

Klinische Charakterisierung und Diffusion Tensor Imaging bei Patienten mit unkomplizierter hereditärer spastischer Paraparese

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

der Hohen Medizinischen Fakultät

der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität

Bonn

David Bakker, geb. Moussavi Biuki

aus Bonn

2021

Angefertigt mit der Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachterin: PD. Dr. med. Martina Minnerop
2. Gutachter: Prof. Dr. Henning Boecker

Tag der Mündlichen Prüfung: 18.05.2021

Aus der Klinik und Poliklinik für Neurologie
Direktor: Prof. Dr. Thomas Klockgether

Für meine Familie

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	9
1. Einleitung	12
1.1 Hereditäre Spastische Paraparese	12
1.1.1 Definition und Klassifikation der Motoneuronerkrankungen	12
1.1.2 Verlauf und Klinik der HSP	13
1.1.3 Diagnostik	14
1.1.4 Aufbau des Corpus callosum	16
1.1.5 Differentialdiagnostik	19
1.1.6 Epidemiologie und Genetik	20
1.1.7 Pathogenetik des Spastin	23
1.1.8 Therapie	25
1.2 Theoretische Grundlagen der Magnet-Resonanz-basierten Bildgebungsverfahren	26
1.2.1 Allg. Grundlagen der Magnet-Resonanz-Tomographie	26
1.2.2 Diffusionsgewichtete Sequenzen und Methoden zu ihrer Analyse	27
1.2.3 Diffusion Tensor Imaging	29
1.2.4 Mittlere Diffusivität	31
1.2.5 Fraktionelle Anisotropie	31
1.2.6 Tract-Based Spatial Statistics	33
1.3 Fragestellung/Ziel der Studie	35
2. Material und Methoden	36
2.1 Rekrutierung von Patienten und Probanden	36

2.2	Ablauf der Studienuntersuchung	36
2.3	Tests, Messverfahren und deren Auswertung	37
2.3.1	Bildungsscore	38
2.3.2	Mini-Mental-Status Test (MMST)	38
2.3.3	Demenz Detection Test (DemTect)	39
2.3.4	Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)	39
2.3.5	Epworth-Schläfrigkeits-Skala (ESS)	40
2.3.6	Barthel-Index (BI)	40
2.3.7	Revised Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale (ALSFRS-R)	41
2.3.8	Spastic Paraplegia Rating Scale (SPRS)	41
2.3.9	Contralateraler Co-Movement Test (COMO)	42
2.3.10	Jebsen-Test	43
2.3.11	Tapping	44
2.4.	Magnetresonanztomografie/Datenaquisition	45
2.5	Statistische Methoden	45
3.	Ergebnisse	47
3.1	Patientenkollektiv	47
3.2	Klinische Daten und Tests	52
3.2.1	Mini-Mental-Status Test (MMST) und DemTect (DemTect)	52
3.2.2	Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)	52
3.2.3	Epworth-Schläfrigkeits-Skala (ESS)	54
3.2.4	Barthel-Index (BI)	54
3.2.5	Revised amyotrophic lateral sclerosis Functional Rating Scale (ALSFRS-R)	54
3.2.6	Spastic Paraplegia Rating Scale (SPRS)	55

3.2.7	Contralateraler Co-Movement Test (COMO)	57
3.2.8	Jebsen-Test	58
3.2.9	Tapping	61
3.3	Ergebnisse der Korrelationsanalyse	62
3.3.1	Korrelationsanalyse der klinischen Daten und Tests	64
3.3.1.1	Kontrollgruppe	64
3.3.1.2	HSP-Gruppe	64
3.3.1.3	SPG4-positive Subgruppe	65
3.3.1.4	SPG4-negative Subgruppe	65
3.4	Ergebnisse der DTI-Analyse	65
3.4.1	Vergleich HSP-Patienten versus Kontrollen	65
3.4.1.1	Mittlere Diffusivität	65
3.4.1.2	Fraktionelle Anisotropie	66
3.4.1.3	Radiale Diffusivität	66
3.4.1.4	Axiale Diffusivität	66
3.4.2	Vergleich der HSP-Subgruppen versus Kontrollen	68
3.5	Korrelationsanalyse	69
3.5.1	Korrelationsanalyse der DTI-Datensätze	69
4.	Diskussion	71
4.1	Allgemeine	71
4.2	Klinische Daten und Tests	72
4.3	MRT	76
4.3.1	Lokalisation der Diffusionsveränderungen	78
4.3.2	Muster der Diffusivitätsveränderungen im Corpus callosum	83

4.3.3	Pathophysiologische Überlegungen zur gestörten Mikrostruktur des Corpus callosum	84
4.3.4	Pathophysiologische Mechanismen der gestörten Mikrostruktur der weißen Substanz bei SPG4-Mutationen	87
4.4	Limitationen der Studie	89
4.5	Ausblick	90
5.	Zusammenfassung/Schlussfolgerung	91
6.	Abbildungsverzeichnis	93
7.	Tabellenverzeichnis	95
8.	Literaturverzeichnis	97
9.	Danksagung	123

Abkürzungsverzeichnis

AAA	ATPases associated with diverse cellular activities
ad	autosomal dominant
AD	axiale Diffusivität
ADC	Apparent Diffusion Coefficient
ALS	amyotrophe Lateralsklerose
ALSFRS-R	Revised Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale
ANOVA	analysis of variance
ar	autosomal rezessiv
BDI	Beck Depression Inventory
BI	Barthel-Index
CC	Corpus callosum
cHSP	komplizierte Form der hereditären spastischen Paraparese
COMO	Contralateraler Co-Movement Test
Ctrl	Kontrollgruppe
D	Diffusion-Tensor
DemTect	Demenz Detection Test
DTI	Diffusion Tensor Imaging
DWI	Diffusion-Weighted Imaging (diffusionsgewichtete MR-Sequenz)
EPI	Echo Planar Imaging
ESS	Epworth-Schläfrigkeits-Skala
FA	fraktionelle Anisotropie
FLI	Fasciculus longitudinalis inferior
FLS	Fasciculus longitudinalis superior

GABA _B	γ-Aminobuttersäure-Rezeptor Typ B
Gd-DTPA	Gadopentetat-Dimeglumin
GE	Gradienten-Echo
HADS	Hospital Anxiety and Depression Scale
HADS-A	Hospital Anxiety and Depression Scale - Ängstlichkeits-Subskala
HADS-D	Hospital Anxiety and Depression Scale - Depressions-Subskala
HARDI	High-Angular-Resolution Diffusion Imaging
HF	Hochfrequenz
HSP	hereditäre spastische Paraparese
IQR	Interquartilsabstand (interquartile range)
IR	Inversion Recovery
KI	Kurtosis Imaging
MD	mittlere Diffusivität
MIT	mikrotubule interacting and trafficking molecules
MMST	Mini-Mental-Status Test
MR	Magnet-Resonanz
MRT	Magnet-Resonanz-Tomographie
MS	Multiple Sklerose
MTI	Magnetisation Transfer Imaging
pHSP	unkomplizierte („pure“) Form der hereditären spastischen Paraparese
PML	progressive multifokale Leukenzephalopathie
PWI	Perfusion-weighted Imaging (Diffusionsgewichtete MR-Sequenz)
r	linearer Korrelationskoeffizient nach Pearson

RD	radiale Diffusivität
ROI	Region of Interest
SE	Spin-Echo
SPG	Spastin-Gen
TBSS	Tract-Based Spatial Statistics
TCC	thin corpus callosum
TCS	Tractus corticospinalis
WS	weiße Substanz
ZNS	zentrales Nervensystem

1. Einleitung

1.1 Hereditäre Spastische Paraparese

1.1.1 Definition und Klassifikation der Motoneuronerkrankungen

Die Motoneuronerkrankungen sind eine Gruppe von Erkrankungen, die durch eine Schädigung und Funktionseinschränkung des ersten und/oder zweiten Motoneurons gekennzeichnet sind.

Die Zellkörper der ersten Motoneurone (Betz-Zellen) liegen im motorischen Kortex der Großhirnrinde. Deren Axone bilden unter anderem die Pyramidenbahn, die im Vorderhorn des Rückenmarkes auf die zweiten Motoneurone umgeschaltet werden. Letztere sind für die Innervation der entsprechenden Muskelgruppen verantwortlich. In Abhängigkeit der Beteiligung des ersten und/oder zweiten Motoneurons wird die Gruppe der Motoneuronerkrankungen weiter gegliedert. Ein isolierter Untergang des ersten Motoneurons und der mitverlaufenden dämpfenden extrapyramidalen Fasern führt zu einem Wegfall der hemmenden Wirkung auf das zweite Motoneuron und resultiert in einer gesteigerten Erregung der Muskulatur, die sich als Spastik bemerkbar macht (Gehlen und Delank, 2010). Dieser Mechanismus liegt beispielsweise der hereditären spastischen Paraparese (HSP) - teilweise auch als spastische Spinalparalyse beschrieben – sowie der primären Lateralsklerose zu Grunde. Bei der spinalen Muskelatrophie, Poliomyelitis oder dem Post-Polio-Syndrom zeigt sich als Gemeinsamkeit eine alleinige Degeneration des zweiten Motoneurons, was klinisch als schlaffe Parese imponiert – im Gegensatz zur spastischen Parese bei einer Läsion des ersten Motoneurons.

Ein Beispiel für ein Mischbild mit Beteiligung beider Motoneuronen ist die amyotrophe Lateralsklerose (ALS), die die häufigste Erkrankung aus dem Formenkreis der Motoneuronerkrankungen darstellt (Sieb & Schrank, 2009).

Die HSP bezeichnet eine Gruppe von neurologischen Erkrankungen, die, wie oben bereits erwähnt, zu den Motoneuronerkrankungen gehört, die mit einer Beteiligung des ersten Motoneurons einhergehen. Erstmals beschrieben wurde das klinische Syndrom 1880 von Adolf von Strümpell und Maurice Lorrain als Strümpell-Lorrain-Syndrom (Strümpell, 1880; Lorrain, 1898).

1.1.2 Verlauf und Klinik der HSP

Klinisch kann die HSP in zwei Formen unterteilt werden; in eine unkomplizierte bzw. reine Form (pHSP) und in eine komplizierte Form (cHSP). Beiden ist jedoch die Degeneration und der Untergang des ersten Motoneurons gemeinsam mit einer daraus resultierenden, meist beinbetonten Spastik in Kombination mit einer proximal betonten Paraparese sowie einer Hyperreflexie. Diese drei Symptome sind typisch für fast alle Motoneuronerkrankungen mit einer Beteiligung des ersten Motoneurons und finden sich in mehr oder weniger starker Ausprägung in den jeweiligen Erkrankungen wieder.

Die axonale Degeneration der primären Motoneurone beginnt in der Regel am distalen Ende der längeren Axone und schreitet in Richtung Zellkörper fort, wobei zunächst die entsprechenden Zellkerne, Spinalganglien, peripheren Nerven und Hinterwurzeln intakt bleiben. Dieser Mechanismus wird als so genanntes „dying back“ der Axone bezeichnet (Deluca, et al., 2004) und kann als Erklärung dienen, weshalb bei der HSP häufig eine beinbetonte Spastik das charakteristische Erstsymptom darstellt, da die Faserbahnen des ersten Motoneurons zu den Beinen mit ihrer späten, erst lumbal erfolgenden Umschaltung auf das zweite Motoneuron besonders lang sind und daher besonders vulnerabel erscheinen (White, et al., 2000; Wharton, et al., 2003). Die beinbetonte Spastik zeigt meist einen progredienten Verlauf, der jedoch individuellen Schwankungen unterliegt und unterschiedlich stark ausgeprägt sein kann.

Ergänzend zu den bislang erwähnten charakteristischen, motorischen Symptomen kommt es häufig sowohl bei der unkomplizierten, als auch bei der komplizierten Verlaufsform der HSP zu einer zentral bedingten Blasenfunktionsstörung (Braschinsky, et al., 2010) mit erhöhter Aktivität des Musculus detrusor vesicae bzw. einer Sphinkter-Dyssynergie des Musculus detrusor vesicae. Daraus resultierend sind die häufigsten urologischen Symptome bei der pHSP und cHSP ein vermehrter Harndrang oder eine Harninkontinenz (Fourtassi, et al., 2012).

Bei der cHSP kommen zusätzlich zu den bereits aufgezählten Symptomen noch weitere neurologische Defizite hinzu. Diese können dann beispielsweise in einer Epilepsie, zerebellären Ataxie, Dysphagie, Optikusatrophie, Taubheit, peripheren Polyneuropathie oder Darmmotilitätsstörungen bestehen (McDermott, et al., 2000; Finsterer, 2003). Als neuropsychologische Begleitsymptome wurden darüber hinaus

Aufmerksamkeitsstörungen, verlangsamte Wahrnehmungen, Gedächtnisstörungen bis hin zu einer Demenz und eine beeinträchtigte visuo-motorische Koordination beschrieben (Harding, 1981; Pridmore, et al., 1995; Webb, et al., 1998 b; McDermott, et al., 2000; Baumgartner, 2006).

Trotz dieser Differenzierung können bei Patienten mit einem Gendefekt im Spastin-Gen (SPG4), die eigentlich zu der unkomplizierten Verlaufsform gehören, im Rahmen einer Beteiligung der Hinterstränge dennoch weitere neurologische Symptome auftreten. Diese Patienten können in einigen Fällen von Parästhesien und vermindertem Vibrationsempfindens der Füße betroffen sein (Schady und Sheard, 1990; Kumar, et al., 2012). Andere Autoren beschreiben zudem spezifisch für SPG4-Genträger eine leichte Einschränkung der kognitiven Funktion bei der HSP (Tedeschi, et al., 1991; Webb, et al., 1998 b; Byrne, et al., 2000).

Grundsätzlich gilt für beide HSP-Untergruppen, dass das klinische Erscheinungsbild sehr variabel ausgeprägt sein kann und immer wieder weitere Sonderformen identifiziert und klassifiziert werden (Blumen, et al., 2003; Dursun, et al., 2009; Schüle, et al., 2009).

1.1.3 Diagnostik

Die Diagnose der HSP beruht im Wesentlichen auf der Anamnese und dem typischen, klinischen Erscheinungsbild der HSP, bestehend aus der charakteristischen, langsam progredienten, seitensymmetrischen, spastischen Paraparese mit Betonung der unteren Extremität. Hinzu kommt häufig bei autosomal-dominant vererbten HSP-Typen eine positive Familienanamnese oder es finden sich bei autosomal-rezessiv vererbten Formen Hinweise für eine Konsanguinität der Eltern. Bei sporadischen Fällen fehlt diese Zusatzinformation oder die Familienanamnese ist nicht ausreichend informativ, was die Diagnosestellung erschwert. In diesen sporadischen Fällen ist die Diagnose der HSP zumeist eine Ausschlussdiagnose.

Seitdem die genetische Diagnostik zunehmenden Einzug in den klinischen Alltag findet, besteht die Möglichkeit die Verdachtsdiagnose HSP bei einigen Typen mittels Gentest zu verifizieren. Ein negatives Ergebnis dieser Tests bedeutet zugleich aber nicht einen sicheren Ausschluss der HSP, da bislang nicht alle Gendefekte bekannt und einer genetische Diagnostik zugänglich sind.

Für die Diagnose der pHSP wurde eine Liste von Diagnosekriterien entwickelt. Eventuelle, zusätzliche neurologischen Symptome, die über die pHSP hinausgehen und auf eine cHSP hinweisen können, sollten durch eine ausführliche neurologische Untersuchung erfasst werden.

Diagnostische Kriterien der unkomplizierten hereditären spastischen Paraplegie (pHSP) nach Paulus, et al. im Deutschen Ärzteblatt (Paulus, et al., 2002):

1. Spastische Tonuserhöhung der unteren Extremitäten
2. Parese der unteren Extremitäten, in der Regel weniger ausgeprägt als die Spastik
3. Hyperreflexie der unteren Extremitäten
4. Positive Familienanamnese
5. Positives Babinski-Zeichen
6. Blasenentleerungsstörung
7. Leichte Sensibilitätsstörung (reduziertes Vibrations- und Gelenklageempfinden)
8. Hyperreflexie und Schwäche der oberen Extremitäten
9. Ausschluss sonstiger Erkrankungen (Multiple Sklerose, zervikale Myelopathie, raumfordernder spinaler Prozess, Amyotrophe Lateralsklerose, Funikuläre Myelose, Neuroborreliose, Friedreich-Ataxie, parasagittales Meningeom) (Heisel, 2007).

Sind die Kriterien 1-4 und 9 erfüllt, so besteht eine klinisch gesicherte, unkomplizierte autosomal dominante HSP. Sind diese Kriterien mit Ausnahme der positiven Familienanamnese erfüllt, kann auch eine unkomplizierte autosomal rezessive HSP oder x-chromosomal gebundene HSP vorliegen (Paulus, et al., 2002).

Ergänzend und insbesondere zum Ausschluss von Differentialdiagnosen können neurologische und apparative Untersuchungen dienlich sein. Diese tragen jedoch nicht zu einer größeren Sicherheit in der Diagnosestellung bei.

Anwendung hierzu findet die Messung der peripheren und zentralen Leitgeschwindigkeiten von sensiblen und motorischen Beinnerven (v.a. somatosensorisch und motorisch evozierte Potentiale, Neurographie). Diese ergeben in einigen Fällen pathologisch verzögerte Werte oder gar keine Messergebnisse, welche durch die Funktionseinschränkung oder gar den Untergang der entsprechenden Axone

(Nielsen, et al., 1998; Schulte, et al., 2003) erklärbar sind. Die Nervenleitgeschwindigkeiten der oberen Extremitäten liegen üblicherweise innerhalb des Normbereiches (Schady und Sheard, 1990; Aalfs, et al., 1993). Bei der pHSP werden häufig sogar normwertige Leitgeschwindigkeiten der oberen und unteren Extremitäten gemessen, da das zweite Motoneuron intakt ist (McLeod, et al., 1977; Schady und Sheard, 1990).

Die ersten morphologischen Veränderungen, die in der Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT) bei der pHSP und cHSP festgestellt wurden, waren ein eventuell segmental ausgedünntes Rückenmark, vorzugsweise zervikal und thorakal, wobei andere pathologische Veränderungen gewöhnlich nicht festgestellt werden konnten (McDermott, et al., 2000). Im Zuge der fortschreitenden MRT-Techniken fand man zudem moderate Atrophien und strukturelle Veränderungen des Corpus callosum (CC) sowie Läsionen der weißen Substanz (WS) beider Hemisphären (Krabbe, et al., 1997; Winner, et al., 2006). Beim Vergleich der beiden HSP-Formen pHSP und cHSP fiel auf, dass diese MR-morphologischen Veränderungen in ihrer Ausprägung und Verteilung häufiger bei der cHSP zu beobachten waren und damit abhängig von dem zu Grunde liegenden Gendefekt sind (Hedera, et al., 2005). Allerdings muss man berücksichtigen, dass diese unspezifischen MRT-Befunde bei beiden Verlaufsformen eine sorgfältige Prüfung erfordern, da andere neurologische Erkrankungen mit ähnlichen Atrophie- oder Läsionsmuster ausgeschlossen werden müssen (Nielsen, et al., 1998).

Unabhängig von den durchgeführten Untersuchungen ist es bei der Diagnose der HSP wichtig, andere, möglicherweise kausal behandelbare Differentialdiagnosen zu erkennen, was unter Umständen schwierig sein kann, da diese eine ähnliche Klinik aufweisen können.

1.1.4 Aufbau des Corpus callosum

Generell unterteilt wird das Corpus callosum (CC) in das ventral liegende Rostrum, das dorsal angrenzende Genu und den Truncus. Den dorsalen Abschluss des CC bildet das Splenium. Erstmals beschrieben wurde dieser Aufbau bereits Ende des 19. Jahrhunderts (Hamilton, 1885) - inklusive seiner Funktion als axonale Hauptverbindung beider Hemisphären. Der mikroskopische Aufbau des CC ist dabei nicht von homogener

Struktur, wie beispielsweise Muskulatur, Fettgewebe oder andere Weichteilstrukturen des Körpers. Das CC besitzt vielmehr einen topographischen Aufbau. Beim Verlauf der Fasertrakte innerhalb des CC fällt auf, dass vorwiegend korrelierende, kortikale Areale beider Hemisphäre miteinander verbunden sind (Homotopie) und heterotop verlaufende Fasertrakte ausschließlich zu einem kleineren Prozentsatz Bestandteil des CC sind (Innocenti, 1986).

Eine erste Gliederung des CC basierend auf einer *post mortem* Studie führte Witelson durch (Witelson, 1989) und teilte das CC in fünf vertikale Abschnitte ein, siehe auch Abbildung 2. Auf elektronenmikroskopischer Ebene stellt man hinsichtlich Axondicke und Myelinisierung innerhalb des CC regionale Unterschiede fest (Aboitiz, et al., 1992; Tomasi, et al., 2012; Innocenti, et al., 2014), die mit der Einteilung nach Witelson übereinstimmen. Der Durchmesser der Axone hängt dabei direkt mit der Myelinisierungsstärke der Fasertrakte zusammen und nimmt bei zunehmendem Axondurchmesser zu (Aboitiz und Montiel, 2003). Dadurch bedingt sind gleichzeitig auch unterschiedliche Leitungsgeschwindigkeiten der jeweiligen Axone. Diese regionale Anordnung der Axonkaliber und Myelinisierungen findet sich in jedem humanen Gehirn geschlechtsunabhängig wieder und bildet somit ein konstantes Verteilungsmuster (Aboitiz und Montiel, 2003).

Die dünnen und dicken Fasern innerhalb des CC besitzen grundsätzlich ein gegensätzliches Verteilungsmuster. Dabei nimmt die Verteilung der stark myelinisierten, dicken Fasern $> 3 \mu\text{m}$ vom Maximum in dem posterioren Anteil des Truncus des CC nach anterior und weiter posterior ab mit einer erneuten Zunahme im posterioren Drittel des Splenium. Dünnkalibrige Fasern $< 3 \mu\text{m}$ befinden sich aufgrund des komplementären Verteilungsmuster vermehrt im Genu und anterioren und mittleren Drittel des Splenium des CC, siehe hierzu auch Abbildung 1 (de Lacoste, et al., 1985; Lamantia und Rakic, 1990; Aboitiz, et al., 1992). Die kaliberstarken Fasertrakte des CC mit einer guten Myelinisierung verbinden unter anderem die primären und sekundären sensomotorischen kortikalen Areale – sogenannte „high-order“ Areale - beider Hemisphären miteinander.

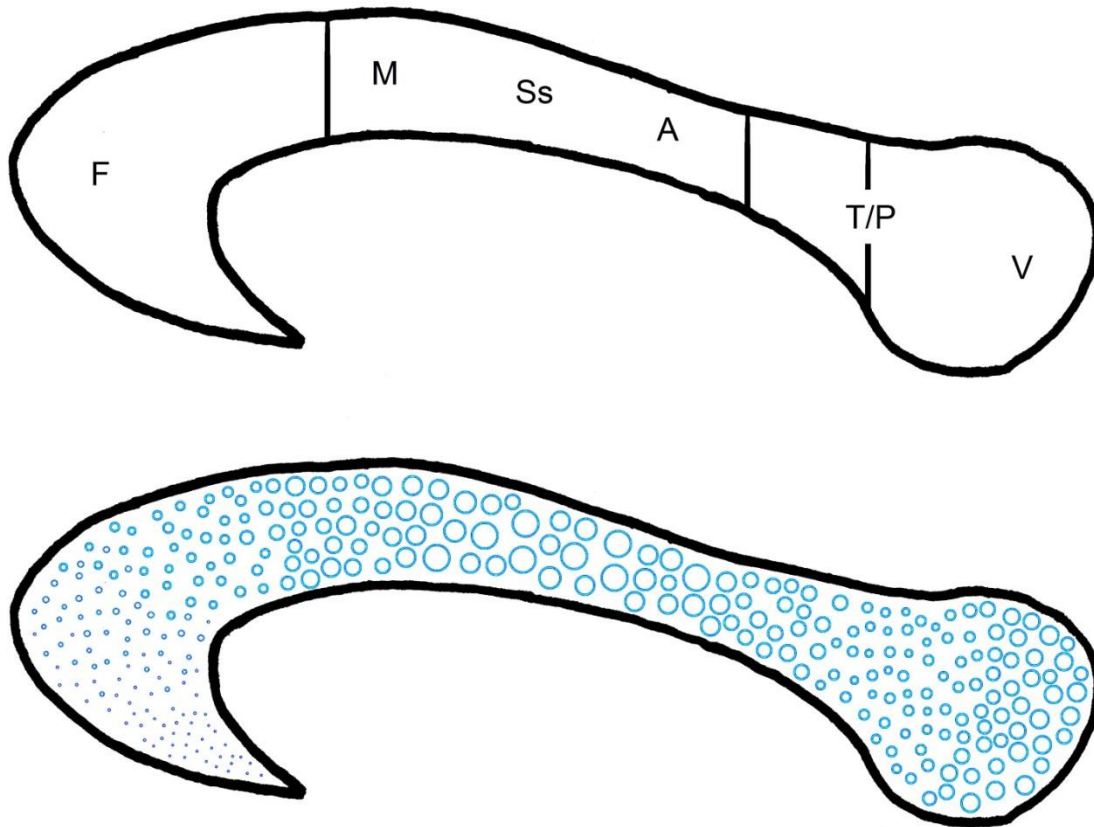


Abb. 1: Aufbau des humanen CC mit Repräsentation unterschiedlicher kortikaler Areale (oben) und die unterschiedliche Zusammensetzung der Faserstrakte in Abhängigkeit von deren Axondurchmesser und den damit verbundenen Unterschieden in der Myelinisierungsstärke (unten)

A, auditorische Fasertrakte; F, frontale Fasertrakte; M, motorische Fasertrakte; Ss, somatosensorische Fasertrakte; T/P, temporoparietale Fasertrakte; V, visuelle Fasertrakte; Abbildung modifiziert nach Aboitiz, et al., 2003

Die etwas langsamer leitenden, gering myelinisierten Fasertrakte des CC verbinden vor allem frontale und temporoparietale Areale miteinander (Lamantia und Rakic, 1990; Aboitiz, et al., 1992; Aboitiz, et al., 2003).

Ein weiterer Ansatz zur Einteilung des CC ermöglicht die DTI-Bildgebung (Diffusion Tensor Imaging) in Verbindung mit der Traktographie (Hofer und Frahm, 2006), siehe hierzu auch Abschnitt 1.2.5. Diese Technik ermöglicht es in vivo Informationen über den funktionellen Aufbau und den Faserverlauf des CC zu erlangen (Ramnani, et al., 2004; Dougherty, et al., 2005; Huang, et al., 2005). Ähnlich wie Aboitiz et al. teilten Hofer und Frahm das CC vertikal in fünf Unterheiten auf, jedoch erfolgte dies DTI-basiert auf Grund der Faserverläufe des CC und ihrer kortikalen Projektionen (Aboitiz, et al., 2003; Hofer

und Frahm, 2006). Der größte Unterschied beider Schemata zum CC-Aufbau besteht laut Hofer und Frahm darin, dass motorische und sensorische Fasertrakte das CC weiter posterior durchziehen als von Aboitiz et al. angenommen wurde.

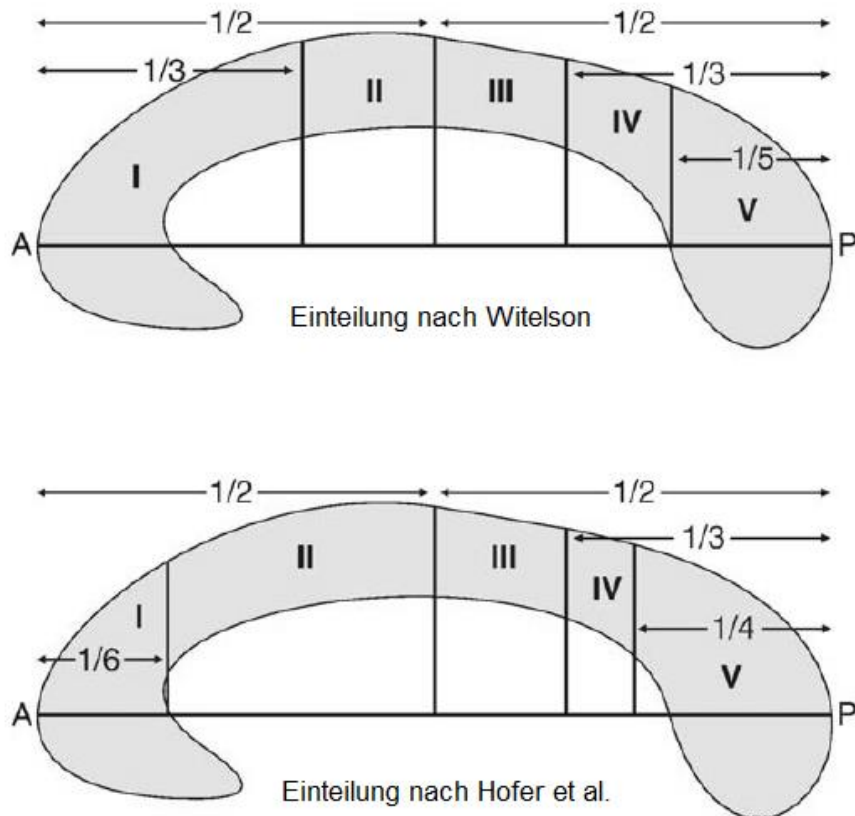


Abb. 2: Unterschiede der Unterteilung des humanen CC nach Witelson (oben) und in Abhängigkeit der DTI-basierten Traktographie nach Hofer und Frahm (unten); Abbildung modifiziert nach Hofer und Frahm, 2006

1.1.5 Differentialdiagnostik

Die Abgrenzung der HSP gegenüber anderen, ebenfalls hereditären Erkrankungen mit einer ähnlichen Symptomatik ist insbesondere bei positiver Familienanamnese/Konsanguinität von Bedeutung. Vor allem bei Hinweisen auf einen rezessiven oder x-chromosomalen Erbgang müssen hereditäre metabolische Erkrankungen in Betracht gezogen werden, wie beispielsweise die metachromatische Leukodystrophie, die Abetalipoproteinämie, die Adrenoleukodystrophie und insbesondere dessen spinale Form die Adrenomyeloneuropathie (McDermott, et al., 2000; Visbeck und Hopf 2001; Winter und Ludolph, 2004).

Andere neurodegenerative Erkrankungen (amyotrophe Lateralsklerose, L-Dopa-responsive Dystonie, spastische Ataxie) können in Ihren Initialstadien teilweise dem klinischen Bild einer HSP ähneln und dadurch die Diagnose erschweren (McDermott, et al., 2000; Visbeck und Hopf, 2001).

Strukturelle Veränderungen des Schädels und/oder des Rückenmarks mit Kompression des Rückenmarks durch Tumore oder Bandscheibenvorfälle, eine Syringomyelie, eine Neurolues, eine funikuläre Myelose bei Vitamin-B12-Mangel oder eine Encephalomyelitis disseminata müssen zudem differenzialdiagnostisch in Erwägung gezogen und gegebenenfalls ausgeschlossen werden (Visbeck und Hopf, 2001). Als weitere wichtige Differentialdiagnose der HSP ist die infantile Zerebralparese zu erwägen, die als Folge einer perinatalen Hypoxie auftreten kann (Winter und Ludolph, 2004).

Viele der oben aufgezählten Erkrankungen stellen zumeist aufgrund ihrer Symptomatik eher eine Differentialdiagnose in Bezug auf die cHSP dar, wobei diesbezüglich die unkomplizierte Verlaufsform der HSP bereits definitionsgemäß ausgeschlossen werden kann.

1.1.6 Epidemiologie und Genetik

In Bezug auf die Epidemiologie lassen sich, wie bereits oben erwähnt, sowohl bei den unkomplizierten als auch den komplizierten Verlaufsformen der HSP bis heute weltweit familiäre Häufungen feststellen, in denen mehrere Familienmitglieder die charakteristischen Symptome in gleicher oder zumindest ähnlicher Ausprägung zeigen. Epidemiologische Studien zur Prävalenz sind insgesamt eher selten durchgeführt worden. Bislang wurden drei verschiedene Erbgänge festgestellt, wovon die autosomal-dominante Vererbung die häufigste ist, gefolgt von der autosomal rezessiven und der seltensten, x-chromosomal rezessiven Form (Kobayashi, et al., 1996; Reid, et al., 1999; Bürger, et al., 2000).

Trotz der wenig aussagekräftigen Studienlage vermutet man, dass die Prävalenz bei den rezessiven Erbgängen im Vergleich zur dominanten Variante niedriger ist. Die Prävalenz der dominanten Form wird auf 0,8 – 12,1/100.000 geschätzt, bei der rezessiven Form geht man von 0,1 – 1,9 Erkrankten auf 100.000 Einwohner aus (Skre, 1974; Werdelin und Keiding, 1990; Polo, et al., 1991; McMonagle, et al., 2002), wobei jedoch festzuhalten

bleibt, dass starke regionale Unterschiede in der Prävalenz bestehen und diese Schwankungen zusätzlich auch noch durch unterschiedliche Diagnosekriterien und konzeptionelle Unterschiede der zugrundeliegenden Studien bedingt sein können (McDermott, et al., 2000; Ehram, 2007).

Sporadische Mutationen werden auch beobachtet, sind aber seltener, verglichen mit den hereditären Formen. Es gibt jedoch immer noch Patienten bei denen kein Gendefekt nachgewiesen werden konnte, sodass auch eine multifaktorielle Genese nicht ausgeschlossen ist.

Im Zuge des Fortschritts der gentechnischen Analysemöglichkeiten werden immer weitere Gendefekte gefunden, die mit der HSP assoziiert sind. Mittlerweile konnte eine Vielzahl von Gendefekten als Ursache für eine HSP nachgewiesen werden. Aktuell wurden Defekte in insgesamt mindestens 80 Genorten („Loci“) gefunden (Schüle und Schöls, 2011; Fink, 2013; Novarino, et al., 2014). Klassifiziert werden diese in numerischer Reihenfolge ihrer Erstbeschreibung.

Nach heutigem Stand sind inzwischen mehr als 80 verschiedene Gene als Ursache einer HSP bekannt (Hedera, 2000, updated 2018). Tabelle 1 gibt einen Überblick über diejenigen Subtypen, die phänotypisch mit dem Auftreten einer pHSP assoziiert sein können, da dies der relevante klinische Phänotyp für die vorliegende Arbeit ist.

Einige Gendefekte lassen sich der unkomplizierten Verlaufsform zuordnen - wie auch der bereits oben erwähnte SPG4-Defekt, welcher der häufigste genetische Subtyp der unkomplizierten HSP ist (Schüle und Schöls, 2011; Finsterer, et al., 2012). Obwohl die große Mehrheit der Patienten mit einem SPG4-Defekt eine pHSP aufweist, wurden bei einigen Patienten dennoch Gedächtnisstörungen, eine Demenz, Ataxie oder Krampfanfälle beschrieben, so dass diese Patienten daher klinisch dann trotz des SPG4-Gendefektes zu der cHSP zählen.

Andere Gendefekte und Subtypen der HSP führen nicht selten zu weiteren neurologischen Komplikationen. Wieder andere lassen sich nicht klar zuordnen, da beide Verlaufsformen beobachtet werden, wie zum Beispiel bei den Gendefekten SPG3A, SPG7, SPG10 (Hedera, 2000)

Falls im Rahmen der genetischen Diagnostik ein bekannter Gendefekt gefunden werden kann, lässt dies somit in einigen Fällen eine Prognose hinsichtlich des weiteren Krankheitsverlaufs und möglicher Zusatzsymptome zu.

Gen	HSP- Bezeichnung	typischer Krankheitsbeginn	Form
ADAR	nicht zugeordnet	frühe Kindheit	pHSP
ATL1	SPG3A	Säuglingsalter bis Kindheit	pHSP
SPAST	SPG4	variabel	pHSP
CYP7B1	SPG5A	Jugend bis frühes Erwachsenenalter	pHSP + cHSP
SPG7	SPG7	Jugend bis Erwachsenenalter	pHSP + cHSP
WASHC5	SPG8	Erwachsenenalter	pHSP
ATP2B4	nicht zugeordnet	Erwachsenenalter	pHSP
RTN2	SPG12	vor dem 20. Lebensjahr	pHSP
HSPD1	SPG13	Erwachsenenalter	pHSP
ERLIN2	SPG18	Jugend bis Erwachsenenalter	pHSP
DDHD1	SPG28	Kindheit	pHSP
ZFYVE27	SPG33	Erwachsenenalter	pHSP
REEP1	SPG31	variabel	pHSP
SLC33A1	SPG42	frühes Erwachsenenalter	pHSP
AP5Z1	SPG48	Erwachsenenalter	pHSP
USP8	SPG59	Kindheit	pHSP
REEP2	SPG72	frühe Kindheit	pHSP
CPT1C	SPG73	frühes Erwachsenenalter	pHSP

Tab. 1: Bisher bekannte SPG-Subtypen mit einem pHSP-Phänotyp

In Bezug auf den Krankheitsbeginn stellt man fest, dass dieser sehr starken Schwankungen unterliegt. Beobachtet wird ein Krankheitsbeginn in der frühen Kindheit

mit verzögerter motorischer Entwicklung und verspätetem Erreichen motorischer Fähigkeiten der frühkindlichen Entwicklung (z.B. einem verspäteten Erlernen des Gehens oder einem beeinträchtigten Gangbild) bis hin zu Erstmanifestationen im hohen Erwachsenenalter. Der teilweise späte Erkrankungsbeginn ist dabei sicherlich auch zum Teil darauf zurückzuführen, dass die anfangs unspezifischen und nur leicht ausgeprägten Symptome sich schleichend verschlimmern und den Patienten erst nach einiger Zeit veranlassen einen Arzt aufzusuchen und somit die HSP relativ spät bemerkt und diagnostiziert wird (Harding, 1981; Finsterer, 2003).

Sowohl intra- als auch interfamilär wurden beträchtliche Unterschiede bezüglich des Krankheitsbeginns ermittelt, welcher zwischen dem ersten bis zum achtzigsten Lebensjahr lag (Nielsen, et al., 1998; Reid, et al., 1999; Erichsen, et al., 2009). Hinzu kommt, dass in einigen seltenen Fällen der HSP davon ausgegangen wird, dass im Rahmen einer Antizipation das Alter des Krankheitsbeginns von Generation zu Generation vorverlegt wird und die HSP einen etwas schwereren Verlauf beschreibt (Bürger, et al., 2000; Reddy, et al., 2007). Ein weiterer Grund für die Variationen des Krankheitsbeginns könnte in der Heterogenität der einzelnen Allele jedes einzelnen individuellen Locus liegen (Reid, et al., 1999).

1.1.7 Pathogenetik des Spastin

Das humane Gen SPAST auf dem Chromosom 2 (2p22.3) codiert für das Mikrotubuli-assoziierte Protein Spastin, welches eingangs bereits erwähnt wurde. Mutationen in diesem Gen sind die häufigste Ursache für die unkomplizierte Form der HSP (SPG4). Der funktionelle Aufbau des Protein Spastin besteht aus mehreren Domänen mit jeweils unterschiedlichen Funktionen, von denen noch nicht alle vollständig erforscht sind. Eine dieser Domänen befindet sich am N-terminalen Ende und nennt sich MIT-Domäne (mikrotubule interacting and trafficking molecules) (Cicarelli, et al., 2003). Das C-terminale Ende des Spastin bildet die AAA-Domäne (ATPases associated with diverse cellular activities).

Über die MIT-Domäne interagiert das Spastin mit den Mikrotubuli und bindet an diese - ob diese Bindung direkt oder über weitere Proteine geschieht ist bislang nicht geklärt (Errico, et al., 2002). Gleichzeitig findet eine Art der Bündelung und Aneinanderlagerung

der Mikrotubuli statt (Salinas, et al., 2007). Die Funktion der AAA-Domäne ist im Gegensatz dazu die Lösung dieser Bindung des Spastins von den Mikrotubuli und die Aufhebung der Bündelung (Errico, et al., 2002; Roll-Mecak und Vale, 2005; Eckert, et al., 2012a; Eckert, et al., 2012b). Das Spastin ist somit beteiligt an der Mikrotubuli-Assemblierung und Disassemblierung (Svenson, et al., 2005) und spielt eine Schlüsselrolle beim intrazellulärem Transport entlang des Zytoskeletts, welches aus Mikrotubuli aufgebaut ist (Errico, et al., 2002; Roll-Mecak und Vale, 2008). Eine weitere wichtige Rolle der Mikrotubuli besteht in der Notwendigkeit für axonales Wachstum der Fasertrakte (Errico, et al., 2002; Solowska, et al., 2008).

Daraus abzuleiten wäre, dass eine Schädigung der MIT- oder der AAA-Domäne eine Funktionseinschränkung des Spastin mit gestörter Mikrotubulidynamik und axonalem Transport zur Folge haben müsste. Alle bislang bekannten SPG4-Gendefekte führen jedoch zu einem „loss of function“ der AAA-Domäne (Beetz, et al., 2006), sodass anzunehmen ist, dass nicht die Bindung des Spastin an die Mikrotubuli selber, sondern vielmehr dessen Loslösen den eigentlichen Pathomechanismus darstellt. Diese permanente Bindung des Spastin an den Mikrotubulus (Lumb, et al., 2012) führt dann zu der eingeschränkten Dynamik und Funktionsstörung der Mikrotubuli (Errico, et al., 2002) und schließlich des Axons.

Durch die Schädigung des Spastin wird zum einem ein gestörter axonaler Transport von Zellorganellen wie beispielweise Mitochondrien und Endosomen hervorgerufen. Zum anderen liegt auch ein gestörter axonaler Vesikel-Transport vor. Zusammen mit dem Aspekt des behinderten axonalen Wachstums werden diese Erkenntnisse als mögliche Ursachen für den „dying-back“-Mechanismus der langen Axone angenommen (McDermott, et al., 2003; Reid, et al., 2005; Solowska, et al., 2008).

Gerade ein intakter axonaler Transport ist entscheidend für die Funktionsfähigkeit der Axone (Almenar-Queralt und Goldstein, 2001). Besonders abhängig von einer adäquaten Ausführung des vesikulären Transportes sind die lange Axone und Fasertrakte, auch auf Grund des hohen Energiebedarfes (Crosby und Proukakis, 2002; Soderblom und Blackstone, 2006). Hier entsteht insbesondere für die distal gelegenen Zellstrukturen der langen Axonen die Gefahr der Unterversorgung durch den gestörten Transport von

Molekülen und Zellorganellen, so dass diese dann besonders vulnerabel für die neurodegenerativen Prozesse sind (Baas, et al., 2005; Reid, et al., 2005). Elektronenmikroskopisch konnte gezeigt werden, dass durch den gestörten axonalen Transport Zellorganellen vorwiegend in den distalen Enden der langen Axone akkumulieren und so zusätzlich zu einer mechanischen Behinderung beitragen (Edgar und Garbern, 2004 a; Svenson, et al., 2005) und einhergehen mit einer gestörten axonalen Leitung (Sanderson, et al., 2006; Soderblom und Blackstone, 2006).

1.1.8 Therapie

Entgegen der Vielfältigkeit des klinischen Erscheinungsbildes der HSP beruhen die Basistherapien sowohl der pHSP, als auch der cHSP bislang lediglich auf einer symptomatischen Behandlung, da derzeit keine kausale Therapie bekannt ist. Die wichtigsten Bestandteile sind hierbei die Physiotherapie, adäquate Hilfsmittelversorgung (Winter und Ludolph, 2004) und die medikamentöse, antispastische Therapie (Liepert, 2012). In Bezug auf den letzten Punkt wäre hier vor allem der Wirkstoff Baclofen zu nennen, der oral verabreicht oder aber als kontinuierliche, intrathekale Therapie über eine Baclofenpumpe abgegeben werden kann (Ordia, et al., 2002; Francisco und Boake 2003). Baclofen ist ein spezifischer Agonist am GABA_B-Rezeptor (Bowery, et al., 1979) und besitzt eine spasmolytische Wirkung durch eine Inhibition der Erregungsweiterleitung in den Axonen der Hinterhörner des Rückenmark (Yang, et al., 2001; Heetla, et al., 2016). Ergänzende intramuskuläre Behandlungen mit Botulinumtoxin zur antispastischen Behandlung sowie zusätzliche logopädische Behandlungen oder chirurgische Korrekturingriffe können in einigen Fällen erforderlich sein (Liepert, 2012). Grundlage der Therapie der Miktionsstörungen ist das Führen eines Miktionskalenders und begleitendes Blasentraining (Winter und Ludolph, 2004). Tamsulosin, aus der Gruppe der Alpha-Rezeptorblocker, sowie Propiverin, aus der Gruppe der blasenselektiven Anticholinergika, stellen eine medikamentöse Alternative in der Behandlung der Blasenfunktionsstörung dar. Eventuell kann auch die Versorgung mit einem suprapubischen Katheter notwendig oder die Anleitung zur Selbstkatheterisierung sinnvoll sein.

Nach aktuellem Kenntnisstand ist die voraussichtliche Lebenserwartung von HSP-Patienten nicht wesentlich eingeschränkt (McDermott, et al., 2000; Finsterer, 2003), auch wenn sich die HSP bereits im Kindesalter manifestiert haben sollte (Eymard-Pierre, et al., 2002). Zusätzlich abhängig von eventuell komplizierten Verläufen sind jedoch deutliche Einschränkungen der Lebensqualität durch die Grunderkrankung vorhanden, die allerdings in der Regel nicht lebenslimitierend sind (Ehms, 2009).

1.2 Theoretische Grundlagen der Magnet-Resonanz-basierten Bildgebungsverfahren

1.2.1 Allgemeine Grundlagen der Magnet-Resonanz-Tomographie

Die Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT) ist ein Bildgebungsverfahren zur Erzeugung von Schnittbildern, die frei im Raum ausgerichtet werden können. Es wird seit mehreren Jahrzehnten in der täglichen klinischen Routine-Diagnostik eingesetzt. Dabei erfolgt die Bildakquisition ohne Verwendung von Röntgenstrahlung auf Grundlage der Eigendrehimpulse (Kernspin) der im menschlichen Gewebe enthaltenen Wasserstoffprotonen und deren induzierten magnetischen Dipolmomenten. Diese vorhandenen Dipolmomente sind in einem magnetfeldfreien Raum ungeordnet orientiert und richten sich in dem externen, durch das MRT erzeugten Magnetfeld auf zwei unterschiedlichen Energieniveaus dann entweder parallel oder antiparallel aus. Die parallele Ausrichtung entspricht dem Zustand des niedrigeren Energieniveaus und wird daher von den Protonen bevorzugt. Die Protonen präzedieren während dieser Ausrichtung entlang der Feldlinien des Magnetfeldes (Schild, 1997), wobei die Präzessionsfrequenz abhängig ist von der Magnetfeldstärke. Mittels eines Hochfrequenz-Impulses (HF-Impulses) entsprechend der Präzessionsfrequenz (Resonanz) richten sich die Protonen auf dem höheren Energieniveau antiparallel aus und so verringert sich die Longitudinalmagnetisierung innerhalb des Patienten. Zusätzlich entsteht eine Synchronisation der präzedierenden Protonen mit der Folge, dass sich die einzelnen, transversal ausgerichteten Magnetvektoren zu einer schließlich messbaren Transversalmagnetisierung addieren, die - im Gegensatz zur Longitudinalmagnetisierung - gemessen und letztendlich visualisiert werden kann (Schild, 1997). Zur Verbesserung der Bildqualität werden HF-Spulen verwendet, die je nach Aufbau und

Untersuchungsregion, dem zu untersuchenden Körperabschnitt anliegen und die oben genannten HF-Impulse aussenden und/oder empfangen können (Kathiravan und Kanakaraj, 2013). Nach Abschalten des HF-Impulses baut sich die Longitudinalmagnetisierung langsam wieder auf – dieser Vorgang der longitudinalen Relaxation wird durch die Zeitkonstante T_1 beschrieben. Zeitgleich nimmt die Transversalmagnetisierung ab - dieser Vorgang der transversalen Relaxation wird durch die Zeitkonstante T_2 beschrieben (Hornak, 1996; Schild, 1997). Die Zeitkonstanten T_1 und T_2 sind dabei abhängig von den jeweiligen Eigenschaften und vor allem der Protonendichte des Gewebes, sodass die verschiedenen anatomischen Strukturen unterschiedliche Relaxationszeiten und somit Signalintensitäten hervorrufen, die dann durch entsprechende Grauwerte visualisiert werden. Die Intensität der einzelnen Signale hängt darüber hinaus auch von extern beeinflussbaren Aufnahmeparametern ab (z.B. Bildgebung mittels Spin-Echos (SE), Inversion Recovery (IR) oder Gradienten-Echos (GE)). Mit der Wahl einer entsprechenden Einstellung dieser Aufnahmeparameter ist eine zusätzliche Kontrasterzeugung möglich (Rummeny, et al., 2006). Zusätzlich zu den nativen Untersuchungssequenzen einer MRT können intravenös applizierbare MR-Kontrastmittel eingesetzt werden. Hauptvertreter sind Chelatverbindungen, die Gadolinium enthalten und durch paramagnetische Eigenschaften eigene lokale Magnetfelder besitzen und so die T_1 - und T_2 -Relaxationszeiten der Protonen verkürzen. Dieser Effekt führt zu einer Signalverstärkung bei T_1 -gewichteten Darstellungen und zu einer Signalabschwächung bei T_2 -gewichteten Bildern (Schild, 1997). Im Rahmen der fortschreitenden Entwicklung neuerer MRT-Sequenzen fanden in letzter Zeit weitere MR-basierte Verfahren Zugang in die klinische Diagnostik. Zu diesen zählen unter anderem die perfusions- und diffusionsgewichteten Sequenzen, auf die im Folgenden genauer eingegangen wird.

1.2.2 Diffusionsgewichtete Sequenzen und Methoden zu ihrer Analyse

Neben der Graustufendiagnostik können weitere Gewebeinformationen des Gehirns gewonnen werden, indem beispielsweise das Diffusionsverhalten mittels diffusionsgewichteter Sequenzen (Diffusion-Weighted Imaging, DWI) visualisiert wird. Die Bildakquirierung mittels DWI geschieht ohne Verwendung exogener Kontrastmittel,

wie beispielsweise Gadopentetat-Dimeglumin (Gd-DTPA) die im Gegensatz zur DWI bei der Perfusionsbildgebung (Perfusion-Weighted Imaging, PWI) technisch bedingt erforderlich sind (Lienert, et al., 2006). Die resultierenden Signale repräsentieren dann Diffusionseigenschaften von Wassermolekülen und deren räumliches Verhalten in Abhängigkeit der Akquisitionsrichtung (Moseley, et al., 1990).

Viele Entwicklungen, Alterungs- sowie pathologische Prozesse des zentralen Nervensystems ZNS wirken sich auf den mikrostrukturellen Aufbau und die Architektur des Gewebes aus, wodurch die Wasserdiffusivität innerhalb dieser ZNS-Strukturen beeinflusst wird. An diesem Punkt setzt die DWI an und nimmt daher einen besonderen Stellenwert zur Beurteilung dieser Effekte ein. Aufgrund dieser Tatsache und der hohen subzellulären Spezifität schreiten die Methoden und Modelle zur Analyse von DWI-Sequenzen rasch voran und werden auch in Zukunft neue Möglichkeiten der Beschreibung, Visualisierung und Analyse physiologischer und pathologischer Prozesse bieten.

Diffusion Tensor Imaging (DTI) ist sicherlich das am weitesten verbreitete Analyseverfahren von DWI-Sequenzen (Basser und Jones, 2002; Grosskreutz, et al., 2008), auf das unten noch ausführlicher eingegangen wird. Weitere Verfahren mit der Möglichkeit das Diffusionsverhalten zu modellieren sind Q-Ball Imaging, High-Angular-Resolution Diffusion Imaging (HARDI) und Kurtosis Imaging (KI). Typischerweise werden in den gängigen DTI-Sequenzen b-Werte, einem Maß für die Dauer und Stärke des diffusionsgewichteten Gradienten, von max. 1.000s/mm² verwendet, da bis zu diesem Wert von einer Gaußschen Normalverteilung ausgegangen werden kann (Jensen, et al., 2005; Wu, et al., 2010).

Bei den beiden zuletzt genannten Verfahren (HARDI, KI) unterscheiden sich jedoch nicht nur zugrundeliegende mathematische Ansätze und Modelle, es werden im Vergleich zu DTI auch andere Akquirierungsparameter (typischerweise mindestens zwei diffusionsgewichtete Gradienten mit unterschiedlicher Dauer und Stärke - b-Wert : 3.000-15.000 s/mm²) und eine längere Akquirierungszeit benötigt (Alexander, et al., 2007). Durch die unterschiedlichen mathematischen Verfahren können somit aber auch bei höheren b-Werten eine nicht-lineare Verteilung der Diffusion und deren Auswertung erfolgen.

Dem DTI-Verfahren liegt die Annahme zu Grunde, dass alle Axone und Fasertrakte innerhalb eines Bildpunktes (Voxels) in eine gemeinsame Richtung verlaufen und fasst diese Eigenschaften in einem einzelnen Vektor zusammen. Im Gegensatz hierzu lassen sich durch die hoch auflösende Bildgebung bei HARDI innerhalb eines Voxels einzelne Fasertrakte und ihre Orientierung darstellen.

Beim Q-Ball-Imaging wird das resultierende HARDI-Bild anschließend mittels einer anderen mathematischen Grundlage - der Funk-Radon-Transformation - weiterverarbeitet. Die alternative Bildgebungsmethode und Auswertung Q-Ball stellt dadurch eine Möglichkeit dar, Faserverläufe innerhalb eines Voxels aufzulösen (Tuch, 2004).

1.2.3 Diffusion Tensor Imaging

DTI ist das am häufigsten verwendete Verfahren zur Analyse von DWI-Sequenzen und wurde auch in der vorliegenden Studie verwendet. Daher soll das zugrundeliegende Modell mit den dazugehörigen physiologischen und pathologischen Grundlagen im folgenden Absatz genauer erläutert werden.

Die Diffusionseigenschaften hängen dabei hauptsächlich von den ubiquitär, und auch im menschlichen (Hirn-)Gewebe, vorkommenden Wassermolekülen ab. Der Prozess freier, zufälliger Verteilung von Wassermolekülen in alle Richtungen innerhalb einer reinen Flüssigkeit unterliegt einer Gauß-Verteilung und man bezeichnet diese ungerichtete Diffusion als Isotropie (Wu und Cheung, 2010). DTI fasst die Diffusionseigenschaften der Wassermoleküle für jeden einzelnen Voxel als Ellipsoid bzw. Vektor zusammen. Das Ausmaß der Diffusion und damit einhergehend auch der zugehörigen Vektoren nimmt dabei mit der Zeit in alle Richtungen gleichmäßig zu.

Diesen Zustand der freien Diffusion findet man im menschlichen Gehirn jedoch nur innerhalb der Liquorräume wieder, unter eingeschränkten Bedingungen auch in der grauen Substanz, in der keine eindeutige Ausrichtung des Gewebes vorherrscht (Basser und Jones, 2002). In dem übrigen Hirnparenchym und insbesondere in der weißen Substanz wird diese Isotropie durch vorhandene Barrieren, z.B. in Form von intra- und extrazellulären Makromolekülen, Membranen und Myelinscheiden eingeschränkt. Diese eingeschränkte Diffusion wird dann als Anisotropie bezeichnet.

Mittels eines richtungsabhängigen Zahlenwertes (Skalar) werden die Diffusionseigenschaften zur Lokalisation und Charakterisierung der drei-dimensionalen Diffusion von Wassermolekülen verwendet. In isotropem Gewebe reicht ein einzelner Skalar aus, um die Diffusionseigenschaften ausreichend zu beschreiben „Apparent Diffusion Coefficient (ADC)“ (Basser und Jones, 2002). Hingegen kann in anisotropem Gewebe, wie beispielsweise der weißen Substanz, die Hauptdiffusionsrichtung nicht mittels eines einzelnen Skalars bzw. ADC, der die Hauptorientierungsrichtung des Gewebes angibt, berechnet werden.

Um die Diffusionseigenschaften der anisotropen Diffusion durch ein Modell zu beschreiben, benutzt Basser deshalb den Diffusion-Tensor D , welcher aus einer 3×3 Matrix berechnet wird (Crank, 1979; Basser, et al., 1994 a; Basser und Jones, 2002). Die Diffusions-Tensoren beschreiben die Größe, den Grad der Anisotropie und die Orientierung der Diffusionsanisotropie in die drei Raumrichtungen x , y und z (Alexander, et al., 2007).

$$D = \begin{bmatrix} D_{xx} & D_{xy} & D_{xz} \\ D_{yx} & D_{yy} & D_{yz} \\ D_{zx} & D_{zy} & D_{zz} \end{bmatrix}$$

Dabei ergeben sich für die Diffusion entlang der drei Hauptachsen die Werte D_{xx} D_{yy} D_{zz} sowie drei weitere nicht diagonale Diffusionstensoren, wobei $D_{xy} = D_{yx}$ und $D_{xz} = D_{zx}$ sowie $D_{yz} = D_{zy}$ (Basser, et al., 1994 b; Mori, et al., 1999; Schöne-Bake, 2010).

Die übliche visuelle Darstellung eines Diffusionsellipsoids geschieht mittels Auswertung dieser sechs Diffusionstensoren in einem 3D-Koordinatensystem (Basser, 1995), siehe Abbildung 3.

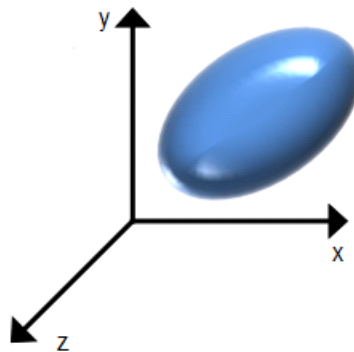


Abb. 3: Anisotrope Diffusion visualisiert am Beispiel eines Diffusionsellipsoids im 3D-Koordinatensystem

Mit der dreidimensionalen Darstellung der Diffusionseigenschaften bildet die DTI zum einen ein hoch sensitives Bildgebungsverfahren zur Entdeckung von unterschiedlichen Gewebestrukturen, insbesondere in der weißen Substanz. Eine hohe Sensitivität besitzt die DTI ebenfalls hinsichtlich der Beurteilung verschiedenartiger Gewebeprozesse und deren pathologischer Veränderungen (Alexander, et al., 2007), weswegen dieses Verfahren auch in der hier vorgestellten Studie Anwendung findet.

1.2.4 Mittlere Diffusivität

Die mittlere Diffusivität (mean diffusivity = MD) beschreibt anhand des Diffusion-Tensor D die Bewegungseinschränkung von Wassermolekülen durch Zellmembranen, Moleküle und sonstige Zellstrukturen. Es wird berechnet durch die Gleichung:

$$MD = (\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3) / 3$$

Dabei entsprechen λ_1 , λ_2 und λ_3 den verschiedenen ausgerichteten Eigenwerten des Diffusionstensors D im dreidimensionalen Raum und sind alle ≥ 0 . Eine hohe MD entspricht demnach einer eher kleinen Einschränkung in der Bewegung und umgekehrt (Grafenauer, 2011). Die so ermittelte MD ist dabei dann unabhängig von der Diffusionsrichtung, beinhaltet demzufolge keine Richtungsinformationen und dient deshalb nicht vorzugsweise zur Differenzierung neuroanatomischer Unterschiede.

1.2.5 Fraktionelle Anisotropie

Die fraktionelle Anisotropie (FA) ist ein nicht-dimensionaler Index zur Erfassung der Richtung der stärksten diffusionsbedingten Molekülbewegung im Gewebe (Cosottini, et al., 2005). Sie wird berechnet anhand der Formel:

$$FA = \sqrt{\frac{3}{2} \left(\frac{(\lambda_1 - \bar{\lambda})^2 + (\lambda_2 - \bar{\lambda})^2 + (\lambda_3 - \bar{\lambda})^2}{\lambda_1^2 + \lambda_2^2 + \lambda_3^2} \right)}$$

Erfasst wird die FA mit einem Skalar zwischen 0 und 1, wobei der Wert 1 eine vollständig gerichtete Diffusion in eine Richtung ohne eine senkrechte Diffusionskomponente bedeutet. Wassermoleküle diffundieren gerichtet - also anisotrop - entlang gewebespezifischer Barrieren, wie beispielsweise intra- und extrazellulärer Makromoleküle, Membranen und Myelinscheiden.

Innerhalb der weißen Substanz gesunder Menschen reichen die FA-Werte von 0,1 bis annähernd 1,0, wobei die große Streuung zum Teil auf kreuzende Faserverläufe - sogenannte crossing-fibres – zurückzuführen ist (Alexander, et al., 2007). Wenn man die vorherrschende Diffusionsrichtung in Bezug zu der Ausrichtung der Gewebearchitektur setzt, kann man jene weiter in eine radiale und eine parallele Diffusionskomponente unterteilen:

- Die axiale Diffusion (AD) wird definiert durch den Vektor mit dem größten Eigenwert λ_1 , der die Hauptausrichtung der Diffusion und somit im 3D-Modell die Länge des Diffusionsellipsoids beschreibt.

$$AD = \lambda_1$$

- Die radiale oder auch transversale Diffusion (RD) setzt sich aus den beiden Eigenwerten λ_2 und λ_3 zusammen und spiegelt die gemittelte Diffusivität senkrecht zu λ_1 wieder.

$$RD = (\lambda_2 + \lambda_3) / 2$$

Im 3D-Modell entspricht diesem die Dicke des Diffusionsellipsoids.

In der weißen Substanz ist die Beweglichkeit der Wassermoleküle parallel zu der Nervenfaserausrichtung AD weitgehend ungehindert. Im Gegensatz dazu ist die Wasserdiffusivität RD senkrecht zu diesen Fasertrakten dementsprechend kleiner, da die radiale Diffusivität unter anderem aufgrund der Zellmembranen und Myelinscheiden limitiert ist (Virta, et al., 1999).

Diese These unterstützen mehrere Studien, in denen im Tierversuch eine Dys- und Demyelinisierung zu einer erhöhten radialen Diffusivität führte, wobei die axiale Diffusivität keine signifikante Abweichung zeigte (Song, et al., 2002; Song, et al., 2005; Tyszka, et al., 2006; Alexander, et al., 2007). Myelinscheiden sind aber nicht alleine ausschlaggebend für eine gerichtete Diffusion. Vielmehr sind hierfür noch weitere subzelluläre Mechanismen und Strukturen verantwortlich. Zu diesen zählen beispielweise

die Membrandichte, Extrazellularräume zwischen den Axonen und variable Membranpermeabilitäten (Gulani, et al., 2001; Beaulieu, 2002).

Für die FA und sowohl die radiale als auch die parallele Diffusivität in verschiedenen Hirnregionen bei Gesunden gelten typische Normalwerte. Degenerative Veränderungen von Faserbahnen lassen sich dementsprechend als Abweichungen von diesen Normalwerten erkennen (Deppe, et al., 2007).

Wenn die Richtung des Maximalwerts des Diffusionsellipsoids in jedem Voxel mit der Richtung des entsprechend liegenden Nachbarvoxels verbunden wird, kann zudem der wahrscheinlichste Verlauf einer Nervenfaser bzw. eines Faserbündels unter der Annahme dargestellt werden, dass die Richtung der stärksten Diffusion mit der Faserrichtung übereinstimmt (Douek, et al., 1991). Diese Rekonstruktion der Faserbahnen der weißen Substanz bezeichnet man als Traktographie oder auch 'Fiber tracking' (Dennis und Thompson, 2013).

1.2.6 Tract-Based Spatial Statistics (TBSS)

Tract-Based Spatial Statistics (TBSS) ist ein statistisches Verfahren (Analysis Group, FMRIB, kein Datum) zur voxelbasierten Analyse von FA-Bildern der weißen Substanz (Smith, et al., 2006). Ein Vorteil des TBSS im Vergleich zu Region of Interest (ROI)-basierten Auswertungsverfahren scheint dabei eine erhöhte Sensitivität, Objektivität und verbesserte Interpretationsmöglichkeit zu/ sein (Smith, et al., 2004; Smith, et al., 2006). Ursprünglich entwickelt wurde TBSS zur Verminderung von räumlichen Glättungsproblemen in Zusammenhang mit der konventionellen, voxelweisen Analyse (Ge, et al., 2013).

Zu Beginn der Auswertung wird für jeden einzelnen Studienteilnehmer aus den diffusionsgewichteten Sequenzen ein FA-Datensatz erstellt. Gleichzeitig werden bei der Durchsicht der Datensätze etwaige Bewegungsartefakte korrigiert.

Im nächsten Schritt werden die FA-Datensätze für das TBSS-Skript vorbereitet, indem sie in das entsprechende Dateiformat konvertiert werden. Anschließend erfolgt die nicht lineare Registration der FA-Bilder, wobei alle FA-Bilder der Patienten und Kontrollen auf ein 1x1x1 mm Standardbild angepasst werden. Hierbei kann man zwei unterschiedliche

Herangehensweisen unterscheiden. Zum einen kann man vordefinierte Standardkarten („Templates“) verwenden, die über die Software bereitgestellt werden. Alternativ kann auch auf ein „typisches“ FA-Bild der Studie oder auf andere externe FA-Bilder zurückgegriffen werden. Beide Methoden mit der Verwendung von bereits bestehenden FA-Bildern besitzen die Einschränkung, dass das Patientenkollektiv sich nicht wesentlich von dem Kollektiv, das dem FA-Bild zu Grunde liegt, unterscheiden darf. Falls abzusehen ist, dass das Patientenkollektiv eine stark abweichende Hirnanatomie oder pathologische Veränderungen im Vergleich zu den Standard-Bildern besitzt, sollte ein eigens auf das Patientenkollektiv angepasstes, studienspezifisches FA-Bild erstellt und als studien-spezifisches ‚Template‘ verwendet werden (Ciccarelli, et al., 2009). Generell empfohlen wird jedoch die Verwendung des FMRIB58_FA Standard Bildes als Vorgabe für die TBSS-Auswertung (Analysis Group, FMRIB, kein Datum), da dieses ein hochaufgelöstes Bild aus 58 hochqualitativen FA-Bildern von gesunden Männern und Frauen zwischen 20-50 Jahren ist. Im nächsten Schritt werden dann alle FA-Bilder mittels nichtlinearer Transformation auf den Standardraum („standard space“) angewendet und in ein einzelnes, 4D-Bild („all-FA-image“) zusammengefügt. Aus allen FA-Bildern wird eine Mittelung erstellt („mean-FA-image“), in dem dann die individuellen anatomischen Veränderungen in dem eigens für das Kollektiv erstellten, gemittelten FA-Bild bereits enthalten sind. Dieses gemittelte FA-Bild wird im nächsten Schritt in das sogenannte „FA-Skelett-Generierungs-Programm“ („FA skeletonisation program“) eingespeist und dient als Grundlage für die Generierung des gemittelten FA-Skeletts („mean-FA-Skeleton“), welches die gemeinsamen Fasertrakte der weißen Substanz bei allen Untersuchten darstellt (Analysis Group, FMRIB; Smith, et al., 2004; Smith, et al., 2006). Vor der statistischen Auswertung wird das gemittelte FA-Skelett mittels eines Schwellenwertes von typischerweise 2000 in eine sogenannte binäre Skelett-Maske umgewandelt, welche dann die Anzahl der betrachteten Voxel für die weitere statistische Analyse enthält.

In nächsten Schritt der TBSS-Auswertung wird das 4D FA-Bild, welches alle angepassten FA-Datensätze beinhaltet, auf das gemittelte FA-Skelett abgebildet. Das resultierende 4D-Bild umfasst dann die „skeletonised“ FA-Daten und kann schließlich dem voxelbasierten Gruppenvergleich oder Korrelationsanalysen zugeführt werden.

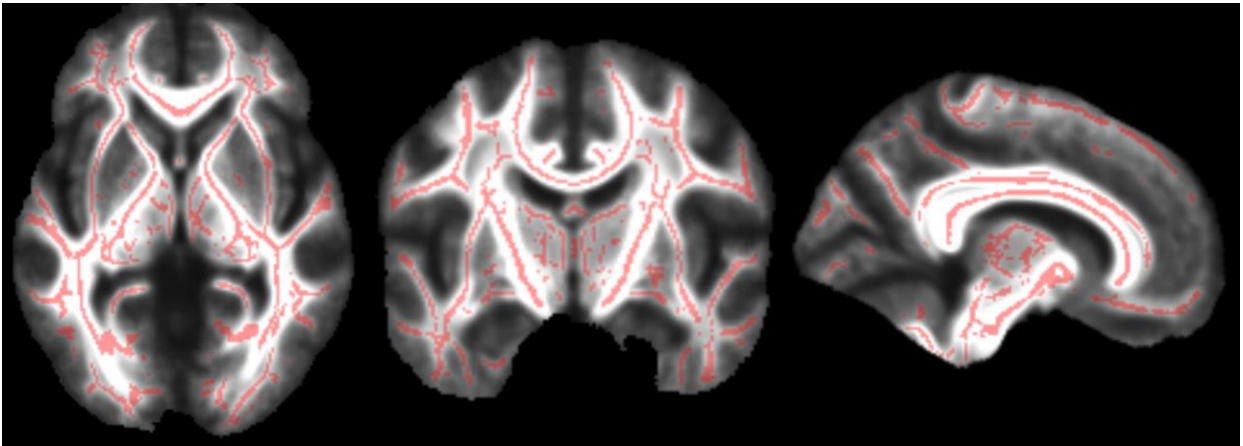


Abb. 4: Gemittelttes FA-Skelett der im Studienkollektiv repräsentierten Faserbahnen

1.3 Ziele der vorliegenden Studie

Ziele der Studie waren die Untersuchung des klinischen Phänotyps sowie die Untersuchung der weißen Substanz und deren mikrostruktureller Integrität bei Patienten mit einer unkomplizierten Form der HSP.

Durch die Anwendung der DTI als bildgebendes Verfahren und der Auswertung mittels TBSS bei HSP-Patienten sollen neue Erkenntnisse über die krankheitsbedingten Veränderungen von Faserverbindungen und Myelin des Gehirns *in vivo* gewonnen werden. Zusätzlich waren Zusammenhänge mit den klinischen Beschwerden und dem Genotyp (soweit bekannt) von besonderem Interesse.

2 Material und Methoden

2.1 Rekrutierung von Patienten und Probanden

HSP-Patienten wurden über die klinische Datenbank der Klinik und Poliklinik für Neurologie des Universitätsklinikum Bonn sowie über die HSP-Selbsthilfegruppe Deutschland e.V. rekrutiert. Einschlusskriterium war das Vorliegen einer pHSP, deren genetischer Hintergrund aber nicht zwangsläufig bekannt sein musste. Ausschlusskriterien für die Patientengruppe waren eine komplizierte Form der HSP oder weitere neurologische Grunderkrankungen (z.B. Polyneuropathie, Depression), die eine Zuordnung der Symptome zu der HSP nicht sicher zuließen.

Ausschlaggebend für die Diagnose einer pHSP waren allein eine passende klinische Symptomatik und der Ausschluss anderer Erkrankungen, wie in den vorausgegangenen Kapiteln 1.1.3 und 1.1.5 zur Diagnostik und Differentialdiagnostik der HSP erläutert. Zum Zeitpunkt der Studie beschränkte sich die genetische Diagnostik noch auf einzelne Gentestungen mittels Sanger-Sequenzierung (Sanger & Coulson, 1975; Pareek, et al., 2011). Die Diagnose einer SPG4-positiven pHSP wurde nur gestellt, wenn ein entsprechender genetischer Laborbefund im Rahmen einer bereits erfolgten klinischen Diagnostik vorlag. Im Rahmen der Studie selbst erfolgte keine genetische Diagnostik.

Als gesunde Kontrollprobanden wurden nicht betroffene Familienangehörige (Ehepartner etc.) und Personen untersucht, die über Aushänge auf die Probandensuche für diese Studie aufmerksam gemacht worden waren. Bei allen Probanden des Kontrollkollektivs waren neurologische oder psychiatrische Vorerkrankungen sowie sonstige relevante Grunderkrankungen anamnestisch ausgeschlossen worden. Des Weiteren wurden alle Kontrollprobanden neurologisch untersucht.

Die Studie wurde von der zuständigen Ethikkommission genehmigt (Lfd-Nr. 282/08). Alle Studienteilnehmer erhielten eine Patienten- bzw. Probandeninformation und willigten schriftlich in die Studienteilnahme ein.

2.2 Ablauf der Studienuntersuchung

Es wurde bei allen Patienten eine neurologisch-klinische Untersuchung und die unter 3.3. beschriebenen Tests durchgeführt. Bei dem neurologisch unauffälligen Kontrollkollektiv

wurde auf die elektrophysiologischen Untersuchungen verzichtet. Die gesunden Probanden erhielten ansonsten aber die gleichen Untersuchungen und Tests wie die HSP-Patienten.

Eine Pause für die Studienteilnehmer zur Erholung bestand vor den MRT-Untersuchungen. Aufgrund der Länge der MRT-Untersuchung wurde diese in zwei Blöcke aufgeteilt, sodass für die Patienten und Probanden ein Moment zur Erholung bestand. Die Patienten wurden in dieser kurzen Pause neu gelagert, sodass zusätzliche Bewegungsartefakte bedingt durch längeres Liegen und damit verbundene Schmerzen bzw. Unruhe, insbesondere bei den HSP-Patienten reduziert wurden.

Abgesehen von der Erhebung des neurologischen Untersuchungsbefundes einschließlich des Score der Spastic Paraplegia Rating Scale (SPRS) und der Unterstützung durch technisches Personal bei der Durchführung eines Teils der MR-Untersuchungen zu Beginn der Studie, war die übrige Datenerhebung (behaviorale und neuropsychologische Untersuchungen, MRT-Untersuchungen einschl. Vorbereitung eines funktionellen MRT-Experimentes) Bestandteil der vorliegenden Promotionsarbeit. Dies gilt ebenso für die Auswertung und statistische Analyse der klinischen, behavioralen und neuropsychologischen Scores und Tests. Die Präprozessierung der im Rahmen der Studie erhobenen diffusionsgewichteten MRT-Rohdaten erfolgte automatisiert in der LIFE & BRAIN GmbH, Forschungszentrum der Universität Bonn. Die daran anschließende eigentliche DTI-Analyse mittels TBSS war hingegen wiederum Bestandteil der vorliegenden Promotionsarbeit.

2.3 Tests, Messverfahren und deren Auswertung

Im Folgenden werden die einzelnen Fragebögen, Tests und Messverfahren genauer beschrieben, die teils durch die Probanden eigenständig und zum anderen Teil im Rahmen eines Interviews ausgefüllt wurden. Diese dienten zwei verschiedenen Zwecken:

1. Es sollten zusätzliche neurologische Begleiterkrankungen festgestellt bzw. ausgeschlossen werden, um eine dadurch mögliche Verfälschungen der Ergebnisse zu vermeiden.

Zu nennen wären beispielsweise Polyneuropathien, Demenz-Erkrankungen oder Depressionen. Dazu dienten die neurologische Untersuchung, der Mini-Mental-Status Test und DemTect.

2. Weitere Fragebögen (Bildungsscore, Barthel-Index, Hospital Anxiety and Depression Scale, Epworth-Schläfrigkeits-Skala) und Tests (Revised amyotrophic lateral sclerosis Functional Rating Scale, Spastic Paraplegia Rating Scale, Contralateraler Co-Movement Test, Jebsen, Tapping) waren dahingehend ausgelegt, die Ausprägung des Krankheitsbildes sowie die durch die Grunderkrankung bedingten Zusatzsymptome und die daraus resultierende Einschränkung im Alltag zu objektivieren und in einem nächsten Schritt einer statistischen Auswertung zugänglich zu machen.

2.3.1 Bildungsscore

Zum Matching der Patienten- und Kontrollgruppe hinsichtlich der individuellen Bildung sollte von den Patienten und Kontrollen der höchste schulische Abschluss angegeben werden. Die Bildungsjahre wurden dann für jede Person zu einem individuellen Gesamtscore aufsummiert.

2.3.2 Mini-Mental-Status Test (MMST)

Der Mini-Mental-Status Test (MMST) ist ein als Interview angelegter, schnell durchführbarer Test zur Erfassung und Quantifizierung kognitiver Einschränkungen. Er hat sich seit seiner Einführung (Folstein, et al., 1975), insbesondere als Screening-Test zur Diagnostik und Verlaufskontrolle von mittelschweren bis schweren Demenzerkrankungen etabliert (Tombaugh und McIntyre, 1992; Vertesi, et al., 2001). Der MMST lässt sich in zwei Abschnitte einteilen. Der erste Abschnitt deckt die Attribute Orientierung, Gedächtnis und Aufmerksamkeit ab und beruht auf mündlichen Antworten seitens der Probanden. Der zweite Abschnitt testet die Fähigkeiten zur Benennung von Gegenständen, zur Befolgung von verbalen und schriftlichen Kommandos, zum Schreiben sowie zum Abmalen einer Figur (Folstein, et al., 1975). Für jede einzelne Aufgabe werden Punkte vergeben, die am Ende addiert einen Wert von maximal 30 Punkten ergeben können. Bei einem Gesamtscore von 26-20 Punkten wird

angenommen, dass es sich um einen beginnenden kognitiven Abbau bzw. eine leichtgradige Demenz handelt. Bei einem Testresultat von weniger als 17 Punkten muss von einer schweren kognitiven Einschränkung bzw. Demenz ausgegangen werden (Folstein, et al., 1975; S3-Leitlinie Diagnose und Therapie von Demenzen, 2016).

2.3.3 Demenz Detection Test (DemTect)

Der Demenz Detection Test (DemTect) ist ein im Rahmen eines Interviews schnell durchführbarer, hoch sensitiver (Kohn, et al., 2007) Screening-Test zur Detektion und Identifikation von Patienten mit leichten kognitiven Einschränkungen sowie von Patienten im Anfangsstadium dementieller Erkrankungen (Kalbe, et al., 2004; Troyer, 2004) und ist dabei dem MMST diesbezüglich überlegen (Kohn, et al., 2007). In Deutschland mittlerweile weit verbreitet (Milne, et al., 2008) testet der DemTect im Rahmen eines Interviews mittels fünf Aufgaben (Wiederholung einer Wortliste, Zahlen-Umwandeln, verbale Flüssigkeit, Zahlenfolge rückwärts sowie verspätete Wiederholung der Wortliste) die Funktion des verbalen Gedächtnisses, die intellektuelle Flexibilität und Aufmerksamkeit (Kalbe, et al., 2004). Unter Berücksichtigung des Alters wurden die Ergebnisse der einzelnen Aufgaben entsprechend dem Manual in Punkte umgewandelt und addiert, sodass für jeden Probanden ein alterskorreliertes Testergebnis entstand. Bei einer Punktzahl von 13-18 Punkten lag laut Manual eine altersgemäße, kognitive Leistung vor, zwischen 9-12 Punkten war diese leicht beeinträchtigt und bei < 9 Punkten bestand der dringende Verdacht einer dementiellen Erkrankung (Kalbe, et al., 2004).

2.3.4 Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)

Zigmond und Snaith erstellten 1983 den sogenannten Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) um die Ausprägung ängstlicher und depressiver Symptome festzustellen. Inzwischen liegt auch eine deutsche Adaptation der HADS vor, die sogenannte HADS-D (Herrmann-Lingen, et al., 2011). Die HADS kann zur dimensional Schweregradbestimmung, auch in der Verlaufsbeurteilung, eingesetzt werden und wird durch die Patienten eigenständig ausgefüllt. Sie besteht aus insgesamt 14 Fragen mit zwei Subskalen aus jeweils sieben Items zu den beiden Unterrubriken Angst und Depression (Zigmond und Snaith 1983; Herrmann-Lingen, et al., 2011). Der Gesamtwert

kann somit als Maß für die allgemeine psychische Belastung oder funktionelle Störungen angesehen werden (Snaith, 2003; Herrmann-Lingen, et al., 2011) und wurde in unsere Studie aufgenommen zum Ausschluss zusätzlicher ängstlicher und depressiver Krankheitsbilder oder Begleiterkrankungen. Anhand der errechneten Punktzahl ergibt sich die Einteilung in die Schweregrade für Angst und Depression von normal (0-7 Punkte) über leicht (8-10) und mäßig (11-15) bis hin zu schwer (16-21).

2.3.5 Epworth-Schläfrigkeits-Skala (ESS)

Die Epworth-Schläfrigkeits-Skala (ESS) findet im klinischen Alltag allgemein bei Schlafstörungen und speziell bei Hypersomnien als Screeninginstrument und Verlaufskontrolle Anwendung. Die ESS ist als retrospektiver Kurzfragebogen ausgelegt zur subjektiven Erfassung der Tagesschläfrigkeit in acht typischen Alltagssituationen (Johns, 1991; Sauter, et al., 2007). Beispielsweise wurde erfragt, welche Wahrscheinlichkeit bestand beim Lesen, Fernsehen oder nach einem Essen einzunicken. Die Wahrscheinlichkeit konnte zu jedem der acht Items vom Probanden eigenständig auf einer Skala vom 0-3 (niemals, gering, mittel, hoch) angekreuzt werden (Johns, 1991), womit ein maximaler Wert von 24 Punkten erreicht werden konnte.

2.3.6 Barthel-Index (BI)

Der Barthel-Index (BI) ist ein Scoring-Test zur Erfassung der persönlichen Fähigkeiten und Möglichkeiten zur Bewältigung der normaler alltäglichen Aktivitäten und Aufgaben. Bei neurologischen Krankheitsbildern findet er immer wieder Verwendung zur Erfassung und Einschätzung der Selbstversorgung der Patienten (Mahoney und Barthel, 1965; Yu, et al., 2013). In dem BI werden 10 einzelne Alltagsaufgaben geschildert (zu je fünf, zehn oder 15 Punkten), womit man insgesamt auf einen maximalen Score von 100 Punkten kommen kann, falls kein Unterstützungsbedarf bei den abgefragten Aktivitäten des täglichen Lebens besteht. Die Beantwortung der einzelnen Alltagsaufgaben kann durch einen Interviewer erfolgen oder aber auch eigenständig durch die Patienten. Die Fragen umfassen grundlegende Alltagsfunktion wie das Essen, Baden, An- und Auskleiden sowie die Körperpflege. Hinzu kommen Fragen bezüglich der Mobilität, sei es beim Bett-

und Stuhltransfer, Treppensteigen oder beim Gehen. Drei weitere Items beziehen sich auf die Toilettenbenutzung und die Urin- und Stuhlkontrolle.

2.3.7 Revised Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale (ALSFRS-R)

Auf der Grundlage des Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) und der ALS Severity Scale wurde die ALSFRS Mitte der 90er Jahre entwickelt und dient der Stuserhebung und der klinischen Verlaufskontrolle von Patienten mit Motoneuronerkrankungen (Pfeffer, 2006). Die überarbeitete Version ALSFRS-R schließt zusätzlich auch respiratorische Items in den Fragebogen mit ein, da sie bei einigen Motoneuronerkrankungen relevant sein können und in der ALSFRS unterrepräsentiert waren (Cedarbaum, et al., 1999). Abgefragt werden die Sprache, der Speichelfluss, das Schlucken, die Handschrift, Essen schneiden und Besteck gebrauchen, Ankleiden und Körperpflege, Umdrehen im Bett und Bettzeug richten, das Gehen, das Treppensteigen sowie drei Fragen zur Atmung (Dyspnoe, Orthopnoe und respiratorische Insuffizienz). Der Fragebogen konnte eigenständig von den Patienten ausgefüllt werden oder wurde bei Problemen gemeinsam mit dem Interviewer bearbeitet. Die ALSFRS-R enthält insgesamt 12 Items für die jeweils bis zu vier Punkte vergeben und anschließend aufsummiert werden. Damit konnte eine maximale Punktzahl von 48 Punkten erreicht werden. Die ALSFRS-R dient, wie auch im folgenden Abschnitt 3.3.7. der SPRS zur Einstufung eines bereits bestehenden Krankheitsbildes. Bei allen gesunden Kontrollprobanden wurde die ALSFRS-R nicht verwendet, da diese in der neurologischen Untersuchung keine Zeichen einer Motoneuronerkrankung zeigten und andere neurologische Erkrankungen bereits ausgeschlossen worden waren.

2.3.8 Spastic Paraplegia Rating Scale (SPRS)

Zur Erfassung der Krankheitsschwere und des Verlaufes spastischer Paraplegien wurde von Schüle et al. der Spastic Paraplegia Rating Scale (SPRS) entwickelt, die sich inzwischen als verlässlicher Test im klinischen Alltag etabliert hat (Schüle, et al., 2006). Abgefragt werden unter anderem verschiedenen Aspekte bezüglich des Gangbildes, der Ausprägung der Spastik und Schwäche der Extremitäten. Weitere Items sind die Erfassung bestehender Schmerzsymptome bedingt durch die Spastik sowie eventuell

vorhandene Blasen- und Darmfunktionsstörungen. Den SPRS können die Patienten teilweise selber ausfüllen oder ihn im Rahmen eines Interviews ausfüllen lassen. Die Ergebnisse aus der klinischen Untersuchung hinsichtlich Spastik und Schwäche der Extremitäten werden dann anschließend noch ergänzt. Insgesamt besteht der SPRS aus 13 Items für die jeweils maximal vier Punkte erreicht werden können. Die Skala reicht damit von 0-52 Punkten, wobei 0 Punkte einem Normalbefund entsprechen. Da der Test zur Einstufung eines bereits bestehenden Krankheitsbildes dient und die gesunden Probanden in der neurologischen Untersuchung keine Spastik zeigten, wurde der SPRS lediglich in der Patientengruppe verwendet.

2.3.9 Contralateraler Co-Movement Test (COMO)

Bartels et al. entwarfen den Contralateralen Co-Movement Test (COMO) als Instrument um eine Funktionseinschränkung des CC bei Patienten mit amyotropher Lateralsklerose (ALS) zu untersuchen. In der Studie zeigten die ALS-Patienten eine deutliche erhöhte Bereitschaft zu unwillkürlichen kontralateralen Mitbewegungen (Bartels, et al., 2008). Der Test besteht aus zehn Aufgaben für die Arme und fünf Bewegungen für die Beine jeder Seite, die getrennt voneinander für jede einzelne Extremität ausgeübt werden. Der Patient sitzt an einem Tisch und ihm werden mittels eines Schals beide Augen blickdicht verbunden, damit er nicht seine Hände und auch nicht den Untersucher beobachten kann. Die Füße sind während des Tests unter dem Tisch verborgen. Alternativ kann auch eine visuelle Barriere aufgestellt werden. Ziel des Augenverbindens ist, dass der Proband nicht weiß, dass nicht die Aktivität der ausführenden Extremität, sondern die Aktivität und eventuelle Mitbewegung der Gegenseite durch den Studienleiter beobachtet wird. Der Patient wird aufgefordert, die vorweg trainierten Bewegungen, nacheinander auszuführen (siehe Tabelle 2): rechte Hand, linker Fuß, linke Hand, rechter Fuß. Der Studienleiter gibt die Kommandos und beobachtet sorgfältig die kontralaterale Extremität bezüglich unwillkürlicher Mitbewegungen.

Contralateraler Co-Movement Test (COMO)	
Arme	Beine
1. Faust	1. Pedal
2. Victory-Zeichen	2. Rotation nach innen
3. Handdrehung	3. Auf die Zehenspitzen
4. Daumen zum kleinen Finger	4. Zehen anheben
5. Fingerspreizen	5. Zehen spreizen
6. Daumen zum Mittelfinger	
7. Handkante auf den Tisch	
8. Krallen	
9. Daumen hoch	
10. Finger strecken	

Tab. 2: Bewegungen des COMO-Tests

Für eine vollständige Mitbewegung der kontralateralen Seite erhält der Patient zwei Punkte, für eine partielle Mitbewegung einen Punkt. Keine Reaktion der Gegenseite entspricht null Punkten. Die somit maximal erreichbare Punktzahl liegt bei 60 Punkten. Neben einem Gesamtscore für die Aufgaben von Händen und Füßen besteht aber auch die Möglichkeit getrennte Subscores für Arme und Beine zu berechnen.

2.3.10 Jebsen-Test

Zur Evaluation der Handfunktion von Erwachsenen in Bezug auf alltägliche Bewegungsabläufe entwickelten Jebsen et al. 1969 eine Reihe aus sieben standardisierten und objektiv messbaren Aufgaben (Jebsen, et al., 1969). Dabei werden sowohl die Feinmotorik als auch die Kraft der Handfunktion erfasst. Die ursprünglichen, einzelnen Aufgaben wurden aus praktischen Gründen teilweise durch äquivalente Aufgaben ersetzt und sind in Tabelle 3 aufgeführt. Die Dauer vom Startbefehl bis zum Vollenden der jeweiligen Aufgaben wird während der Testdurchführung mit einer Stoppuhr separat gemessen und die jeweiligen Zeiten notiert. Jede Aufgabe wird von jeder oberen Extremität abwechselnd drei Mal durchgeführt. Lediglich das Schreiben des Satzes erfolgt nur durch die dominante Seite. Für die insgesamt drei Durchgänge wurde

die Gesamtzeit getrennt für den ersten, zweiten und dritten Durchgang errechnet, wobei hier die Aufgabe des Schreibens nicht berücksichtigt wurde, da diese nur von einer Seite ausgeübt wurde. Zudem wurden die drei Gesamtzeiten der einzelnen Durchgänge zu einer mittleren Gesamtzeit zusammengefasst, sowie auch eine getrennte Berechnung der Gesamtzeit für die rechte bzw. linke Hand. Verständnisprobleme oder individuelle Fehler in einem der drei Durchgänge fielen daher nicht so stark ins Gewicht. Die so erhaltenen Gesamtzeiten beinhalten folglich eine Aussage sowohl über die Kraft, als auch über die Feinmotorik der oberen Extremität und insbesondere der Hände.

	Aufgabe	Bsp.
1	Schreiben eines Satzes	5x „Das Wetter ist schön.“
2	Umdrehen von Spielkarten	6 Spielkarten
3	Aufsammeln kleiner Alltagsgegenstände	Büroklammern
4	Benutzung von Besteck zur Simulation von Essen	Auflöffeln von 6 Bohnen
5	Aufstapeln von Objekten	Turm aus 4 Damesteinen
6	Aufsammeln großer, leichter Objekte	5 leere Konservendosen umstellen
7	Aufsammeln großer, schwerer Objekte	5 gefüllte Konservendosen umstellen

Tab. 3: Aufgaben und dazugehörige Beispiele des Jepsen-Tests

2.3.11 Tapping

Das Tapping wurde in unsere Testverfahren mit aufgenommen als einfache, schnelle Überprüfungsmöglichkeit der Feinmotorik der Hände, ob und evtl. wie stark kurz hintereinander folgende, repetitive Bewegungen bei HSP-Patienten eingeschränkt waren. Hierzu wurden die Patienten und Probanden gebeten innerhalb von 15 Sekunden die Leertaste einer handelsüblichen Computertastatur so oft wie möglich zu drücken. Das Tapping wurde von jeder Hand zweimal durchgeführt und die Anschläge im Anschluss gezählt und dann getrennt für beide Hände ein Mittelwert ausgewertet. Im Studienverlauf

wurde daraufhin geachtet, dass alle Studienteilnehmer immer die gleiche Tastatur verwendeten.

2.4 Magnetresonanztomografie/Datenaquisition

Die MR-Daten wurden im Rahmen einer Kooperation mit der LIFE & BRAIN GmbH, Forschungszentrum der Universität Bonn, Plattform NeuroCognition-Imaging (Leitung Prof. Dr. Bernd Weber) am dortigen MRT-Gerät Trio der Firma Siemens (Erlangen, Deutschland) mit einem Magnetfeld der Stärke 3.0 Tesla erhoben. Alle Patienten und Probanden wurden in dem gleichen MRT-Gerät untersucht. Für die Untersuchungen wurde zudem eine 8-Kanal neurovaskuläre Kopfspule (NV-Array, Siemens) verwendet. Das MR-Protokoll umfasste mehrere strukturelle MR-Sequenzen (T1-gewichtete, T2-gewichtete MR-Sequenzen), diffusionsgewichtete Sequenzen, Magnetisation Transfer Imaging (MTI) sowie eine funktionelle MR-Untersuchung. Gegenstand der Doktorarbeit waren jedoch nur die diffusionsgewichteten MR-Sequenzen, so dass die Angabe weiterer Details bzgl. der verwendeten Sequenzen auf diese beschränkt wird. Die DTI Daten wurden mit einer diffusionsgewichteten Spin-Echo Echo Planar Imaging (EPI)-Sequenz (Repetitionszeit = 12s, Echozeit = 100ms, Auflösung = 1,72×1,72×1,7 mm) in 72 axialen Schichten erfasst. Die Diffusions-Gradienten wurden in 60 isotrop verteilten Richtungen erhoben ($b = 1000 \text{ s/mm}^2$). Zusätzlich wurden sieben b_0 -Bilder ohne Diffusionswichtung als anatomische Referenz-Scans zur Bewegungskorrektur angefertigt ($b = 0 \text{ s/mm}^2$).

2.5 Statistische Methoden

Die Auswertung der Verhaltensdaten erfolgte mit Hilfe der Software IBM® SPSS® Statistics für Windows, Version 23.0 (IBM Corp., Armonk, N.Y., USA). Zunächst wurden die zu analysierenden Scores mittels des Shapiro Wilk Tests auf Normalverteilung in den Gruppen getestet. Bei fehlender Normalverteilung für die meisten Variablen erfolgte der Gruppenvergleich von zwei Gruppen mit dem Mann-Whitney U-Test bzw. bei mehreren Gruppen mit dem Kruskal-Wallis-Test. Für die im Kruskal-Wallis-Test signifikanten Testvariablen erfolgten Post-hoc-Signifikanztests mittels Mann-Whitney U-Tests. Kategorial verteilte Variablen (Geschlecht) wurden mittels des Chi-Quadrat Tests (Fisher's Exact Test) zwischen Gruppen verglichen. Das Signifikanzniveau wurde für alle

statistischen Analysen auf $p < 0,05$ festgelegt; auf eine Korrektur für das multiple Testen wurde aufgrund des explorativen Charakters der Studie verzichtet. Die DTI-Daten wurden mittels des FSL tools weiterverarbeitet (FMRIB Software Library: <http://www.fmrib.ox.ac.uk/fsl>) und die statistische Analyse erfolgte mit dem FSL tool TBSS (Version 1.2; <https://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/TBSS>, siehe Einleitung). Da die HSP-Gruppe sich in SPG4-positive und SPG4-negative Patienten aufteilte und auch ein Vergleich der Subgruppen gegen die Kontrollgruppe erfolgen sollte, wurden die MR-Daten mittels einer Varianzanalyse (ANOVA) analysiert. Als Signifikanzniveau wurde ebenfalls $p < 0,05$ (family wise error-korrigiert für multiples Testen) gewählt.

Die Korrelationsanalyse der klinischen Daten und Scores erfolgte mit der Software SPSS 23.0.0.0 nach Kendall Tau für nicht normalverteilte Daten.

Für die Korrelationsanalysen der MR-Daten mit den klinischen Daten wurde eine Maske erstellt, basierend auf dem FA-Gruppenvergleich und die Korrelationsanalysen innerhalb der hierdurch limitierten Voxel berechnet. Aufgrund der dadurch vorgenommenen Beschränkung der Voxel wurde auf eine weitere Korrektur für multiples Testen verzichtet und ein unkorrigiertes Signifikanzniveau unter Verwendung von Threshold-Free Cluster Enhancement (Smith und Nichols, 2009) von $p < 0,05$ gewählt.

3 Ergebnisse

3.1 Patientenkollektiv

Das Patientenkollektiv bestand nach Beendigung der Datenerhebung zunächst aus 18 Patienten mit einer HSP. Ein HSP-Patient wurde aufgrund seines Ergebnisses von 8 Punkten im DemTect von der Studie ausgeschlossen, da hier der begründete Verdacht einer eingeschränkten kognitiven Leistung bestand. Ein weiterer Patient musste aufgrund von Bewegungsartefakten ausgeschlossen werden. In die Studie eingeschlossen wurden demnach 16 Patienten mit einer bekannten (p)HSP (8 Männer, 8 Frauen). Bei allen HSP-Patienten war eine genetische Diagnostik bzgl. SPG4 erfolgt, hiervon bei acht mit einem positiven Ergebnis. Als Kontrollgruppe dienten 16 gesunde Personen (8 Frauen, 8 Männer), die sich nach Matching hinsichtlich Alter und Bildung nicht von dem Patientenkollektiv unterschieden.

Bei allen hier untersuchten Patienten mit einer HSP wurde eine Spastik der unteren Extremität in unterschiedlicher Schwere vorgefunden. Ein Viertel der Patienten (4/16) wies zudem eine Spastik der oberen Extremität auf, die im Vergleich zur unteren Extremität jedoch schwächer ausgeprägt war. Ebenfalls fiel in der neurologischen Untersuchung auf, dass die Mehrzahl (10/16 = 62,5 %) der HSP-Patienten eine Pallhypästhesie der unteren Extremität aufwies. Bis auf eine Ausnahme, zeigten sich diesbezüglich zwischen rechter und linker unterer Extremität keine unterschiedlichen Schweregrade. Eine Pallhypästhesie der oberen Extremität lag bei keinem der Patienten vor.

	HSP-Patienten	Kontrollgruppe	p=
Geschlecht (m/w)	8/8	8/8	1,00
Alter (Jahre)	46,2 (17,8 – 66,7 IQR 14,5)	40,3 (20,8 – 65,8 IQR 19,8)	0,287
Bildungsscore (Punkte)	13 (10,0 – 18,0 IQR 5,0)	13 (11,0 – 18,0 IQR 4,0)	0,752
Alter bei Krankheitsbeginn (Jahre)	34,5 (2,0 – 52,2 IQR 33,25)		
Krankheitsdauer (Jahre)	16,5 (2,6 – 35,1 IQR 13,1)		

Tab. 4: Vergleich HSP-Patienten und Kontrollen für Geschlecht, Alter und Bildung, Alter bei Krankheitsbeginn und Krankheitsdauer. Angaben als Median, Spannweite und Interquartilsabstand (IQR) in Klammern

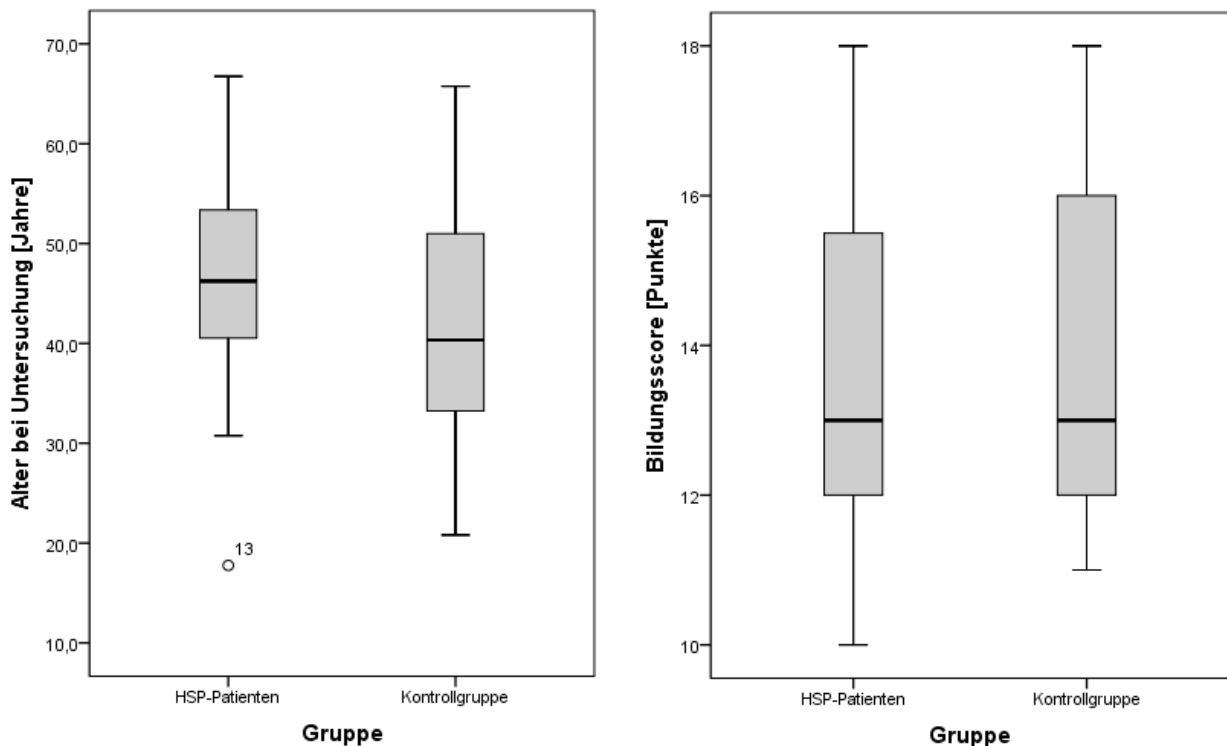


Abb. 5: Streuung von Alter bzw. Bildungsscore bei HSP-Patienten und Kontrollgruppe

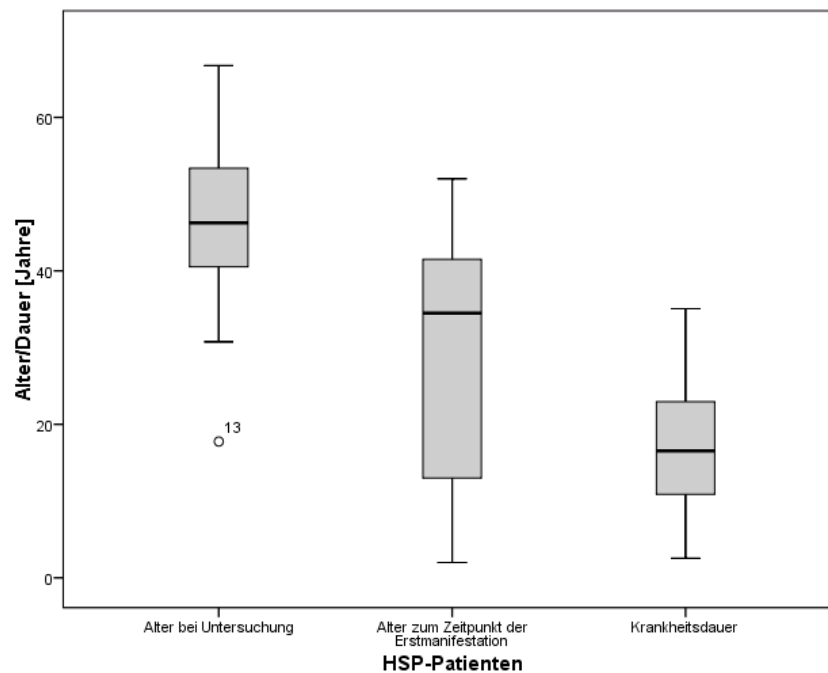


Abb. 6: Alter bei Untersuchung, Manifestationsalter und Krankheitsdauer im HSP-Kollektiv

Die Gruppe der HSP-Patienten wurde anhand des positiven oder negativen Befundes für eine SPG4-Mutation zwecks ergänzender statistischer Auswertungen weiter aufgeteilt. Hinsichtlich der Geschlechterverteilung in SPG4-positiv/SPG4-negativ) ergab sich im Chi-Quadrat-Test (exakter Fisher-Test) zwischen beiden Subgruppen zwar ein Unterschied, der jedoch nicht signifikant ausfiel, siehe Tabelle 5. Das Alter zum Untersuchungszeitpunkt war in der Gruppe der SPG4-positiven HSP-Patienten im Mittel zwar niedriger als das Alter der SPG4-negativen HSP-Gruppe, jedoch war dieser Unterschied (knapp) nicht signifikant. Der Bildungsscore unterschied sich nicht signifikant zwischen den beiden HSP-Patientengruppen. Auffällig war, dass das Manifestationsalter im Kollektiv der SPG4-positiven Patienten mit 28,5 Jahren tendenziell niedriger war als im SPG4-negativen Patientenkollektiv mit einem Alter von 38,5 Jahren, siehe Abbildung 7 und Tabelle 5.

	HSP-Patienten SPG4 positiv	HSP-Patienten SPG4 negativ	p=
Geschlecht (m/w)	3/5	5/3	0,442
Alter (Jahre)	43,1 (30,8 – 54,8 IQR 8,7)	51,1 (17,8 – 66,7 IQR 17,6)	0,065
Bildungsscore (Punkte)	13 (10,0 – 18,0 IQR 5,0)	13 (12,0 – 18,0 IQR 5,0)	0,721
Alter bei Krankheitsbeginn (Jahre)	28,5 (2,0 – 44,0 IQR 34,0)	38,5 (3,0 – 52,0 IQR 21,5)	0,234
Krankheitsdauer (Jahre)	19,0 (2,5 – 35,1 IQR 25,1)	14,4 (7,3 – 23,4 IQR 9,4)	0,798

Tab. 5: Subgruppen-Vergleich der HSP-Patienten für Geschlecht, Alter und Bildung, Alter bei Krankheitsbeginn und Krankheitsdauer. Angaben als Median und Spannweite mit IQR in Klammern

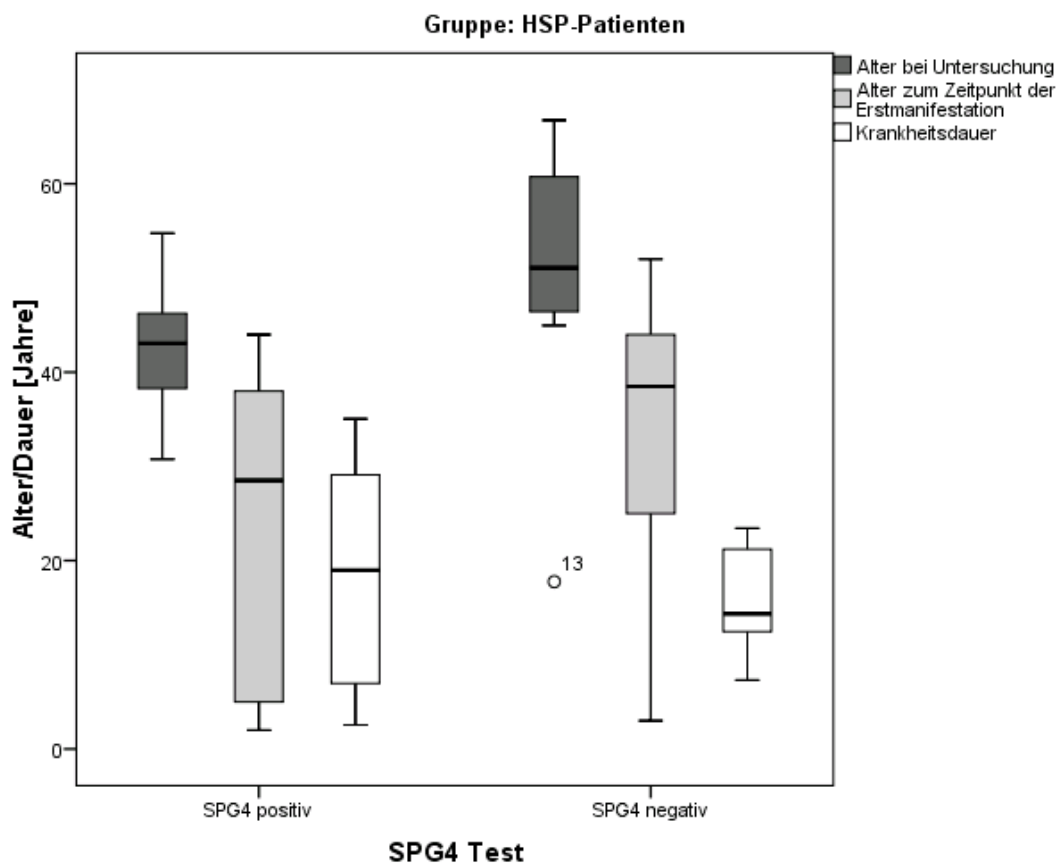


Abb. 7: Alter zum Untersuchungszeitpunkt, Manifestationsalter und Krankheitsdauer im HSP-Subgruppenvergleich (SPG-4 positiv/SPG4-negativ)

Patienten- nummer	Geschlecht	Mutation im SPG4- Gen	Alter bei Krankheits- beginn	Alter bei Untersuchung	Krankheits- dauer	SPRS- Score	ALSFRS-R- Score
1	W	+	33	42	9	14	46
2	M	-	43	55	12	22	42
3	M	-	21	44	23	18	43
4	M	-	29	51	22	18	45
5	M	-	37	50	12	32	35
6	W	+	36	54	18	13	45
7	W	+	44	47	2	19	44
8	W	-	52	66	14	25	42
9	M	+	5	30	25	27	40
10	W	+	5	38	32	30	41
11	M	-	45	65	19	22	43
12	M	+	2	38	35	8	44
13	W	-	3	17	14	29	43
14	W	-	40	47	7	14	40
15	M	+	24	43	19	10	46
16	W	+	40	45	4	19	43

Tab. 6: Klinische Daten der HSP-Patienten (Alter und Krankheitsdauer in vollen Jahren), W = weiblich, M = männlich

3.2 Klinische Daten und Tests

3.2.1 Demenz-Screening-Tests (Mini-Mental-Status Test (MMST) und DemTect)

Das Patientenkollektiv erzielte als Median 29 Punkte im MMST. Mit einer Ausnahme lag bei allen HSP-Patienten ein normwertiges Testresultat vor (>26 Punkte). Ein Patient erreichte aufgrund einer Legasthenie im MMST einen Wert von 24 Punkten und damit formal unterhalb des Cut-offs. Im DemTect zeigte der Patient jedoch eine altersgemäße kognitive Leistung. Die MMST-Ergebnisse des Kontrollkollektives lagen allesamt im Normbereich mit einem Median von 29 Punkten. Die Ergebnisse beider Gruppen unterschieden sich nicht signifikant voneinander ($p=0,515$). Der Subgruppenvergleich ergab keinen signifikanten Unterschied ($p=0,189$) zwischen der SPG4-positiven Gruppe mit einem Median von 28,5 Punkten und der SPG4-negativen Gruppe mit einem Median von 29,5 Punkten. Der Vergleich beider HSP-Subgruppen mit der Kontrollgruppe zeigte keinen signifikanten Unterschied ($p=0,177$ und $p=0,843$). Siehe auch Ergebnisse in Tabelle 7. Die HSP-Patienten erreichten im DemTect als Median 14,5 Punkte und zeigten im Vergleich zum Kontrollkollektiv mit einem Median von 17,5 Punkten einen signifikant erniedrigten Score ($p=0,032$). In beiden Gruppen zeigten 2 Patienten bzw. 2 Probanden leicht eingeschränkte kognitive Leistung durch Testergebnisse unterhalb des Normbereiches (>12 Punkte) aber oberhalb des klinischen Cut-offs für dementielle Erkrankungen (<9 Punkte). Die Mediane für beide Gruppen lagen innerhalb des Normbereiches. Der Subgruppenvergleich ergab für den DemTect keinen signifikanten Unterschied ($p=0,340$) zwischen der SPG4-positiven Gruppe mit einem Median von 13,5 Punkten und der SPG4-negativen Gruppe mit einem Median von 15 Punkten. Der separate Vergleich der einzelnen HSP-Subgruppen mit der Kontrollgruppe zeigte für die SPG4-positive Gruppe hingegen einen signifikanten Unterschied ($p=0,017$) und für die SPG4-negative Gruppe keinen signifikanten Unterschied ($p=0,226$). Siehe auch Ergebnisse in Tabelle 7.

3.2.2 Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)

Die Fragen wurden nach Angst und Depression getrennt ausgewertet und lagen mit einem Median von 5,5 Punkten für die Ängstlichkeits-Skala (HADS-A) bzw. 3 Punkten für die Depressions-Skala (HADS-D) im Patientenkollektiv jeweils im Normbereich. Der

HADS-A unterschied sich signifikant ($p=0,026$) von der Kontrollgruppe: Median 3 Punkte (Anxiety Scale), siehe Abbildung 8. Keine signifikanten Unterschiede ($p=0,171$) zeigte der HADS-D, der in der Kontrollgruppe einen Median von 1,5 Punkten ergab. Sowohl im HADS-A als auch im HADS-D fanden wir in beiden Gruppen einzelne Studienteilnehmer mit Anzeichen einer leichten Ausprägung ängstlicher (4 Patienten, 1 Kontrolle) und depressiver (0 Patienten, 1 Kontrollen) Symptome. In der Patientengruppe zeigten 2 Patienten davon abweichend eine mäßige Ausprägung depressiver Symptome. Der Subgruppenvergleich ergab für den HADS-A keinen signifikanten Unterschied ($p=0,874$) zwischen der SPG4-positiven Gruppen mit einem Median von 6 Punkten und der SPG4-negativen Gruppe mit einem Median von 5 Punkten. Auch der Subgruppenvergleich für den HADS-D ergab keinen signifikanten Unterschied ($p=0,150$) zwischen der SPG4-positiven Gruppen mit einem Median von 2 Punkten und der SPG4-negativen Gruppe mit einem Median von 6 Punkten. Der Vergleich beider HSP-Subgruppen mit der Kontrollgruppe zeigte für die SPG4-positive Gruppe einen signifikanten Unterschied im HADS-A ($p=0,025$). Der Vergleich mit der Kontrollgruppe für die SPG4-negative Gruppe im HADS-A ($p=0,162$) und beider SPG4-Gruppen im HADS-D ergab hingegen keine signifikanten Unterschiede ($p=0,617$ und $p=0,073$). Siehe auch Ergebnisse in Tabelle 7.

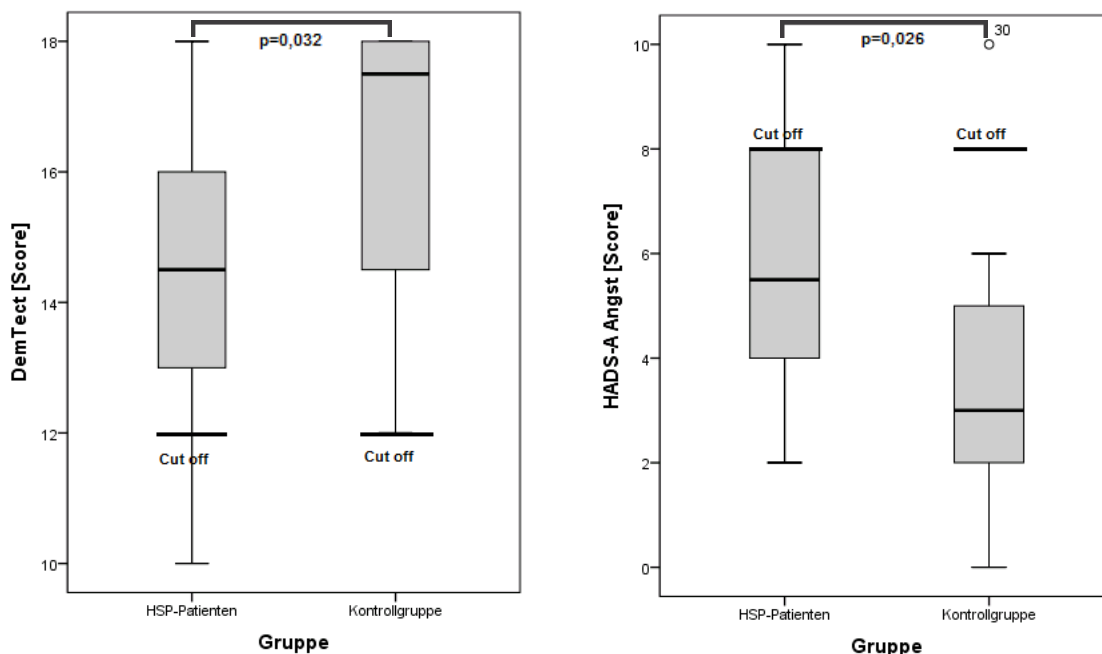


Abb. 8: Klinische Daten hinsichtlich Scores für Demenzscreening (DemTect) und Ängstlichkeit (HADS-A) im Gruppenvergleich mit signifikanten Unterschieden (Mann-Whitney U-Tests)

3.2.3 Epworth-Schläfrigkeits-Skala (ESS)

Die Auswertung der Testergebnisse der ESS ergab sowohl für Patienten- und Kontrollgruppe im Durchschnitt keine erhöhten Werte oder signifikanten Unterschiede ($p=0,780$). Der Median betrug bei den HSP-Patienten 5,5 Punkte und im Vergleich dazu bei den gesunden Probanden 7 Punkte. Allerdings wiesen zwei der 16 Kontrollprobanden und einer der HSP-Patienten (SPG4-positiv) einen ESS oberhalb des klinischen Cut-offs auf und hatten somit eine pathologisch erhöhte Tagesschläfrigkeit. In der Literatur (Johns, 1991; Olson, et al., 1998) findet sich als obere Toleranzgrenze der Normwert von <10 Punkten. Beim Vergleich unserer Resultate beider Kollektive mit denen von Johns in seiner Studie innerhalb der gesunden Kontrollgruppe ermittelten Werte (Mittelwert von $5,9 \pm 2,2$ Punkte, Spannweite 2-10 Punkte) (Johns, 1991) zeigte sich, dass über das Gesamtkollektiv gemittelt keine erhöhte Tagesschläfrigkeit vorlag. Der Subgruppenvergleich ergab für die ESS keinen signifikanten Unterschied ($p=0,187$) zwischen der SPG4-positiven Gruppe mit einem Median von 6,5 Punkten und der SPG4-negativen Gruppe mit einem Median von 4,5 Punkten. Der Vergleich beider pHSP-Subgruppen mit der Kontrollgruppe zeigte keinen signifikanten Unterschied ($p=0,735$ und $p=0,424$). Siehe auch Ergebnisse in Tabelle 7.

3.2.4 Barthel-Index (BI)

Die Testergebnisse des BI zeigten zwischen den beiden Kollektiven einen signifikanten Unterschied ($p=0,004$). Die HSP-Patienten erreichten als Median 95 Punkte und das Kontrollkollektiv erzielte durchschnittlich einen höheren Wert von 100 Punkten als Median. Der Subgruppenvergleich ergab für den BI keinen signifikanten Unterschied ($p=0,471$) zwischen der SPG4-positiven Gruppe mit einem Median von 97,5 Punkten und der SPG4-negativen Gruppe mit einem Median von 95 Punkten. Der Vergleich beider HSP-Subgruppen mit der Kontrollgruppe zeigte für beide einen signifikanten Unterschied ($p=0,012$ und $p=0,001$). Siehe auch Ergebnisse in Tabelle 7.

3.2.5 Revised amyotrophic lateral sclerosis Functional Rating Scale (ALSFRS-R)

Wie bereits unter 3.7. erwähnt, wurde der ALSFRS-R und der SPRS (siehe 6.2.6) nur im Patientenkollektiv erhoben. Von maximal erreichbaren 48 Punkten im ALSFRS-R zur

Stuserhebung des Schweregrades erlangten die HSP-Patienten einen Median von 43 Punkten. Die maximale Punktzahl von 48 entspricht dabei einem Normalbefund ohne Einschränkung. Der Subgruppenvergleich ergab für die ALSFRS-R keinen signifikanten Unterschied ($p=0,124$) zwischen der SPG4-positiven Gruppe mit einem Median von 44 Punkten und der SPG4-negativen Gruppe mit einem Median von 42,5 Punkten, siehe Abbildung 9.

3.2.6 Spastic Paraplegia Rating Scale (SPRS)

Im SPRS erlangten die HSP-Patienten einen Median von 19 bei einer maximal erreichbaren Punktzahl von 52. Je höher die erreichte Punktzahl im Test ist, umso geringer ausgeprägt ist die Einschränkung durch das spastische Krankheitsbild. Der Subgruppenvergleich ergab für die SPRS keinen signifikanten Unterschied ($p=0,188$) zwischen der SPG4-positiven Gruppen mit einem Median von 16,5 Punkten und der SPG4-negativen Gruppe mit einem Median von 22 Punkten, siehe Abbildung 9.

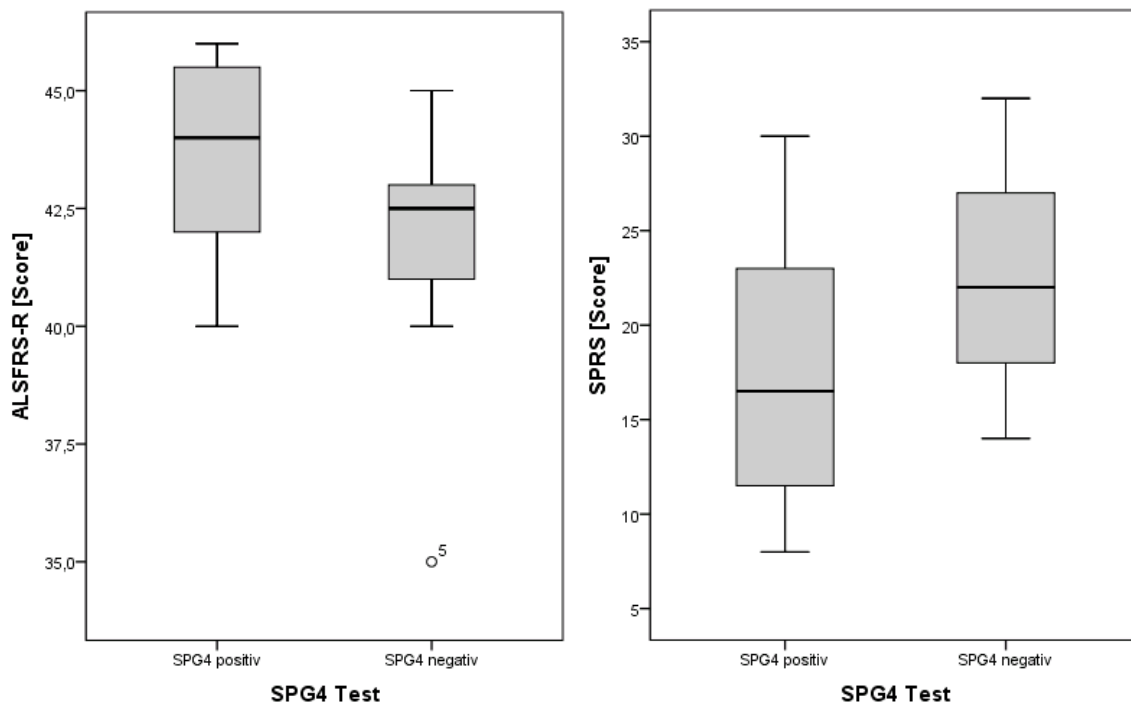


Abb. 9: Klinische Daten hinsichtlich Einschränkung im Alltag (ALSFRS-R/SPRS) im Subgruppenvergleich ohne signifikante Unterschiede (Mann-Whitney U-Tests)

Test	Gruppenspezifische Absolutwerte				p-Werte der Gruppenvergleiche			
	HSP-Patienten (Pat.)	HSP-Pat. SPG4 pos.	HSP-Pat. SPG4 neg.	Kontrollgruppe (Ctrl.)	p = (HSP-Gesamt vs Ctrl.)	p = (SPG4-pos. vs Ctrl.)	p = (SPG4-neg. vs Ctrl.)	p = (SPG4-pos. vs SPG4-neg.)
MMST	29,0 (24 – 30 IQR 2)	28,5 (24 – 30 IQR 3)	29,5 (28 – 30 IQR 2)	29,0 (27 – 30 IQR 1)	0,515	0,177	0,843	0,189
DemTect	14,5 (10 – 18 IQR 3)	13,5 (11 – 17 IQR 3)	15,0 (10 – 18 IQR 4)	17,5 (12 – 18 IQR 4)	0,032*	0,017*	0,226	0,340
HADS-A	5,5 (2 – 10 IQR 4)	6,0 (3 – 8 IQR 3)	5,0 (2 – 10 IQR 7)	3,0 (0 – 10 IQR 4)	0,026*	0,025*	0,162	0,874
HADS-D	3,0 (0 – 14 IQR 4)	2,0 (1 – 4 IQR 3)	6,0 (0 – 14 IQR 12)	1,5 (0 – 10 IQR 4)	0,171	0,617	0,073	0,150
ESS	5,5 (1 – 14 IQR 5)	6,5 (3 – 14 IQR 5)	4,5 (1 – 9 IQR 5)	7,0 (1 – 14 IQR 7)	0,780	0,735	0,424	0,187
BI	95,0 (55 – 100 IQR 9)	97,5 (80 – 100 IQR 9)	95,0 (55 – 100 IQR 8)	100,0 (95 – 100 IQR 0)	0,004*	0,012*	0,001*	0,471
ALSFRS-R	43,0 (35 – 46 IQR 4)	44,0 (40 – 46 IQR 4)	42,5 (35 – 45 IQR 3)	--	-	-	-	0,124
SPRS	19,0 (8 – 32 IQR 13)	16,5 (8 – 30 IQR 14)	22,0 (14 – 32 IQR 10)	-	-	-	-	0,188
Tapping re	55,3 (36 – 84 IQR 16)	59,5 (49 – 84 IQR 12)	52,5 (36 – 76 IQR 23)	69,3 (53 – 88 IQR 9)	0,004*	0,062	0,008*	0,141
Tapping li	56,8 (34 – 64 IQR 10)	58,5 (50 – 64 IQR 5)	49,6 (34 – 61 IQR 24)	63,8 (48 – 78 IQR 9)	0,004*	0,098	0,007*	0,073

Tab. 7: Vergleich der Testergebnisse der HSP-Patienten (Pat.) und Kontrollen (Ctrl.) sowie der HSP-Subgruppen (SPG4-positiv und SPG4-negativ) für Demenzscreening (MMST, DemTect), Ängstlichkeit (HADS-A), Depression (HADS-D), Tagesschläfrigkeit (ESS) und Einschränkungen im Alltag (BI, ALSFRS-R und SPRS). Angaben als Median und Spannweite mit IQR in Klammern. Statistische Analyse mit Kruskal-Wallis-Test bzw. Mann-Whitney U-Tests. Mit * markierte signifikante Unterschiede der Testergebnisse mit $p < 0,05$

3.2.7 Contralateraler Co-Movement Test (COMO)

Auch wenn unwillkürliche kontralaterale Mitbewegungen der Extremitäten (COMO-gesamt) absolut betrachtet in der HSP-Gruppe häufiger waren, so unterschieden sie sich nicht signifikant von der Kontrollgruppe ($p=0,196$). Im Mittel erzielten die HSP-Patienten einen Median von 7,5 Punkten vs. 3 Punkten in der Kontrollgruppe (Spannweite 0-15 Punkte, IQR 9 vs. 1 - 21 Punkte, IQR 6). Auch die getrennte Auswertung für die obere (COMO-Arme) und untere Extremität (COMO-Beine) ergab keine unterschiedliche Ausprägung für unwillkürliche Mitbewegungen ($p(\text{Arme})=0,270$; $p(\text{Beine})=0,151$). Dies änderte sich auch nicht nach Ausschluss eines Ausreißers aus der Kontrollgruppe (Gesamtscore 24, Nr. 20 in Abbildung 10), auch wenn der Subscore für die untere Extremität nur knapp die Signifikanzschwelle verfehlte. Siehe auch Ergebnisse in Abbildung 10. Der Subgruppenvergleich ergab für den COMO-gesamt keinen signifikanten Unterschied ($p=0,343$) zwischen der SPG4-positiven Gruppen mit einem Median von 6,5 Punkten und der SPG4-negativen Gruppe mit einem Median von 7,5 Punkten. Auch der Vergleich beider Subgruppen mit der Kontrollgruppe zeigte keinen signifikanten Unterschied. Bei der getrennten Auswertung für die obere und untere Extremität waren die unwillkürlichen Mitbewegungen der Arme in der Subgruppe der SPG4-negativen pHSP-Patienten signifikant häufiger vorhanden ($p=0,048$) im Vergleich zur SPG4-positiven Gruppe, wobei sich die Ausprägung für die untere Extremität nicht signifikant unterschied ($p=0,596$). In der SPG4-positiven Gruppen betrug der Median für den Subscore der Arme 2,5 Punkte und in der SPG4-negativen Gruppe 5,5 Punkte. Für den Subscore der Beine in der SPG4-positiven Gruppen betrug der Median 3,5 Punkte und in der SPG4-negativen Gruppe 3,0 Punkte.

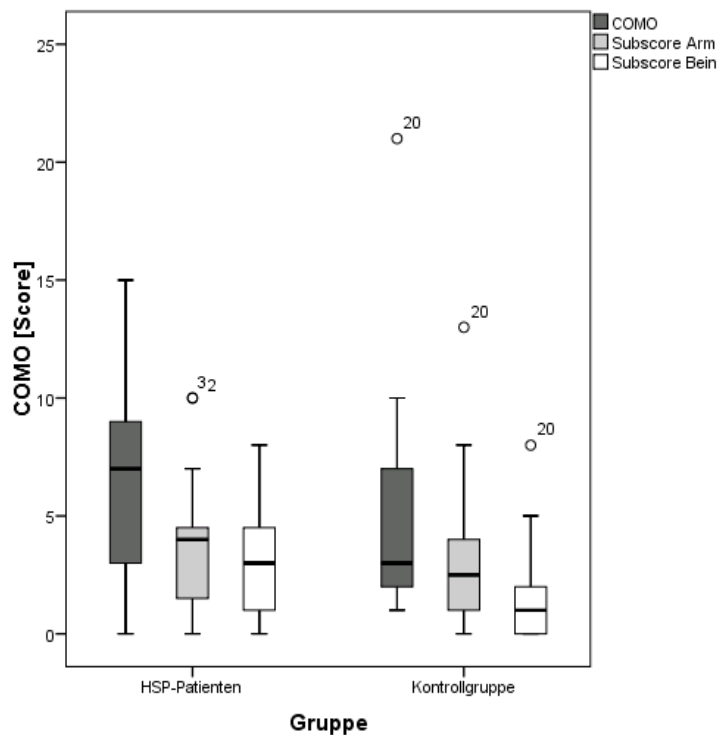


Abb. 10: Klinische Daten des COMO-gesamt und seiner Subscores COMO-Arme und COMO-Beine in Punkten im Gruppenvergleich ohne signifikante Unterschiede (Mann-Whitney U-Tests)

3.2.8 Jepsen-Test

Die Ergebnisse für Patienten- und Kontrollgruppe sind in Tabelle 8 und in den Abbildungen 11 und 12 zusammengefasst. Insgesamt lässt sich feststellen, dass die Kontrollgruppe bezüglich der Testgesamtheit, als auch in den einzelnen Aufgaben für die rechte und linke Hand sowie in den verschiedenen Durchgängen immer signifikant schneller war als die HSP-Patienten. Eine Gemeinsamkeit beider Gruppen ist die tendenziell schnellere Durchführung der Aufgaben mit der rechten im Vergleich zur linken Hand, wobei diese nicht signifikant unterschiedlich war ($p=0,101$). Vom ersten bis hin zum dritten Durchgang ist ebenfalls bei Patienten und Kontrollen eine Lernkurve erkennbar mit ebenfalls tendenziell schnellerer und präziserer Durchführung der Aufgaben. Eine signifikante Verbesserung der Zeiten zur Durchführung der Aufgaben erzielte jedoch nur die Kontrollgruppe beim Vergleich vom ersten mit dem letzten Durchgang ($p=0,015$). Der Subgruppenvergleich ergab für die Gesamtzeit des Jepsen-Tests einen signifikanten Unterschied ($p=0,036$) zwischen der SPG4-positiven Gruppe

mit einem Median von 79,1 Sekunden und der SPG4-negativen Gruppe mit einem Median von 106,5 Sekunden. Auch bei der separaten Auswertung für die rechte und linke Hand sowie in den drei Durchgängen waren die Zeiten der SPG4-negativen Patienten im Subgruppenvergleich signifikant länger, siehe auch Tabelle 8

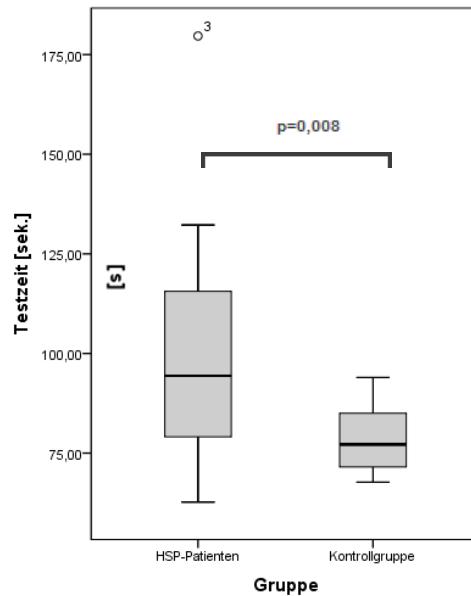


Abb. 11: Testergebnisse des Jepsen-Tests im Gruppenvergleich mit signifikanten Unterschieden (Mann-Whitney U-Tests)

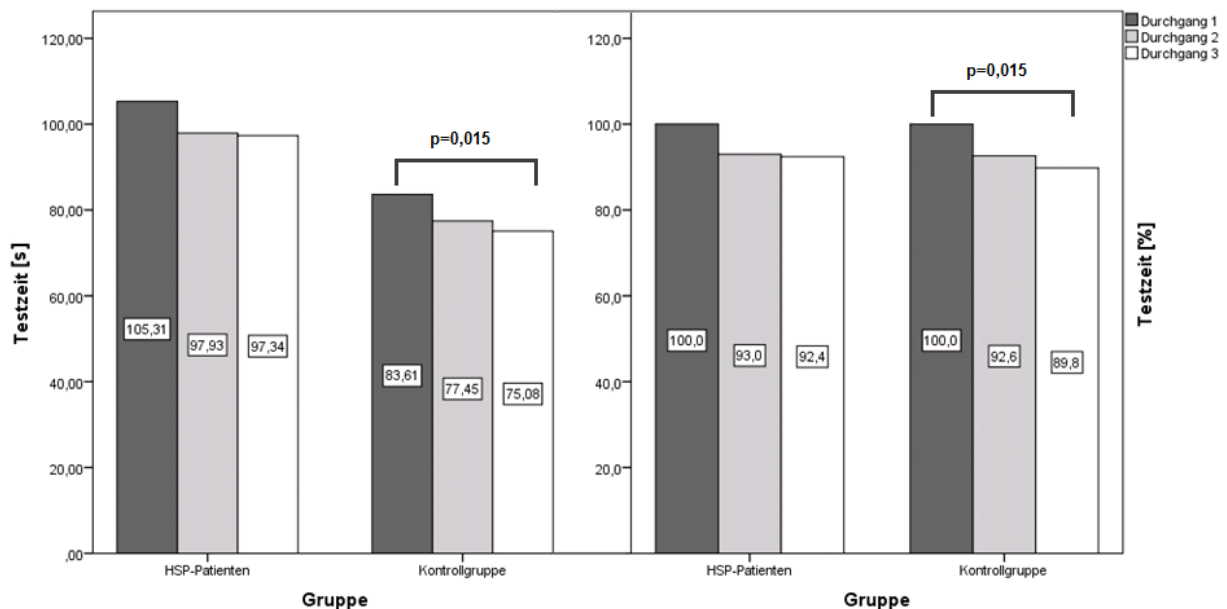


Abb. 12: Lernkurve der unterschiedlichen Durchgänge und Zeitdifferenzen zwischen den einzelnen Durchgängen des Jepsen-Tests im Gruppenvergleich mit signifikanten Unterschieden, links für die absolute Testzeit, rechts die prozentuale Besserung in Bezug auf den ersten Durchgang. (Mann-Whitney U-Tests), siehe auch Tabelle 8

Test	Gruppenspezifische Absolutwerte				p-Werte der Gruppenvergleiche			
	HSP-Patienten (Pat.)	HSP-Pat. SPG4 pos.	HSP-Pat. SPG4 neg.	Kontrollgruppe (Ctrl.)	p = (HSP-Gesamt vs Ctrl.)	p = (SPG4 pos. vs Ctrl.)	p = (SPG4 neg. vs Ctrl.)	p = (SPG4 pos. Vs SPG4 neg.)
Jebesen-Test (gesamt)	94,4 (62,7 – 179,7 IQR 38,8)	79,1 (62,7 – 113,2 IQR 30,8)	106,5 (88,8 – 179,7 IQR 39,4)	77,2 (67,7 – 94,0 IQR 14,5)	0,008*	0,540	<0,001*	0,036*
Aufgabe Schreiben	41,7 (28,1 – 98,6 IQR 22,5)	35,7 (28,1 – 60,7 IQR 16,2)	47,3 (39,0 – 98,6 IQR 23,5)	37,4 (28,6 – 47,5 IQR 5,7)	0,083	0,668	<0,001*	0,036*
Aufgabe rechte Hand	24,8 (17,0 – 38,9 IQR 10,2)	21,5 (17,0 – 29,5 IQR 6,9)	28,1 (22,8 – 38,9 IQR 9,7)	20,2 (15,8 – 25,5 IQR 4,2)	0,003*	0,221	<0,001*	0,027*
Aufgabe linke Hand	27,2 (17,6 – 42,1 IQR 9,8)	24,7 (17,6 – 30,9 IQR 7,3)	31,9 (23,3 – 42,1 IQR 9,3)	21,7 (16,1 – 25,1 IQR 4,5)	0,001*	0,086	<0,001*	0,027*
1. Durchgang	101,0 (64,8 – 180,7 IQR 44,6)	81,6 (64,8 – 118,4 IQR 29,9)	115,5 (92,8 – 180,7 IQR 48,6)	82,1 (71,5 – 99,7 IQR 15,6)	0,016*	0,759	<0,001*	0,021*
2. Durchgang	93,6 (60,2 – 173,1 IQR 34,6)	79,0 (60,2 – 108,3 IQR 30,9)	104,3 (86,8 – 173,1 IQR 36,9)	77,0 (66,0 – 95,1 IQR 14,8)	0,008*	0,540	<0,001*	0,036*
3. Durchgang	89,2 (63,1 – 185,8 IQR 37,6)	76,7 (63,1 – 113,0 IQR 30,0)	101,8 (83,9 – 185,8 IQR 35,6)	73,8 (63,7 – 89,9 IQR 11,5)	0,006*	0,391	<0,001*	0,046*

Tab. 8: Ergebnisse der HSP-Patienten (Pat.) und Kontrollen (Ctrl.) sowie der Subgruppen SPG4 positiv und negativ des Jebesen-Tests. Angaben als Median und Spannweite mit IQR jeweils in Klammern. Statistische Analyse mit Kruskal-Wallis-Test bzw. Mann-Whitney U-Tests. Mit * markierte signifikante Unterschiede der Testergebnisse mit $p < 0,05$

3.2.9 Tapping

Die Anschläge wurden gezählt und getrennt für beide Hände ein Median erstellt. In der Gruppe der HSP-Patienten betrug der Median für die rechte Hand 55,3 Anschläge in 15 Sekunden. Für die linke Hand betrug der Median 56,8 Anschläge. In der Gruppe der gesunden Kontrollen betrug der Median für die rechte Hand 69,3 Anschläge. Für die linke Hand betrug der Median 63,8 Anschläge. Anhand der Tastenanschläge/Zeit ließ sich zwischen beiden Gruppen ein signifikanter Unterschied sowohl für die rechte ($p=0,004$) als auch für die linke Hand ($p=0,004$) feststellen (Abbildung 13). Die Berechnung des Tapping-Index $(\text{rechte Hand} - \text{linke Hand}) / (\text{rechte Hand} + \text{linke Hand})$ zeigte eine Dominanz der rechten Hand, die in beiden Gruppen nicht signifikant unterschiedlich ausgeprägt war ($p=0,445$). Der Subgruppenvergleich ergab für das Tapping der rechten und linken Hand keinen signifikanten Unterschied ($p=0,141$ und $p=0,073$) zwischen der SPG4-positiven Gruppe mit einem Median von 59,5 bzw. 58,5 Anschlägen und der SPG4-negativen Gruppe mit einem Median von 52,5 bzw. 49,6 Anschlägen. Auch der Tapping-Index zeigte keinen signifikanten Unterschied ($p=0,268$) zwischen der SPG4-positiven Gruppe mit einem Median von 0,025 (Spannweite -0,04 – 0,15, IQR 0,08) und der SPG4-negativen Gruppe mit einem Median von 0,045 (Spannweite -0,01 – 0,15, IQR 0,09). Der Subgruppenvergleich der SPG4-negativen Gruppe mit der Kontrollgruppe ergab einen signifikanten Unterschied für die rechte ($p=0,008$) und linke Hand ($p=0,007$). Die SPG4-positive Subgruppe unterschied sich nicht von der Kontrollgruppe ($p=0,062$ rechts und $p=0,098$ links). Siehe auch Ergebnisse in Tabelle 7.

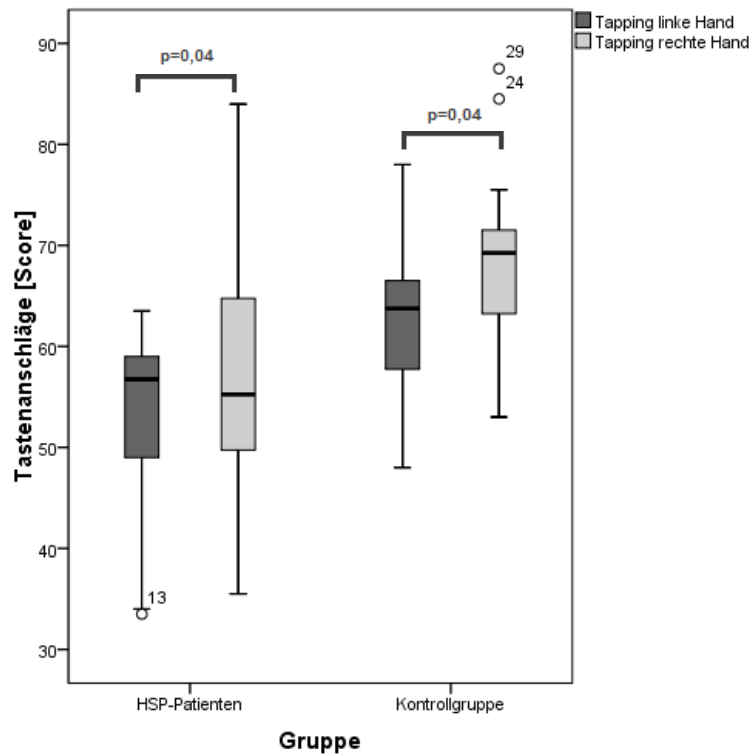


Abb. 13: Tapping der rechten und linken Hand im Gruppenvergleich

3.3 Ergebnisse der Korrelationsanalyse

Auswertung der Korrelationsanalyse für die klinischen Daten und Scores wie oben unter Kapitel 5 „Statistische Methoden“ beschrieben. Tabellarische Auflistung der signifikanten Korrelation für die HSP-Gruppe (x), die SPG4-pos. Gruppe (▲), die SPG4-neg. Gruppe (Δ) und die Kontrollgruppe (o). Aus Gründen der Übersichtlichkeit Angabe der Korrelationskoeffizienten und der p-Werte für die jeweiligen Gruppen innerhalb des Kapitels 6.5.2. Korrelationsanalyse der klinischen Daten und Tests.

	HADS-D	HADS-A	Tapping (re/li)	Jebsen-Test	COMO-Beine	COMO- Arme	COMO- gesamt	BI	ALSFRS-R
SPG4-Test				X		X			
Alter bei Unters.							O		
Krankheitsdauer	Δ	X			X ▲				Δ
SPRS									X
ALSFRS-R	X Δ		X					X	
BI	X Δ			X					
DemTect	Δ								
COMO-gesamt	X Δ	▲							
COMO-Arme	X								
COMO-Beine	Δ								
Jebsen-Test	X ▲								
Tapping (re/li)	X								
HADS-A	O								

Tab. 9: Ergebnisse der Korrelationsanalyse für HSP-Patienten gesamt (X) und Kontrollen (O) sowie der Subgruppen SPG4 positiv (▲) und negativ (Δ). Korrelationsanalyse nach Kendall Tau mit signifikanten Korrelationen der Testergebnisse $p < 0,05$

3.3.1 Korrelationsanalyse der klinischen Daten und Tests

3.3.1.1 Kontrollgruppe

In der Kontrollgruppe bestand eine signifikante positive Korrelation des Alters zum Untersuchungszeitpunkt mit dem Auftreten von unwillkürlichen kontralateralen Mitbewegungen (COMO-gesamt) der Extremitäten ($p=0,020$, $r=0,446$). Darüber hinaus zeigte sich auch zwischen der Ausprägung ängstlicher und depressiver Symptome (HADS-A und HADS-D) eine positive Korrelation ($p=0,043$, $r=0,414$). Für beide Korrelationen fanden sich in der Analyse des HSP-Kollektives und in deren Subgruppen keine signifikanten Werte.

3.3.1.2 HSP-Gruppe

Beide Scores zur Erfassung der Krankheitsschwere (ALSFRS-R, SPRS) korrelierten signifikant miteinander ($p=0,002$ $r= -0,596$). Der ALSFRS-R-Score korrelierte zusätzlich mit der Einschränkung bei normalen alltäglichen Aktivitäten und Aufgaben (BI; $p=0,026$, $r=0,467$) und schnellen repetitiven Bewegungen der Finger (Tapping rechts $p=0,032$, $r=0,411$ und links $p=0,015$ $r=0,469$). Die Einschränkung bei der Durchführung normaler alltäglicher Aktivitäten und Aufgaben (BI) zeigte eine signifikante Korrelation mit der Kraftminderung und gestörten Feinmotorik der Handfunktion (Jebsen-Test; $p=0,039$, $r= -0,416$). Mit zunehmender Krankheitsdauer nahm im Gesamtkollektiv der Subscore COMO-Beine für unwillkürliche kontralaterale Mitbewegungen ($p=0,026$, $r= -0,448$) als auch die Ängstlichkeit (HADS-A) signifikant ab ($p=0,045$, $r= -0,383$). Die Ausprägung depressiver Symptome im HADS-D korrelierte signifikant mit der Krankheitsschwere (ALSFRS-R) und Beeinträchtigungen der Selbstständigkeit im Alltag (BI) ($p=0,016$, $r= -0,484$ bzw. $p=0,007$, $r= -0,566$). Weitere Korrelationen einer depressiven Symptomatik bestanden mit unwillkürlichen kontralateralen Mitbewegungen der Extremitäten (COMO-gesamt; $p=0,015$, $r=0,478$) und dessen Subscore COMO-Arme ($p=0,008$, $r=0,535$). Ebenfalls korrelierte eine depressive Symptomatik sowohl mit einer Kraftminderung und gestörten Feinmotorik der Handfunktion (Jebsen-Test; $p=0,003$, $r=0,567$) und als auch mit repetitiven Fingerbewegungen (Tapping; rechts $p=0,022$, $r= -0,443$ und links $p=0,004$, $r= -0,557$).

3.3.1.3 SPG4-positive Subgruppe

Die Krankheitsdauer der SPG4-positiven Patienten korrelierte negativ mit unwillkürlichen kontralateralen Mitbewegungen der unteren Extremität (COMO-Beine; $p=0,044$, $r=-0,593$). Die Ausprägung ängstlicher Symptome, die mittels HADS-A erfasst wurden, korrelierte mit dem COMO-gesamt ($p=0,028$, $r=0,668$). Der HADS-D zur Erfassung depressiver Symptome korrelierte positiv mit der Kraftminderung und gestörten Feinmotorik der Handfunktion (Jebsen-Test $p=0,024$, $r=0,701$).

3.3.1.4 SPG4-negative Subgruppe

In der Subgruppe der SPG4-negativen Patienten fanden sich keine übereinstimmenden signifikanten Korrelationen mit den Ergebnissen der SPG4-positiven Subgruppe. Die Krankheitsdauer korrelierte positiv mit der Krankheitsschwere der HSP (ALSFRS-R; $p=0,040$, $r=0,617$) und negativ mit der Ausprägung depressiver Symptome (HADS-D; $p=0,044$, $r=-0,593$). Leichte kognitive Einschränkungen (DemTect) zeigten eine signifikante negative Korrelation mit dem Vorliegen depressiver Symptome (HADS-D $p=0,029$, $r=-0,667$). Der HADS-D seinerseits zeigte eine positive Korrelation mit unwillkürlichen kontralateralen Mitbewegungen (COMO-gesamt $p=0,031$, $r=0,642$) und dem Subscore COMO-Beine ($p=0,037$, $r=0,705$). Negative Korrelationen lagen zwischen HADS-D und dem Schweregrad der HSP (ALSFRS-R $p=0,019$, $r=-0,721$) und den Einschränkungen im Alltag (BI $p=0,014$, $r=-0,770$) vor.

3.4 Ergebnisse der DTI-Analyse

3.4.1 Vergleich HSP-Patienten versus Kontrollen

Bei der vergleichenden Auswertung der DTI-Parameter der HSP-Patienten mit der Kontrollgruppe, zeigten sich mehrere Cluster mit einer Veränderung der Diffusivität, siehe auch Abbildung 14.

3.4.1.1 Mittlere Diffusivität

Wir konnten eine Zunahme der MD vorwiegend beidseits im gesamten Truncus (posteriorer, mittlerer und anteriorer Teil) und Isthmus des CC detektieren.

Seitenasymmetrische Areale mit einer Anhebung der MD fanden wir in der Forceps major links und Forceps minor rechts sowie im Pars retrolenticularis der Capsula interna links.

3.4.1.2 Fraktionelle Anisotropie

Wir fanden im Vergleich zur MD umschriebene Abnahmen der fraktionellen Anisotropie (FA) parallel zu der Erhöhung der MD im Isthmus und im posterioren Truncus des CC. Weitere Areale mit einer FA-Abnahme lagen linksseitig in der Forceps major und im cortextnahen Tractus corticospinalis (TCS) vor.

3.4.1.3 Radiale Diffusivität

Die senkrecht zum Faserverlauf orientierte radiale Diffusivität (RD) war in mehreren Bereichen erhöht. Bezüglich des CC war die RD Zunahme jedoch auf den Isthmus und Truncus (posteriorer und mittlerer Teil) beschränkt. Zusätzlich zu den Veränderungen im CC fanden sich auch eine signifikante Zunahme der RD in der linken Forceps major und TCS in Übereinstimmung zu den FA-Abnahmen in diesen Regionen. Darüber hinaus zeigten sich nur kleinere Zunahmen der RD rechtsseitig im Forceps minor (wie bei MD).

3.4.1.4 Axiale Diffusivität

Die parallel zu den Fasertrakten ausgerichtete, sogenannte AD war erhöht im Splenium, Isthmus und Truncus (posteriorer und mittlerer Teil) des CC und hier partiell mit der erhöhten RD und MD und der FA-Abnahme überlappend, jedoch aufgrund der Beteiligung des Splenium mehr nach posterior reichend. Sie war bzgl. der räumlichen Ausdehnung geringer ausgeprägt als die MD-Zunahme und vom Ausmaß am ehesten mit der RD-Zunahme vergleichbar. Zusätzlich zu den Veränderungen im CC fanden sich auch signifikante Zunahme der AD im Pars retrolenticularis der Capsula interna links in Übereinstimmung zu der MD-Zunahme in diesen Regionen.

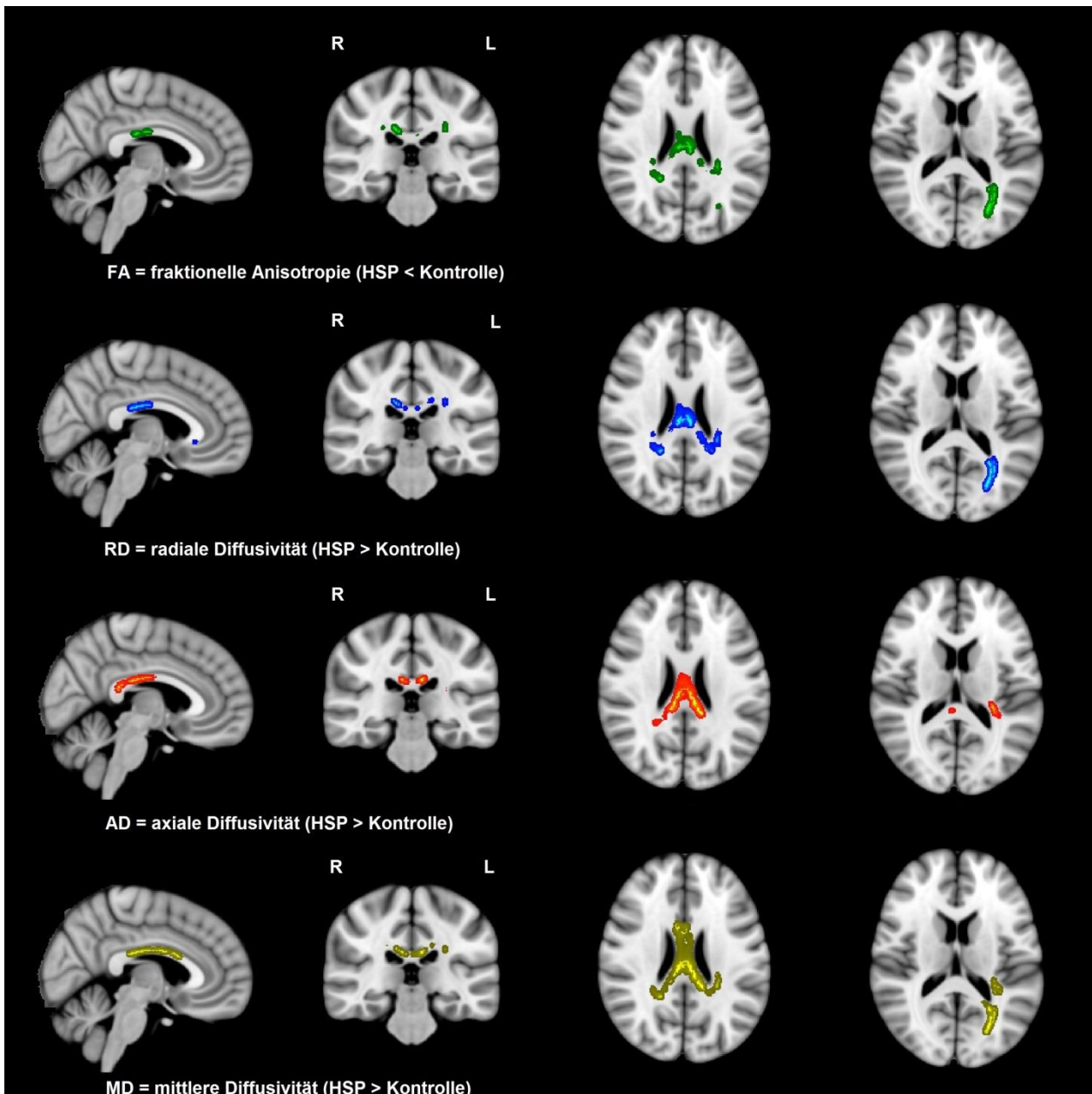


Abb. 14: Ergebnisse der Diffusionsparameter (FA=grün, RD=blau, AD rot, MD=gelb) in den unterschiedlichen Ebenen ($x=5$, $y=-28$, $z=24$, $z=15$)

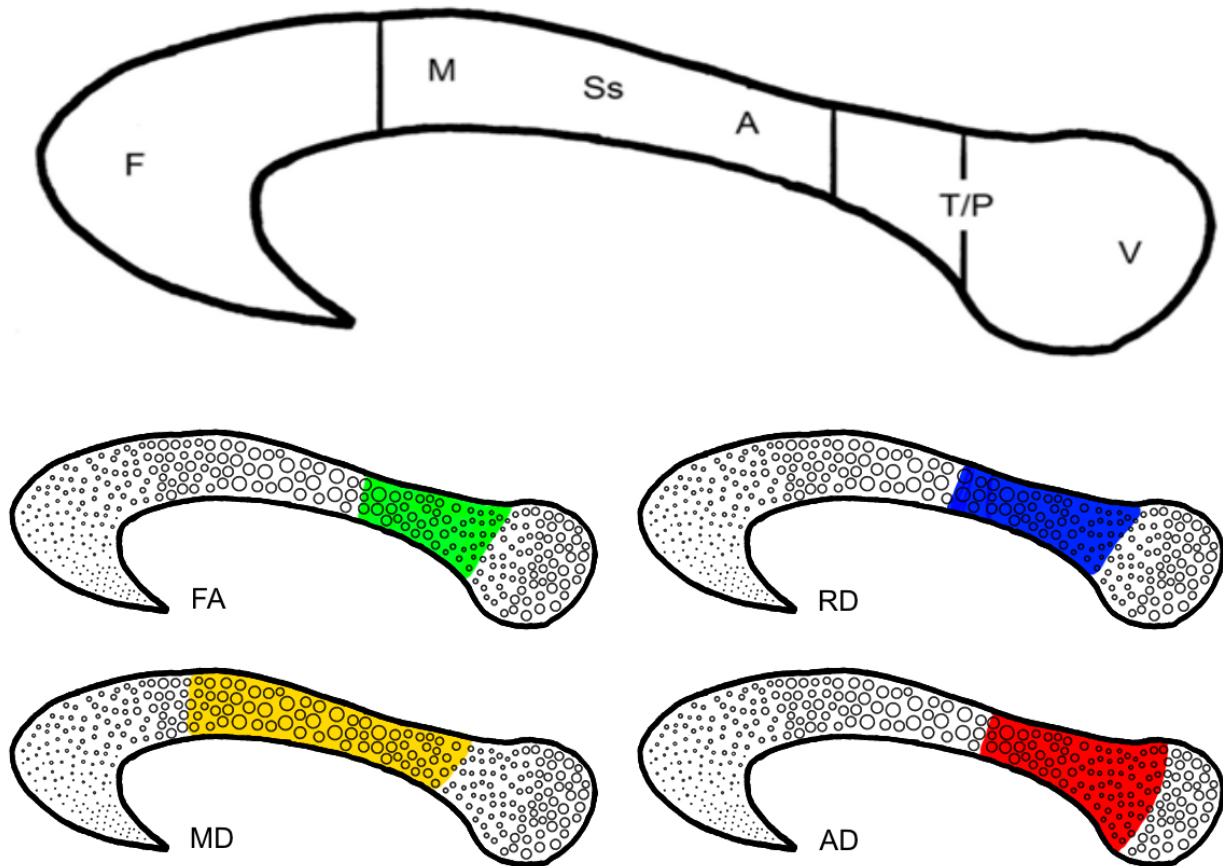


Abb. 15: Aufbau des CC mit Repräsentation unterschiedlicher kortikaler Areale (oben) und die unterschiedliche Lokalisation der im Gruppenvergleich gefundenen Veränderungen der verschiedenen Diffusionsparameter (unten)
 A, auditory fibers; F, frontal fibers; M, motor cortex fibers; Ss, somatosensory fibers; T/P, temporoparietal fibers; V, visual fibers; Abbildung modifiziert nach Aboitiz, et al., 2003

3.4.2 Vergleich der HSP-Subgruppen versus Kontrollen

Beim Vergleich der SPG4-positiven Patienten mit der Kontrollgruppe fanden sich die Veränderungen der Diffusivität im CC für alle Parameter vorwiegend im Splenium und Isthmus, nur für MD und RD ragten die Veränderungen in den posterioren Truncus des CC herein. Regionen mit einer veränderten Diffusivität außerhalb des CC fanden sich nur mit einer erhöhten AD im Pars retrolenticularis der Capsula interna links, einer erhöhten RD und MD im TCS links und einer erhöhten RD im Forceps major links.

Beim Vergleich der SPG4-negativen Patienten mit der Kontrollgruppe fanden sich die Veränderungen der Diffusivität im CC für fast alle Parameter im posterioren und mittleren Teil des Truncus, lediglich für AD waren die Veränderungen eher im rechten Splenium/Isthmus lokalisiert. Regionen mit veränderter Diffusivität außerhalb des CC fanden sich mit erhöhter MD und RD im Forceps major links, erhöhter MD in der weißen Substanz parietal rechts sowie erhöhter RD im oberen und etwas auch im unteren Kleinhirnstiel links. Der Vergleich der beiden Patientensubgruppen untereinander ergab keine signifikanten Befunde.

3.5 Korrelationsanalyse

3.5.1 Korrelationsanalyse der DTI-Datensätze

In den durchgeführten Korrelationsanalysen zeigte sich eine negative Korrelation von höherem Lebensalter mit niedrigeren FA-Werten im Forceps major links. Mit einer längeren Krankheitsdauer waren im Gegensatz höhere FA-Werte im Truncus und Isthmus des CC sowie im linken TCS, assoziiert. Ebenfalls positive Korrelationen fanden sich zwischen höheren Scores im DemTect (d.h. bessere Performance) und höheren FA-Werte in der Corona radiata posterior bds. sowie zwischen höheren SPRS-Scores (d.h. schlechtere Performance) und höheren FA-Werten in der Corona radiata rechts und im Splenium des CC.

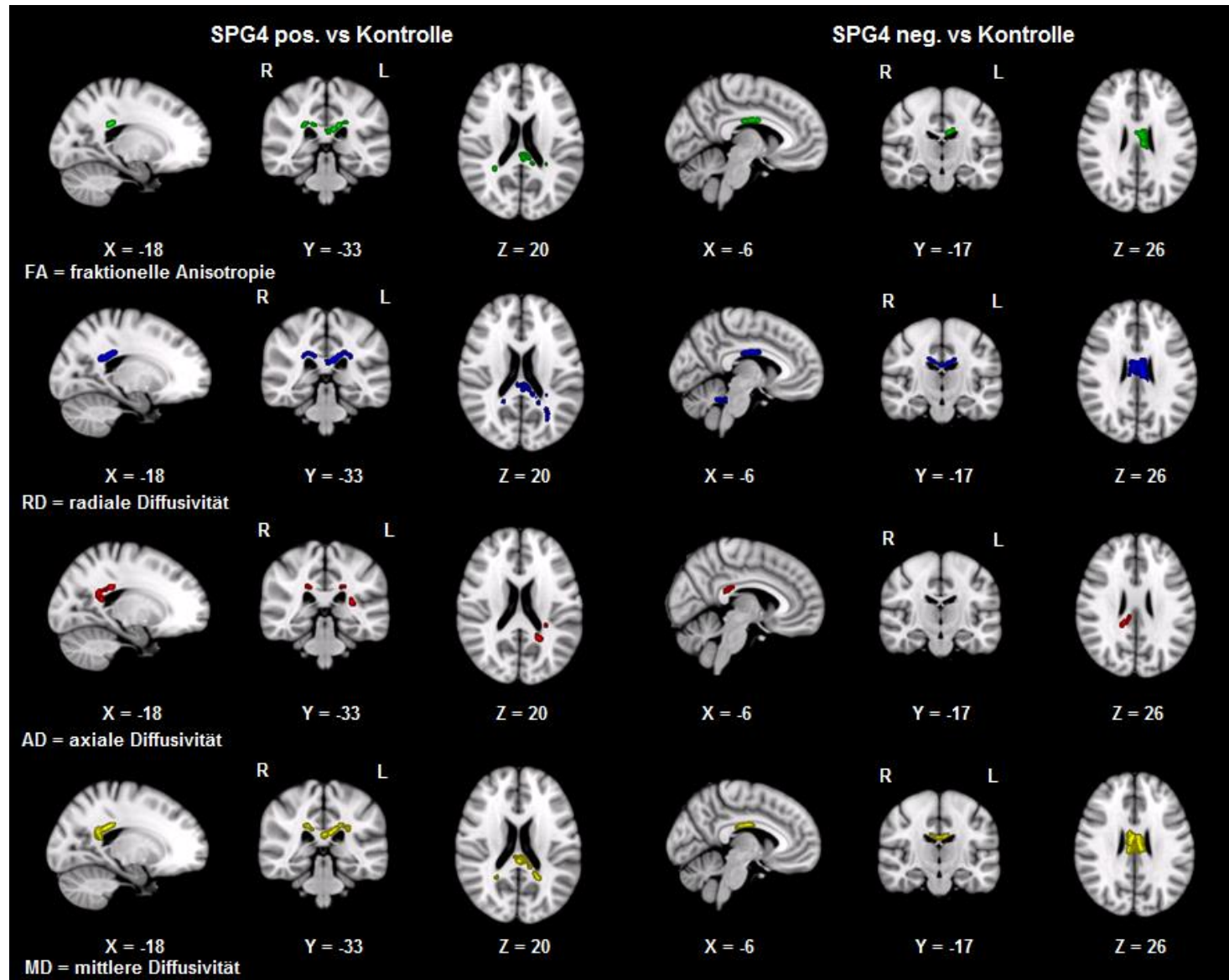


Abb. 16: Resultate der Diffusionsparameter im Subgruppenvergleich (FA=grün, RD=blau, AD=rot, MD=gelb)

4 Diskussion

4.1 Allgemeine

In der vorliegenden klinischen Studie zur Erforschung der weißen Substanz und deren mikrostruktureller Integrität bei Patienten mit einer unkomplizierten Form der HSP (pHSP) wurden 16 Patienten und eine gematchte Gruppe gesunder Kontrollpersonen klinisch-neurologisch und MR-tomographisch mit DTI untersucht.

Aufgrund der großen genetischen Heterogenität der HSP erfolgte zudem eine Subgruppenanalyse der Patienten mit einer gesicherten SPG4-Mutation im Vergleich zu den übrigen pHSP-Patienten, die keine SPG4-Mutation aufwiesen und bei denen die genetische Ursache zum Untersuchungszeitpunkt noch nicht geklärt war.

Beide Subgruppen wiesen weder im Manifestationsalter noch in der Krankheitsdauer signifikante Unterschiede auf. Bezüglich des Manifestationsalters zeigte sich in beiden Kollektiven eine große Spannweite des Alters zu Krankheitsbeginn, während die Krankheitsdauer im Vergleich dazu etwas weniger ausgeprägt variierte, siehe Abbildung 7. Diese ausgeprägte Variabilität des Alters bei Krankheitsbeginn vom frühen Kindes- bis ins hohe Erwachsenenalter – sogar innerhalb eines genetischen Subtyps - wurde bereits mehrfach in der Literatur beschrieben (Tallaksen, et al., 2001; Fink, 2003; Finsterer, 2003). Hierdurch erklärt sich das unterschiedliche Patientenalter zum Untersuchungszeitpunkt und gleichzeitig auch - aufgrund der häufig ähnlichen Krankheitsverläufe - die etwas geringere Variabilität der Krankheitsdauer.

Wie bei anderen hereditären Erkrankungen, zeigt sich auch bei der HSP, dass die autosomal dominant vererbten Gendefekte im Vergleich zu den rezessiven Vererbungsmustern zu einem etwas späteren Manifestationsalter der Erkrankung führen. Die durchschnittliche Erstmanifestation der HSP mit SGP4-Gendefekt liegt in der 4. Lebensdekade (Schulte, et al., 2003; McDermott, et al., 2006). Die meisten autosomal rezessiven Formen der HSP zeigen einen sehr variablen Erkrankungsbeginn, beginnen jedoch häufiger im Kindesalter. Eine Erstmanifestation im Erwachsenenalter ist trotzdem auch bei der rezessiven Form möglich, aber eher ungewöhnlich (Lo Giudice, et al., 2014).

Diese späte Erstmanifestation spiegelte sich in beiden SPG4-Subgruppen wider. Der Mittelwert in der Subgruppe der SPG4-positiven pHSP-Patienten lag zwar leicht unterhalb des Erkrankungsalters der übrigen pHSP-Patienten, wich aber nicht signifikant davon ab, siehe auch Tabelle 5.

Die genetische Heterogenität dieser pHSP-Subgruppen erlaubt daher keine Rückschlüsse hinsichtlich eines Zusammenhangs bzgl. des Alters bei Erstmanifestation. Generell beachtet werden muss bei der Festlegung des Krankheitsbeginns, dass diese Angabe auf den sehr subjektiven Angaben der Patienten beruht. Häufig sind schon lange vor einer ersten diagnostischen Abklärung einer HSP bereits erste neurologische Symptome vorhanden, die die Patienten jedoch zunächst (noch) nicht wahrnahmen oder (noch) nicht zu alltagsrelevanten Einschränkungen führten und somit nicht Anlass für eine ärztliche Abklärung waren. Diese Einschränkung ist individuell von jedem Patienten abhängig und nicht krankheits- oder subgruppenspezifisch und betrifft daher alle genetischen Verlaufsformen gleichermaßen.

4.2 Klinische Daten und Tests

Die spastische Paraparese stellt bei der HSP das zentrale Krankheitsmerkmal dar und ist, wie eingangs erwähnt, Zeichen einer Schädigung des primären Motoneurons. Dieses klassische Merkmal der beinbetonten Spastik lag bei allen hier untersuchten Patienten mit einer pHSP in unterschiedlicher Schwere vor. Zusätzlich wies ein Viertel der Patienten eine Spastik der oberen Extremität auf. Neben der Spastik zeigten fast zwei Drittel der pHSP-Patienten (10/16) in der neurologischen Untersuchung eine Pallhypästhesie der unteren Extremität. Eine Pallhypästhesie der unteren Extremitäten selbst ist (bei Ausschluss einer Polyneuropathie) am ehesten bedingt durch eine Schädigung des Fasciculus gracilis, welcher somatotop gegliedert sensible Informationen von der unteren Extremität empfängt und zu den zugehörigen Kerngebiet des Nucleus gracilis in der Medulla oblongata leitet, wo diese auf das zweite Neuron umgeschaltet werden (Bommas-Ebert, et al., 2011). Da die beiden Hinterstrangbahnen Fasciculus gracilis und der benachbarte Fasciculus cuneatus (Werner und Whitsel, 1967) nicht im Rückenmark umgeschaltet werden (Bommas-Ebert, et al., 2011), zählen diese Bahnen zusammen mit den bis in das Lumbalmark reichenden Axonen des ersten Motoneurons zu den

Fasertrakten mit den längsten Axonen. Eine ausgeprägte Degeneration des Fasciculus gracilis wurde bei einigen HSP-Patienten (exakter Genotyp unbekannt) unter anderem in *post mortem* Studien zerviko-medullär nachgewiesen (Schwarz und Liu, 1956; Behan und Maia, 1974; Harding, 1993; Deluca, et al., 2004; Evans, et al., 2005; Fink, 2013; Fink, 2014). Eine Schädigung des Fasciculus cuneatus im Rahmen der HSP wurde auch in mehreren *post mortem* Studien (Behan und Maia, 1974; Deluca, et al., 2004) und klinischen Studien (Marsden, et al., 2012) beschrieben, jedoch fiel die Degeneration im Vergleich zum Fasciculus gracilis geringer aus (Behan und Maia, 1974; Deluca, et al., 2004).

Die Degeneration des primären Motoneurons und des Fasciculus gracilis (Wharton, et al., 2003), sowie die hierdurch bedingte klinische Symptomatik mit beinbetonter spastischer Paraparese wurde in der Literatur bereits mehrfach beschrieben und lässt die Schlussfolgerung zu, dass insbesondere die langen Axone der Neuroaxis im Rahmen des neurodegenerativen Prozesses der HSP geschädigt werden (Behan und Maia, 1974; Harding, 1993; Deluca, et al., 2004; Fink, 2013). Molon et al. (2004) untersuchten in einer kleinen Gruppe von SPG4-positiven Patienten die Auswirkung sowohl der eingeschränkten Dynamik und Funktion der Mikrotubuli (Errico, et al., 2002) als auch des gestörten axonalen Transportes (Almenar-Queralt und Goldstein 2001; Sanderson, et al., 2006; Soderblom und Blackstone, 2006) auf mehrere Muskelgruppen, die durch den Spastindefekt hervorgerufen werden. Die Ergebnisse ließen die Schlussfolgerung zu, dass der gestörte axonale Transport zu einer Myelopathie vorwiegend der langen Fasertrakte - einschließlich des Fasciculus gracilis - führt (Molon, et al., 2004).

Neben der klassisch beinbetonten Spastik, die in der klinischen Untersuchung festgestellt wurde, zeigte sich, dass innerhalb der Gruppe der pHSP-Patienten auch die Feinmotorik der oberen Extremität bereits eingeschränkt und signifikant schlechter war. Diese Feinmotorikstörungen fielen weder in der routinemäßigen körperlichen Untersuchung auf noch berichteten Patienten über eine relevante Einschränkung im Alltag, die auf eine gestörte Feinmotorik der oberen Extremität zurückschließen ließ. In der Subgruppenanalyse wiesen die SPG4-negativen Patienten sowohl im Vergleich mit den Kontrollen als auch mit den SPG4-positiven Patienten eine signifikant schlechtere Feinmotorik auf, wohingegen SPG4-positive Patienten sich nicht signifikant von der

Kontrollgruppe unterschieden. Dieser Zusammenhang von Feinmotorikstörung und SPG4-Genträger-Status wurde so in der Literatur bislang noch nicht beschrieben und kann möglicherweise dazu dienen, ausgehend von einer gezielten klinischen Untersuchung der Feinmotorik, Hinweise auf den zugrundeliegenden Gendefekt zu erhalten.

Hinsichtlich kognitiver Defizite (DemTect) konnten wir in der Subgruppenanalyse feststellen, dass der signifikante Unterschied der gesamten HSP-Patienten-Gruppe dieser Studie, im Vergleich zu den gesunden Probanden, auf dem schlechteren Testergebnis der Subgruppe der SPG4-positiven Patienten basierte. Dies bedeutet, dass nur die SPG4-positiven Patienten im Gegensatz zu den SPG4-negativen Patienten im Vergleich mit der Kontrollgruppe kognitiv signifikant schlechter waren und dass dies möglicherweise direkt mit dem zu Grunde liegenden Gendefekt zusammenhängen könnte. Dieses Ergebnis steht im Einklang mit bisherigen Ergebnissen der Literatur (Harding, 1981; Pridmore, et al., 1995; Webb und Hutchinson 1998 b; McDermott, et al., 2000; Baumgartner, 2006) und deckt sich mit den eingangs beschriebenen neuropsychologischen Begleitsymptomen bei der SPG4-positiven pHSP bis hin zu einer Demenz.

In diesem Zusammenhang sei erwähnt, dass ein HSP-Patient aufgrund seiner Demenz von der Studie ausgeschlossen wurde und bei ihm ein positiver SPG4-Befund vorlag. Sein Sohn, ebenfalls SPG4-positiv, zeigte in der Studie jedoch eine altersgemäße kognitive Leistung. Hieraus könnte sich ein Hinweis auf eine Progredienz der kognitiven Einschränkung mit zunehmendem Alter ergeben.

Auf Grund der Auswertung der Testergebnisse des HADS-A konnten signifikant vermehrte Angstsymptome im HSP-Kollektiv im Vergleich zu den Kontrollprobanden festgestellt werden, die zudem mit der Krankheitsschwere (SPRS-Score) im HSP-Kollektiv korrelierte. Beide Gruppenergebnisse lagen dabei noch im Normbereich unterhalb des klinischen Cut-offs, sodass noch nicht von einer klinisch manifesten Angststörung ausgegangen werden darf. Hierzu passt, dass mit zunehmender Krankheitsdauer die Tendenz zu Angststörungen auch wieder rückläufig ist.

Bei der Auswertung der Testergebnisse fand sich für das pHSP-Kollektiv im Vergleich zu den Kontrollprobanden eine leicht erhöhte Tendenz zu einer depressiven Symptomatik. Beide Gruppenergebnisse lagen aber auch hier noch im Normbereich unterhalb des klinischen Cut-offs für das Vorliegen einer klinisch relevanten Depressivität. Andere Studien zeigten jedoch, dass im längeren Krankheitsverlauf eine leicht erhöhte Wahrscheinlichkeit besteht eine – dann eher mild ausgeprägte – Depression zu entwickeln und diese dann vorrangig von der Einschränkung der Mobilität der Patienten abhängt (Vahter, et al., 2009). Diese These wird unterstützt von der Tatsache, dass auch unsere Patienten mit fortschreitenden Einschränkungen im Alltag (ALSFRS-R, BI) - und die SPG4-negativen pHSP-Patienten darüber hinaus mit zunehmender Krankheitsdauer - einen leicht erhöhten Score im HADS-D besaßen, der maßgeblich mit der eingeschränkten Feinmotorik korrelierte. Daraus ergäbe sich ein weiterer wichtiger Ansatzpunkt für die Ergotherapie, die somit neben dem Erhalt und Verbesserung der Feinmotorik auch das Auftreten depressiver Symptome verhindern oder zumindest hinauszögern könnte.

Da es sich bei der HSP um eine chronisch progrediente, neurodegenerative Erkrankung handelt, einhergehend mit der lediglich symptomatischen Therapieoptionen und entsprechender Prognose, werden in Patientenkollektiven mit weiter fortgeschrittenen Krankheitsstadien häufiger depressive Episoden beobachtet (Vahter, et al., 2009). Neben der HSP zeigen auch andere Paraplegien und neurologische Erkrankungen, wie z.B. Rückenmarksverletzungen (spinal cord injury), die mit einer ähnlichen Einschränkung der Motorik und Lebensqualität einhergehen, eine steigende Tendenz vom Jugend- bis zum hohen Erwachsenenalter eine Depression zu entwickeln (Katz, et al., 1978; Klaas, et al., 2014). Eine Re-Evaluation der depressiven Symptomatik im hier untersuchten pHSP-Kollektiv einige Jahre später, könnte demnach möglicherweise eine klinisch relevante Depressivität ergeben.

Berücksichtigt werden muss bei den Studien von Vahter, et al. (2009) und Klaas et al. (2014) allerdings, dass dort jeweils der Beck Depression Inventory (BDI) und nicht der HADS-D als Screening-Fragebogen verwendet wurde. Der BDI beinhaltet zusätzlich auch Fragen zu körperlichen Beschwerden (Beck, et al., 1961), die das Vorliegen

depressiver Symptome falsch hoch einschätzen und infolgedessen zu falsch positiven Diagnosen einer Depression bei motorisch eingeschränkten Personen führen können.

In der zitierten Studie von Katz et al. (1978) erfolgte die Einschätzung bezüglich vorliegender depressiver Störungen mittels der ersten Version des Minnesota Multiphasic Personality Inventory der auf Hathaway und McKinley aus dem Jahre 1940 zurückgeht (Hathaway und McKinley, 1940). Dieser wird aber ebenfalls vorrangig allgemein eingesetzt zur Erfassung psychischer Störungen und zielt nicht explizit auf eine Erfassung einer Depressivität ab (Butcher, 2010).

Der in unserer Studie verwendete Fragebogen HADS-D ist hingegen ein Test zur Erhebung von Depressivität gerade bei Erwachsenen mit körperlichen Beschwerden und Erkrankungen. Häufige somatische Beschwerden, die auch durch die somatische Grunderkrankung bedingt sein können und nicht ausschließlich auf eine Depression zurückzuführen sind (wie z.B. Fatigue, Insomnie, Hypersomnie), werden durch diesen Fragebogen explizit nicht abgefragt. Der ESS zur Erfassung einer vermehrten Tagesschläfrigkeit wies allerdings keine signifikanten Unterschiede auf, sodass eine derartige Symptomatik nicht zwingend die Erfassung von depressiven Symptomen bei pHSP-Patienten mit anderen Screeninginstrumenten verzerrt hätte (Claghorn, et al., 1981).

4.3 MRT

Die DTI-Analyse der MR-Daten zeigte signifikante Unterschiede zwischen den pHSP-Patienten und dem Kontrollkollektiv, die im Folgenden genauer erläutert werden sollen. Beim Vergleich der pHSP-Subgruppen (SPG4-positive bzw. SPG4-negative Patienten) mit der Kontrollgruppe ergaben sich für die beiden Subgruppen ähnliche Ergebnisse wie im Hauptgruppenvergleich, die sich nur gering zwischen den Subgruppenanalysen unterschieden. Der direkte Vergleich zwischen SPG4-positiven und SPG4-negativen Patienten ergab keinen signifikanten Unterschied.

Zum Zeitpunkt der Studiendurchführung gab es nur wenige HSP-Bildgebungs-Studien. Wenn größere HSP-Kollektive mit MR-basierten Verfahren untersucht worden waren, wurde dort lediglich zwischen dem unkomplizierten („puren“) Phänotyp pHSP und der

komplizierten spastischen Paraparese cHSP unterschieden – nicht jedoch basierend auf genetischen Subtypen (Kassubek, et al., 2006; Uttner, et al., 2007).

In vielen Studien und in der üblichen MR-Routinediagnostik zum Ausschluss anderer neurologischer Erkrankungen werden bei HSP-Patienten häufig keine oder nur geringe unspezifische Auffälligkeiten der weißen Substanz im Vergleich zu gesunden Kontrollen beschrieben. Vereinzelt findet sich eine Atrophie mit Ausdünnung des CC (Nakamura, et al., 1995). Dieses ausgedünnte CC (TCC = thin corpus callosum) ist häufiger bei Patienten mit einer cHSP als bei der pHSP nachzuweisen, insbesondere bei den Gendefekten SPG3,11 und 15 (Sperfeld, et al., 2004; Hedera, et al., 2005; Kassubek, et al., 2006; Depienne, et al., 2007; Stevanin, et al., 2007; Goizet, et al., 2009; Orlacchio, et al., 2011). In der vorliegenden Studie wurden nur pHSP-Patienten untersucht, die folglich alle laut auswärtigem MR-Befund vor Studienbeginn kein TCC, keine Atrophien oder sonstige relevante Signalauffälligkeiten der weißen Substanz hatten. Anzumerken bleibt, dass auch vereinzelt Fälle veröffentlicht wurden, in denen bei SPG4-positiven pHSP-Patienten ein TCC beschrieben wurde (Krabbe, et al., 1997; Alber, et al., 2005; Fink, 2013; Lindig, et al., 2015). Bei diesen Fällen handelt es sich um HSP-Patienten mit relativ neu entdeckten Mutationen/Deletionen im SPG4-Gen (Spastin), beispielsweise C1120A mit bekanntem intrinsischem Polymorphismus (996-47G>A), die im Gegensatz zu den bislang bekannten Gendefekten des Spastin eine Dysplasie des CC hervorrufen können (Alber, et al., 2005). Der Gendefekt bestand bei einem erkrankten Familienmitglied eines HSP-Patienten mit Kleinhirnatrophie in der Studie von Alber et al. (2005). Andere Familienmitglieder zeigten zudem eine mentale Retardierung, wiesen aber kein TCC auf (Alber, et al., 2005), sodass man in dieser untersuchten Familie zumindest trotz nachgewiesenem SPG4-Gendefekt anzweifeln kann, ob eine rein unkomplizierte Form der HSP vorlag und nicht noch zusätzliche genetische Faktoren eine Rolle spielten, die in Kombination mit dem SPG4-Gendefekt zu einem TCC führten. Im Gegensatz zu einer Studie von Rezende et al. (Rezende, et al., 2015) fanden Lindig et al. (Lindig, et al., 2015) innerhalb einer Gruppe aus 15 SPG4-positiven pHSP-Patienten eine gering symmetrische Volumenreduktion der weißen Substanz mit Beteiligung des CC. Die größten Volumenminderungen der WS fanden sich jedoch parieto-occipital, während die

Volumenminderungen im Truncus und Splenium des CC zwar im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant vermindert, jedoch geringer ausgeprägt waren.

4.3.1 Lokalisation der Diffusionsveränderungen

In der hier durchgeführten Studie waren die Gruppenunterschiede zwischen pHSP-Patienten und Kontrollen anatomisch im CC sowie in den damit verbundenen anatomischen Strukturen des Forceps minor und major lokalisiert. Zusätzlich fanden sich umschriebene Veränderungen im Bereich des TCS. Diese Befunde sind im Einklang mit anderen Studien der letzten Jahre. Eine Übersicht der im Folgenden aufgeführten und erläuterten Studien mit Angabe der untersuchten HSP-Form, Kollektivgröße, analysierten Diffusionsparametern und eventuell vorhandenen klinischen Korrelationen ist in Tabelle 10 zusammengefasst.

Erste Imaging-Arbeiten (Kassubek, et al., 2006; Kassubek, et al., 2007; Uttner, et al., 2007) unterschieden im Patientenkollektiv nur nach Phänotyp und verwendeten voxelbasierte Morphometrie (VBM) und „brain parenchymal fractions“ (BPF) als Imaging-Verfahren. Kassubek et al. stellten in beiden Studien eine Abnahme der WS in Verbindung mit einer globalen Hirnatrophie (Kassubek, et al., 2006) oder diskreten Läsionen im posterioren Anteil des CC fest. Uttner et al. fanden mittels BPF-Imaging ebenfalls eine Hirnatrophie bei den HSP-Patienten. Eine weitere Gemeinsamkeit beider BPF-Studien war die Korrelation der nachgewiesenen signifikanten Volumenminderung (ohne Unterscheidung zwischen grauer und weißer Substanz) mit der signifikant schlechteren kognitiven Leistung beider Patientenkollektive im MMST und zusätzlich bei Kassubek et al. auch der Hirnvolumenminderung mit dem Alter der Patienten (Kassubek, et al., 2006; Uttner, et al., 2007). Veränderungen der weißen Substanz in Korrelationen mit dem Alter konnten wir in Form einer FA-Abnahme mit zunehmenden Alter bestätigen. Eine Einschränkung der kognitiven Leistung im MMST konnten wir in unserer Studie jedoch nicht nachweisen, was wahrscheinlich aber auch auf den Ausschluss von Patienten mit einer Demenz und unterschiedliche Bildgebungstechnik und/oder Krankheitsstadien zurückzuführen ist.

Die erste DTI-Arbeit (Unrath, et al., 2010) untersuchte ein HSP-Kollektiv von 24 Patienten ohne weitere Differenzierung in Subgruppen. Die Autoren beschrieben signifikante Abnahmen der FA und Erhöhungen der MD, die in nachfolgenden Studien anderer Forschungsgruppen und auch in unserem Patientenkollektiv bestätigt wurden. Die Läsionen bei Unrath et al. waren in Regionen des TCS, dorsal im CC und teilweise in der Capsula externa und im limbischen System vorzufinden. Eine signifikante Korrelation mit der Krankheitsdauer und dem Ausmaß der motorischen Beeinträchtigung konnte nicht nachgewiesen werden.

Müller et al. (2012) unterschieden ihr Patientenkollektiv nur nach dem Phänotyp. Sie fanden bei pHSP-Patienten (6/20 der pHSP-Patienten waren SPG4-positiv) eine FA-Abnahme in umschriebenen Bereichen des TCS und ausgeprägter im dorsalen (motorischen) Anteil des CC (Müller, et al., 2012), was ebenfalls mit unseren Arealen der FA-Abnahmen übereinstimmt.

In einer kleineren Gruppe von sechs SPG4-positiven pHSP-Patienten wurde eine Veränderung des TCS im Vergleich zum Kontrollkollektiv beschrieben (Duning, et al., 2010). Trotz des eher kleinen Patientenkollektivs konnte zudem gezeigt werden, dass mit zunehmender Krankheitsdauer Veränderungen der frontalen WS auftreten; auch fanden sich Korrelationen mit FA-Werten im TCS (Duning, et al., 2010). Weitere Korrelationsanalysen mit anderen klinischen Parametern erfolgten hingegen nicht. Beachtet werden muss, dass bei der statischen Auswertung nicht fürs multiple Testen korrigiert wurde und dadurch bedingt die Schädigungen ausgeprägter erscheinen als in unserer Studie, bei der eine konservative Bonferroni-Korrektur für multiples Testen erfolgte.

Garaci et al. führten 2014 eine DTI-Studie bei HSP-Patienten durch und verglichen dabei vorrangig Veränderungen der WS zwei verschiedener Patientengruppen (SPG11- und SPG4-Genträger) gegen eine Gruppe gesunder Kontrollpersonen. Beim Vergleich der kleinen SPG4-Subgruppe (N=3) mit der Kontrollgruppe (N=26) waren MD-Werte erhöht im Centrum semiovale sowie im Truncus des CC. Reduzierte FA-Werte fanden sich bilateral im Centrum semiovale, im Crus posterior der Capsula interna und im Genu des CC. (Garaci, et al., 2014). Somit waren die Veränderungen insbesondere hinsichtlich FA

im Bereich des CC weiter anterior lokalisiert als in unserer Studie und den zuvor beschriebenen Studien von Unrath et al. (2010) und Müller et al. (2012).

Aghakhanyan et al. wiesen 2014 in ihrer Studie mit zwölf Patienten einer pHSP (sieben SPG4-positiv) eine reduzierte FA und korrespondierende Erhöhungen von MD und RD unter anderem bilateral im TCS, im CC mit Forceps major und minor sowie teilweise im FLS und FLI nach (Aghakhanyan, et al., 2014), die auch wir in unserem Kollektiv feststellen konnten. Angesichts fehlender AD-Veränderungen wurde bei FA-Abnahme und RD-Zunahme ein Verlust der Myelin-Integrität postuliert.

Die klinische Vergleichsstudie von Rezende et al. aus dem Jahre 2015 mit einem etwas größeren Patientenkollektiv von 11 SPG4-positiven pHSP-Patienten ergab in der DTI-Bildgebung Hinweise auf mikrostrukturelle Schädigungen der WS im TCS und Splenium des CC, die in Übereinstimmung mit unseren Ergebnissen stehen. Das ebendort berichtete Läsionsmuster der WS mit reduzierter FA bei gleichzeitiger Erhöhung der MD und RD im TCS und Splenium des CC in der Studie (Rezende, et al., 2015) stimmt mit unseren Ergebnissen zum Großteil überein. Ebenso konnten wir im Einklang zu Rezende et al. eine Korrelation der FA-Veränderungen mit dem Alter bzw. der Krankheitsschwere nachweisen. In der zitierten Studie fanden sich signifikante Korrelationen vorwiegend im CC und etwas geringer ausgeprägt auch im TCS (Rezende, et al., 2015).

Die Krankheitsschwere wurde sowohl bei Rezende et al. (2015) als auch in unserer Studie mit dem SPRS bestimmt und war ebenso wie das Alter der Probanden zum Untersuchungszeitpunkt zwischen den Studien vergleichbar, was die Vergleichbarkeit und die Belastbarkeit der Studienergebnisse unterstreicht.

Eine DTI-Studie mit insgesamt 15 SPG4-positiven pHSP-Patienten, die neben einer FA-Verminderung in den größeren supratentoriellen Fasertrakten inklusive Fornix und Chiasma opticum auch eine erhöhte RD der WS berichteten, stammt von Lindig et al. (2015), in der sich erhöhte RD-Werte im Truncus und Splenium des CC zeigten. Signifikante Diffusivitätsveränderungen des TCS lagen im Gegensatz zu unseren Ergebnissen nicht vor (Lindig, et al., 2015). Zusätzlich zeigte die SPG4-positiven HSP-Patienten eine Verminderung der AD, die sich in allen größeren Fasertrakten der WS

inklusive TCS fand (Lindig, et al., 2015). Im Unterschied zu unserer Studie wies Lindig et al. eine Erhöhung der RD und Erniedrigung der AD in unterschiedlichen Regionen nach, fand jedoch keine signifikanten Veränderungen der MD. Die nachgewiesenen DTI-Resultate mit AD-Erniedrigungen korrelierten leicht mit der Krankheitsdauer. Entgegen der unterschiedlichen Ergebnisse hinsichtlich der AD, korrelierte sowohl bei Lindig et al. als auch in unserer Studie die Krankheitsschwere signifikant mit der erniedrigten FA und erhöhten RD im CC.

Studie	Jahr	Kollektiv	Kollektivgröße	Imaging-Verfahren	Imaging Parameter					Hirnregionen mit Signalveränderungen	Korrelationsanalyse
					WS	MD	FA	RD	AD		
Kassubek et al.,	2006	pHSP, cHSP	33 (21pHSP/12cHSP)	BPF	↓	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	globale Hirnatrophie	ja (kognitive Leistung MMST, Alter)
Kassubek et al.,	2007	pHSP, cHSP	33 (21pHSP/12cHSP)	VBM	↓	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	CC dorsal. nahe Splenium	nein
Uttner et al.	2007	pHSP, cHSP	29 (20pHSP/9cHSP)	BPF	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	Hirnatrophie	ja (kognitive Leistung MMST)
Unrath et al.	2010	HSP	24 (HSP)	DTI	n.d.	↑	↓	n.d.	n.d.	TCS, CC dorsal, Capsula externa, limbisches System	ja (keine signifikanten Parameter)
Duning et al.	2010	pHSP SPG4+	6 SPG4+	DTI	n.d.	↑	↓	n.d.	n.d.	TCS	ja (Krankheitsdauer)
Müller et al.	2012	pHSP SPG4+	20 (6 SPG4+)	DTI	n.d.	n.d.	↓	n.d.	n.d.	TCS, CC dorsal	nein
Garaci et al.	2014	pHSP SPG4+	3 SPG4+	DTI	n.d.	↑	↓	n.d.	n.d.	CC Genu and Truncus	nein
Aghakhanyan et al.	2014	pHSP SPG4+	12 (7 SPG4+)	DTI	n.d.	↑	↓	↑	n.s.	TCS CC FLS und FLI	nein
Rezende et al.	2015	pHSP SPG4+	11 SPG4+	DTI	↓	↑	↓	↑	n.s.	TCS, CC Splenium	ja (Alter und Krankheitsdauer)
Lindig et al.	2015	pHSP SPG4+	15 SPG4+	VBM, DTI	↓	n.s.	↓	↑	↓	CC Truncus und Splenium, TCS	ja (Krankheitsdauer und -schwere)
Martinuzzi et al.	2016	pHSP, cHSP	70 (43pHSP/ 27cHSP/32SPG4+)	DTI	↓	↑	↓	n.d.	n.d.	TCS, CC	ja (SPRS)

Tab. 10: Übersicht über bisherige Neuroimaging-Studien mit Einsatz von voxelbasierten, automatisierten Imagingverfahren; WS = Atrophie der weißen Substanz; n.d. = nicht durchgeführt; n.s. = nicht signifikant; ja = Korrelationsanalysen wurden durchgeführt, Angabe in Klammern der signifikanten untersuchten klinischen Parameter

4.3.2 Muster der Diffusionsveränderungen im Corpus callosum

Alle untersuchten Diffusionsparameter zeigten sich in der Patientengruppe signifikant verändert, wobei sich das Muster der beteiligten Subregionen des CC jeweils etwas unterschied. Die ungerichtete, mittlere Diffusivität (MD) zeigte die ausgedehnteste Änderung, die den gesamten Truncus (anterioren, mittleren und posteriorer Teil) und Isthmus des CC als Hinweis auf eine gestörte Mikrostruktur des CC betraf. Die Erhöhung der MD fanden sich somit vorwiegend in Arealen mit überwiegend kaliberstarken, kräftig myelinisierten Fasertrakten des CC, die Hirnregionen mit einer motorischen somatosensorischen oder auditorischen Funktion verbinden. Eine Abnahme der fraktionalen Anisotropie (FA) als Ausdruck einer Abnahme der gerichteten Diffusion fand sich hingegen mehr umschrieben im Isthmus und im posterioren Truncus des CC, welche aufgrund der Untersuchung der weiteren Diffusionsparameter wahrscheinlich auf eine gesteigerte radiale Diffusivität (RD) in den entsprechenden Anteilen des CC zurückzuführen ist. Bezüglich des CC war die RD-Zunahme in unserer Studie auf den Truncus (mittleren und posteriorer Teil) und Isthmus beschränkt. Die AD war ebenfalls erhöht im Truncus (posterioren und mittleren Teil) und Isthmus und überlappte hier regional mit erhöhtem RD, MD und erniedrigtem FA; betraf aber zusätzlich auch das Splenium. Von allen signifikanten Störungen der Diffusivität reichten die regionalen Veränderungen innerhalb des CC bei der AD am weitesten nach posterior mit Beteiligung von posterioren CC-Arealen (Splenium), in denen auch kaliberschwächere und somit weniger stark myelinisierte Fasertrakte verlaufen. Die vorwiegend dünnen visuellen Fasertrakte im posterioren Teil des Splenium waren hingegen nicht betroffen. Diese Verteilung der Diffusionsveränderungen im CC in Verbindung mit den motorischen Hauptsymptomen unterstützt den neueren DTI-basierten Aufbau des CC von Hofer und Frahm in dem die sensomotorischen Fasertrakte vorwiegend in den posterioren Anteilen des CC verlaufen (Hofer & Frahm, 2006). Laut Aboitiz et al. verlaufen die sensomotorischen Fasertrakte weiter frontal (Aboitiz und Montiel, 2003), wo wir signifikante Veränderungen der MD, aber nicht der RD, feststellen konnten und so unsere Analyseergebnisse mit Hofer und Frahm besser in Einklang zu bringen sind.

4.3.3 Pathophysiologische Überlegungen zur gestörten Mikrostruktur des Corpus callosum

Aufgrund dieser signifikanten Diffusivitätsstörungen lag die Vermutung nahe, dass zumindest eine beginnende funktionelle Störung der Faserbahnen des CC schon vorlag und die Verteilung der Störung mit dem zu Grunde liegenden topographischen CC-Aufbau in Verbindung stehen könnte. Für eine weiter fortgeschrittene Degeneration der Faserbahnen mit Auftreten einer Atrophie hätten sich sonst bildmorphologische Schäden außerhalb der DTI-Sequenzen nachweisen lassen müssen, wie beispielweise der oben beschriebene Befund des TCC.

Bei der Lokalisation der Diffusivitätsstörungen fiel auf, dass insbesondere Truncus und Splenium des CC betroffen waren. Auf Grundlage des mikrostrukturellen CC-Aufbaus verlaufen im Truncus und Splenium vorrangig kräftige, gut myelinisierte Axone, die lange Fasertrakte ausbilden. Eine Schädigung vorwiegend langer Axone und Fasertrakte wurde bereits in frühen Bildgebungsstudien bei der HSP vermutet. So fanden Krabbe et al. bereits 1997 bei der Untersuchung von 16 Patienten mit einer adHSP signifikant erniedrigte Durchmesser des thorakalen Myelons, die von den Autoren auf eine Degeneration des Myelons und hier insbesondere der Pyramidenbahn und Hinterstränge zurückgeführt wurden (Krabbe, et al., 1997; Fink, 2013). Eine weitere Aufschlüsselung des Patientenkollektiv nach genetischen Subtypen war auch aufgrund des damaligen technischen Standards nicht erfolgt. Eine weitere Studie mit 13 adHSP Patienten fokussierte sich ebenfalls auf das spinale Myelon ohne nach zusätzlichen intracerebralen Atrophiemustern zu suchen. Die dort nachweisbare Atrophie der langen Fasertrakte (Hedera, et al., 2005) war innerhalb der Subgruppe der SPG6 und SPG8 Gendefekte größer als in der Subgruppe mit SPG3 und SPG4, jedoch in allen Subgruppen signifikant ausgeprägter als im Vergleich zu den gesunden Kontrollen. Neuropathologisch wurde bei der HSP in *post mortem* Studien häufiger eine Demyelinisierung langer Bahnen (insbesondere TCS und des Fasciculus gracilis) beschrieben, die aber als konsistent mit der ebenfalls nachweisbaren Axon-Degeneration betrachtet wurde und nicht als Ausdruck eines primär demyelinisierenden Prozesses (Fink, 2013).

Die oben beschriebenen Erniedrigungen der FA im posterioren Truncus des CC, welche aufgrund der Untersuchung der weiteren Diffusionsparameter wahrscheinlich auf eine gesteigerte RD in den entsprechenden Anteilen des CC zurückzuführen ist, lassen vermuten, dass die Ursache eine beschädigte Myelinisierung der Fasertrakte oder axonaler Membranen sein kann. In der Literatur wird aber auch darauf hingewiesen, dass neben der Myelinisierung selbst physiologische Unterschiede in der Axondichte, im Axondiameter und in der Membranpermeabilität Einfluss und Auswirkungen auf das diffusionsgewichtete Signal haben können (Jones, et al., 2013). Auch der physiologische Alterungsprozess wirkt sich auf die Diffusivität in der WS aus. Der typische Alterungsvorgang des Gehirns geht einher mit einer Reduktion der FA und Erhöhung der RD (Sexton, et al., 2014; Bender, et al., 2015 a; Bender, et al., 2015 b; Bender und Raz, 2015 c; Jolly, et al., 2015). Da die in der vorliegenden Studie gefundenen Veränderungen der Diffusion im Vergleich zu einer altersgematchten Kontrollgruppe nachgewiesen wurden, könnte allenfalls ein vorzeitiges Altern (*accelerated aging*) der Patientengruppe in Betracht kommen. Hierbei werden mit zunehmendem Alter in der DTI Veränderungen beschrieben, die sich frontal betont im CC und auch Frontallappen wiederfinden können (Sexton, et al., 2014), was aber nicht dem Verteilungsmuster der Diffusionsstörungen entspricht, die sich bei unseren HSP-Patienten fanden. Somit scheint es sich bei den gefundenen Diffusionsstörungen um explizit krankheitsspezifische Veränderungen zu handeln.

Unser Nachweis einer Erhöhung, sowohl der RD als auch der AD in identischen Regionen, unterscheidet sich von anderen Studien, die gleiche Ergebnisse der FA und RD erzielen, aber hinsichtlich der AD zu anderen Ergebnissen führten (Aghakhanyan, et al., 2014; Lindig, et al., 2015; Rezende, et al., 2015), siehe auch Tabelle 10. So konnten Rezende et al. und Aghakhanyan et al. keine signifikanten Veränderungen in der AD nachweisen. Lindig et al. wiesen eine Erhöhung der RD und Erniedrigung der AD in unterschiedlichen Regionen nach. Beachtet werden sollte aber, dass all diese Studien an verhältnismäßig kleinen Kollektiven durchgeführt wurden und DTI-Studien mit großen Patientengruppen einer unkomplizierten HSP bisher fehlen.

Prinzipiell ist die AD als ein nicht-invasiver Biomarker für den axonalen Schaden anzusehen (Budde, et al., 2009) und Veränderungen der AD in der DTI-Bildgebung

werden auch bei anderen neurodegenerativen Erkrankungen beobachtet, wie beispielsweise ein Anstieg der AD bei der amyotrophen Lateralsklerose (Geraldo, et al., 2018), multiplen Sklerose (De Stefano, et al., 2001; Naismith, et al., 2013) oder im Rahmen einer Waller'schen Degeneration (Sun, et al., 2008).

Ein häufig aufgeführter Grund für verminderte AD, wie beispielsweise in der Studie von Lindig et al., ist möglicherweise der gestörte Aufbau und die eingeschränkte Funktion der Myelinscheide. Hierdurch kommt es, wie bereits oben beschrieben, zum einen zur Erhöhung der RD, zum anderen nimmt damit aber auch gleichzeitig die AD ab, da die Diffusivität entlang der Fasertrakte aufgrund der gestörten Myelinscheiden möglicherweise nicht mehr so stark in Axonrichtung gebahnt wird (Lindig, et al., 2015). Der oben unter 1.1.7 geschilderte pathophysiologische Mechanismus der Akkumulation von Zellorganellen betrifft ebenfalls vorrangig die langen Axone und führt zu einer gestörten axonalen Leitung auf spinaler Ebene (Sanderson, et al., 2006; Soderblom und Blackstone, 2006). Dieser Mechanismus der Akkumulation kann sich möglicherweise retrograd bis zu den Perikaryen auswirken und zu Diffusivitätsveränderungen im ZNS führen. Kasher et al. konnte in Tiermodellen zeigen, dass durch die Ansammlung von Zellorganellen eine axonale Schwellung entsteht (Kasher, et al., 2009), die sich auch in den proximalen Abschnitt der Axone bzw. Fasertrakte auswirken. Ein anderes Tiermodell lieferte den Nachweis, dass durch die Ansammlung der Zellorganellen ein gestörter axonaler Transport in antegrade und retrograde Richtung vorliegt (Edgar, et al., 2004 b). Diese Einschränkung des axonalen Transports durch eine Funktionsstörung der Motorproteine (Sreenivasan, 2004) könnte sich ebenfalls in einer eher reduzierten AD zeigen. Eine weitere mögliche Erklärung einer AD-Erniedrigung wäre eine Zunahme des Axondurchmessers oder Deformierung der Myelinscheide, das sogenannte Myelin Ballooning oder Splitting, wodurch zusätzliche Barrieren entstehen könnten (Beaulieu, 2002; Peters, 2002; Bender und Raz 2015c).

Eine möglich Erklärung für die gesteigerte AD in unserer Studie (die sich auch bei anderen neurodegenerativen und demyelinisierenden Erkrankungen findet) kann nicht zuletzt auch die gestörte Integrität der Mikrostruktur sein, bei der es durch einen Verlust von Diffusionsbarrieren bis zu einer Atrophie zu einer generellen Zunahme der Diffusivität kommt, die sich in alle Richtungen (axial und radial) auswirkt (Geraldo, et al., 2018). Die

erhöhte AD in unserem HSP-Kollektiv könnte aber evtl. auch die Folge einer Zunahme und Neuorientierung der axonalen Verknüpfungen von Faserbahnen sein. Diese neuen axonalen Verknüpfungen könnten einen Kompensationsversuch des Gehirns darstellen, um wieder eine axonale Integrität herzustellen. Anzeichen einer Reorganisation neuronaler Strukturen bei HSP- und bei SPG4-Patienten konnten Scheurer et al. bereits in Arealen des Motorkortex nachweisen (Scheuer, et al., 2006).

In einem Tiermodell mit Demyelinisierung der WS von Mäusen beschreiben Song et al., dass lediglich die RD bei fehlendem Myelin erhöhte Werte zeige, während die AD unabhängig von dem Grad der Myelinisierung der axonalen Fasertrakte sei (Song, et al., 2002). Im Hinblick auf unsere Studie mit erhöhten RD-Werten könnte dies somit einerseits eine Myelinisierungsstörung als Ursache der erhöhten RD-Werte stützen. Andererseits könnte diese postulierte Unabhängigkeit der AD von der Myelinisierung die unterschiedlichen Ergebnisse der Studien hinsichtlich teils erniedrigter und erhöhter AD bei allgemein übereinstimmender RD-Erhöhung erklären. Eine weitere Erklärungsmöglichkeit für unterschiedliche Studienergebnisse hinsichtlich des Parameters AD könnten in der Komplexität und der zeitlichen Dynamik liegen, die mit der axonalen Schädigung verbunden sind (Aghakhanyan, et al., 2014). Diese Veränderungen im Transport und die Akkumulation von Zellorganellen führen zu intraaxonalen Barrieren der Diffusivität und so zu einer Erniedrigung der AD (Sun, et al., 2008; Aghakhanyan, et al., 2014). In der Folge werden die nicht mehr funktionsfähigen Zellorganellen beseitigt, welches zu einer Wiederherstellung – eventuell sogar zu einer kompensatorischen Erhöhung der AD führen könnte (Concha, et al., 2006; Aghakhanyan, et al., 2014).

4.3.4 Pathophysiologische Mechanism/en der gestörten Mikrostruktur der weißen Substanz bei SPG4-Mutationen

Da die Hälfte der in der vorliegenden Studie untersuchten pHSP-Patienten SPG4-positiv waren, soll im folgenden Absatz ausführlicher auf die Rolle des hierbei zugrundeliegenden Gendefektes im Spastin-Gen eingegangen werden. Eine grundlegende Hypothese zum Pathomechanismus der HSP mit SPG4-Gendefekt, die aus der Funktionseinschränkung des Spastin abgeleitet werden kann, beruht auf der gestörten Dynamik der Mikrotubuli und der daraus folgenden Funktionseinschränkung

des axonalen Transports (Crosby und Proukakis, 2002; Lumb, et al., 2012; Solowska und Baas, 2015). Diese Hypothese erklärt bislang vorwiegend funktionelle Defizite bezogen auf das Zytoskelett und den intrazellulären Transport. Es liefert aber auch gleichzeitig die Begründung für die fehlenden oder nicht fassbaren neurodegenerativen Veränderungen in den routinemäßigen zerebralen Bildgebungsverfahren zur Diagnostik. Denn am direkten Aufbau der Myelinscheide ist Spastin anscheinend nicht direkt beteiligt (Crosby und Proukakis, 2002; Mannan, et al., 2006; Lumb, et al., 2012), was die unauffälligen MRT-Untersuchungen bei HSP-Patienten ohne pathologische Signalalterationen des CC oder der weißen Substanz in der Routine-Bildgebung erklärt (França, et al., 2007; Fink, 2014). Die Tatsache, dass in fortgeschrittenen Krankheitsstadien solche Veränderungen der WS auch im Rahmen des SPG4-Gendefekts auftreten können (Duning, et al., 2010; Fink, 2013), lässt vermuten, dass Spastin - trotz der hauptsächlichen Transportfunktion - indirekt an der axonalen Integrität beteiligt sein könnte. Durch die Beteiligung des Spastin an der Mikrotubulidynamik und dem Verbinden von Membranproteinen beeinflusst es somit den Aufbau der Myelinscheide (Lumb, et al., 2012) und könnte somit auch pathologische Veränderungen mit einhergehender Demyelinisierung verursachen. Dieser Zusammenhang ist bislang noch nicht umfassend geklärt. Dass jedoch eine funktionelle Verbindung von Spastin und Myelin vorliegen muss, wurde in Studien nachgewiesen. Das Spastin beeinflusst demnach das Zytoskelett inklusive der Mikrotubuli und somit die Unterstützung und Aufrechterhaltung axonaler Prozesse (Edgar, et al., 2004 b; Sreenivasan, 2004; Soderblom und Blackstone, 2006) und das axonale Wachstum (Errico, et al., 2002).

Neben dem gestörten axonalen Transport als charakteristischer neuropathologischer Mechanismus (Solowska, et al., 2008) wurden, wie bereits erwähnt, auch Einflüsse des Spastins auf die Myelinisierung beschrieben (Lumb, et al., 2012). Eine Demyelinisierung der Fasertrakte oder eine Läsion axonaler Membranbestandteile wird daher als einer der möglichen pathophysiologischen Faktoren der HSP angesehen. Dies bestärkt die Hypothese, dass die gestörte Ummantelung der Axone durch das Myelin und/oder Schädigungen der axonalen Membranen zu einer erhöhten Diffusivität perpendicular zum Axonverlauf führen kann. Diese gesteigerte Diffusivität senkrecht zum Axonverlauf drückt sich in der RD aus, die bei den HSP-Patienten in unserer Studie im Isthmus und Truncus

des CC, in der linken Forceps major und TCS sowie diskret rechtsseitig in der Forceps minor signifikant erhöht war.

4.4 Limitationen der Studie

Eine generelle Limitation besteht in unserem verhältnismäßig kleinen Patientenkollektiv. Auch die Kollektive in vorangegangenen Studien anderer Forschungsgruppen waren relativ klein, da es grundsätzlich schwierig ist, eine größere Zahl an Patienten mit der seltenen Erkrankung HSP zu rekrutieren.

Eine weitere Limitation besteht in der genetischen Heterogenität des Patientenkollektives. In der HSP-Gruppe lag ein genetisch gesicherter SPG4-Gendefekt bei 50 % der Patienten vor. Bei den restlichen 50 % der HSP-Patienten war der zugrundeliegende Gendefekt zum Zeitpunkt der Studienteilnahme unklar.

In Bezug auf die Bildgebung gilt, dass man insbesondere bei der Auswertung und Interpretation der DTI-Parameter bei erhöhten Werten, wie wir sie beispielweise bei der AD und RD vorfanden, vorsichtig sein muss. Die Orientierung der Fasertrakte innerhalb eines Voxels zueinander wirkt sich auf die Diffusivität aus, vor allem wenn mehr als eine dominante Richtung der Fasertrakte vorliegt (Alexander, et al., 2001; Vos, et al., 2012). Das zugrunde liegende Modell der parallel ausgerichteten Fasertrakte innerhalb eines Voxels liegt nicht immer vor. Die verlässliche Beurteilung von komplexen anatomischen Strukturen innerhalb eines Voxels, wie beispielweise Faserbahn-Kreuzungen, kann zu Fehlinterpretationen hinsichtlich der (Haupt-) Diffusionsrichtungen führen und stellt eine wesentliche Limitation bei der Interpretation der DTI-Bildgebung dar (Tuch, et al., 2002; Liu, et al., 2004; Le Bihan, et al., 2006; Jbabdi, et al., 2010; Abhinav, et al., 2014; Wheeler-Kingshott und Cercignani, 2009; Vos, et al., 2012). Partialvolumeneffekte sind eine weitere Fehlerquelle und können technisch bedingt durch variable und inakkurate Messungen zu verfälschten DTI-Parametern führen (Alexander, et al., 2001; Le Bihan, et al., 2006; Pasternak, et al., 2009). Durch die Verwendung von Methoden der Diffusionsbildgebung, denen komplexere Modelle zugrunde liegen, (z.B. Diffusion Kurtosis Imaging etc., siehe Einleitung 1.2.2.) könnten in zukünftigen Studien diese technischen Probleme wahrscheinlich besser adressiert werden.

4.5 Ausblick

Im Zuge der fortschreitenden genetischen Diagnostik werden kontinuierlich weitere neue Mutationen diagnostiziert, die zu einer präziseren genetischen Klassifikation des jeweiligen Patienten, sei es SPG4 oder ein anderer Genotyp, führen (Depienne, et al., 2007). Dies sollte ermöglichen, dass zukünftige Studien höhere Patientenzahlen eines einzelnen genetischen Subtyps umfassen können und die bislang erzielten Studienergebnisse hinsichtlich MR-Bildgebung und klinischer Korrelation ergänzen und spezifizieren dürften. Durch die Anwendung moderner Bildgebungsverfahren und Auswertungsverfahren, insbesondere der DTI und TBSS, konnten in der vorliegenden Studie bei pHSP-Patienten Veränderungen der mikrostrukturellen Integrität der weißen Substanz einschließlich des CC *in vivo* nachgewiesen werden, bei denen die Routine-Bildgebung bislang unauffällige Ergebnisse erbracht hatte. Die MR-morphologische Abgrenzung der cHSP zur pHSP beruhte bislang vorwiegend auf dem Kriterium des signifikant häufiger auftretenden TCC bei der komplizierten Verlaufsform cHSP (Sperfeld, et al., 2004; Hedera, et al., 2005; Kassubek, et al., 2006). Die in dieser Studie gewonnenen Erkenntnisse zeigen im Einklang mit einigen in den letzten Jahren publizierten Studien, dass es auch bei der pHSP (und insbesondere auch bei der SPG4) zu Veränderungen des CC abseits eines TCC kommen kann. In der Diagnostik primärer Motoneuronenerkrankungen und insbesondere der HSP werden - wie zu Beginn des Kapitels erwähnt - in der Literatur gehäuft pathologische Veränderungen des CC beschrieben. Somit kommt dem CC und verstärkt der Erforschung neurodegenerativer Vorgänge des CC eine besondere Bedeutung zu. In zukünftigen Studien könnte der strukturelle Aufbau des CC und seine Veränderungen im Rahmen der HSP auch im zeitlichen Verlauf genauer untersucht werden. Festzuhalten bleibt, dass Läsionen des CC – ganz unabhängig vom jeweiligen klinischen Phänotyp oder Genotyp, nicht pathognomonisch für die HSP sind - und eine gezielte Differentialdiagnostik erfordern.

Eventuell ist es in Zukunft möglich, aufgrund des Verteilungsmusters der CC-Auffälligkeiten, die HSP, ihre klinischen Subgruppen und vielleicht auch unterschiedliche Gendefekte, genauer zu differenzieren und die Relevanz der CC-Beteiligung in der Krankheitsentwicklung und in Bezug auf die klinische Symptomatik weiter zu analysieren.

5 Zusammenfassung

In der vorliegenden klinischen Studie zur Erforschung der weißen Substanz und deren mikrostruktureller Integrität im Gehirn von Patienten mit einer unkomplizierten Form der HSP (pHSP) wurden 16 pHSP-Patienten (8 SPG4-positiv, 8 SPG4-negativ) klinisch-neurologisch und MR-tomographisch im Vergleich zu einer alters- und geschlechtsgemachten Kontrollgruppe untersucht. Durch den Einsatz moderner MRT- (DTI) und Auswertungsverfahren (TBSS) sollten neue Erkenntnisse über die krankheitsbedingten Veränderungen von Faserverbindungen im Gehirn *in vivo* gewonnen und Zusammenhänge mit den klinischen Beschwerden untersucht werden. Von weiterem Interesse war, inwiefern bildgebend eine Differenzierung von Subtypen der pHSP möglich ist.

In den klinischen Tests und Untersuchungen zeigten sich bei allen pHSP-Patienten die typische beinbetonte Spastik und ähnliche Krankheitsverläufe trotz großer Variabilität des Erstmanifestationszeitpunktes. Klinisch konnten wir unter anderem einen Zusammenhang zwischen negativem SPG4-Genträger-Status und ausgeprägteren Feinmotorikstörungen nachweisen, wohingegen im Vergleich zur Kontrollgruppe SPG4- positive pHSP-Patienten mehr kognitive Beeinträchtigungen aufwiesen als SPG4- negative pHSP-Patienten. Das etwas erhöhte Auftreten von depressiven Symptomen in der Patientengruppe korrelierte nicht nur wie zu erwarten mit der Krankheitsschwere und Krankheitsdauer (nur SPG4-negative Subgruppe), sondern auch mit einer zunehmenden Beeinträchtigung der Feinmotorik – obwohl diese nicht spontan von den Patienten berichtet oder in der neurologischen Untersuchung bemerkt worden war. Durch Ergotherapie, könnten somit möglicherweise nicht nur die Feinmotorik verbessert sondern auch depressive Symptome gelindert werden.

MR-morphologisch lag eine gestörte, mikrostrukturelle Integrität insbesondere im Bereich des CC, TCS und entlang interhemisphärischer Assoziationsfasern vor. Im CC schienen vorwiegend die stärker myelinisierten Axone im posterioren Truncus und Isthmus des CC betroffen zu sein und dieser Effekt erschien unabhängig vom Vorliegen eines SPG4-Gendefektes. Im Vergleich zur Kontrollgruppe lag bei den SPG4-positiven Patienten der Schwerpunkt der Diffusivitätsveränderungen für alle Parameter vorwiegend im Isthmus

und Splenium des CC, während die Veränderungen bei den SPG-negativen pHSP-Patienten etwas weiter anterior im posterioren und mittleren Truncus lagen. Überraschenderweise war nicht ein erniedrigter, sondern ein erhöhter FA-Wert, als Ausdruck einer vermehrt gerichteten Diffusivität mit längerer Krankheitsdauer und höheren Scores für die Krankheitsschwere assoziiert. Angesichts der erhöhten AD in unserem Gesamtkollektiv könnten diese Befunde dahingehend interpretiert werden, dass die Auffälligkeiten möglicherweise auch Ausdruck eines Kompensationsversuchs des Gehirns sein könnten - mit einer Zunahme und Neuorientierung der axonalen Verknüpfungen von Faserbahnen. Aufgrund der Beschränkungen, des der DTI zugrundeliegenden Modells und der Unsicherheit hinsichtlich der Richtungsinformation z.B. bei Faserkreuzungen, müssen jedoch derartige Interpretationen mit großer Vorsicht betrachtet werden.

Für die Zukunft besteht aber die Hoffnung, dass aufgrund des Musters der Diffusionsveränderungen und in Zusammenschau mit der Klinik, die unterschiedlichen Phänotypen und möglicherweise auch Genotypen der HSP voneinander abgegrenzt und evtl. auch kompensatorische Prozesse erfasst werden können. Hierfür bedarf es aber noch weiterer, insbesondere prospektiver Verlaufsstudien an größeren, gut genotypisierten Patientenkollektiven.

6 Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1: Aufbau des humanen CC mit Repräsentation unterschiedlicher kortikaler Areale (oben) und die unterschiedliche Zusammensetzung der Fasertrakte in Abhängigkeit von deren Axondurchmesser und den damit verbundenen Unterschieden in der Myelinisierungsstärke (unten) A, auditorische Fasertrakte; F, frontale Fasertrakte; M, motorische Fasertrakte; Ss, somatosensorische Fasertrakte; T/P, temporoparietale Fasertrakte; V, visuelle Fasertrakte; Abbildung modifiziert nach Aboitiz, et al., 2003 18
- Abbildung 2: Unterschiede der Unterteilung des humanen CC nach Witelson (oben) und in Abhängigkeit der DTI-basierten Traktographie nach Hofer und Frahm (unten); Abbildung modifiziert nach Hofer und Frahm, 2006 19
- Abbildung 3: Anisotrope Diffusion visualisiert am Beispiel eines Diffusionsellipsoids im 3D-Koordinatensystem 30
- Abbildung 4: Gemittelt FA-Skelett der im Studienkollektiv repräsentierten Faserbahnen 35
- Abbildung 5: Streuung von Alter bzw. Bildungscore bei HSP-Patienten und Kontrollgruppe 48
- Abbildung 6: Alter bei Untersuchung, Manifestationsalter und Krankheitsdauer im HSP-Kollektiv 49
- Abbildung 7: Alter zum Untersuchungszeitpunkt, Manifestationsalter und Krankheitsdauer im HSP-Subgruppenvergleich (SPG-4 positiv/SPG4-negativ) 50
- Abbildung 8: Klinische Daten hinsichtlich Scores für Demenzscreening (DemTect) und Ängstlichkeit (HADS-A) im Gruppenvergleich mit signifikanten Unterschieden (Mann-Whitney U-Tests) 53

Abbildung 9: Klinische Daten hinsichtlich Einschränkung im Alltag (ALSFRS-R/SPRS) im Subgruppenvergleich ohne signifikante Unterschiede (Mann-Whitney U-Tests) 55

Abbildung 10: Klinische Daten des COMO-gesamt und seiner Subscores COMO-Arme und COMO-Beine in Punkten im Gruppenvergleich ohne signifikante Unterschiede (Mann-Whitney U-Tests) 58

Abbildung 11: Testergebnisse des Jebsen-Tests im Gruppenvergleich mit signifikanten Unterschieden (Mann-Whitney U-Tests) 59

Abbildung 12: Lernkurve der unterschiedlichen Durchgänge und Zeitdifferenzen zwischen den einzelnen Durchgängen des Jebsen-Tests im Gruppenvergleich mit signifikanten Unterschieden (Mann-Whitney U-Tests) 59

Abbildung 13: Tapping der rechten und linken Hand im Gruppenvergleich 62

Abbildung 14: Resultate der Diffusionsparameter (FA=grün, RD=blau, AD=rot, MD=gelb) in den unterschiedlichen Ebenen ($x=5$, $y=-28$, $z=24$, $z=15$) 67

Abbildung 15: Aufbau des CC mit Repräsentation unterschiedlicher kortikaler Areale (oben) und die unterschiedliche Lokalisation der im Gruppenvergleich gefundenen Veränderungen der verschiedenen Diffusionsparameter (unten) A, auditory fibers; F, frontal fibers; M, motor cortex fibers; Ss, somatosensory fibers; T/P, temporoparietal fibers; V, visual fibers; Abbildung modifiziert nach Aboitiz, et al., 2003 68

Abbildung 16: Resultate der Diffusionsparameter im Subgruppenvergleich (FA=grün, RD=blau, AD=rot, MD=gelb) 70

7 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Bisher bekannte SPG-Subtypen mit einem pHSP-Phänotyp	22
Tabelle 2: Bewegungen des COMO-Tests	43
Tabelle 3: Aufgaben und dazugehörige Beispiele des Jebsen-Tests	44
Tabelle 4: Vergleich HSP-Patienten und Kontrollen für Geschlecht, Alter und Bildung, Alter bei Krankheitsbeginn und Krankheitsdauer. Angaben als Median, Spannweite und Interquartilsabstand (IQR) in Klammern	48
Tabelle 5: Subgruppen-Vergleich der HSP-Patienten für Geschlecht, Alter und Bildung, Alter bei Krankheitsbeginn und Krankheitsdauer. Angaben als Median und Spannweite mit IQR in Klammern	50
Tabelle 6: Klinische Daten der HSP-Patienten (Alter und Krankheitsdauer in vollen Jahren)	51
Tabelle 7: Vergleich der Testergebnisse der HSP-Patienten (Pat.) und Kontrollen (Ctrl.) sowie der HSP-Subgruppen (SPG4-positiv und SPG-negativ) für Demenzscreening (MMST, DemTect), Ängstlichkeit (HADS-A), Depression (HADS-D), Tagesschläfrigkeit (ESS) und Einschränkungen im Alltag (BI, ALSFRS-R und SPRS). Angaben als Median und Spannweite mit IQR in Klammern. Statistische Analyse mit Kruskal-Wallis-Test bzw. Mann-Whitney U-Tests. Mit * markierte signifikante Unterschiede der Testergebnisse mit $p < 0,05$	56
Tabelle 8: Ergebnisse der HSP-Patienten (Pat.) und Kontrollen (Ctrl.) sowie der Subgruppen SPG4 positiv und negativ des Jebsen-Tests. Angaben als Median und Spannweite mit IQR jeweils in Sekunden in Klammern. Statistische Analyse mit Kruskal-Wallis-Test bzw. Mann-Whitney U-Tests. Mit * markierte signifikante Unterschiede der Testergebnisse mit $p < 0,05$	60

Tabelle 9: Ergebnisse der Korrelationsanalyse für HSP-Patienten gesamt (X) und Kontrollen (O) sowie der Subgruppen SPG4 positiv (▲) und negativ (Δ). Korrelationsanalyse nach Kendall Tau mit signifikanten Korrelationen der Testergebnisse mit $p < 0,05$ 63

Tabelle 10: Übersicht über bisherige Neuroimaging-Studien mit Einsatz von voxelbasierten, automatisierten Imagingverfahren 82

8 Literaturverzeichnis

Aalfs CM, Koelman JH, Meyjes FE, Ongerboer de Visser BW. Posterior tibial and sural nerve somatosensory evoked potentials: a study in spastic paraparesis and spinal cord lesions. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1993; 6: 437-441

Abhinav K, Yeh FC, Pathak S, Suski V, Lacomis D, Friedlander RM, Fernandez-Miranda JC. Advanced diffusion MRI fiber tracking in neurosurgical and neurodegenerative disorders and neuroanatomical studies: A review. *Biochim Biophys Acta* 2014; 1842: 2286-2297

Aboitiz F, Scheibel AB, Fisher RS, Zaidel E. Fiber composition of the human corpus callosum. *Brain Res* 1992;. 598: 143-153

Aboitiz F, Montiel J. One hundred million years of interhemispheric communication: the history of the corpus callosum. *Braz J Med Biol Res* 2003; 36: 409-420

Aghakhanyan G, Martinuzzi A, Frijia F, Vavla M, Hlavata H, Baratto A, Martino N, Paparella G, Montanaro D. Brain white matter involvement in hereditary spastic paraplegias: analysis with multiple diffusion tensor indices. *AJNR Am J Neuroradiol* 2014; 35: 1533-1538

Alber B, Pernauer M, Schwan A, Rothmund G, Hoffmann KT, Brummer D, Sperfeld AD, Uttner I, Binder H, Epplen JT, Dullinger J, Ludolph AC, Meyer T. Spastin related hereditary spastic paraplegia with dysplastic corpus callosum. *J Neurol Sci* 2005; 236: 9-12

Alexander AL, Hasan KM, Lazar M, Tsuruda JS, Parker DL. Analysis of partial volume effects in diffusion-tensor MRI. *Magn Reson Med* 2001; 45: 770-780

Alexander AL, Lee JE, Lazar M, Field AS. Diffusion tensor imaging of the brain. *Neurotherapeutics* 2007; 4: 316-329

Almenar-Queralt A, Goldstein LS. Linkers, packages and pathways: new concepts in axonal transport. *Curr Opin Neurobiol* 2001; 11: 550-557

Analysis Group, FMRIB. FMRIB Software Library v5.0. FSL. Analysis Group, FMRIB, Oxford, UK <http://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fsl4.0/tbss/index> (Zugriffsdatum: 29.06.2014)

Analysis Group, FMRIB. FMRIB Software Library v5.0. Analysis Group, FMRIB, Oxford, UK <http://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/Randomise/UserGuide> (Zugriffsdatum: 28.10.2015)

Analysis Group, FMRIB. FMRIB58_FA standard space image. Analysis Group, FMRIB, Oxford, UK http://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fsl4.0/tbss/FMRIB58_FA.html (Zugriffsdatum: 07.07.2014)

Baas PW, Karabay A, Qiang L. Microtubules cut and run. *Trends Cell Biol* 2005; 15: 518-524

Bakshi R, Thompson AJ, Rocca MA, Pelletier D, Dousset V, Barkhof F, Inglesse M, Guttman CR, Horsfield MA, Filippi M. MRI in multiple sclerosis: current status and future prospects. *Lancet Neurol* 2008; 7: 615-625

Bartels C, Mertens N, Hofer S, Merboldt KD, Dietrich J, Frahm J, Ehrenreich H. Callosal dysfunction in amyotrophic lateral sclerosis correlates with diffusion tensor imaging of the central motor system. *Neuromuscul Disord* 2008; 18: 398-407

Basser PJ, Mattiello J, LeBihan D. Estimation of the effective self-diffusion tensor from the NMR spin echo. *J Magn Reson B* 1994 a; 103: 247-254

Basser PJ, Mattiello J, LeBihan D. MR diffusion tensor spectroscopy and imaging. *Biophys J* 1994 b; 66: 259-267

Basser PJ. Inferring microstructural features and the physiological state of tissues from diffusion-weighted images. *NMR Biomed* 1995; 8: 333-344

Basser PJ, Jones DK. Diffusion-tensor MRI: theory, experimental design and data analysis - a technical review. *NMR Biomed* 2002; 15: 456-467

Baumgartner A. Klinische, elektrophysiologische, neuropsychologische und magnetresonanztomographische Phänotypisierung der Hereditären Spastischen Paraparesen. Open Access Repository der Universität Ulm.

Beaulieu C. The basis of anisotropic water diffusion in the nervous system - a technical review. *NMR Biomed* 2002; 15: 435-55

Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry* 1961; 4: 561-571

Beetz C, Nygren AO, Schickel J, Auer-Grumbach M, Bürk K, Heide G, Kassubek J, Klimpe S, Klopstock T, Kreuz F, Otto S, Schüle R, Schöls L, Sperfeld AD, Witte OW, Deufel T. High frequency of partial SPAST deletions in autosomal dominant hereditary spastic paraplegia. *Neurology* 2006; 67: 1926-1930

Behan, WM und Maia, M. 1974. Strümpell's familial spastic paraplegia: genetics and neuropathology. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1974; 37: 8-20

Bender AR, Prindle JJ, Brandmaier AM, Raz N. White matter and memory in healthy adults: Coupled changes over two years. *Neuroimage* 2015 a; 131: 193-204

Bender AR, Völkle MC, Raz N. Differential aging of cerebral white matter in middle-aged and older adults: A seven-year follow-up. *Neuroimage* 2015 b; 125: 74-83

Bender AR und Raz N. Normal-appearing cerebral white matter in healthy adults: mean change over 2 years and individual differences in change. *Neurobiol Aging* 2015 c; 36: 1834-1848

Bennett IJ, Madden DJ, Vaidya CJ, Howard DV, Howard JH Jr. Age-related differences in multiple measures of white matter integrity: A diffusion tensor imaging study of healthy aging. *Hum Brain Mapp* 2010; 31: 378-390

Blumen SC, Bevan S, Abu-Mouch S, Negus D, Kahana M, Inzelberg R, Mazarib A, Mahamid A, Carasso RL, Slor H, Withers D, Nisipeanu P, Navon R, Reid E. A locus for complicated hereditary spastic paraplegia maps to chromosome 1q24-q32. *Ann Neurol* 2003; 54: 796-803

Bommas-Ebert U, Teubner P, Voß R. *Kurzlehrbuch Anatomie und Embryologie*. Thieme, 2011

Bourekas EC, Varakis K, Bruns D, Christoforidis GA, Baujan M, Slone HW, Kehagias D. Lesions of the corpus callosum: MR imaging and differential considerations in adults and children. *AJR Am J Roentgenol* 2002; 179: 251-257

Bowery NG, Doble A, Hill DR, Hudson AL, Shaw JS, Turnbull MJ. Baclofen: a selective agonist for a novel type of GABA receptor proceedings. *Br J Pharmacol* 1979; 67: 444-445

Braschinsky M, Zopp I, Kals M, Haldre S, Gross-Paju K. Bladder dysfunction in hereditary spastic paraplegia: what to expect? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010; 81: 263-266

Budde MD, Kim JH, Liang HF, Schmidt RE, Russell JH, Cross AH, Song SK. Toward accurate diagnosis of white matter pathology using diffusion tensor imaging. *Magn Reson Med* 2007; 57: 688-695

Budde MD, Xie M, Cross AH, Song SK. Axial diffusivity is the primary correlate of axonal injury in the experimental autoimmune encephalomyelitis spinal cord: a quantitative pixelwise analysis. *J Neurosci* 2009; 29: 2805-2813

Bürger J, Fonknechten N, Hoeltzenbein M, Neumann L, Bratanoff E, Hazan J, Reis A. Hereditary spastic paraplegia caused by mutations in the SPG4 gene. *Eur J Hum Genet* 2000; 8: 771-776

Burzynska AZ, Preuschhof C, Bäckman L, Nyberg L, Li SC, Lindenberger U, Heekeren HR. Age-related differences in white matter microstructure: region-specific patterns of diffusivity. *Neuroimage* 2010; 49: 2104-2112

Butcher JN. Minnesota Multiphasic Personality Inventory. *Corsini Encyclopedia of Psychology*. Minnesota : University of Minnesota, 2010

Byrne PC, Mc Monagle P, Webb S, Fitzgerald B, Parfrey NA, Hutchinson M. Age-related cognitive decline in hereditary spastic paraparesis linked to chromosome 2p. *Neurology* 2000; 54: 1510-1517

Canu E, Agosta F, Galantucci S, Chiò A, Riva N, Silani V, Falini A, Comi G, Filippi M. Extramotor damage is associated with cognition in primary lateral sclerosis patients. *PLoS One* 2013; 8: e82071

Cedarbaum JM, Stambler N, Malta E, Fuller C, Hilt D, Thurmond B, Nakanishi A. The ALSFRS-R: a revised ALS functional rating scale that incorporates assessments of respiratory function. BDNF ALS Study Group (Phase III). *J Neurol Sci* 1999; 169: 13-21

Chiang GC, Pinto S, Comunale JP, Gauthier SA. Gadolinium-Enhancing Lesions Lead to Decreases in White Matter Tract Fractional Anisotropy in Multiple Sclerosis. *J Neuroimaging* 2015; 26: 289-295

Ciccarelli FD, Proukakis C, Patel H, Cross H, Azam S, Patton MA, Bork P, Crosby AH. The identification of a conserved domain in both spartin and spastin, mutated in hereditary spastic paraplegia. *Genomics* 2003; 81: 437-441

Ciccarelli O, Behrens TE, Johansen-Berg H, Talbot K, Orrell RW, Howard RS, Nunes RG, Miller DH, Matthews PM, Thompson AJ, Smith SM. Investigation of white matter pathology in ALS and PLS using tract-based spatial statistics. *Hum Brain Mapp* 2009; 30: 615-624

Claghorn JL, Mathew RJ, Weinman ML, Hruska N. Daytime sleepiness in depression. *J Clin Psychiatry* 1981; 42: 342-343

Concha L, Gross DW, Wheatley BM, Beaulieu C. Diffusion tensor imaging of time-dependent axonal and myelin degradation after corpus callosotomy in epilepsy patients. *Neuroimage* 2006; 32: 1090-1099

Cosottini M, Giannelli M, Siciliano G, Lazzarotti G, Michelassi MC, Del Corona A, Bartolozzi C, Murri L. Diffusion-Tensor MR Imaging of Corticospinal Tract in Amyotrophic Lateral Sclerosis and Progressive Muscular Atrophy. *Radiology* 2005; 237: 258-264

Crank J. *The Mathematics of Diffusion*. England, Oxford : Oxford University Press, 1979

Crosby AH, Proukakis C. Is the transportation highway the right road for hereditary spastic paraplegia? *Am J Hum Genet* 2002; 71: 1009-1016

De Lacoste MC, Kirkpatrick JB, Ross ED. Topography of the human corpus callosum. *J Neuropathol Exp Neurol* 1985; 44: 578-591

De Stefano N, Narayanan S, Francis GS, Arnaoutelis R, Tartaglia MC, Antel JP, Matthews PM, Arnold DL. Evidence of axonal damage in the early stages of multiple sclerosis and its relevance to disability. *Arch Neurol* 2001; 58: 65-70

Deluca GC, Ebers GC, Esiri MM. The extent of axonal loss in the long tracts in hereditary spastic paraplegia. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2004; 30: 576-584

Dennis EL, Thompson, PM. Typical and atypical brain development: a review of neuroimaging studies. *Dialogues Clin Neurosci* 2013; 15: 359-384

Depienne C, Fedirko E, Forlani S, Cazeneuve C, Ribai P, Feki I, Tallaksen C, Nguyen K, Stankoff B, Ruberg M, Stevanin G, Durr A, Brice A. Exon deletions of SPG4 are a frequent cause of hereditary spastic paraplegia. *J Med Genet* 2007; 44: 281-284

Depienne C, Stevanin G, Brice A, Durr A. Hereditary spastic paraplegias: an update. *Curr Opin Neurol* 2007; 20: 674-680

Deppe M, Duning T, Mohammadi S, Schwindt W, Kugel H, Knecht S, Ringelstein EB. Diffusion-tensor imaging at 3 T: detection of white matter alterations in neurological patients on the basis of normal values. *Invest Radiol* 2007; 42: 338-345

Douek P, Turner R, Pekar J, Patronas N, Le Bihan D. MR color mapping of myelin fiber orientation. *J Comput Assist Tomogr* 1991; 15: 923-929

Dougherty RF, Ben-Shachar M, Bammer R, Brewer AA, Wandell BA. Functional organization of human occipital-callosal fiber tracts. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005; 102: 7350-7355

Duning T, Warnecke T, Schirmacher A, Schiffbauer H, Lohmann H, Mohammadi S, Young P, Deppe M. Specific pattern of early white-matter changes in pure hereditary spastic paraplegia. *Mov Disord* 2010; 25: 1986-1992

Dursun U, Koroglu C, Kocasoy Orhan E, Ugur SA, Tolun A. Autosomal recessive spastic paraplegia (SPG45) with mental retardation maps to 10q24.3-q25.1. *Neurogenetics* 2009; 10: 325-331

Eckert T, Le DT, Link S, Friedmann L, Woehlke G. Spastin's microtubule-binding properties and comparison to katanin. *PLoS One* 2012 a; 7: e50161

Eckert T, Link S, Le DT, Sobczak JP, Gieseke A, Richter K, Woehlke G. Subunit Interactions and cooperativity in the microtubule-severing AAA ATPase spastin. *J Biol Chem* 2012 b; 287: 26278-26290

Edgar JM, Garbern J. The myelinated axon is dependent on the myelinating cell for support and maintenance: molecules involved. *J Neurosci Res* 2004 a; 76: 593-598

Edgar JM, McLaughlin M, Yool D, Zhang SC, Fowler JH, Montague P, Barrie JA, McCulloch MC, Duncan ID, Garbern J, Nave KA, Griffiths IR. Oligodendroglial modulation of fast axonal transport in a mouse model of hereditary spastic paraplegia. *J Cell Biol* 2004 b; 166: 121-131

Ehms, F. Charakterisierung von polyklonalen Antikörpern gegen humanes Spastin. Jena : Friedrich-Schiller-Universität Jena, 2009

Ehram, A. Die genetische Variante c.131C>T im humanen SPG4-Gen - Entwicklung eines Detektionsverfahrens und Ermittlung der Prävalenz in Familien mit einer Hereditären Spastischen Paraplegie und in Kontrollindividuen. Jena : Friedrich-Schiller-Universität Jena, 2007

Erichsen AK, Koht J, Stray-Pedersen A, Abdelnoor M, Tallaksen CM. Prevalence of hereditary ataxia and spastic paraplegia in southeast Norway: a population-based study. *Brain* 2009; 132: 1577-1588

Errico A, Ballabio A, Rugarli, E. Spastin, the protein mutated in autosomal dominant hereditary spastic paraplegia, is involved in microtubule dynamics. *Hum Mol Genet* 2002; 11: 153-163

Evans KJ, Gomes ER, Reisenweber SM, Gundersen GG, Loring BP. Linking axonal degeneration to microtubule remodeling by Spastin-mediated microtubule severing. *J Cell Biol* 2005; 168: 599-606

Eymard-Pierre E, Lesca G, Dollet S, Santorelli FM, di Capua M, Bertini E, Boespflug-Tanguy O. Infantile-onset ascending hereditary spastic paralysis is associated with mutations in the alsin gene. *Am J Hum Genet* 2002; 71: 518-527

Fink JK. The hereditary spastic paraplegias: nine genes and counting. *Arch Neurol* 2003; 60: 1045-1049

Fink JK. Hereditary spastic paraplegia: clinico-pathologic features and emerging molecular mechanisms. *Acta Neuropathol* 2013; 126: 307-328

Fink JK. Hereditary spastic paraplegia: clinical principles and genetic advances. *Semin Neurol* 2014; 34: 293-305

Finsterer J. Hereditäre spastische Paraplegien. *Der Nervenarzt* 2003; 6: 497-504

Finsterer J, Löscher W, Quasthoff S, Wanschitz J, Auer-Grumbach M, Stevanin G. Hereditary spastic paraplegias with autosomal dominant, recessive, X-linked, or maternal trait of inheritance. *J Neurol Sci* 2012; 318: 1-18

Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975; 12: 189-198

Fourtassi M, Jacquin-Courtois S, Scheiber-Nogueira MC, Hajjioui A, Luaute J, Charvier K, Maucort-Boulch D, Rode G. Bladder dysfunction in hereditary spastic paraplegia: a clinical and urodynamic evaluation. *Spinal Cord* 2012; 50: 558-562

França MC Jr, D'Abreu A, Maurer-Morelli CV, Seccolin R, Appenzeller S, Alessio A, Damasceno BP, Nucci A, Cendes F, Lopes-Cendes I. Prospective neuroimaging study in hereditary spastic paraplegia with thin corpus callosum. *Mov Disord* 2007; 22: 1556-1562

Francisco GE, Boake C. Improvement in walking speed in poststroke spastic hemiplegia after Intrathecal baclofen therapy: a preliminary study. *Arch Phys Med Rehabil* 2003; 84: 1194-1199

Garaci F, Toschi N, Lanzafame S, Meschini A, Bertini E, Simonetti G, Santorelli FM, Guerrisi M, Floris R. Diffusion tensor imaging in SPG11- and SPG4-linked hereditary spastic paraplegia. *Int J Neurosci* 2014; 124: 261-270

Ge H, Yin X, Xu J, Tang Y, Han Y, Xu W, Pang Z, Meng H, Liu S. Fiber Pathways of Attention Subnetworks Revealed with Tract-Based Spatial Statistics (TBSS) and Probabilistic Tractography. *PLoS One* 2013; 8: e78831

Ge Y. Multiple sclerosis: the role of MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 2006; 27: 1165-1176

Gehlen W, Delank HW. *Neurologie*. Thieme, 2010

Geraldo AF, Pereira J, Nunes P, Reimão S, Sousa R, Castelo-Branco M, Pinto S, Campos JG, de Carvalho M. Beyond fractional anisotropy in amyotrophic lateral sclerosis: the value of mean, axial, and radial diffusivity and its correlation with electrophysiological conductivity changes. *Neuroradiology* 2018; 60: 505-515

Goizet C, Boukhris A, Maltete D, Guyant-Maréchal L, Truchetto J, Mundwiller E, Hanein S, Jonveaux P, Roelens F, Loureiro J, Godet E, Forlani S, Melki J, Auer-Grumbach M, Fernandez JC, Martin-Hardy P, Sibon I, Sole G, Orignac I, Mhiri C, Coutinho P, Durr A, Brice A, Stevanin G. SPG15 is the second most common cause of hereditary spastic paraplegia with thin corpus callosum. *Neurology* 2009; 73: 1111-1119

Grafenauer P. Die Diffusion Tensor Imaging (DTI) assoziierten Veränderungen des Zentralnervensystems in der Diagnostik der Amyotrophen Lateralsklerose (ALS). Graz : Medizinischen Universität Graz, 2011

Grosskreutz J, Peschel T, Unrath A, Dengler R, Ludolph AC, Kassubek J. Whole brain-based computerized neuroimaging in ALS and other motor neuron disorders. *Amyotrophic Lateral Sclerosis* 2008; 9: 238-248

Gulani V, Webb AG, Duncan ID, Lauterbur PC. Apparent diffusion tensor measurements in myelin-deficient rat spinal cords. *Magn Reson Med* 2001; 45: 191-195

Hamilton DJ. On the Corpus Callosum in the Adult Human Brain. *J Anat Physiol*. 1885; 19: 384-414

Harding AE. Hereditary "pure" spastic paraplegia: a clinical and genetic study of 22 families. *J Neurol Neurosurg* Oktober 1981; 44: 871-883

Harding AE. Hereditary spastic paraplegias. *Semin Neurol* 1993; 13: 333-336

Hathaway SR, McKinley, JC. 1940. A multiphasic personality schedule. *Journal of Psychology* 1940; 10: 249-254

Hedera P, Eldevik OP, Maly P, Rainier S, Fink JK. Spinal cord magnetic resonance imaging in autosomal dominant hereditary spastic paraplegia. *Neuroradiology* 2005; 47: 730-734

Hedera P, Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA. Hereditary Spastic Paraplegia Overview. 2000 Aug 15 [Updated 2018 Sep 27]. *GeneReviews®*. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2020

Heetla HW, Proost JH, Molmans BH, Staal MJ, van Laar T. A pharmacokinetic-pharmacodynamic model for intrathecal baclofen in patients with severe spasticity. *Br J Clin Pharmacol* 2016; 81: 101-112

Heisel J. *Neurologische Differenzialdiagnostik*. Thieme, 2007

Herrmann-Lingen C, Buss U, Snaith RP. *Hospital Anxiety and Depression Scale - Deutsche Version (HADS-D)*. (3., aktualisierte und neu normierte Auflage), 2011

Hofer S, Frahm J. 2006. Topography of the human corpus callosum revisited--comprehensive fiber tractography using diffusion tensor magnetic resonance imaging. *Neuroimage* 2006; 32: 989-994

Hornak JP. *The basics of MRI*. Rochester Institute of Technology, 1996

Huang H, Zhang J, Jiang H, Wakana S, Poetscher L, Miller MI, van Zijl PC, Hillis AE, Wytik R, Mori S. DTI tractography based parcellation of white matter: application to the mid-sagittal morphology of corpus callosum. *Neuroimage* 2005; 26: 195-205

Innocenti GM. General organization of callosal connections in the cerebral cortex. Jones EG und Peters A. *Cerebral Cortex*. New York, NY, USA : Plenum Press 1986; 5: 291-354

Innocenti GM, Vercelli A, Caminiti R. The diameter of cortical axons depends both on the area of origin and target. *Cereb Cortex* 2014; 24: 2178-2188

Jbabdi S, Behrens TE, Smith SM. Crossing fibres in tract-based spatial statistics. *Neuroimage* 2010; 49: 249-256

Jebsen RH, Taylor N, Trieschmann RB, Trotter MJ, Howard LA. An objective and standardized test of hand function. *Arch Phys Med Rehabil* 1969; 50: 311-319

Jensen JH, Helpert JA, Ramani A, Lu H, Kaczynski K. Diffusional kurtosis imaging: the quantification of non-gaussian water diffusion by means of magnetic resonance imaging. *Magn Reson Med* 2005; 63: 1432-1440

Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep* 1991; 14: 540-545

Jolly TA, Cooper PS, Badwi SA, Phillips NA, Rennie JL, Levi CR, Drysdale KA, Parsons MW, Michie PT, Karayanidis F. Microstructural white matter changes mediate age-related cognitive decline on the Montreal Cognitive Assessment (MoCA). *Psychophysiology* 2015; 53: 258-267

Jones DK, Knösche TR, Turner R. White matter integrity, fiber count, and other fallacies: the do's and don'ts of diffusion MRI. *Neuroimage* 2013; 73: 239-254

Kalbe E, Kessler J, Calabrese P, Smith R, Passmore AP, Brand M, Bullock R. DemTect: a new, sensitive cognitive screening test to support the diagnosis of mild cognitive impairment and early dementia. *Int J Geriatr Psychiatry* 2004; 19: 136-143

Kasher PR, De Vos KJ, Wharton SB, Manser C, Bennett EJ, Bingley M, Wood JD, Milner R, McDermott CJ, Miller CC, Shaw PJ, Grierson AJ. Direct evidence for axonal transport defects in a novel mouse model of mutant spastin-induced hereditary spastic paraplegia (HSP) and human HSP patients. *J Neurochem* 2009; 110: 34-44

Kassubek J, Sperfeld AD, Baumgartner A, Huppertz HJ, Riecker A, Juengling FD. Brain atrophy in pure and complicated hereditary spastic paraparesis: a quantitative 3D MRI study. *Eur J Neurol* 2006; 13: 880-886

Kassubek J, Juengling FD, Baumgartner A, Unrath A, Ludolph AC, Sperfeld AD. Different regional brain volume loss in pure and complicated hereditary spastic paraparesis: a voxel-based morphometric study. *Amyotroph Lateral Scler* 2007; 8: 328-36

Kathiravan S, Kanakaraj J. A Review on Potential Issues and Challenges in MR Imaging. *ScientificWorldJournal* 2013: 783715

Katz V, Gordon R, Iversen D, Myers SJ. Past history and degree of depression in paraplegic individuals. *Paraplegia* 1978; 16: 8-14

Klaas SJ, Kelly EH, Anderson CJ, Vogel LC. Depression and anxiety in adolescents with pediatric-onset spinal cord injury. *Top Spinal Cord Inj Rehabil* 2014; 20: 13-22

Kobayashi H, Garcia CA, Alfonso G, Marks HG, Hoffman EP. Molecular genetics of familial spastic paraplegia: a multitude of responsible genes. *J Neurol Sci* 1996; 137: 131-138

Kohn N, Kalbe E, Georg H, Kessler J. Vergleich MMST und DemTect: Spezifität und Sensitivität bei primär kognitiven Störungen. *Aktuelle Neurologie - AKTUEL NEUROL* 2007; 34: 672

Krabbe K, Nielsen JE, Fallentin E, Fenger K, Herning M. MRI of autosomal dominant pure spastic paraplegia. *Neuroradiology* 1997; 39: 724-727

Kumar KR, Sue CM, Burke D, Ng K. Peripheral neuropathy in hereditary spastic paraplegia due to spastin (SPG4) mutation--a neurophysiological study using excitability techniques. *Clin Neurophysiol* 2012; 123: 1454-1459

Lamantia AS, Rakic P. Cytological and quantitative characteristics of four cerebral commissures in the rhesus monkey. *J Comp Neurol* 1990; 291: 520-537

Le Bihan D, Poupon C, Amadon A, Lethimonnier F. Artifacts and pitfalls in diffusion MRI. *J Magn Reson Imaging* 2006; 24: 478-488

Lienerth C, Wallenhorst T, Volz S. Brain Imaging Center BIC Zentrum für Bildgebung in den Neurowissenschaften. Klinikum der Johann-Wolfgang-Goethe-Universität Frankfurt am Main, 2006. http://www.kgu.de/bic/Allgemein.htm#DWI_Allgemein (Zugriffsdatum: 31.07.2014)]

Liepert J. Therapie des spastischen Syndroms. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. 2012

Lindig T, Bender B, Hauser TK, Mang S, Schweikardt D, Klose U, Karle KN, Schüle R, Schöls L, Rattay TW. Gray and white matter alterations in hereditary spastic paraplegia type SPG4 and clinical correlations. *J Neurol* 2015; 262: 1961-1971

Liu C, Bammer R, Acar B, Moseley ME. Characterizing non-Gaussian diffusion by using generalized diffusion tensors. *Magn Reson Med* 2004; 51: 924-937

Lo Giudice T, Lombardi F, Santorelli FM, Kawarai T, Orlacchio A. Hereditary spastic paraplegia: clinical-genetic characteristics and evolving molecular mechanisms. *Exp Neurol* 2014; 261: 518-539

Lorrain, M. 1898. Contribution à l'étude de la paraplégie spasmodique familiale. Paris : Thesis de Paris, 1898

Lövblad KO, Anzalone N, Dörfler A, Essig M, Hurwitz B, Kappos L, Lee SK, Filippi M. MR imaging in multiple sclerosis: review and recommendations for current practice. *AJNR Am J Neuroradiol* 2010; 31: 983-989

Lumb JH, Connell JW, Allison R, Reid E. The AAA ATPase spastin links microtubule severing to membrane modelling. *Biochim Biophys Acta* 2012; 1823: 192-197

Madden DJ, Bennett IJ, Burzynska A, Potter GG, Chen NK, Song AW. Diffusion tensor imaging of cerebral white matter integrity in cognitive aging. *Biochim Biophys Acta* 2012; 1822: 386-400

Mahoney FI, Barthel DW. Functional evaluation: the Barthel index. *Md State Med J* 1965; 14: 61-65

Mannan AU, Boehm J, Sauter SM, Rauber A, Byrne PC, Neesen J, Engel W. Spastin, the most commonly mutated protein in hereditary spastic paraplegia interacts with Reticulon 1 an endoplasmic reticulum protein. *Neurogenetics* 2006; 7: 93-103

Marsden J, Ramdharry G, Stevenson V, Thompson A. Muscle paresis and passive stiffness: key determinants in limiting function in Hereditary and Sporadic Spastic Paraparesis. *Gait Posture* 2012; 35: 266-271

McDermott C, White K, Bushby K, Shaw P. Hereditary spastic paraparesis: a review of new developments. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 69: 150-160

McDermott CJ, Grierson AJ, Wood JD, Bingley M, Wharton SB, Bushby KM, Shaw PJ. Hereditary spastic paraparesis: disrupted intracellular transport associated with spastin mutation. *Ann Neurol* 2003; 54: 748-759

McDermott CJ, Burness CE, Kirby J, Cox LE, Rao DG, Hewamadduma C, Sharrack B, Hadjivassiliou M, Chinnery PF, Dalton A, Shaw PJ; UK and Irish HSP Consortium. Clinical features of hereditary spastic paraplegia due to spastin mutation. *Neurology* 2006; 67: 45-51

McLeod JG, Morgan JA, Reye C. Electrophysiological studies in familial spastic paraplegia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1977; 40: 611-615

McMonagle P, Webb S, Hutchinson M. The prevalence of "pure" autosomal dominant hereditary spastic paraparesis in the island of Ireland. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 72: 43-46

Milne A, Culverwell A, Guss R, Tuppen J, Whelton R. Screening for dementia in primary care: a review of the use, efficacy and quality of measures. *Int Psychogeriatr* 2008; 20: 911-926

Molon A, Di Giovanni S, Chen YW, Clarkson PM, Angelini C, Pegoraro E, Hoffman EP. Large-scale disruption of microtubule pathways in morphologically normal human spastin muscle. *Neurology* 2004; 62: 1097-1104

Mori S, Crain BJ, Chacko VP, van Zijl PC. Three-dimensional tracking of axonal projections in the brain by magnetic resonance imaging. *Ann Neurol* 1999; 45: 265-269

Moseley ME, Cohen Y, Kucharczyk J, Mintorovitch J, Asgari HS, Wendland MF, Tsuruda J, Norman D. Diffusion-weighted MR imaging of anisotropic water diffusion in cat central nervous system. *Radiology* 1990; 176: 439-445

Müller HP, Unrath A, Huppertz HJ, Ludolph AC, Kassubek J. Neuroanatomical patterns of cerebral white matter involvement in different motor neuron diseases as studied by diffusion tensor imaging analysis. *Amyotroph Lateral Scler* 2012; 13: 254-264

Naismith RT, Xu J, Klawiter EC, Lancia S, Tutlam NT, Wagner JM, Qian P, Trinkaus K, Song SK, Cross AH. Spinal cord tract diffusion tensor imaging reveals disability substrate in demyelinating disease. *Neurology* 2013; 80: 2201-2209

Nakamura A, Izumi K, Umehara F, Kuriyama M, Hokezu Y, Nakagawa M, Shimmyozu K, Izumo S, Osame M. Familial spastic paraplegia with mental impairment and thin corpus callosum. *J Neurol Sci* 1995; 131: 35-42

Nielsen JE, Krabbe K, Jennum P, Koefoed P, Jensen LN, Fenger K, Eiberg H, Hasholt L, Werdelin L, Sørensen SA. Autosomal dominant pure spastic paraplegia: a clinical, paraclinical, and genetic study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 64: 61-66

Novarino G, Fenstermaker AG, Zaki MS, Hofree M, Silhavy JL, Heiberg AD, Abdellateef M, Rosti B, Scott E, Mansour L, Masri A, Kayserili H, Al-Aama JY, Abdel-Salam GMH, Karminejad A, Kara M, Kara B, Bozorgmehri B, Ben-Omran T, Mojahedi F, El Din Mahmoud IG, Bouslam N, Bouhouche A, Benomar A, Hanein S, Raymond L, Forlani S, Mascaro M, Selim L, Shehata N, Al-Allawi N, Bindu PS, Azam M, Gunel M, Caglayan A, Bilguvar K, Tolun A, Issa MY, Schroth J, Spencer EG, Rosti RO, Akizu N, Vaux KK, Johansen A, Koh AA, Megahed H, Durr A, Brice A, Stevanin G, Gabriel SB, Ideker T, Gleeson JG. Exome sequencing links corticospinal motor neuron disease to common neurodegenerative disorders. *Science* 2014; 343: 506-511

Olson LG, Cole MF, Ambrogetti A. Correlations among Epworth Sleepiness Scale scores, multiple sleep latency tests and psychological symptoms. *J Sleep Res* 1998; 7: 248-253

Ordia JI, Fischer E, Adamski E, Chagnon KG, Spatz EL. Continuous intrathecal baclofen infusion by a programmable pump in 131 consecutive patients with severe spasticity of spinal origin. *Neuromodulation* 2002; 5: 16-24

Orlacchio A, Montieri P, Babalini C, Gaudiello F, Bernardi G, Kawarai T. Late-onset hereditary spastic paraplegia with thin corpus callosum caused by a new SPG3A mutation. *J Neurol* 2011; 258: 1631-1633

Pareek CS, Smoczynski R, Tretyn A. Sequencing technologies and genome sequencing. *J Appl Genet.* 2011; 52: 413-35

Pasternak O, Sochen N, Gur Y, Intrator N, Assaf Y. Free water elimination and mapping from diffusion MRI. *Magn Reson Med* 2009; 62: 717-730

Paulus W, Engel W, Sauter S, Neesen J. Hereditäre spastische Paraplegie. *Dtsch Arztebl* 2002; 7: 434-440

Peters A. The effects of normal aging on myelin and nerve fibers: a review. *J Neurocytol* 2002; 31: 581-593

Pfeffer A. Assessment: ALS Functional Rating Scale. *Physiopraxis* 2006; 4: 32-33

Polo JM, Calleja J, Combarros O, Berciano J. Hereditary ataxias and paraplegias in Cantabria, Spain. An epidemiological and clinical study. *Brain* 1991; 114: 855-866

Pridmore S, Rao G, Abusah P. Hereditary spastic paraplegia with dementia. *Aust N Z J Psychiatry* 1995; 29: 678-682

Ramnani N, Behrens TE, Penny W, Matthews PM. New approaches for exploring anatomical and functional connectivity in the human brain. *Biol Psychiatry* 2004; 56: 613-619

Reddy PL, Seltzer WK, Grewal RP. Possible anticipation in hereditary spastic paraplegia type 4 (SPG4). *Can J Neurol Sci* 2007; 34: 208-210

Reid E, Grayson C, Rogers MT, Rubinsztein DC. Locus-phenotype correlations in autosomal dominant pure hereditary spastic paraplegia. A clinical and molecular genetic study of 28 United Kingdom families. *Brain* 1999; 122: 1741-1755

Reid E, Connell J, Edwards TL, Duley S, Brown SE, Sanderson CM. The hereditary spastic paraplegia protein spastin interacts with the ESCRT-III complex-associated endosomal protein CHMP1B. *Hum Mol Genet* 2005; 14: 19-38

Rezende TJ, de Albuquerque M, Lamas GM, Martinez AR, Campos BM, Casseb RF, Silva CB, Branco LM, D'Abreu A, Lopes-Cendes I, Cendes F, França MC Jr. Multimodal MRI-based study in patients with SPG4 mutations. *PLoS One* 2015; 10: e011766

Roll-Mecak A, Vale RD. The *Drosophila* homologue of the hereditary spastic paraplegia protein, spastin, severs and disassembles microtubules. *Curr Biol* 2005; 15: 650-655

Roll-Mecak A, Vale RD. Structural basis of microtubule severing by the hereditary spastic paraplegia protein spastin. *Nature* 2008; 451: 363-367

Rummeny EL, Reimer P, Heindel W. Ganzkörper-MR-Tomographie. RRR- Referenz-Reihe Radiologie. Thieme, 2006

Deuschl G, Maier W. S3-Leitlinie Diagnose und Therapie von Demenzen. Deutsche Gesellschaft für Neurologie, 2016

Salinas S, Carazo-Salas RE, Proukakis C, Schiavo G, Warner TT. Spastin and microtubules: Functions in health and disease. *J Neurosci Res* 2007; 85: 2778-2782

Sanderson CM, Connell JW, Edwards TL, Bright NA, Duley S, Thompson A, Luzio JP, Reid E. Spastin and atlastin, two proteins mutated in autosomal-dominant hereditary spastic paraplegia, are binding partners. *Hum Mol Genet* 2006; 15: 307-318

Sander C, Hegerl U, Wirkner K, Walter N, Kocalevent RD, Petrowski K, Glaesmer H, Hinz A. Normative values of the German Epworth Sleepiness Scale. *Somnologie - Schlafforschung und Schlafmedizin* 2007; 20: 272-278

Sanger F, Coulson AR. A rapid method for determining sequences in DNA by primed synthesis with DNA polymerase. *J Mol Biol.* 1975; 94: 441-448

Schady W, Sheard A. A quantitative study of sensory function in hereditary spastic paraplegia. *Brain* 1990; 113: 709-720

Scheuer KH, Nielsen JE, Krabbe K, Paulson OB, Law I. Motor activation in SPG4-linked hereditary spastic paraplegia. *J Neurol Sci* 2006, 244: 31-39

Schild H. MRI made easy. Leverkusen: Bayer Vital GmbH, 1997

Schöne-Bake JC. Darstellung von Veränderungen der Fraktionellen Anisotropie großer Fasertrakte bei Temporallappenepilepsie mit Hilfe von DTI und TBSS. Bonn, 2010

Schüle R, Holland-Letz T, Klimpe S, Kassubek J, Klopstock T, Mall V, Otto S, Winner B, Schöls L. The Spastic Paraplegia Rating Scale (SPRS) - A reliable and valid measure of disease severity. *Neurology* 2006; 67: 430-434

Schüle R, Bonin M, Dürr A, Forlani S, Sperfeld AD, Klimpe S, Mueller JC, Seibel A, van de Warrenburg BP, Bauer P, Schöls L. Autosomal dominant spastic paraplegia with peripheral neuropathy maps to chr12q23-24. *Neurology* 2009; 72: 1893-1898

Schüle R, Schöls L. Genetics of hereditary spastic paraplegias. *Semin Neurol* 2011; 31: 484-493

Schulte T, Mitterski B, Börnke C, Przuntek H, Eppelen JT, Schöls L. Neurophysiological findings in SPG4 patients differ from other types of spastic paraplegia. *Neurology* 2003; 60: 1529-1532

Schwarz GA, Liu CN. Hereditary (familial) spastic paraplegia; further clinical and pathologic observations. *AMA Arch Neurol Psychiatry* 1956; 75: 144-162

Sexton CE, Walhovd KB, Storsve AB, Tamnes CK, Westlye LT, Johansen-Berg H, Fjell AM. Accelerated changes in white matter microstructure during aging: a longitudinal diffusion tensor imaging study. *J Neurosci* 2014; 34: 15425-15436

Sieb JP, Schrank B, Bertold T. Neuromuskuläre Erkrankungen. W. Kohlhammer Verlag, 2009

Skre H. Hereditary spastic paraplegia in Western Norway. Clin Genet 1974; 6: 165-183

Smith SM, Jenkinson M, Woolrich MW, Beckmann CF, Behrens TE, Johansen-Berg H, Bannister PR, De Luca M, Drobnjak I, Flitney DE, Niazy RK, Saunders J, Vickers J, Zhang Y, De Stefano N, Brady JM, Matthews PM. Advances in functional and structural MR image analysis and implementation as FSL. Neuroimage 2004; 23: 208-219

Smith SM, Jenkinson M, Johansen-Berg H, Rueckert D, Nichols TE, Mackay CE, Watkins KE, Ciccarelli O, Cader MZ, Matthews PM, Behrens TE. Tract-based spatial statistics: voxelwise analysis of multi-subject diffusion data. Neuroimage 2006; 31: 1487-1505

Smith SM, Nichols TE. Threshold-free cluster enhancement: addressing problems of smoothing, threshold dependence and localisation in cluster inference. Neuroimage 2009; 44: 83-98

Snaith RP. The Hospital Anxiety And Depression Scale. Health Qual Life Outcomes 2003; 1: 29

Soderblom C, Blackstone C. Traffic accidents: molecular genetic insights into the pathogenesis of the hereditary spastic paraplegias. Pharmacol Ther 2006; 109: 42-56

Solowska JM, Morfini G, Falnikar A, Himes BT, Brady ST, Huang D, Baas PW. Quantitative and functional analyses of spastin in the nervous system: implications for hereditary spastic paraplegia. J Neurosci 2008; 28: 2147-2157

Solowska JM, Baas PW. Hereditary spastic paraplegia SPG4: what is known and not known about the disease. Brain 2015; 138: 2471-2484

Song SK, Sun SW, Ramsbottom MJ, Chang C, Russell J, Cross AH. Demyelination revealed through MRI as increased radial (but unchanged axial) diffusion of water. *Neuroimage* 2002; 17: 1429-1436

Song SK, Sun SW, Ju WK, Lin SJ, Cross AH, Neufeld AH. Diffusion tensor imaging detects and differentiates axon and myelin degeneration in mouse optic nerve after retinal ischemia. *Neuroimage* 2003; 20: 1714-1722

Song SK, Yoshino J, Le TQ, Lin SJ, Sun SW, Cross AH, Armstrong RC. Demyelination increases radial diffusivity in corpus callosum of mouse brain. *Neuroimage* 2005; 26: 132-140

Sperfeld AD, Kassubek J, Crosby AH, Winner B, Ludolph AC, Uttner I, Hanemann CO. Complicated hereditary spastic paraplegia with thin corpus callosum: variation of phenotypic expression over time. *J Neurol* 2004; 251: 1285-1287

Sreenivasan A. Fusion at the front. *J Cell Biol* 2004; 166: 6-7

Stevanin G, Santorelli FM, Azzedine H, Coutinho P, Chomilier J, Denora PS, Martin E, Ouvrard-Hernandez AM, Tessa A, Bouslam N, Lossos A, Charles P, Loureiro JL, Elleuch N, Confavreux C, Cruz VT, Ruberg M, Leguern E, Grid D, Tazir M, Fontaine B, Filla A, Bertini E, Durr A, Brice A. Mutations in SPG11, encoding spatascin, are a major cause of spastic paraplegia with thin corpus callosum. *Nat Genet* 2007; 39: 366-372

Strümpell, A. Beiträge zur Pathologie des Rückenmarks. Berlin : Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten, 1880; 10: 676-717

Sun SW, Liang HF, Cross AH, Song SK. Evolving Wallerian degeneration after transient retinal ischemia in mice characterized by diffusion tensor imaging. *Neuroimage* 2008; 40: 1-10

Svenson IK, Kloos MT, Jacon A, Gallione C, Horton AC, Pericak-Vance MA, Ehlers MD, Marchuk DA. Subcellular localization of spastin: implications for the pathogenesis of hereditary spastic paraplegia. *Neurogenetics* 2005; 6: 135-141

Tallaksen CM, Dürr A, Brice A. Recent advances in hereditary spastic paraplegia. *Curr Opin Neurol* 2001; 14: 457-463

Tedeschi G, Allocca S, Di Costanzo A, Carlomagno S, Merla F, Petretta V, Toriello A, Tranchino G, Ambrosio G, Bonavita V. Multisystem involvement of the central nervous system in Strümpell's disease. A neurophysiological and neuropsychological study. *J Neurol Sci* 1991; 103: 55-60

Tomasi S, Caminiti R, Innocenti GM. Areal differences in diameter and length of corticofugal projections. *Cereb Cortex* 2012; 22: 1463-1472

Tombaugh TN, McIntyre NJ. The mini- mental state examination: A comprehensive review. *J Am Geriatr Soc* 1992; 40: 922-35

Trotta N, Orso G, Rossetto MG, Daga A, Broadie K. The hereditary spastic paraplegia gene, spastin, regulates microtubule stability to modulate synaptic structure and function. *Curr Biol* 2004; 14: 1135-1147

Troyer AK. DemTect effective in screening for mild cognitive impairment and mild dementia. *Evid Based Ment Health* August 2004; 7: 70

Tuch DS, Reese TG, Wiegell MR, Makris N, Belliveau JW, Wedeen VJ. High angular resolution diffusion imaging reveals intravoxel white matter fiber heterogeneity. *Magn Reson Med* 2002; 48: 577-582

Tuch DS, Reese TG, Wiegell MR, Makris N, Belliveau JW, Wedeen VJ. Q-ball imaging. *Magn Reson Med* 2004; 48: 1358-1372

Tyszka JM, Readhead C, Bearer EL, Pautler RG, Jacobs RE. Statistical diffusion tensor histology reveals regional dysmyelination effects in the shiverer mouse mutant. *Neuroimage* 2006; 29: 1058-1065

Uttner I, Baumgartner A, Sperfeld AD, Kassubek J. Cognitive performance in pure and complicated hereditary spastic paraparesis: a neuropsychological and neuroimaging study. *Neurosci Lett* 2007; 419: 158-161

Unrath A, Müller HP, Riecker A, Ludolph AC, Sperfeld AD, Kassubek J. Whole brain-based analysis of regional white matter tract alterations in rare motor neuron diseases by diffusion tensor imaging. *Hum Brain Mapp* 2010; 31: 1727-40

Vahter L, Braschinsky M, Haldre S, Gross-Paju K. The prevalence of depression in hereditary spastic paraplegia. *Clin Rehabil* 2009; 23: 857-861

Vertesi A, Lever JA, Molloy DW, Sanderson B, Tuttle I, Pokoradi L, Principi E. Standardized Mini-Mental State Examination. Use and interpretation. *Can Fam Physician* 2001; 47: 2018-2023

Virta A, Barnett A, Pierpaoli C. Visualizing and characterizing white matter fiber structure and architecture in the human pyramidal tract using diffusion tensor MRI. *Magn Reson Imaging* 1999; 17: 1121-1133

Visbeck A, Hopf HC. Aktuelle Klassifikation und molekulargenetische Grundlagen The Hereditary Spastic Paraplegias - Classification and Molecular Genetics. *Akt Neurol* 2001; 28: 153-60

Vos SB, Jones DK, Jeurissen B, Viergever MA, Leemans A. The influence of complex white matter architecture on the mean diffusivity in diffusion tensor MRI of the human brain. *Neuroimage* 2012; 59: 2208-2216

Webb S, Hutchinson M. Cognitive impairment in families with pure autosomal dominant hereditary spastic paraparesis. *Brain* 1998 a; 121: 923-929

Webb S, Coleman D, Byrne P, Parfrey N, Burke T, Hutchinson J, Hutchinson M. Autosomal dominant hereditary spastic paraparesis with cognitive loss linked to chromosome 2p. *Brain* 1998 b; 121: 601-609

Werdelin L, Keiding N. Hereditary ataxias: epidemiological aspects. *Neuroepidemiology* 1990; 9: 321-331

Werner G, Whitsel BL. The topology of dermatomal projection in the medial lemniscal system. *J Physiol* 1967; 192: 123-144

Wharton SB, McDermott CJ, Grierson AJ, Wood JD, Gelsthorpe C, Ince PG, Shaw PJ. The cellular and molecular pathology of the motor system in hereditary spastic paraparesis due to mutation of the spastin gene. *J Neuropathol Exp Neurol* 2003; 62: 1166-1177

Wheeler-Kingshott CA, Cercignani M. About "axial" and "radial" diffusivities. *Magn Reson Med* 2009; 61: 1255-1260

White KD, Ince PG, Lusher M, Lindsey J, Cookson M, Bashir R, Shaw PJ, Bushby KM. Clinical and pathologic findings in hereditary spastic paraparesis with spastin mutation. *Neurology* 2000; 55: 89-94

Winner B, Gross C, Uyanik G, Schulte-Mattler W, Lürding R, Marienhagen J, Bogdahn U, Windpassinger C, Hehr U, Winkler J. Thin corpus callosum and amyotrophy in spastic paraplegia--case report and review of literature. *Clin Neurol Neurosurg* 2006; 108: 692-698

Winter J, Ludolph A. *Neurodegenerative Erkrankungen des Alters*. Thieme, 2004

Witelson SF. Hand and sex differences in the isthmus and genu of the human corpus callosum. A postmortem morphological study. *Brain* 1989; 112: 799-835

Wu EX, Cheung MM. MR diffusion kurtosis imaging for neural tissue characterization. *NMR Biomed* 2010; 23: 836-848

Yang K, Wang D, Li YQ. Distribution and depression of the GABA(B) receptor in the spinal dorsal horn of adult rat. *Brain Res Bull* 2001; 55: 479-485

Yu H, Schröder S, Liu Y, Li Z, Yang Y, Chen Y, Huang X. Hemiparesis after Operation of Astrocytoma Grade II in Adults: Effects of Acupuncture on Sensory-Motor Behavior and Quality of Life. *Evid Based Complement Alternat Med* 2013: 859763

Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 1983; 67: 361–370

9 Danksagung

Mein herzlicher Dank gilt meiner Doktormutter, Frau PD Dr. med. Martina Minnerop, die diese Studie initiierte, mir Mut machte und mich in jeder Phase der Studie unterstützte. Vielen Dank für die Übermittlung des Themas sowie für die umfassende wissenschaftliche, engagierte und sehr persönliche Betreuung während dieser Zeit.

Bei Herrn Prof. Dr. Bernd Weber und seinem Team im Life & Brain möchte ich mich für die Unterstützung und Begleitung bei der Durchführung der MRT-Untersuchungen bedanken.

Den Kolleginnen und Kollegen der Klinik und Poliklinik für Neurologie des Universitätsklinikum Bonn danke ich für ihren Einsatz bei der Betreuung meiner Arbeit und ihrer Unterstützung bei der Durchführung der Untersuchungen.

Von Herzen danke ich darüber hinaus allen Patienten und Probanden, die mit großem Engagement an dieser Studie teilgenommen haben, bereit waren dafür enorme Anstrengungen auf sich zu nehmen und so diese Arbeit und Ergebnisse erst ermöglichten.

Außer den namentlich aufgeführten Personen danke ich zahlreichen Mitarbeitern, die im Hintergrund an der Durchführung und Auswertung mitbeteiligt waren, die bei Problemen mit Rat und Tat zur Seite standen und durch konstruktive Diskussionen und Anregungen eine stetige Unterstützung waren.

Ganz besonders danke ich meiner Frau und meiner Tochter, meinen Eltern und Geschwistern sowie Freunden, ohne deren stets gewährte Unterstützung, Ermutigung und auch Ablenkung, mir das Verfassen der vorliegenden Dissertation nicht möglich gewesen wäre.

Vorträge und Kongressbeiträge im Rahmen der vorgelegten Arbeit

1. M. Minnerop, D. Moussavi Biuki. Bildgebende Verfahren in der HSP-Diagnostik. Vortrag im Rahmen des bundesweiten Seminars der HSP-Selbsthilfegruppe Deutschland e. V. in Braunlage, 14.5.2011
2. D. Moussavi Biuki, H. Jacobi, S. Röske, J.C. Schöne-Bake, M. Tittgemeyer, K. Amunts, T. Klockgether, B. Weber, M. Minnerop. Diffusion-Tensor Imaging bei Patienten mit reiner spastischer Paraparese. (Poster) 85. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Neurologie, Hamburg (Germany), 26.-29.09.2012 available online (P732)
3. M. Minnerop, D. Moussavi Biuki, H. Jacobi, S. Röske, J.C. Schöne-Bake, M. Tittgemeyer, K. Amunts, T. Klockgether, B. Weber. Diffusion-Tensor Imaging in patients with pure hereditary spastic paraplegia. (Poster) 20th Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping, Hamburg (Germany), 8.-12.06.2014 Conference proceedings, available online (No. 3261)
4. M. Minnerop, D. Moussavi Biuki, H. Jacobi, S. Röske, J.C. Schöne-Bake, M. Tittgemeyer, K. Amunts, T. Klockgether, B. Weber. Diffusion-Tensor Imaging in patients with pure hereditary spastic paraplegia. (Poster) 3rd INM-Retreat, Jülich, 1.-2.07.2014, available online (P-36, intranet)