

# Zerebrale Faseränderungen bei Patienten mit hereditärer spastischer Spinalparalyse (HSP) in der Diffusions-Tensor-Bildung (DTI)

M Dirks<sup>1</sup>, M Sach<sup>1,2</sup>, V Glauche<sup>3</sup>, T Bäumer<sup>1</sup>, J Liepert<sup>1</sup>, AM Münchau<sup>1</sup>, B Heimbach<sup>3</sup>, G Winkler<sup>1</sup>, C Büchel<sup>4</sup>, C Weiller<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Abteilung für Neurologie, Hamburg

<sup>2</sup> University of California San Diego, Dept. of Neurosciences, Division of Pediatric Neurology, San Diego, USA

<sup>3</sup> Universitätsklinikum Freiburg im Breisgau, Abteilung für Neurologie, Freiburg im Breisgau

<sup>4</sup> Zentrum für Systemische Neurowissenschaften, Hamburg

## Einleitung:

Die hereditäre spastische Paraparese (HSP) umfasst eine sehr heterogene Gruppe erblicher Erkrankungen, die das Leitsymptom einer progredienten spastischen Paraparese aufweisen. Unterschieden wird klinisch zum einen zwischen den sogenannten „reinen“ oder „unkomplizierten“ und den sogenannten „komplizierten“ Formen, wobei letztere neben der spastischen Paraparese verschiedene Zusatzsymptome, wie z.B. Katarakt, Demenz, Epilepsie und Amyotrophie der Handmuskulatur aufweisen können. Eine weitere Differenzierung erfolgt unter Berücksichtigung des Symptombeginns der Erkrankung. Dies ermöglicht eine Unterscheidung der Patienten in solche, die eine „early-onset“ HSP mit Symptombeginn bereits im Kindesalter aufweisen von „late-onset“ HSP-Patienten, deren Symptome erst im Erwachsenenalter begannen. Es liegt genotypisch zu 80% ein autosomal dominanter Erbgang mit den Formen HSP4 und HSP3 zugrunde.

Pathologische Untersuchungen zeigen bei Patienten mit HSP eine in kranio-kaudaler Richtung zunehmende Degeneration und Demyelinisierung der Pyramidenbahn mit stärkster Beeinträchtigung auf Höhe des thorako-lumbalen Rückenmarks (Finsterer 2003, Wharton et al., 2003), die den Pathomechanismus einer „dying-back axonopathy“ dieser langen Axone nahe legt. Es können bei HSP4 Patienten auch

extraspinale Manifestationen auftreten, die auf zusätzliche, von der Axonlänge unabhängige Ursachen schließen lassen.

Bei der Untersuchung von HSP - Patienten mit der transkraniellen Magnetstimulation konnten entsprechend der Pyramidenbahnläsion verzögerte zentralmotorische Leitungszeiten und verminderte Muskelantwortpotentiale nach kortikaler magnetischer Stimulation nachgewiesen werden (Schady et al., 1991; Pelosi et al., 1991; Cruz Martinez und Tejada, 1999).

An bildgebenden Verfahren wurden bislang MRT-Untersuchungen des Schädels und des Wirbelkanals durchgeführt. Häufig zeigten sich unauffällige MRT-Aufnahmen (Nielsen et al. 1998; Nardone und Tezzon 2003), es wurden jedoch auch zerebrale Atrophiezeichen, insbesondere des Corpus Callosum, sowie Atrophien der kortikospinalen Bahnen im Rückenmark beschrieben. Hinsichtlich ihrer morphologischen Ausprägung stellen sich die callosalen Atrophien heterogen dar. Es kommen sowohl Fälle mit asymmetrisch rostral betonter Atrophie (Teive et al. 2001; Winner et al. 2004) als auch das gesamte Corpus Callosum gleichmäßig betreffenden Atrophien vor (Nakamura et al. 1995; Okubo et al. 2000). Bei genauer Begutachtung und Errechnung eines Atrophie-Index wurde aber auch bei Patienten mit unkomplizierter, autosomal dominanter HSP eine callosale Atrophie beschrieben (Krabbe et al. 1997; Hedera et al. 1999). Letztlich ist die Ursache der callosalen Atrophie unklar. Als Zeichen zerebraler Abbauprozesse bei komplizierter HSP mit dünnem Corpus Callosum konnte bei einer Fluorodeoxyglucose-PET-Untersuchung ein in vier Jahren fortgeschrittener Hypometabolismus in Thalamus und Kortex gezeigt werden (Winner et al. 2004), SPECT-Untersuchungen zeigten eine Abnahme des Blutflusses in Thalamus, frontalem, temporalem und parietalem Kortex (Okubo et al. 2000; Ohnishi et al. 2001).

Die Diffusionstensorbildgebung (DTI) ist ein neues, nicht-invasives Verfahren der strukturellen Kernspintomographie, das auf dem Diffusionsverhalten von Wasser beruht. Sie ermöglicht eine Abschätzung der Orientierung der Faserbündel und ist damit hervorragend zur Untersuchung von Faserveränderungen der weißen Substanz geeignet. Die Diffusionstensorbildgebung hat in zahlreichen wissenschaftlichen Untersuchungen bereits Veränderungen der Pyramidenbahn bei Patienten mit Amyotropher Lateralsklerose (ALS), einer kombinierten Motorneuronenerkrankung gezeigt (Sach et al., 2004, Toosy et al., 2003, Ellis et al., 1999). Die Gerichtetheit der Diffusion wird dabei durch das mathematische Maß der sogenannten fraktionellen Anisotropie (FA) beschrieben (Basser et al., 1994), die ein Maß für die Faserintegrität darstellt. Ein hoher Grad an Fasergerichtetheit, wie sie bei intakten Fasern vorliegt, geht mit einer hohen Fraktionellen Anisotropie einher. Die Schädigung von Fasersystemen wie der Pyramidenbahn lässt sich dabei durch statistische Vergleiche von HSP-Patienten mit einem altersgleichen Kontrollkollektiv quantifizieren.

Ziel der Studie:

Ziel der Studie ist die Erfassung von corticospinalen und corticocorticalen Faseränderungen bei Patienten mit HSP durch die Diffusionstensorbildgebung. Neuropathologische Untersuchungen mit Darstellung spinaler Pyramidenbahnveränderungen stützen unsere Annahme für das Vorliegen auch zerebraler Faserdegenerationen und dienen als apriori Hypothese. DTI ermöglicht dabei eine erste in-vivo Darstellung der zerebralen Faserveränderungen bei HSP-Patienten.

Methoden:

a) Untersuchungskollektiv:

Wir berichten über eine Untersuchung von 15 HSP-Patienten aus dem nord- und westdeutschen Raum. Hierbei handelte es sich um Patienten mit klinisch

unkomplizierten Formen mit spastischer Paraparese, Hyperreflexie der Beine und positiven Pyramidenbahnzeichen, wovon 2 Patienten eine early-onset Form mit Beginn im frühen Kindesalter aufwiesen, die anderen zeigten die late-onset Verlaufsform mit Beginn im jungen oder mittleren Erwachsenenalter. 8 Patienten waren im Vorfeld genetisch untersucht worden, wovon 5 den HSP4-Genotyp und einer den HSP3 Genotyp zeigte. Bei 2 Patienten waren die genetischen Tests ohne Ergebnis geblieben. Als Vergleichskollektiv diente eine Gruppe in Alter und Geschlecht übereinstimmender, gesunder Kontrollprobanden. Die HSP-Patienten wiesen keine zusätzlichen neurologischen Erkrankungen auf und zeigten ein unauffälliges T1-Bild. Es wurden nur Personen eingeschlossen, die keine Kontraindikationen zur MR-Untersuchung aufwiesen. Alle Personen gaben ihre schriftliche Einverständniserklärung. Die Studie wurde von der Ethikkommission genehmigt.

b) Magnetresonanztomographie:

Die Bilder wurden auf einem 3 Tesla MRT (TRIO Siemens, Erlangen, Deutschland) erhoben. Zur anatomischen Lokalisierbarkeit wurden strukturelle T1-gewichtete Bilder mit einer Auflösung von  $1 \times 1 \times 1 \text{ mm}^3$  (fast low angle shot, FLASH) akquiriert. Für die diffusionsgewichteten Bilder verwendeten wir eine STEAM-Sequenz (stimulated echo acquisition mode, Nolte et al., 2000). Die diffusionsgewichteten Bilder besaßen eine Voxelgröße von  $3 \times 3 \times 3 \text{ mm}^3$ , 3 mm lückenlose Schichtdicke in der Ganzhirn-Messung, die Diffusionswichtung erfolgte in 24 Richtungen mit 4 Messwiederholungen zur Verbesserung des Signal-Rausch-Verhältnisses. Die Datenverarbeitung erfolgte mit Matlab 65 (MathWorks, Natick, MA, USA). Die Bilder jeden Individuums wurden für Bewegungen zwischen den einzelnen Aufnahmen korrigiert (Realignment) und die T1-gewichteten Bilder anhand des Software-Paketes SPM2 des Wellcome Department of Neurology (London) auf das stereotaktische MNI-Template (Montreal Neurological Institute) räumlich normalisiert. Die Normalisierung ermöglicht einen voxelweisen Vergleich der

unterschiedlichen Gruppen. Anschließend berechneten wir auf den normalisierten Daten voxelweise Diffusions-Tensor-Karten durch eine multivariate Regression (Basser et al., 1994) mit SPM2. Dann erfolgte die Berechnung der FA aus den Diffusionstensoren (Basser et al., 1994). Die normalisierten FA-Karten der Patienten wurden geglättet und im t-test mit denen gesunder Kontrollen unter Verwendung standardisierter voxelbasierter Statistik (SPM02) verglichen.

In der Gruppenauswertung verglichen wir dabei die FA-Karten aller HSP-Patienten als Gruppe mit der Gruppe der Kontrollpersonen in einem 2 sample t-Test. Wir berichten über signifikante Abnahmen der FA bei  $p < 0.05$  korrigiert für das gesamte Hirnvolumen (FDR).

In der Einzelfallauswertung verglichen wir den einzelnen HSP-Patienten mit der Referenzgruppe der Kontrollpersonen (Weiller et al., 1993). Diese Auswertung war für 13 Patienten durchführbar. Wir zeigen die Voxel, in denen die Fraktionelle Anisotropie im Vergleich zu dem gesunden Kontrollkollektiv verringert ist ( $p < 0.05$ , unkorrigiert).

c) Transkranielle Magnetstimulation:

Die transkranielle Magnetstimulation wurde mit einem Magstim Magnetstimulator 200 HP (Magstim Company, Dyfed, UK) unter Verwendung einer zirkulären 90mm-Spule durchgeführt. Wir leiteten motorisch evozierte Potentiale der beidseitigen unteren Extremitäten (Mm. tibiales anteriores) unter Stimulation des Motorcortex sowie der lumbalen Spinalwurzeln ab und berechneten anschließend die zentral-motorischen Leitungszeiten (CMCT). Die transkranielle Magnetstimulation konnte bei 10 Patienten durchgeführt werden.

Die CMCT wurde anschließend mit der Fraktionellen Anisotropie korreliert (SPM02)

## Ergebnisse:

In der Gruppenanalyse zeigten die HSP-Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe eine bilaterale signifikante Abnahme der Fraktionellen Anisotropie entlang der Pyramidenbahn (s. Abb. 1, Darstellung auf Höhe der inneren Kapsel). Zusätzlich war die Fraktionelle Anisotropie im Corpus callosum sowie im Thalamus reduziert ( $p < 0.05$ , korrigiert)

In der Einzelauswertung zeigten alle untersuchten HSP-Patienten ebenfalls eine Abnahme der Fraktionellen Anisotropie in der Pyramidenbahn ( $p < 0.05$ , unkorrigiert, s. Abb. 2b). Darüber hinaus bestanden bei fünf HSP-Patienten FA-Abnahmen im Thalamus und 9 Patienten wiesen eine reduzierte FA im Corpus callosum (nicht bei allen in der dargestellten Schicht in Abb. 2b sichtbar) auf. Diese Ergebnisse wurden auf der Jahrestagung der „Deutschen Gesellschaft für Klinische Neurophysiologie und funktionelle Bildgebung“, 2004 in Jena präsentiert.

Die Korrelationsanalyse zeigte eine umgekehrte Korrelation zwischen Fraktioneller Anisotropie und CMCT in der caudalen Pyramidenbahn ( $p < 0.05$ , korrigiert, s. Abb. 3, Fadenkreuz).

## Diskussion:

Basierend auf neuropathologischen Untersuchungen, die Veränderungen der spinalen Pyramidenbahnfasern bei Patienten mit unkomplizierter HSP zeigten, demonstrierten wir erste Darstellungen von cerebraler Pyramidenbahndegeneration bei HSP-Patienten in vivo. Die Einzelfall-Auswertung zeigte dabei bei allen untersuchten HSP-Patienten eine Abnahme der Faserintegrität im posterioren Anteil der inneren Kapsel. Diese Lokalisation entspricht anatomisch den Pyramidenbahnfasern zur unteren Extremitäten, welche bei den Patienten ausschließlich beeinträchtigt waren. Die Pyramidenbahndegeneration begrenzt sich somit nicht ausschließlich auf den spinalen Bereich, sondern ist bereits cerebral nachweisbar. Darüber hinaus zeigten 9 HSP-Patienten ebenfalls Faserveränderungen

des Corpus callosum. Dies deckt sich mit vorbeschriebenen Balkenveränderungen in der bisherigen Bildgebung. Da die untersuchten HSP-Patienten jedoch keine Auffälligkeiten im strukturellen T1-Bild aufwiesen, besteht Anhalt für eine erhöhte Sensitivität von DTI. Um dies zu beurteilen und eine Aussage über die Erkennung von frühzeitigen Balkenveränderungen durch DTI treffen zu können, sind jedoch weitere Untersuchungen erforderlich. Die Abnahme der Faserintegrität innerhalb des Thalamus wurde z.T. auch in funktionellen Studien beschrieben und ist anatomisch damit zu begründen, dass viele Pyramidenbahnfasern mit ihren Axonen oder mit kollateralen Ästen auch an zahlreichen supraspinalen Strukturen (Striatum, sensorische und motorische Thalamuskern, Nucleus ruber, etc.) enden (Davidoff, 1990).

Interessanterweise besteht die stärkste Korrelation zwischen der Abnahme der Faserintegrität und der Verlängerung der CMCT in der kaudalen Pyramidenbahn. Dies entspricht pathologischen Untersuchungen.

Zusammenfassend zeigen unsere Ergebnisse in-vivo cerebrale Faserveränderungen bei HSP-Patienten mit unkomplizierter Klinik in Gruppenauswertungen sowie im Individuum. Diese haben wir in der Pyramidenbahn nachgewiesen. Die stärkste Korrelation zwischen Abnahme der Faserintegrität und Verlängerung der zentral-motorischen Leitungszeit besteht dabei in der kaudalen Pyramidenbahn. Es besteht jedoch auch Anhalt für darüber hinaus reichende Faserdegenerationen im Balken und Thalamus. Die Ergebnisse bilden die Grundlage für zukünftige Geno-Phänotyp-Untersuchungen, die weitere Erkenntnisse über die Heterogenität der HSP erhoffen lassen. Die Möglichkeit zur Einzelauswertung bietet einen Einstieg für die potentielle Anwendungsmöglichkeit von DTI im Klinik-Alltag und die Aussicht zu Einzeluntersuchungen im Verlauf oder Therapie-Monitoring mit Medikamenten oder Physiotherapie.

Danksagung:

Wir bedanken uns herzlich bei der Tom-Wahlig-Stiftung, die diese Untersuchungen ermöglichte. Zusätzlich möchten wir allen Patienten und Kontrollpersonen für ihren Einsatz und ihre Geduld danken.

Referenzen:

Basser, P. J., Mattiello, J., et al. (1994). "Estimation of the effective self-diffusion tensor from the NMR spin echo." *J Magn Reson B* 103(3): 247-54.

Cruz Martinez, A., Tejada, J. (1999). "Central motor conduction in hereditary motor and sensory neuropathy and hereditary spastic paraplegia." *Electromyogr Clin Neurophysiol* 39: 331-335.

Davidoff, R. A. (1990). "The pyramidal tract." *Neurology* 40(2): 332-9.

Ellis, C.M., Simmons, A., et al. (1999). "Diffusion tensor MRI assesses corticospinal tract damage in ALS." *Neurology* 1999; 53: 1051-8.

Finsterer, J. (2003). "Hereditäre spastische Paraplegien." *Nervenarzt* 6: 497-504.

Hedera P, DiMauro S, et al. (1999): "Phenotypic analysis of autosomal dominant hereditary spastic paraplegia linked to chromosome 8q". *Neurology*. 1999 Jul 13;53(1):5-7.

Krabbe K, Nielsen JE, et al. (1997): "MRI of autosomal dominant pure spastic paraplegia". *Neuroradiology*. 1997 Oct;39(10):724-7.

Nardone, R. and Tezzon, F. (2003). "Transcranial magnetic stimulation study in hereditary spastic paraparesis." *Eur Neurol* 49(4): 234-7.

Nielsen, J. E., Krabbe, K., et al. (1998). "Autosomal dominant pure spastic paraplegia: a clinical, paraclinical, and genetic study." *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 64(1): 61-6.

Nolte, U. G., Finsterbusch, J., et al. (1993). "Rapid isotropic diffusion mapping without susceptibility artifacts: whole brain studies using diffusion-weighted single-shot STEAM MR imaging." *Magn Reson Med*. 2000 Nov;44(5):731-6.



Ohnishi, J.; Tomoda, Y.; et al. (2001): "Neuroradiological findings in hereditary spastic paraplegia with a thin corpus callosum". *Acta Neurologica Scandinavica*. 104(3):191-192.

Okubo, S. 1; Ueda, M. 1; et al. (2000): "Neurological and neuroradiological progression in hereditary spastic paraplegia with a thin corpus callosum". *Acta Neurologica Scandinavica*. 102(3):196-199.

Pelosi, L., Lanzillo, B., et al. (1991): "Motor and somatosensory evoked potentials in hereditary spastic paraplegia." *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 54: 1099-1102.

Sach, M., Winkler, G., et al.: "Diffusion tensor MRI of early upper motor neuron involvement in amyotrophic lateral sclerosis." *Brain* 2004; 127: 340-50.

Schady, W., Dick, J.P., et al. (1991): "Central motor conduction studies in hereditary spastic paraplegia." *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 54: 775-779.

Teive, HA, Iwamoto, FM, et al. (2001): "Hereditary spastic paraplegia associated with thin corpus callosum". *Arq Neuropsiquiatr*. 2001 Sep;59(3-B):790-2.

Toosy, A.T., Werring, D.J., et al.: "Diffusion tensor imaging detects corticospinal tract involvement at multiple levels in amyotrophic lateral sclerosis." *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74: 1250-7.

Weiller C, Ramsay SC, et al. (1993): "Individual patterns of functional reorganization in the human cerebral cortex after capsular infarction". *Ann Neurol*. 1993 Feb;33(2):181-9.

Wharton, S. B., MCDermott, C.J., et al. (2003). "The cellular and molecular pathology of the motor system in hereditary spastic paraparesis due to mutation of the spastine gene." *J Neuropathol Exp Neurol* 62(11): 1166-1177.

Winner B, Uyanik G, et al. (2004): "Clinical progression and genetic analysis in hereditary spastic paraplegia with thin corpus callosum in spastic gait gene 11 (SPG11)". *Arch Neurol*. 2004 Jan;61(1):117-21.

Abbildungen:

Abb. 1:

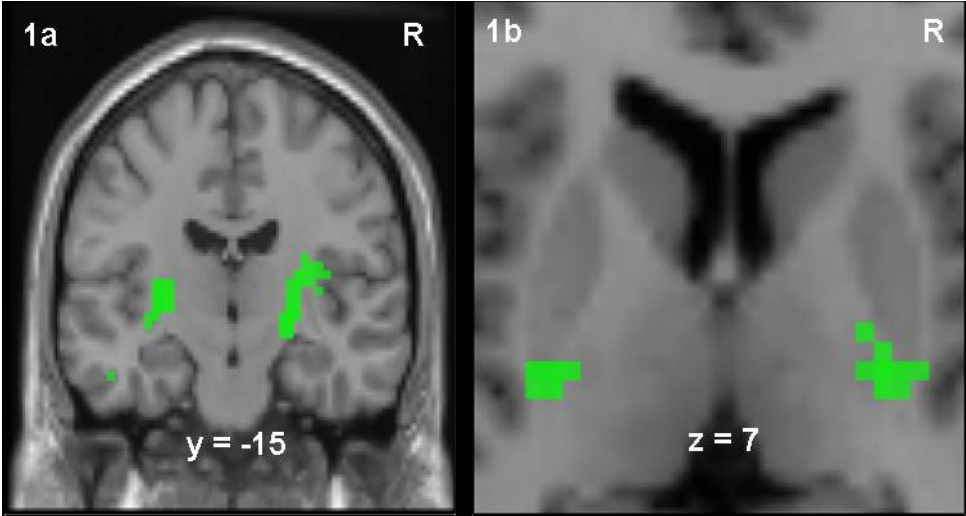


Abb. 2:

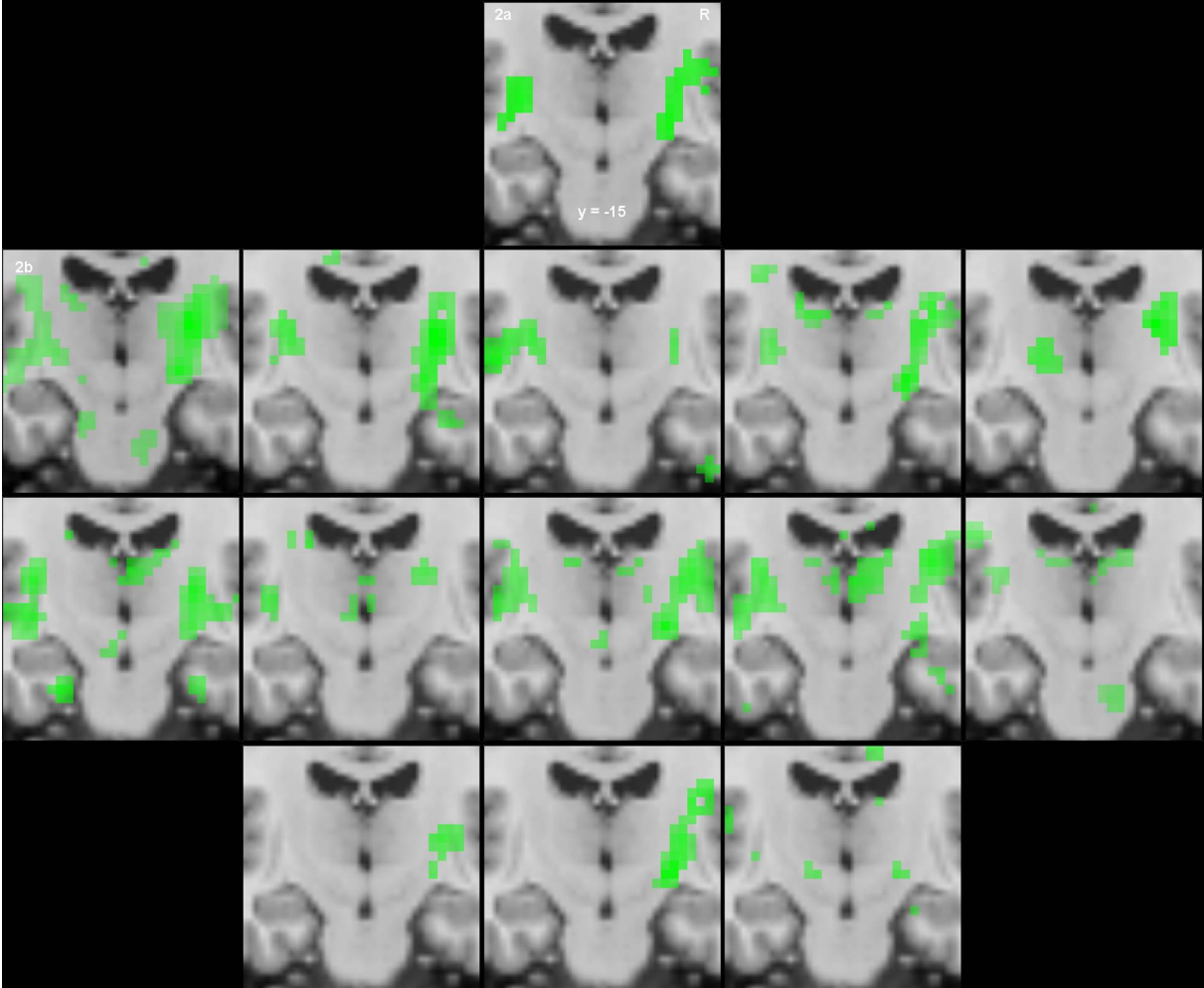
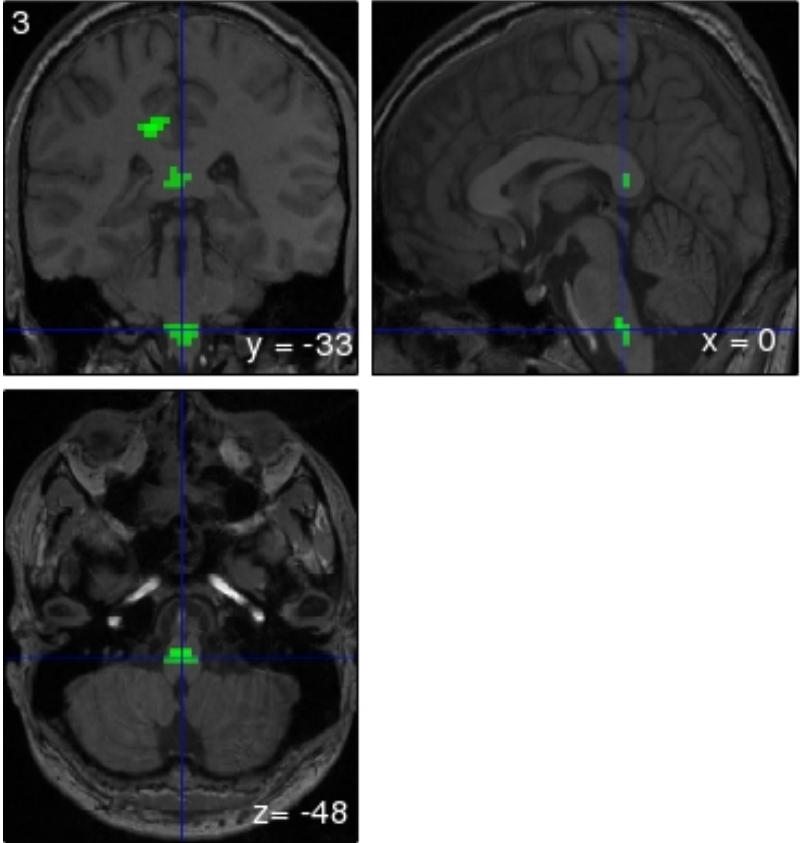


Abb. 3:



## Legenden

### Abb. 1:

Voxel mit signifikant reduzierter Fraktioneller Anisotropie (grün) in der Pyramidenbahn bei HSP-Patienten verglichen mit gesunden Kontrollen. Die statistischen Ergebnisse (2 sample t-test) wurden auf das gemittelte, normalisierte T1-Bild überlagert.

1a: Coronal-Schicht bei  $y = -15$  mit bilateraler Abnahme der Fraktionellen Anisotropie (grün) in der Pyramidenbahn.

1b: Axial-Schicht bei  $z = 7$  mit bilateraler Abnahme der Fraktionellen Anisotropie (grün) im Crus posterior der Capsula interna.

### Abb. 2:

Voxel mit signifikant reduzierter Fraktioneller Anisotropie (grün) in der Pyramidenbahn in der Gruppe der HSP-Patienten sowie in jedem einzelnen HSP-Patienten (Coronarschicht bei  $y = -15$ ).

2a: Gruppenanalyse: Abnahmen der Fraktionellen Anisotropie (grün) in der Pyramidenbahn in der Gruppe von 13 HSP-Patienten verglichen mit gesunden Kontrollen. Dargestellt ist eine Ausschnittsvergrößerung aus Abb. 1a.

2b: Individualanalyse: Abnahmen der Fraktionellen Anisotropie (grün) in der Pyramidenbahn jeden einzelnen HSP-Patienten. Bei einigen Patienten zusätzliche Abnahme der Fraktionellen Anisotropie im Corpus callosum sowie im Thalamus.

### Abb. 3:

Voxel mit signifikanter Korrelation zwischen CMCT und Fraktioneller Anisotropie in der kaudalen Pyramidenbahn (blaues Fadenkreuz).