisakkaden zeigten die AMT eine deutlich erhöhte Fehlerrate sowie eine erhöhte Rate an Reflexivsakkaden der Memorysakkaden, in einem Ausmaß, das sich nicht von den XDP-Erkrankten unterschied. Die Kombination von Unterdrückung einer reflexiven Prosakkade und Ausführung einer Willkürsakkade in die dem Blickzielsprung entgegengesetzten Richtung (Antisakkadenaufgabe) bzw. Blickstandhaltung (Memorysakkade) basiert auf einer fronto-striato-colliculären Aktivierung: Springt der Stimulus vom Zentrum auf eine Seite bzw. kommt ein kurzfristig aufleuchtender Blickzielreiz hinzu, unterdrückt der kontralateral zum Stimulus aktivierte DLPFC die reflexive Prosakkade (Pierrot-Deseilligny et al., 2005). Das Signal wird über die BG zum CS weitergeleitet und die Sakkade wird inhibiert. Zeitgleich erhalten die BG ein Signal vom FEF zur Initiierung einer Willkürsakkade und geben dieses ebenfalls an den CS weiter mit einer konsekutiven Disinhibierung des CS (Watanabe und Munoz, 2011). Die

Willkürsakkade wird ausgeführt. Dieses Zusammenspiel von Inhibition und Disinhibition der BG ist bei XDP-Erkrankten beeinträchtigt. Durch striatale Degeneration entsteht ein Ungleichgewicht, das die Entstehung reflexiver Prosakkaden begünstigt. Die inverse Korrelation der Fehlerrate mit der Dicke des DLPFC aus der vorherigen Studie von *Sprenger et al., 2019* deutete auf eine zusätzliche Mitbeteiligung des DLPFC hin: ein reduziertes Signal zur Unterdrückung der Reflexivsakkade sowie die striatale Degeneration führt zu einer verminderten Inhibition des CS, die eine erhöhte Fehlerrate der Antisakkaden zur Folge hat. Da sich die Fehlerrate nicht zwischen den XDP-Erkrankten und AMT unterschied, scheint das Striatum bereits im prodromalen Stadium der XDP-Neurodegeneration betroffen zu sein. Anders als bei den XDP-Erkrankten sprechen die normalen Latenzen allerdings eher gegen eine Mitbeteiligung des DLPFC. Möglicherweise kommt die Latenzverlängerung bei XDP-Erkrankten erst durch die kombinierte Neurodegeneration im Striatum, DLPFC und im FEF (Initiierung) zustande, da die Korrelation der Fehlerrate der Antisakkaden und Memorysakkaden nur bei XDP-Erkrankten – also bei Auftreten klinischer Symptome – signifikant war.

Die Sakkadengenauigkeit wird bei Memorysakkaden wie bei reflexiven Prosakkaden vor allem in den BG und im Cerebellum gewährleistet (Leigh und Zee, 2015). Für die räumliche Wahrnehmung sind vor allem der posteriore parietale Kortex (PPC) und geringer auch der DLPFC zuständig (Pierrot-Deseilligny et al., 2002). Der PPC scheint nicht so stark betroffen zu sein, da der Gain der finalen Augenposition sowie die Latenz keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen zeigte. Der PPC ist für die räumliche Beziehung zwischen Augenposition und Blickziel wichtig (Pierrot-Deseilligny et al., 2002) und die daraus resultierende Initiierung einer Sakkade (Pierrot-Deseilligny, 1991). Ein normaler Gain am Ende der Memorysakkade spricht für eine erhaltene Funktion des PPC, da der Gain zu Beginn erniedrigt ist, über die MZ jedoch mithilfe des PPC näher an den Stimulus-Gain herangebracht wird (Pierrot-Deseilligny et al., 2004).

Die Zielgenauigkeit der Memorysakkaden unterschied sich bei den AMT – im Gegensatz zu den XDP-Erkrankten – nicht von den gesunden Kontrollen, unabhängig von der MZ. Daher scheint der PPC bei den AMT im Prodromalstadium nicht beteiligt zu sein. Die fehlende Zunahme des Positionsfehlers (Hypometrie) mit der Dauer der Memorisierung deutet bei den XDP-Erkrankten zusätzlich auf primäre Neurodegeneration im Striatum als eine zusätzliche Beteiligung des PPC hin. Die unauffällige Latenz unterstützt die Annahme eines intakten PPC.

Der direkte Vergleich der kognitiven Testergebnisse zwischen XDP-Erkrankter, AMT und gesunden Kontrollen zeigte keine Unterschiede (Steinhardt et al., 2022). Daher können die verlängerten Latenzen und die Sakkadenhypometrie nicht durch zusätzlich zu AMT bestehende Defizite erklärt werden. Neurodegeneration beginnt bezüglich Willkürsakkaden vor allem im Striatum und in präfrontalen Regionen.

4.1.3 Augenfolgebewegungen

Die AFB von AMT waren nicht von den gesunden Kontrollen zu unterscheiden. XDP-Erkrankte zeigten eine verminderte Geschwindigkeit (Gain) sowohl für sinusförmige als auch rampenförmige AFB. Die Daten bestätigen damit in einer unabhängigen Kohorte die Daten von *Sprenger et al., (2019)*.

XDP-Erkrankte wiesen einen verminderten Gain für alle AFB auf. Die verminderte AFB könnte sowohl durch eine Degeneration im Striatum wie auch im Cerebellum zu erklären sein, in dem ebenfalls eine Atrophie bei XDP-Erkrankten festgestellt wurde (Hanssen et al., 2018). Das FEF gibt die Information zur Blickfolge-Initiierung über einen indirekten Pfad über die BG weiter (vgl. Abbildung 5) und erhält ein Rückkopplungssignal vom Striatum. Das Striatum wiederum inhibiert über den direkten Weg der BG die SNpr, sodass die AFB-Initiierung über die pontinen Kernen zum Cerebellum gelangt (Fukushima et al., 2013). Aufgrund der striatalen und cerebellären Degeneration bei XDP-Erkrankten könnte es zu einer verminderten cerebellären Rückkopplungskontrolle kommen. Allerdings spricht das Fehlen weiterer typischer cerebellärer Augenbewegungsstörungen gegen eine wesentliche funktionelle Beteiligung bei der Blickfolgestörung (und auch der Sakkadenhypometrie).

Auch die Blickfolgestörung bei XDP ist daher am ehesten durch striatale Degeneration zu erklären. *Vermersch et al., 1996* zeigten an neun Patienten mit bilateralen Läsionen im Putamen eine reduzierte Fähigkeit, sich bewegende Blickziele in ihrer Geschwindigkeit vorherzubestimmen. XDP-Erkrankte könnten somit auch aufgrund reduzierter Antizipation der Blickzielgeschwindigkeit schlechter folgen.

Bei foveopetalen AFB zeigten XDP-Erkrankte eine unauffällige Latenz bei einer erniedrigten initialen Beschleunigung. Die Initiierung einer AFB ist abhängig von der Funktion des mediotemporalen Kortex (MT) und medio-superior temporalen Areal (MST) des tertiären visuellen Kortex V5 (Assad und Maunsell, 1995; Komatsu und Wurtz, 1988), da diese die Bewegung eines Objektes ans FEF weitergeben. Läsionen im MT und MST

führen zu einer verlängerten Latenz, da die Initiierung einer AFB verlängert ist (Thurston et al., 1988). Da XDP-Erkrankte eine normale Latenz zeigten, scheinen die Regionen MT und MST nicht beeinträchtigt zu sein.

Die verminderte initiale Beschleunigung lässt auf eine reduzierte Funktion präfrontaler Regionen (FEF, SEF, DLPFC) schließen. Die Blickfolge-kodierende Neurone im FEF erhalten die intakte Information über die langsame Blickzielgeschwindigkeit vom MT und MST. Berechnung und Vorhersage (Prädiktion) der auszuführenden AFB erhält das FEF vom SEF und DLPFC (Lencer et al., 2019). Aufgrund einer verminderten Rückkopplung vom Striatum ans FEF und evtl. einer zusätzlichen Beteiligung präfrontaler Strukturen (FEF, DLPFC) könnte es bei XDP-Erkrankten zu einer Inkongruenz zwischen der Information über das sich bewegende Objekt und der Ausführung der AFB mit korrektem Anfangspunkt und Beschleunigung kommen. AMT zeigten eine noch unauffällige initiale Beschleunigung. Jedoch ist ein Trend in Richtung der XDP-Erkrankten zu sehen (vgl. Abbildung 19).

Zusammengefasst ist die verminderte AFB bei XDP-Erkrankten am ehesten mit einer Beeinträchtigung des fronto-striatalen Weges zu erklären, weniger wahrscheinlich, aber denkbar, ist eine Mitbeteiligung der cerebellären Rückkopplungskontrolle. Da AMT unauffällige AFB zeigen, scheint die Degeneration der Neurone des fronto-striatalen Weges für Willkürsakkaden begonnen zu haben, jedoch noch nicht für AFB. Es zeigt sich aber ein Trend in dieselbe Richtung der XDP-Erkrankten. Der parietale Kortex (PPC, MT, MST) scheint für AFB wie bei den Willkürsakkaden in der XDP-Erkrankung nicht betroffen zu sein, da die Aufrechterhaltung und Latenz der AFB intakt blieben.

4.2 Vergleich der okulomotorischen Veränderungen zwischen XDP und anderen neurodegenerativen extrapyramidalen Erkrankungen

Die XDP-Erkrankung ähnelt klinisch häufig Parkinson-Erkrankungen wie dem MP oder der MSA-P, was zu einer Fehldiagnostizierung und folglich falschen Therapie führen kann (Evidente, Gwinn-Hardy, et al., 2002). Messungen von Augenbewegungen weisen Unterschiede zwischen den Erkrankungen auf (vgl. Tabelle 5) und können der Differenzierung behilflich sein.

Klinisch äußert sich der MP mit seinen motorischen Kardinalsymptomen Akinese, Rigor, Ruhetremor sowie posturaler Instabilität und manifestiert sich überwiegend im mittleren Lebensalter (von Campenhausen et al., 2005). Im Gegensatz zur XDP-Erkrankung sind

Männer und Frauen gleichermaßen betroffen (da es sich nicht um eine gonosomale Erkrankung handelt). Pathophysiologisch kommt es zum Verlust dopaminerger Neurone in der SNpr mit einem konsekutiven Dopaminmangel an Rezeptoren des Striatums (Hughes et al., 1992). Es kommt zu einem Überwiegen des indirekten Weges der BG. Therapeutisch können L-Dopa, Dopaminagonisten oder MAO-B-Hemmer die Symptome lindern.

MSA-P zählt zu den atypischen Parkinson-Syndromen und äußert sich klinisch mit einer autonomen Dysregulation (orthostatische Hypotonie, Harn-, Stuhlinkontinenz) sowie Parkinson-Symptomen. Die Parkinson-Symptome sind schneller progredient als bei MP. Die Erkrankung tritt ebenfalls im mittleren Lebensalter auf bei gleicher Geschlechtsverteilung. Die symptomatische Therapie mit L-Dopa oder Dopaminagonisten ist weniger wirksam als bei MP, da es nicht zu einem Verlust dopaminerger Neurone in der SNpr kommt, sondern postsynaptisch zu einer zytoplasmatischen Einlagerung von α -Synuklein kommt (Levin et al., 2016).

Neben den Parkinson-Erkrankungen ähneln XDP und AMT auch Aspekten des MH, bei der es auch zu einer striatalen Neurodegeneration kommt (Tabelle 5). XDP und MH ähneln sich bezüglich ihrer genetischen Penetranz, Neuropathophysiologie und Krankheitsverlauf. Der klinische Phänotyp ist jedoch verschieden. Die genetische Ursache von MH ist eine autosomal dominant vererbte vermehrte Wiederholung eines Basentriplets (CAG) im Huntingtin-Gen auf Chromosom vier (Huu und Nguyen, 2018). Ab etwa 40 Wiederholungen liegt die Penetranz bei 100%. Die Wiederholungsrate korreliert – ähnlich bei XDP – mit dem Krankheitsbeginn und ihrem Schweregrad. Bei der Erkrankung kommt es im Rahmen der striatalen Atrophie zu Eisenablagerungen (Domínguez et al., 2016). Der Erkrankung geht ein längeres prämanifestes Stadium voraus mit konstant progredientem Verlauf. Der Krankheitsverlauf beträgt etwa 15 Jahre. Bei fehlender kausaler Therapie versterben die meisten Patienten an einer Ateminsuffizienz oder Aspirationspneumonie.

Tabelle 5: Augenbewegungen in MP, MSA-P, XDP, AMT und MH

Augenbewegung	Richtung	Parameter	MP	MSA-P	XDP	AMT	MH
Prosakkaden	Horizontal	Latenz	=	=/↑	=/↓	=	↑↑
		Gain	↓	↓	↓	=	=
		Geschwindigkeit	=	=	=	=	↓
	Vertikal	Latenz	=	=/↑	=/↓	=	↑↑
		Gain	↓	↓	=	=	=
		Geschwindigkeit	=	↓↓	=	=	↓↓
Antisakkaden	Horizontal	Fehlerrate	=/↑	=	↑	↑	↑↑
Memorysakkaden	Horizontal	Fehlerrate	=/↑	=	↑	↑	↑↑
		Gain	↓	↓	↓	=	=/↓
Augenfolgebewegungen	Horizontal	Gain	↓	↓	↓	=	↓
	Vertikal	Gain	↓	↓	↓	=	↓

↓↓: stark vermindert, ↓: vermindert, =: gleichbleibend, ↑: erhöht, ↑↑: stark erhöht
 adaptiert aus *Sprenger et al., 2019, S. 171.*

4.2.1 Vergleich mit Morbus Parkinson und Multisystematrophie vom Typ Parkinson

Okulomotorische Veränderungen bei MP-Patienten basieren auf das Überwiegen des indirekten Weges der BG mit konsekutiver Hemmung des Thalamus und des SC (Terao et al., 2016). Es kommt zur Ausführung hypometrischer Sakkaden für Pro- und Willkürsakkaden sowie reduzierter AFB-Geschwindigkeit (Helmchen et al., 2012; Terao et al., 2013; Zhou et al., 2021). Zudem führen MP-Patienten Memorysakkaden mit einer verlängerten Latenz aus, im Gegensatz zu MSA-P-Patienten und XDP-Erkrankten (Terao et al., 2016). Neben dem cerebellärem Zellverlust kommt es bei MSA-P-Patienten auch zur striatalen Degeneration, jedoch vermehrt im Putamen als im Ncl. Caudatus (Salvesen et al., 2015). Dadurch kommt es zwar zur Ausführung hypometrischer Sakkaden, die Latenz bleibt jedoch intakt, wie es bei XDP-Erkrankten der Fall ist.

Bezüglich Memorysakkaden zeigten MP- und MSA-P-Patienten nicht nur wenige hypometrische Sakkaden beim Erreichen des Zielpunktes, sondern schon zu Beginn der

Sakkaden kleine Amplituden (engl.: *stair case saccades*) zum Erreichen des erinnerten Stimulus (finale Augenposition), möglicherweise eine zusätzliche Folge der Dominanz des indirekten Weges der BG bei diesen Erkrankungen (Zhou et al., 2021). Die Ausführung einer zielgenauen Sakkade zur Blickzielposition ist nicht mehr möglich, sodass mehrere hypometrische Sakkaden ausgeführt werden. Die *stair case* Sakkaden traten auch bei XDP-Erkrankten auf, während sie bei AMT nicht auftraten. In AMT scheint der direkte Weg der BG zu überwiegen.

Im Einklang mit den Ergebnissen XDP-Erkrankter und AMT zeigen MP-Patienten eine erhöhte Fehlerrate bei der Ausführung von Willkürsakkaden. Die fehlende Unterdrückung reflexiver Sakkaden könnte an der fehlenden Inhibierung des CS über den fronto-striato-colliculären Weg liegen. Parallel wird vom FEF ausgehend über die BG eine Willkürsakkade ausgeführt. Durch die striatale Degeneration mit verstärkter Inhibierung des CS wird die Ausführung jedoch von der Ausführung einer Reflexivsakkade „dominiert“, da diese nicht mehr inhibiert werden kann.

MSA-P-Patienten hingegen zeigen eine normale Fehlerrate. Dies verstärkt die Annahme eines intakten fronto-striato-colliculären Weges in MSA-P.

Während der Ausführung von AFB zeigen sowohl MP- als auch MSA-P-Patienten eine reduzierte Geschwindigkeit, unabhängig von der Richtung (Zhou et al., 2021). Erkrankte nutzen „Aufhol-Sakkaden“: sie können dem Objekt nicht konstant folgen, sondern springen immer wieder zu der neuen Position, an der sich das Objekt gerade befindet. Sie versuchen, das Objekt aufzuholen. Die versuchte Korrektur der AFB unterscheidet sich jedoch in MP und MSA-P (Pinkhardt et al., 2009; Zhou et al., 2021). MP-Erkrankte nutzen antizipatorische Sakkaden: die Person weiß, wohin sich das Objekt als nächstes bewegt, und fixiert die Position, bevor das Objekt diese erreicht hat. In der foveopetalen AFB ist die Vorhersage schwerer möglich, sodass es zusätzlich zu einer verminderten initialen Beschleunigung bei MP-Patienten kommt (Helmchen et al., 2012). MSA-P-Patienten nutzen „Aufhol-Sakkaden“: sie können dem Objekt nicht konstant folgen, sondern springen immer wieder zu der neuen Position, an der sich das Objekt gerade befindet. Sie versuchen, das Objekt aufzuholen. Während bei MP der DLPFC sowie das Striatum betroffen sind, liegen die Läsionen bei MSA-P in den pontinen Kernen sowie im Vermis und Flocculus des Cerebellums (Pinkhardt et al., 2009).

Die AFB von XDP-Erkrankten ähneln mehr denen von MP-Patienten, da sie ebenfalls eine

verminderte Geschwindigkeit aufweisen und antizipatorische Sakkaden verwenden, um mit der Blickzielgeschwindigkeit mitzuhalten.

4.2.2 Vergleich mit Morbus Huntington

Pathophysiologisch zeigt sich beim MH eine striatale Degeneration ähnlich der bei der XDP-Erkrankung. Auch beim MH können bereits in der prämanifesten Phase okulomotorische Veränderungen auftreten (Blekher et al., 2006). Neben der striatalen Degeneration lassen sich beim MH erhöhte Eisenablagerungen im frontalen und parietalen Kortex im fortgeschrittenen Stadium nachweisen (Domínguez et al., 2016).

MH-Patienten zeigen stark verlängerte Latenzen mit einer erhöhten Variabilität sowie eine verminderte Geschwindigkeit bei normalem Gain für Prosakkaden, im deutlichen Unterschied zu XDP-Erkrankten und AMT (Blekher et al., 2006; Peltsch et al., 2008). Die Weiterleitung der Information zur Sakkadeninitiierung von FEF und PEF an die BG und CS scheinen beeinträchtigt zu sein, da nicht nur die Latenz von Pro- sondern auch von Willkürsakkaden verlängert ist (Leigh et al., 2008). Aufgrund der verlangsamten Geschwindigkeit scheinen die Sakkaden im Hirnstamm (PPRF, riMLF) mitbeeinträchtigt zu sein. Dies unterscheidet MH deutlich von XDP und AMT.

Die erhöhte Fehlerrate bei der Ausführung von Willkürsakkaden wurde beim MH als defizitärer fronto-striato-colliculärer Weg gewertet, (Blekher et al., 2006; Peltsch et al., 2008). *Blekher et al., 2006* zeigten, dass MH-Mutationsträger im prämanifesten Stadium die gleichen Störungen der Pro- und Willkürsakkaden zeigten wie manifeste MH-Patienten. Die kortikale Degeneration findet jedoch erst im fortgeschrittenen manifesten MH-Stadium statt (Domínguez et al., 2016).

MH-Patienten zeigen eine erniedrigte Blickfolgegeschwindigkeit im fortgeschrittenen Stadium, während prämanifeste MH-Mutationsträger hingegen unauffällige AFB zeigten. MH-Patienten versuchen, die gestörte AFB-Initiierung durch vermehrte Kopfbewegungen auszugleichen. Dies war bei den XDP-Erkrankten nicht der Fall. Es wird angenommen, dass der verminderte Gain der AFB im manifesten MH-Stadium auf einem Überwiegen des indirekten Weges der BG basiert, während im prämanifesten Stadium der direkte Weg verstärkt aktiviert wird (Peltsch et al., 2008).

Zusammenfassend ähneln die okulomotorischen Veränderungen bei XDP-Erkrankten am meisten denen von MP-Patienten. Sie unterscheiden sich bezüglich vertikaler Prosakkaden. XDP-Erkrankte und MSA-P Patienten unterscheiden sich am meisten bei den Willkürsakkaden und den AFB, da MSA-P Patienten im Vergleich zu XDP-Erkrankten vermehrt kleinamplitudige Aufholsakkaden bei der AFB benutzen. MH als weitere striatale Erkrankung zeigt Ähnlichkeiten bei den Willkürsakkaden und den AFB. Die deutlich verlängerte Latenz der Prosakkaden sowie die verlangsamte Sakkadengeschwindigkeit sind wesentliche Unterschiede zur XDP-Erkrankung. AMT zeigen die gleichen erhöhten Fehlerraten bei Willkürsakkaden wie XDP-Erkrankte, MH- und in geringerer Form MP-Patienten. Mit ihrer normalen Ausführung von Prosakkaden und AFB unterscheiden sie sich von den anderen neurodegenerativen Erkrankungen und könnten somit in einer okulomotorischen Testung differenziert werden.

4.3 Schlussfolgerungen

Der in dieser Studie identifizierte okulomotorische Phänotyp von AMT unterscheidet sich von gesunden Kontrollen hinsichtlich der Willkürsakkaden, jedoch nicht bei den AFB. Die erhöhten Fehlerraten bei Ausführung von Willkürsakkaden zeigen, dass okulomotorische Veränderungen bereits im prodromalen Stadium von XDP auftreten können, bevor dystone Symptome sichtbar werden. Die Fehlerraten unterscheiden sich nicht von den XDP-Erkrankten im manifesten Stadium, sodass bei ihnen (AMT) ansonsten unauffälligen Augenbewegungen (Prosakkaden, AFB) vor allem der frontostriatale Weg frühzeitig von der Neurodegeneration betroffen zu sein scheint und ein *trait-sign* darstellt. AMT zeigen - im Gegensatz zu XDP - unauffällige AFB, so dass die AFB eher die Krankheitsschwere wiederzuspiegeln scheinen (*state-sign*). Jedoch ist ein Trend in Richtung der gestörten AFB von XDP-Erkrankten zu sehen.

Der okulomotorische Phänotyp von XDP-Erkrankten konnte in dieser Studie bestätigt werden. Dies weist auf robuste Ergebnisse hin (Sprenger et al., 2019). Neben dem frontostriatalen Weg und seinen Auswirkungen auf den CS ist eine cerebelläre Neurodegeneration möglich, aber anhand der Daten nicht zu belegen; der parietale Kortex scheint intakt zu bleiben.

Der degenerative Ablauf dieser Augenbewegungsstörungen unterscheidet sich von dem anderer neurodegenerativer Erkrankungen (vgl. Tabelle 5). Für XDP-Erkrankte und sein

prodromales Stadium (AMT) kann die okulomotorische Testung zur Differenzierung anderer Erkrankungen von Vorteil sein. Genetische Untersuchungen auf den Philippinen sind erschwert mangels ausgebauter Infrastruktur sowie hohen Kosten. Die Durchführung von Augenbewegungen hingegen ist kostengünstig, schnell erlernbar und ubiquitär durchführbar, sodass diese eine Möglichkeit zur Differenzierung der XDP-Erkrankung von anderen Parkinson-Erkrankungen darstellen könnten. Zudem kann die Erhebung des okulomotorischen Phänotyps dazu beitragen, dass asymptotische Männer mit positiver Familienanamnese frühzeitig auffallen und diagnostiziert werden. Dadurch könnten weniger Verwechslungen mit anderen Parkinson-Erkrankungen entstehen und die richtige Therapie eingeleitet werden. Für eine endgültige XDP-Feststellung bleibt die genetische Analyse erforderlich.

4.4 Limitationen und Ausblick der Studie

Gerade die erhöhten Fehlerraten werfen die Frage auf, ob Konzentration und Aufmerksamkeit bei den Probanden gleich verteilt waren. Da die Messungen nicht jeden Tag zur gleichen Uhrzeit durchgeführt werden konnten, könnten Studienteilnehmer, die nachmittags die Aufgaben absolvierten, vormittags ein besseres Ergebnis erzielt haben. Zudem könnte die Konzentration bei den Messungen in Lübeck durch die Zeitverschiebung vermindert gewesen sein. Zukünftige Studien sollten nach Möglichkeit am gleichen Ort zur gleichen Tageszeit messen, um diesen Störfaktor so gering wie möglich zu halten. Aufgrund der Komplexität der Studie war dies nicht möglich. Da eine verminderte Konzentration verlängerte Latenzen sowie verlangsamte Geschwindigkeiten zur Folge haben kann, wird dies eine untergeordnete Rolle gespielt haben.

Achtzehn XDP-Erkrankte nahmen regelmäßig Medikamente wie Levodopa, Biperiden oder Zolpidem ein. Eine genaue medikamentöse Auflistung kann im Anhang entnommen werden. Da keiner der AMT regelmäßig Medikamente einnahm, können die erhöhten Fehlerraten der Willkürsakkaden nicht durch medikamentöse Beeinflussung entstanden sein. Bezüglich der XDP-Erkrankten gab es keine statistisch signifikante Auswirkung der Medikamente auf die Ausführung von Sakkaden in dieser und der vorherigen Studie (Sprenger et al., 2019).

Die Ergebnisse der großen horizontalen Prosakkaden zeigten eine höhere Geschwindigkeit als die Ergebnisse von *Sprenger et al., 2019* aufgrund der Verwendung von unterschiedlichen Eyetrackern (Eyelink-Systemen): Diese Studie verwendete das Eyelink-

3-System, welches die Linse des Auges jedoch ohne Kornealreflex erkennt. Die vorherige Studie verwendete das EYELINK-2-System, welches beides erkennt. Nach Beenden einer Sakkade bewegt sich die Linse aufgrund ihrer kugeligen Form länger mit, sodass überschießende Sakkaden am Ende und dadurch höhere Geschwindigkeiten gemessen werden können. Das EYELINK-2-System erkennt diese Nachbewegung und korrigiert diese, das EYELINK-3-System nicht. Da es keine signifikanten Unterschiede zu den gesunden Probanden in beiden Studien gab, ist die unterschiedliche Geschwindigkeit von eingeschränkter Bedeutung.

Bezüglich der Memorysakkaden-Aufgabe wäre die Durchführung mit einer verlängerten MZ sinnvoll mit der Frage, ob sich die finale Augenposition signifikant verschlechtert, um die parietalen Funktionen des räumlichen Arbeitsgedächtnisses bei XDP besser zu beurteilen.

Abschließend wurden im Rahmen des gesamten Projekts keine funktionellen MRT-Daten erhoben. Diese sind empfehlenswert, weil sie über korrelative Zusammenhänge die anatomische Zuordnung des okulomotorischen Phänotyps erleichtern und bessere Einblicke in die Krankheitsausbreitung erlauben würden.

5 Zusammenfassung

Das X-chromosomale Dystonie-Parkinson-Syndrom (XDP) ist eine seltene, erbliche neurodegenerative Erkrankung, die sich klinisch als Kombination von dystonen und Parkinson-Symptomen präsentiert. Neuropathologische Veränderungen treten vor allem im Striatum auf. Weitere MRT-Studien zeigten, dass zusätzlich das Pallidum, der (prä-)frontale und temporale Kortex sowie das Cerebellum betroffen sind. Ausgehend von einer Studie an XDP-Erkrankten (Sprenger et al. 2019), die okulomotorische Veränderungen bei dieser Basalglienerkrankung charakterisierte, untersuchte diese Folgestudie asymptotische XDP-Mutationsträger (AMT), um zu prüfen, ob dieselben Veränderungen bereits im Prodromalstadium der Erkrankung zu finden sind. Die Augenbewegungsstörungen könnten dann als Endophänotyp (*trait-sign*) zu werten sein, ähnlich zu weiteren neurodegenerativen Erkrankungen der Basalganglien mit prodromalen Stadium wie Morbus Parkinson (MP), Multisystematrophie vom Typ Parkinson (MSA-P) oder Morbus Huntington (MH). Folgende Hypothesen wurden überprüft: die Augenbewegungen im prodromalen Stadium von XDP (i) unterscheiden sich zu denen gesunder Kontrollen und stellen ein *trait-sign* dar; (ii) sie helfen, die beginnenden degenerativen Hirnareale in der Frühphase der Erkrankung als neurodegenerative Ausgangspunkte zu identifizieren sowie (iii) zeigen ähnliche Auffälligkeiten im Vergleich zu den manifesten XDP-Erkrankten. Die Augenbewegung von 20 XDP-Erkrankten, 13 AMT und 28 gesunden Kontrollen wurden videookulographisch unter verschiedenen experimentellen Bedingungen untersucht (Willkürsakkaden: Pro-, Anti-, Memorysakkaden; Augenfolgebewegungen [AFB]). Der genetische Status war während den Messungen unbekannt.

AMT und XDP-Erkrankte zeigten eine erhöhte Fehlerrate bei der Ausführung von Anti- und Memorysakkaden im Vergleich zu den Kontrollen, welche bei den XDP-Erkrankten – nicht aber bei den AMT – miteinander positiv korrelierten. Hypometrische Sakkaden zeigten sich ausschließlich bei XDP-Erkrankten. Die Sakkadenlatenz unterschied sich nicht zwischen XDP-Erkrankten und AMT. Die Sakkadengeschwindigkeit zeigte sich in allen Gruppen unauffällig. AFB waren vermindert bei XDP-Erkrankten, jedoch nicht bei AMT und gesunden Kontrollen.

Diese Ergebnisse bestätigen, dass einige der bei XDP-Erkrankten festgestellten okulomotorischen Störungen bereits im klinisch asymptotischen, prodromalen Stadium auftreten. Die erhöhten Fehlerraten der Willkürsakkaden der AMT, die nicht von den Raten

XDP-Erkrankter zu unterscheiden waren, lassen darauf schließen, dass die Neurodegeneration im fronto-striatalen Weg beginnt. Auf dem Boden der differentiellen Störungsmuster ist eine beginnende extrastriatale Degeneration im präfrontalen Kortex möglich, besonders im dorsolateralen präfrontalen Kortex. Die Augenbewegungen von XDP-Erkrankten ähneln denen von MP-Erkrankten. Sie unterscheiden sich von MSA-P-Patienten bezüglich der Willkürsakkaden und von MH-Patienten bezüglich der Prosakkaden.

6 Literaturverzeichnis

- Alcachupas, A., Bellosillo, K., Catolico, W. R., Davis, M. C., Diaz, A., Doyongan, Y. K., Eduarte, R., Gersava, E., Intrepido, M. B., Laluma, M. G. K., Lavallo, C. C., & Millan, J. J. (2022). Biopsychosocial Aspect of Patients With X-Linked Dystonia-Parkinsonism: Its Implications on Quality of Life. *Cureus*, *14*(1), 1–16. <https://doi.org/10.7759/cureus.21699>
- Aliling, N. B., Rivera, A. S., & Jamora, R. D. G. (2019). Translation, Cultural Adaptation, and Validation of the Hiligaynon Montreal Cognitive Assessment Tool (MoCA-Hil) Among Patients With X-Linked Dystonia Parkinsonism (XDP). *Frontiers in Neurology*, *10*. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.01249>
- Aneichyk, T., Hendriks, W. T., Yadav, R., Shin, D., Gao, D., Vaine, C. A., Collins, R. L., Domingo, A., Currall, B., Stortchevoi, A., Multhaupt-Buell, T., Penney, E. B., Cruz, L., Dhakal, J., Brand, H., Hanscom, C., Antolik, C., Dy, M., Ragavendran, A., ... Talkowski, M. E. (2018). Dissecting the Causal Mechanism of X-Linked Dystonia-Parkinsonism by Integrating Genome and Transcriptome Assembly. *Cell*, *172*(5), 897-909.e21. <https://doi.org/10.1016/J.CELL.2018.02.011>
- Antoniades, C., Ettinger, U., Gaymard, B., Gilchrist, I., Kristjánsson, A., Kennard, C., John Leigh, R., Noorani, I., Pouget, P., Smyrnis, N., Tarnowski, A., Zee, D. S., & Carpenter, R. H. S. (2013). An internationally standardised antisaccade protocol. *Vision Research*, *84*, 1–5. <https://doi.org/10.1016/j.visres.2013.02.007>
- Arasaratnam, C. J., Singh-Bains, M. K., Waldvogel, H. J., & Faull, R. L. M. (2021). Neuroimaging and neuropathology studies of X-linked dystonia parkinsonism. In *Neurobiology of Disease* (Vol. 148, p. 105186). Academic Press Inc. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2020.105186>
- Assad, J. A., & Maunsell, J. H. R. (1995). Neuronal correlates of inferred motion in primate posterior parietal cortex. *Nature*, *373*(6514), 518–521. <https://doi.org/10.1038/373518a0>
- Becker, W., & Fuchs, A. F. (1969). Further properties of the human saccadic system: Eye movements and correction saccades with and without visual fixation points. *Vision Research*, *9*(10), 1247–1258. [https://doi.org/10.1016/0042-6989\(69\)90112-6](https://doi.org/10.1016/0042-6989(69)90112-6)

- Blekher, T., Johnson, S. A., Marshall, J., White, K., Hui, S., Weaver, M., Gray, J., Yee, R., Stout, J. C., Beristain, X., Wojcieszek, J., & Foroud, T. (2006). *Saccades in presymptomatic and early stages of Huntington disease*.
- Blood, A. J., Waugh, J. L., Münte, T. F., Heldmann, M., Domingo, A., Klein, C., Breiter, H. C., Lee, L. V., Rosales, R. L., & Brüggemann, N. (2018). Increased insula-putamen connectivity in X-linked dystonia-parkinsonism. *NeuroImage: Clinical*, *17*(March 2017), 835–846. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2017.10.025>
- Bonnet, C., Hanuška, J., Rusz, J., Rivaud-Péchoux, S., Sieger, T., Majerová, V., Serranová, T., Gaymard, B., & Růžička, E. (2013). Horizontal and vertical eye movement metrics: What is important? *Clinical Neurophysiology*, *124*(11), 2216–2229. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2013.05.002>
- Bragg, D. C., Mangkalaphiban, K., Vaine, C. A., Kulkarni, N. J., Shin, D., Yadav, R., Dhakal, J., Ton, M.-L., Cheng, A., Russo, C. T., Ang, M., Acuña, P., Go, C., Franceour, T. N., Mulhaupt-Buell, T., Ito, N., Müller, U., Hendriks, W. T., Breakefield, X. O., ... Ozelius, L. J. (2017). Disease onset in X-linked dystonia-parkinsonism correlates with expansion of a hexameric repeat within an SVA retrotransposon in TAF1. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *114*(51), E11020–E11028. <https://doi.org/10.1073/pnas.1712526114>
- Brüggemann, N., Domingo, A., Rasche, D., Moll, C. K. E., Rosales, R. L., Jamora, R. D. G., Hanssen, H., Münchau, A., Graf, J., Weissbach, A., Tadic, V., Diesta, C. C., Volkmann, J., Kühn, A., Münte, T. F., Tronnier, V., & Klein, C. (2019). Association of Pallidal Neurostimulation and Outcome Predictors with X-linked Dystonia Parkinsonism. *JAMA Neurology*, *76*(2), 211–216. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2018.3777>
- Brüggemann, N., Heldmann, M., Klein, C., Domingo, A., Rasche, D., Tronnier, V., Rosales, R. L., Jamora, R. D. G., Lee, L. V., & Münte, T. F. (2016). Neuroanatomical changes extend beyond striatal atrophy in X-linked dystonia parkinsonism. *Parkinsonism and Related Disorders*, *31*, 91–97. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2016.07.012>
- Büttner-Ennever, J. A. (1979). Organization of Reticular Projections onto Oculomotor Neurones. *Progress in Brain Research*, *50*(C), 619–630. [https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(08\)60860-2](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(08)60860-2)
- Carl, J. R., & Gellman, R. S. (1987). Human smooth pursuit: Stimulus-dependent responses.

Journal of Neurophysiology, 57(5), 1446–1463.
<https://doi.org/10.1152/jn.1987.57.5.1446>

- Chin, H. L., Lin, C. Y., & Chou, O. H. I. (2022). X-linked dystonia parkinsonism: epidemiology, genetics, clinical features, diagnosis, and treatment. *Acta Neurologica Belgica*, 123(1), 45–55. <https://doi.org/10.1007/s13760-022-02144-3>
- Collewijn, H., Erkelens, C. J., & Steinman, R. M. (1988). Binocular co-ordination of human vertical saccadic eye movements. *The Journal of Physiology*, 404(1), 183–197. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1988.sp017285>
- Cordaux, R., & Batzer, M. A. (2009). The impact of retrotransposons on human genome evolution. *Nature Reviews Genetics*, 10(10), 691–703. <https://doi.org/10.1038/nrg2640>
- Daniele, A., Albanese, A., Gainotti, G., Gregori, B., & Bartolomeo, P. (1997). Zolpidem in Parkinson's disease. *The Lancet*, 349(9060), 1222–1223. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)62416-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)62416-6)
- Domínguez D, J. F., Ng, A. C. L., Poudel, G., Stout, J. C., Churchyard, A., Chua, P., Egan, G. F., & Georgiou-Karistianis, N. (2016). Iron accumulation in the basal ganglia in Huntington's disease: Cross-sectional data from the IMAGE-HD study. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 87(5), 545–549. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2014-310183>
- Dyt, S., & Evidente, V. G. H. (2019). *X-Linked Dystonia-Parkinsonism Summary Diagnosis Clinical Diagnosis*. 1–20.
- Eidelberg, D., Takikawa, S., Wilhelmsen, K., Dhawan, V., Chaly, T., Robeson, W., Dahl, R., Margouleff, D., Greene, P., Hunt, A., Przedborski, S., & Fahn, S. (1993). Positron emission tomographic findings in Filipino X-linked dystonia-parkinsonism. *Annals of Neurology*, 34(2), 185–191. <https://doi.org/10.1002/ana.410340214>
- Esmaili, D. D., Shubin, R. A., Waters, C. H., & Sadun, A. A. (2004). Eye Movement Abnormalities in a Case of X-Linked Dystonia-Parkinsonism (Lubag). *Journal of Neuro-Ophthalmology*, 24(2). https://journals.lww.com/jneuro-ophthalmology/Fulltext/2004/06000/Eye_Movement_Abnormalities_in_a_Case_of_X_Linked.29.aspx
- Everling, S., Paré, M., Dorris, M. C., & Munoz, D. P. (1998). Comparison of the discharge characteristics of brain stem omnipause neurons and superior colliculus fixation

- neurons in monkey: Implications for control of fixation and saccade behavior. *Journal of Neurophysiology*, 79(2), 511–528. <https://doi.org/10.1152/jn.1998.79.2.511>
- Evidente, V. G. H. (2002). Zolpidem improves dystonia in “Lubag” or X-linked dystonia-parkinsonism syndrome. *Neurology*, 58(4), 662–663. <https://doi.org/10.1212/wnl.58.4.662>
- Evidente, V. G. H., Advincula, J., Esteban, R., Pasco, P., Alfon, J. A., Natividad, F. F., Cuanang, J., Luis, A. S., Gwinn-Hardy, K., Hardy, J., Hernandez, D., & Singleton, A. (2002). Phenomenology of “Lubag” or X-linked dystonia-parkinsonism. *Movement Disorders*, 17(6), 1271–1277. <https://doi.org/10.1002/mds.10271>
- Evidente, V. G. H., Gwinn-Hardy, K., Hardy, J., Hernandez, D., & Singleton, A. (2002). X-linked dystonia (“Lubag”) presenting predominantly with parkinsonism: A more benign phenotype? *Movement Disorders*, 17(1), 200–202. <https://doi.org/10.1002/mds.1263>
- Fukushima, K., Fukushima, J., Warabi, T., & Barnes, G. R. (2013). Cognitive processes involved in smooth pursuit eye movements: Behavioral evidence, neural substrate and clinical correlation. In *Frontiers in Systems Neuroscience* (Issue MARCH 2013). <https://doi.org/10.3389/fnsys.2013.00004>
- Gaymard, B., Ploner, C. J., Rivaud, S., Vermersch, A. I., & Pierrot-Deseilligny, C. (1998). Cortical control of saccades. *Experimental Brain Research*, 123(1–2), 159–163. <https://doi.org/10.1007/s002210050557>
- Goto, S., Lee, L. V., Munoz, E. L., Tooyama, I., Tamiya, G., Makino, S., Ando, S., Dantes, M. B., Yamada, K., Matsumoto, S., Shimazu, H., Kuratsu, J.-I., Hirano, A., & Kaji, R. (2005). Functional anatomy of the basal ganglia in X-linked recessive dystonia-parkinsonism. *Annals of Neurology*, 58(1), 7–17. <https://doi.org/10.1002/ana.20513>
- Hanssen, H., Diesta, C. C. E., Heldmann, M., Dy, J., Tantiapact, J., Steinhardt, J., Souza, R., Manalo, H. T. S., Sprenger, A., Reyes, C. J., Tucazon, R., Laabs, B., Domingo, A., Rosales, R. L., Klein, C., Münte, T. F., Westenberger, A., Oropilla, J. Q., & Brüggemann, N. (2023). Basal Ganglia Atrophy as a Marker for Prodromal X-linked Dystonia-Parkinsonism. *Annals of Neurology*, 1–13. <https://doi.org/10.1002/ana.26606>
- Hanssen, H., Heldmann, M., Prasuhn, J., Tronnier, V., Rasche, D., Diesta, C. C., Domingo,

- A., Rosales, R. L., Jamora, R. D., Klein, C., Münte, T. F., & Brüggemann, N. (2018). Basal ganglia and cerebellar pathology in X-linked dystonia-parkinsonism. *Brain*, *141*(10), 2995–3008. <https://doi.org/10.1093/brain/awy222>
- Hanssen, H., Prasuhn, J., Heldmann, M., Diesta, C. C., Domingo, A., Göttlich, M., Blood, A. J., Rosales, R. L., Jamora, R. D. G., Münte, T. F., Klein, C., & Brüggemann, N. (2019). Imaging gradual neurodegeneration in a basal ganglia model disease. *Annals of Neurology*, *86*(4), 517–526. <https://doi.org/10.1002/ana.25566>
- Helmchen, C., Pohlmann, J., Trillenber, P., Lencer, R., Graf, J., & Sprenger, A. (2012). Role of anticipation and prediction in smooth pursuit eye movement control in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, *27*(8), 1012–1018. <https://doi.org/10.1002/MDS.25042>
- Hertel, S., Sprenger, A., Klein, C., Kömpf, D., Helmchen, C., & Kimmig, H. (2009). Different saccadic abnormalities in PINK1 mutation carriers and in patients with non-genetic Parkinson's disease. *Journal of Neurology*, *256*(7), 1192–1194. <https://doi.org/10.1007/s00415-009-5092-8>
- Hübner, J., Sprenger, A., Klein, C., Hagenah, J., Rambold, H., Zühlke, C., Kömpf, D., Rolfs, A., Kimmig, H., & Helmchen, C. (2007). Eye movement abnormalities in spinocerebellar ataxia type 17 (SCA17). *Neurology*, *69*(11), 1160–1168. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000276958.91986.89>
- Hughes, A. J., Daniel, S. E., Kilford, L., Lees, A. J., Society Brain Bank, D., & WCIN IPJ J Hughes S E Daniel L Kilford A J Lees, L. A. (1992). Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, *55*, 181–184. <https://doi.org/10.1136/jnnp.55.3.181>
- Huu, H., & Nguyen, P. (2018). *Huntington-Erkrankung*. <https://doi.org/10.1007/s11825-018-0190-6>
- Ilg, U. J., Schumann, S., & Thier, P. (2004). Posterior parietal cortex neurons encode target motion in world-centered coordinates. *Neuron*, *43*(1), 145–151. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2004.06.006>
- Jamora, R. D. G., Teleg, R. A., Cordero, C. P., Villareal-Jordan, R. F., Lee, L. V., & Pasco, P. M. D. (2018). Levodopa+carbidopa in X-linked Dystonia Parkinsonism (XDP/DYT3/Lubag): A randomized, double-blind, Placebo-controlled trial. *Acta*

Medica Philippina, 52(6), 510–514. <https://doi.org/10.47895/amp.v52i6.256>

- Komatsu, H., & Wurtz, R. H. (1988). Relation of cortical areas MT and MST to pursuit eye movements. I. Localization and visual properties of neurons. *Journal of Neurophysiology*, 60(2), 580–603. <https://doi.org/10.1152/jn.1988.60.2.580>
- Laabs, B.-H., Klein, C., Pozojevic, J., Domingo, A., Brüggemann, N., Grütz, K., Rosales, R. L., Jamora, R. D., Saranza, G., Diesta, C. C. E., Wittig, M., Schaaake, S., Dulovic-Mahlow, M., Quismundo, J., Otto, P., Acuna, P., Go, C., Sharma, N., Multhaupt-Buell, T., ... Westenberger, A. (2021). Identifying genetic modifiers of age-associated penetrance in X-linked dystonia-parkinsonism. *Nature Communications*, 12(1), 1–8. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-23491-4>
- Lee, L. V., Maranon, E., Demaisip, C., Peralta, O., Borres-Icasiano, R., Arancillo, J., Rivera, C., Munoz, E., Tan, K., & Reyes, M. T. (2002). The natural history of sex-linked recessive dystonia parkinsonism of Panay, Philippines (XDP)*. *Parkinsonism and Related Disorders*, 9(1), 29–38. [https://doi.org/10.1016/S1353-8020\(02\)00042-1](https://doi.org/10.1016/S1353-8020(02)00042-1)
- Lee, L. V., Kupke, K. G., Caballar-Gonzaga, F., Hebron-Ortiz, M., & Müller, U. (1991). The phenotype of the X-linked dystonia-parkinsonism syndrome: An assessment of 42 cases in the philippines. *Medicine (United States)*, 70(3), 179–187. <https://doi.org/10.1097/00005792-199105000-00002>
- Leigh, R. John, & Kennard, C. (2004). Using saccades as a research tool in the clinical neurosciences. In *Brain* (Vol. 127, Issue 3, pp. 460–477). Oxford University Press. <https://doi.org/10.1093/brain/awh035>
- Leigh, R. John, & Zee, D. S. (2015). *The Neurology of Eye Movements* (5th ed.). Oxford University Press. <https://doi.org/10.1093/med/9780199969289.001.0001>
- Leigh, R.J., & Zee, D. S. (2015). *The Neurology of Eye Movements* (5ed.). Oxford University Press.
- Leigh, R John, Newman, S. A., Folstein, S. E., Lasker, A. G., Jensen, B. A., Leigh, R. J., Newman, S. A., Folstein, S. E., & Lasker, A. G. (2008). *Abnormal ocular motor control in Huntington ' s disease*.
- Lencer, R., Nagel, M., Sprenger, A., Zapf, S., Erdmann, C., Heide, W., & Binkofski, F. (2004). Cortical mechanisms of smooth pursuit eye movements with target blanking. An fMRI study. *European Journal of Neuroscience*, 19(5), 1430–1436.

<https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2004.03229.x>

- Lencer, R., Sprenger, A., & Trillenber, P. (2019). Smooth Eye Movements in Humans: Smooth Pursuit, Optokinetic Nystagmus and Vestibular Ocular Reflex. In C. Klein & U. Ettinger (Eds.), *Eye Movement Research: An Introduction to its Scientific Foundations and Applications* (pp. 117–163). Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-030-20085-5_4
- Levin, J., Kurz, A., Arzberger, T., Giese, A., & Höglinger, G. U. (2016). The Differential Diagnosis and Treatment of Atypical Parkinsonism. *Deutsches Arzteblatt International*, *113*(5), 61–69. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2016.0061>
- Liversedge, S. P., Gilchrist, I. D., & Everling, S. (2012). The Oxford Handbook of Eye Movements. In *The Oxford Handbook of Eye Movements*. <https://doi.org/10.1093/oxfordhb/9780199539789.001.0001>
- MacAvoy, M. G., Gottlieb, J. P., & Bruce, C. J. (1991). Smooth-Pursuit Eye Movement Representation in the Primate Frontal Eye Field. *Cerebral Cortex*, *1*(1), 95–102. <https://doi.org/10.1093/cercor/1.1.95>
- Machner, B., Klein, C., Sprenger, A., Baumbach, P., Pramstaller, P. P., Helmchen, C., & Heide, W. (2010). Eye movement disorders are different in Parkin-linked and idiopathic early-onset PD. *Neurology*, *75*(2), 125–128. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181e7ca6d>
- Machner, Björn, Lencer, M. C., Möller, L., von der Gablentz, J., Heide, W., Helmchen, C., & Sprenger, A. (2020). Unbalancing the Attentional Priority Map via Gaze-Contingent Displays Induces Neglect-Like Visual Exploration. *Frontiers in Human Neuroscience*, *14*(February), 1–11. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2020.00041>
- Mack, D. J., Belfanti, S., & Schwarz, U. (2017). The effect of sampling rate and lowpass filters on saccades – A modeling approach. *Behavior Research Methods*, *49*(6), 2146–2162. <https://doi.org/10.3758/s13428-016-0848-4>
- Makino, S., Kaji, R., Ando, S., Tomizawa, M., Yasuno, K., Goto, S., Matsumoto, S., Tabuena, M. D., Maranon, E., Dantes, M., Lee, L. V., Ogasawara, K., Tooyama, I., Akatsu, H., Nishimura, M., & Tamiya, G. (2007). Reduced Neuron-Specific Expression of the TAF1 Gene Is Associated with X-Linked Dystonia-Parkinsonism. *The American Journal of Human Genetics*, *80*(3), 393–406. <https://doi.org/10.1086/512129>

- Maunsell, J. H. R., & Van Essen, D. C. (1983). Functional properties of neurons in middle temporal visual area of the macaque monkey. I. Selectivity for stimulus direction, speed, and orientation. *Journal of Neurophysiology*, *49*(5), 1127–1147. <https://doi.org/10.1152/jn.1983.49.5.1127>
- Meyer, C. H., Lasker, A. G., & Robinson, D. A. (1985). The upper limit of human smooth pursuit velocity. *Vision Research*, *25*(4), 561–563. [https://doi.org/10.1016/0042-6989\(85\)90160-9](https://doi.org/10.1016/0042-6989(85)90160-9)
- Middleton, F. A., & Strick, P. L. (2000). Basal ganglia and cerebellar loops: Motor and cognitive circuits. *Brain Research Reviews*, *31*(2–3), 236–250. [https://doi.org/10.1016/S0165-0173\(99\)00040-5](https://doi.org/10.1016/S0165-0173(99)00040-5)
- Munoz, D. P., & Fecteau, J. H. (2002). Vying for dominance: Dynamic interactions control visual fixation and saccadic initiation in the superior colliculus. In *Progress in Brain Research* (Vol. 140, pp. 3–19). [https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(02\)40039-8](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(02)40039-8)
- Müri, R. M., Iba-Zizen, M. T., Derosier, C., Cabanis, E. A., & Pierrot-Deseilligny, C. (1996). Location of the human posterior eye field with functional magnetic resonance imaging. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*, *60*(4), 445–448. <https://doi.org/10.1136/jnnp.60.4.445>
- Nakamura, K., & Hikosaka, O. (2006). Role of dopamine in the primate caudate nucleus in reward modulation of saccades. *Journal of Neuroscience*, *26*(20), 5360–5369. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4853-05.2006>
- Oertel, W. H., Deuschl, G., Poewe, W. (2012). 1.4 Basalganglien-3-Schleifen-Modell. In *Parkinson-Syndrome und andere Bewegungsstörungen* (pp. 10–12). Georg Thieme Verlag KG. <https://doi.org/10.1055/b-0034-41449>
- Pasco, P. M. D., Jamora, R. D. G., Rosales, R. L., Diesta, C. C. E., Ng, A. R., Teleg, R. A., Go, C. L., Lee, L., & Fernandez, H. H. (2017). Validation of the XDP–MDSP rating scale for the evaluation of patients with X-linked dystonia-parkinsonism. *Npj Parkinson's Disease*, *3*(1), 24. <https://doi.org/10.1038/s41531-017-0026-0>
- Patel, A. J., Sarwar, A. I., Jankovic, J., & Viswanathan, A. (2014). Bilateral Pallidal Deep Brain Stimulation for X-Linked Dystonia-Parkinsonism. *World Neurosurgery*, *82*(1–2), 241.e1–241.e4. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2013.09.039>
- Paus, T. (1996). Location and function of the human frontal eye-field: A selective review.

- In *Neuropsychologia* (Vol. 34, Issue 6, pp. 475–483). Elsevier Ltd.
[https://doi.org/10.1016/0028-3932\(95\)00134-4](https://doi.org/10.1016/0028-3932(95)00134-4)
- Peltsch, A., Hoffman, A., Armstrong, I., Pari, G., & Munoz, D. P. (2008). Saccadic impairments in Huntington's disease. *Experimental Brain Research*, *186*(3), 457–469.
<https://doi.org/10.1007/s00221-007-1248-x>
- Petit, L., Orssaud, C., Tzourio, N., Crivello, F., Berthoz, A., & Mazoyer, B. (1996). Functional anatomy of a prelearned sequence of horizontal saccades in humans. *Journal of Neuroscience*, *16*(11), 3714–3726. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.16-11-03714.1996>
- Petrozziello, T., Mills, A. N., Vaine, C. A., Penney, E. B., Fernandez-Cerado, C., Legarda, G. P. A., Velasco-Andrada, M. S., Acuña, P. J., Ang, M. A., Muñoz, E. L., Diesta, C. C. E., Macalintal-Canlas, R., Acuña-Sunshine, G., Ozelius, L. J., Sharma, N., Bragg, D. C., & Sadri-Vakili, G. (2020). Neuroinflammation and histone H3 citrullination are increased in X-linked Dystonia Parkinsonism post-mortem prefrontal cortex. *Neurobiology of Disease*, *144*. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2020.105032>
- Pierrot-Deseilligny, Ch. (1991). Cortical control of saccades. *Neuro-Ophthalmology*, *11*(2), 63–75. <https://doi.org/10.3109/01658109108997298>
- Pierrot-Deseilligny, Ch, Müri, R. M., Nyffeler, T., & Milea, D. (2005). The role of the human dorsolateral prefrontal cortex in ocular motor behavior. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *1039*, 239–251. <https://doi.org/10.1196/annals.1325.023>
- Pierrot-Deseilligny, Ch, Ploner, C. J., Müri, R. M., Gaymard, B., & Rivaud-Péchéux, S. (2002). Effects of cortical lesions on saccadic eye movements in humans. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *956*, 216–229. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2002.tb02821.x>
- Pierrot-Deseilligny, Charles, Milea, D., & Müri, R. M. (2004). Eye movement control by the cerebral cortex. *Current Opinion in Neurology*, *17*(1), 17–25. <https://doi.org/10.1097/00019052-200402000-00005>
- Pinkhardt, E. H., Kassubek, J., Süßmuth, S., Ludolph, A. C., Becker, W., & Jürgens, R. (2009). Comparison of smooth pursuit eye movement deficits in multiple system atrophy and Parkinson's disease. *Journal of Neurology*, *256*(9), 1438–1446. <https://doi.org/10.1007/s00415-009-5131-5>

- Rajkowska, G., & Goldman-Rakic, P. S. (1995). Cytoarchitectonic Definition of Prefrontal Areas in the Normal Human Cortex: II. Variability in Locations of Areas 9 and 46 and Relationship to the Talairach Coordinate System. *Cerebral Cortex*, 5(4), 323–337. <https://doi.org/10.1093/CERCOR/5.4.323>
- Rashbass, C. (1961). The relationship between saccadic and smooth tracking eye movements. *The Journal of Physiology*, 159(2), 326–338. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1961.sp006811>
- Rosales, R. L. (2010). X-linked dystonia parkinsonism: clinical phenotype, genetics and therapeutics. *Journal of Movement Disorders*, 3(2), 32–38. <https://doi.org/10.14802/jmd.10009>
- Salvesen, L., Ullerup, B. H., Sunay, F. B., Brudek, T., Løkkegaard, A., Agander, T. K., Winge, K., & Pakkenberg, B. (2015). Changes in total cell numbers of the basal ganglia in patients with multiple system atrophy - A stereological study. *Neurobiology of Disease*, 74, 104–113. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2014.11.008>
- Schmid, A., Rees, G., Frith, C., & Barnes, G. (2001). An fMRI study of anticipation and learning of smooth pursuit eye movements in humans. *NeuroReport*, 12(7), 1409–1414. <https://doi.org/10.1097/00001756-200105250-00023>
- Shinoda, Y., Sugiuchi, Y., Takahashi, M., & Izawa, Y. (2011). Neural substrate for suppression of omnipause neurons at the onset of saccades. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1233(1), 100–106. <https://doi.org/10.1111/J.1749-6632.2011.06171.X>
- Song, P. C., Le, H., Acuna, P., De Guzman, J. K. P., Sharma, N., Francouer, T. N., Dy, M. E., & Go, C. L. (2019). Voice and swallowing dysfunction in X-linked dystonia parkinsonism. *The Laryngoscope*, lary.27897. <https://doi.org/10.1002/lary.27897>
- Sprenger, A., Hanssen, H., Hagedorn, I., Prasuhn, J., Rosales, R. L., Jamora, R. D. G., Diesta, C. C., Domingo, A., Klein, C., Brüggemann, N., & Helmchen, C. (2019). Eye movement deficits in X-linked dystonia-parkinsonism are related to striatal degeneration. *Parkinsonism and Related Disorders*, 61(September 2018), 170–178. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2018.10.016>
- Steinhardt, J., Hanssen, H., Heldmann, M., Sprenger, A., Laabs, B. H., Domingo, A., Reyes, C. J., Prasuhn, J., Brand, M., Rosales, R., Münte, T. F., Klein, C., Westenberger, A.,

- Oropilla, J. Q., Diesta, C., & Brüggemann, N. (2022). Prodromal X-Linked Dystonia-Parkinsonism is Characterized by a Subclinical Motor Phenotype. *Movement Disorders*, 37(7), 1474–1482. <https://doi.org/10.1002/mds.29033>
- Terao, Y., Fukuda, H., Tokushige, S., Inomata-Terada, S., Yugeta, A., Hamada, M., Ichikawa, Y., Hanajima, R., & Ugawa, Y. (2016). Is multiple system atrophy with cerebellar ataxia (MSA-C) like spinocerebellar ataxia and multiple system atrophy with parkinsonism (MSA-P) like Parkinson's disease? - A saccade study on pathophysiology. *Clinical Neurophysiology*, 127(2), 1491–1502. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2015.07.035>
- Terao, Y., Fukuda, H., Ugawa, Y., & Hikosaka, O. (2013). New perspectives on the pathophysiology of Parkinson's disease as assessed by saccade performance: A clinical review. *Clinical Neurophysiology*, 124(8), 1491–1506. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2013.01.021>
- Thier, P., & Ilg, U. J. (2005). The neural basis of smooth-pursuit eye movements. In *Current Opinion in Neurobiology* (Vol. 15, Issue 6, pp. 645–652). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2005.10.013>
- Thurston, S. E., Leigh, R. J., Crawford, T., Thompson, A., & Kennard, C. (1988). *Two Distinct Deficits of Visual Tracking Caused by Unilateral Lesions of Cerebral Cortex in Humans*. <https://doi.org/10.1002/ana.410230309>
- Vermersch, A. I., Müri, R. M., Rivaud, S., Vidailhet, M., Gaymard, B., Agid, Y., & Pierrot-Deseilligny, C. (1996). Saccade disturbances after bilateral lentiform nucleus lesions in humans. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*, 60(2), 179–184. <https://doi.org/10.1136/jnnp.60.2.179>
- Viegas, P., Nicoleau, C., & Perrier, A. L. (2012). Chapter 18 - Derivation of striatal neurons from human stem cells. In S. B. Dunnett & A. B. T.-P. in B. R. Björklund (Eds.), *Functional Neural Transplantation III* (Vol. 200, pp. 373–404). Elsevier. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/B978-0-444-59575-1.00017-X>
- von Campenhausen, S., Bornschein, B., Wick, R., Bötzel, K., Sampaio, C., Poewe, W., Oertel, W., Siebert, U., Berger, K., & Dodel, R. (2005). Prevalence and incidence of Parkinson's disease in Europe. *European Neuropsychopharmacology*, 15(4), 473–490. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2005.04.007>

- Wadia, P. M., Lim, S.-Y., Lozano, A. M., Adams, J. R., Poon, Y.-Y., Diaz, C. T., & Moro, E. (2010). Bilateral Pallidal Stimulation for X-Linked Dystonia Parkinsonism. *Archives of Neurology*, *67*(8), 1012–1015. <https://doi.org/10.1001/archneurol.2010.187>
- Watanabe, M., & Munoz, D. P. (2011). Probing basal ganglia functions by saccade eye movements. *European Journal of Neuroscience*, *33*(11), 2070–2090. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2011.07691.x>
- Weintraub, S., & Mesulam, M. M. (1987). Right cerebral dominance in spatial attention. Further evidence based on ipsilateral neglect. *Archives of Neurology*, *44*(6), 621–625. <https://doi.org/10.1001/archneur.1987.00520180043014>
- Weissbach, A., Bäumer, T., Rosales, R., Lee, L. V., Brüggemann, N., Domingo, A., Westenberger, A., Jamora, R. D., Diesta, C. C., Brandt, V., Tadic, V., Zittel, S., Klein, C., & Münchau, A. (2015). Neurophysiological fingerprints of X-linked dystonia-parkinsonism: A model basal ganglia disease. *Movement Disorders*, *30*(6), 873–875. <https://doi.org/10.1002/mds.26224>
- Westenberger, A., Reyes, C. J., Saranza, G., Dobricic, V., Hanssen, H., Domingo, A., Laabs, B., Schaake, S., Pozojevic, J., Rakovic, A., Grütz, K., Begemann, K., Walter, U., Dressler, D., Bauer, P., Rolfs, A., Münchau, A., Kaiser, F. J., Ozelius, L. J., ... Klein, C. (2019). A hexanucleotide repeat modifies expressivity of X-linked dystonia parkinsonism. *Annals of Neurology*, *85*(6), 812–822. <https://doi.org/10.1002/ana.25488>
- Wilhelmsen, K. C., Weeks, D. E., Nygaard, T. G., Moskowitz, C. B., Rosales, R. L., Dela Paz, D. C., Sobrevega, E. E., Fahn, S., & Gilliam, T. C. (1991). Genetic mapping of ?Lubag? (X-linked dystonia-parkinsonism) in a filipino kindred to the pericentromeric region of the X chromosome. *Annals of Neurology*, *29*(2), 124–131. <https://doi.org/10.1002/ana.410290203>
- Zhou, H., Wang, X., Ma, D., Jiang, Y., Li, F., Sun, Y., Chen, J., Sun, W., Pinkhardt, E. H., Landwehrmeyer, B., Ludolph, A., Zhang, L., Zhao, G., & Wang, Z. (2021). The differential diagnostic value of a battery of oculomotor evaluation in Parkinson's Disease and Multiple System Atrophy. *Brain and Behavior*, *March*, 1–10. <https://doi.org/10.1002/brb3.2184>

7 Anhänge

7.1 Anhang A – Auflistung der von XDP-Erkrankten eingenommenen Medikamenten

Tabelle 6: Eingenommene Medikamente von XDP-Erkrankten

Medikament	Patientenanzahl
L-Dopa/CarbiDopa	8
Biperiden	16
Clonazepam	15
Lorazepam	1
Botox	4
Zolpidem	8
Tramadol	3
Gabapentin	1

7.2 Anhang B – Genehmigung der Ethikkommission

Die Ethikkommission der Universität zu Lübeck hat das Studienvorhaben zur „multimodalen Untersuchung des X-chromosomalen Dystonie-Parkinson-Syndroms (XDP)“ am 18.12.2013 unter dem Aktenzeichen 12-219 für positiv befunden. Am 09.11.2017 erfolgte ein Amendment zur Durchführung der aktuellen Studie. Zudem erteilte das Makati Medical Center unter der Leitung von Maria Corazon C. Consunji, MD, am 26.04.2019 seine Zustimmung.

8 Danksagungen

Mein Dank gilt vor allem Herrn Dr. A. Sprenger für die durchgehende sowie äußerst engagierte Betreuung im Okulomotorik-Labor, bei der Studiendurchführung, der Datenauswertung und der Anfertigung meiner Dissertation.

Gleichermaßen möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. C. Helmchen bedanken für die Überlassung des Themas, seinen gutdurchdachten Ratschlägen während des Verlaufs meiner Dissertation und seiner tatkräftigen Unterstützung bei der Anfertigung meiner ersten Publikation.

Bedanken möchte ich mich ebenfalls bei den Arbeitsgruppen von Frau Prof. C. Klein und Herrn Prof. N. Brüggemann für die Bereitstellung der genetischen Analysen sowie der Daten der kognitiven und motorischen Tests.

Mein größter Dank geht an alle Studienteilnehmer sowie an alle Mitarbeiter in Manila. Sie haben diesen Teil sowie die gesamte Studie absolviert bzw. begleitet sowie die Räumlichkeiten vor Ort bereitgestellt.

Als letztes möchte ich mich bei meiner Familie und Freunden bedanken, die mir stets zur Seite standen und mich bei meinem Vorhaben unterstützen.

9 Lebenslauf

Name Renana Storm, geb. Mertin

Geburtsdatum 16.09.1996

Geburtsort: Eutin (Schleswig-Holstein)

Emailadresse: renana.storm@uni-luebeck.de

Hochschulstudium:

2015 - 2017 vorklinischer Teil an der LMU/TU München

2017 – 2022 klinischer Teil und praktisches Jahr an der Universität zu Lübeck

2019 – 2023 Doktorarbeit in der Klinik für Neurologie in der Arbeitsgruppe Sensomotorik unter der Leitung von Prof. Dr. C. Helmchen und Dr. A. Sprenger

Thema: „Okulomotorische Veränderungen im prodromalen Stadium des X-chromosomalen Dystonie und Parkinson-Syndroms“

02.06.2022 Abschluss des Medizinstudiums

20.06.2022 Erhalt der ärztlichen Approbation

Beruflicher Werdegang:

Seit 10/2022 Assistenzärztin in der Klinik für Neurologie am UKSH Lübeck unter der kommissarischen Leitung von Prof. Dr. N. Brüggemann

Seit 10/2022 wissenschaftliche Mitarbeiterin in der Arbeitsgruppe Sensomotorik unter der Leitung von Prof. Dr. C. Helmchen und Dr. A. Sprenger

Wissenschaftliche Veröffentlichungen:

Oculomotor abnormalities indicate early executive dysfunction in prodromal X-linked dystonia-parkinsonism (XDP).

Renana Mertin, Cid Diesta, Norbert Brüggemann, Raymond L. Rosales, Henrike Hanssen, Ana Westenberger, Marcus Heldmann, Hans T. S. Manalo, Jean Q. Oropilla, Christine Klein, Christoph Helmchen, Andreas Sprenger.

Journal of Neurology, Under Review, minor revision.