

Bildgebung bei Amyotropher Lateralsklerose

Miriam Sach

Einleitung

Patienten mit Amyotropher Lateralsklerose (ALS), einer progressiven neurodegenerativen Systemerkrankung mit Beteiligung des 1. und 2. Motorneurons, weisen mögliche klinische Symptome wie z. B. progrediente Muskelschwäche, Muskelatrophie, Spastik, Hyperreflexie und positives Babinski-Zeichen auf. Die Läsion des 1. Motorneurons beginnt oftmals im primär motorischen und prämotorischen Kortex und führt zur sekundären Degeneration und Gliose motorischer Fasern entlang der Pyramidenbahn (Davidoff, 1990). Die Läsion des 2. Motorneurons beinhaltet den Hirnstamm mit möglicher Bulbärparalyse sowie die Vorderhornzellen des Rückenmarks (Hudson et al., 1993). Die Beteiligung des 2. Motorneurons kann häufig bereits subklinisch durch unter-

stützende apparative Diagnostik wie z. B. die Nadel-Elektromyographie festgestellt werden. Das frühzeitige Erfassen der Erstmotorneuron-Läsion ist oftmals deutlich schwieriger. Dies beruht auf häufig besonders zu Krankheitsbeginn erst diskret ausgebildeter klinischer Symptomatik oder schwerer simultaner Schädigung des 2. Motorneurons, die die Zeichen einer Erstmotorneuron-Läsion maskieren kann.

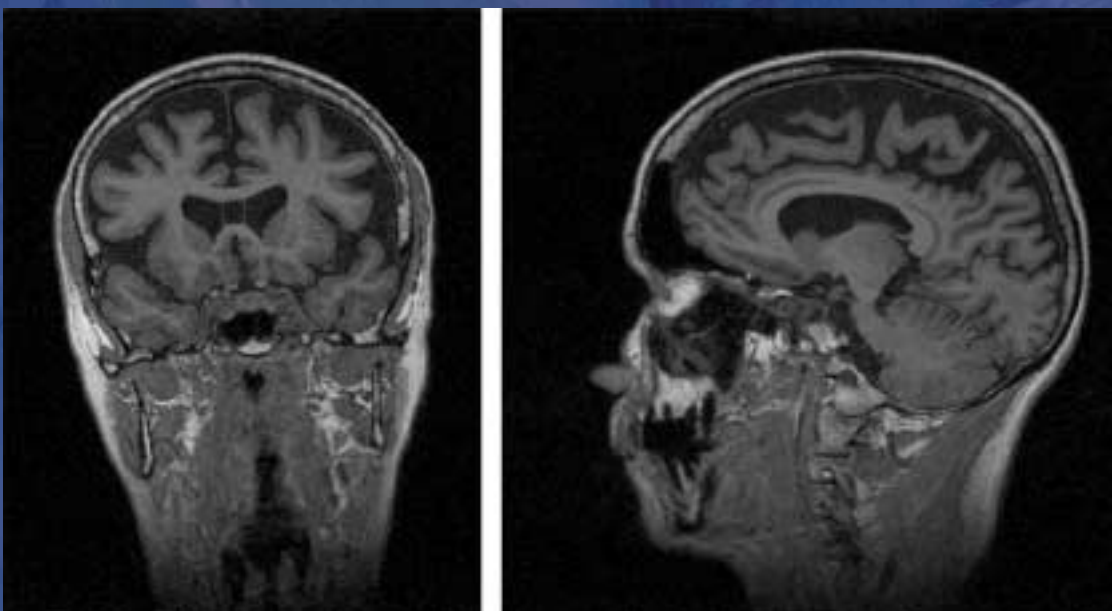
Die frühzeitige Erfassung einer Beteiligung des 1. Motorneurons ist jedoch zur Diagnose der ALS unabdingbar und stellt eine große Herausforderung an die moderne Bildgebung. Zusätzlicher Gegenstand wissenschaftlicher Bildgebungsstudien bei ALS sind Verlaufsuntersuchungen sowie Therapie-Monitoring.

Strukturelle Magnet-Resonanztomographie Konventionelle Bildgebung

Derzeit wird das kranielle Magnet-Resonanztomogramm (MRT) bei Patienten mit vermuteter ALS in der Diagnostik überwiegend zum Ausschluss anderer Erkrankungen durchgeführt. Einige Studien beschreiben aber auch hyperintense Signalveränderungen entlang der Pyramidenbahn bei ALS-Patienten mit gesicherter Diagnose und gesunden Kontrollen in insbesondere FLAIR (engl. fluid attenuated inversion recovery)-Bildern (Hecht et al., 2001) sowie T2-, T1- und Protonengewichteten MRTs (Cheung et

al., 1995, Mirowitz et al., 1989). FLAIR-Sequenzen erhöhen dabei die Sensitivität, supratentorielle Veränderungen der weißen Substanz (Tourbah et al., 1996) sowie kortikale Läsionen (Hajnal et al., 1992) zu erfassen. So weisen ALS-Patienten in FLAIR-Bildern häufiger als Kontrollen subkortikal des Gyrus precentralis lokalisierte Hyperintensitäten auf. Quantitative Analysen zeigten ein signifikant stärkeres FLAIR-Signal (contrast to noise ratio, CNR) subkortikal des Gyrus precentralis in ALS-Patienten gegenüber gesunden Kontrollen (Hecht et al., 2001). Im Verlauf der Erkrankung wurden intraindividuelle signifikante Erhöhungen dieser

Abbildung 1:
T1-gewichtetes MRT (FLASH, Voxelgröße $1 \times 1 \times 1 \text{ mm}^3$) eines 34-jährigen ALS-Patienten mit deutlicher Hirnatrophie sowie Atrophie des Corpus callosum.

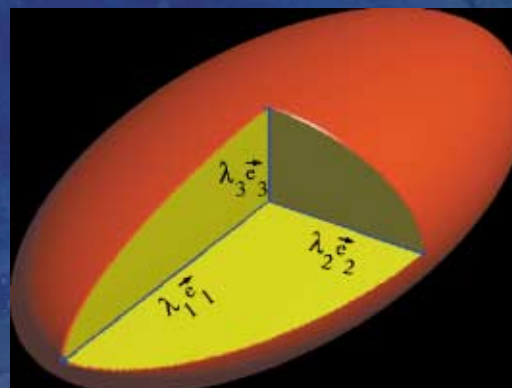


CNR beschrieben (Hecht et al., 2002). Zusätzlich wurden in FLAIR-Bildern sowie T2-gewichteten Bildern hypointense Signale am Gyrus precentralis ("low signal rim") beschrieben (Ishikawa et al., 1993), deren Frequenz im Krankheitsverlauf ebenfalls anstieg (Hecht et al., 2002). Es bestand keine Korrelation zwischen den Signalveränderungen in den FLAIR-Bildern und der Krankheitsprogredienz (Zhang et al., 2003). Insgesamt können vor allem FLAIR-Bilder die Diagnose einer ALS stützen. Sie sind jedoch nicht zur Frühdiagnostik geeignet und fehlende Signalveränderungen schließen keinesfalls eine ALS aus. Im fortgeschrittenen Stadium der ALS weisen Patienten zusätzlich häufig markante kortikale Atrophien auf (Abb. 1). Außerdem werden Atrophien des Corpus callosum bei ALS-Patienten beschrieben (Yamauchi et al., 1995), (Abb. 1). Diese finden ein neuropathologisches Korrelat in kreuzenden degenerierten Pyramidenbahnfaserbündeln (Brownell et al., 1970). Diese Veränderungen sind jedoch nicht spezifisch für ALS.

Magnetization-Transfer

Magnetization-Transfer-Messungen können über die Auflösung konventioneller MRTs hinausreichend zerebrale Veränderungen erfassen (Kato et al., 1997). Bei der Magnetization-Transfer-Ratio (MTR) handelt es sich um einen MR-Parameter, der den Austausch der Magnetisierung zwischen freien Protonen und denen an Makromolekülen gebundenen Protonen misst. Die MTR erfasst demzufolge Veränderungen der makromolekularen

Abbildung 2:
Visualisierung des Diffusions-Tensors in Form eines Diffusions-Ellipsoids mit den 3 Eigenvektoren (\vec{e}) und korrespondierenden Eigenwerten (λ). Die Eigenvektoren beschreiben die Orientierung des Ellipsoids im Raum, die Eigenwerte die Länge der Ellipsoid-Achsen (Abbildung von Volkmar Glauche, Klinik und Poliklinik Neurologie, Universitätsklinikum Hamburg).



Strukturen (Wolff et al., 1994). ALS-Patienten zeigten gegenüber Kontrollen signifikant erniedrigte MTRs im Tractus corticospinalis, während das T2-gewichtete MRT keine Unterschiede aufwies. Zusätzlich bestand eine signifikante Korrelation zwischen der klinischen Motorfunktion (Finger-/Fußtapping) und den MTRs im Tractus corticospinalis (Tanabe et al., 1998). Um die klinische Relevanz dieses Verfahrens in der Frühdiagnostik der ALS beurteilen zu können, sind noch weitere Untersuchungen sowie insbesondere Einzelfall-Analysen nötig.

Diffusions-Tensor-Bildgebung

Bei der Diffusions-Tensor-Bildgebung (engl. diffusion tensor imaging, DTI) handelt es sich um ein relativ junges Verfahren der strukturellen Kernspintomographie. Es ermöglicht eine Darstellung der Faserorientierung in der weißen Substanz. Das Verfahren basiert auf dem Diffusionsverhalten von Wasser. Die Diffusion erfolgt dabei überwiegend ungehindert entlang der Faserachse, während die senkrecht zur Faserachse verlaufende Diffusion eingeschränkt ist (Chenevert et al., 1990). Die Diffusion kann mathematisch durch den so genannten Diffusions-Tensor (3x3 Matrix, 6 unabhängige Tensor-elemente) beschrieben werden. Dieser ist ableitbar aus MR-Signalveränderungen, die durch Diffusions-sensitive Gradienten

in wenigstens 6 nicht-kolearen Richtungen erhoben werden. Der Diffusions-Tensor ist durch 3 Eigenvektoren und die korrespondierenden Eigenwerte charakterisiert. Der Eigenvektor mit dem größten Eigenwert gibt dabei die Hauptorientierung der Fasern im Voxel an. Der Diffusions-Tensor kann in Form des so genannten Diffusions-Ellipsoids visualisiert werden (Abb. 2). Aus dem Diffusions-Tensor sind u. a. die mittlere Diffusivität sowie die Fraktionelle Anisotropie (FA) ableitbar (Basser und Pierpaoli, 1996). Die mittlere Diffusivität beschreibt die Begrenzung der Bewegung der Wassermoleküle durch Kollision mit Zellmembranen und Makromolekülen, unabhängig von der Ausrichtung der Diffusion. Bei einer hohen mittleren Diffusivität besteht eine wenig restriktive Umgebung, wie z. B. im Liquor. Bei der FA handelt es sich um einen rotationsunabhängigen Parameter, der eine Aussage darüber ermöglicht, ob die Diffusion eher gerichtet (anisotrop) entlang von Fasern oder eher ungerichtet (isotrop) wie z. B. in Liquorräumen erfolgt. Dementsprechend reichen die FA-Werte von 0 (keine directionale Abhängigkeit der Diffusionskoeffizienten) bis 1 (Diffusion in 1 Richtung) (Abb. 3). Veränderungen der Faserstruktur wie z. B. Pyramidenbahndegeneration bei ALS-Patienten können zu einer Veränderung der Diffusion entlang dieser Fasern führen, die schließlich in der Diffusions-Tensor-Bildgebung zur Darstellung kommt. Bei ALS-Patienten konnte insgesamt eine Abnahme der Fraktionellen

Abbildung 3:
Diffusions-Ellipsoide mit Visualisierung von anisotroper und isotroper Diffusion.

Links: Anisotrope Diffusion mit $FA = 1$ bei Diffusion in 1 Richtung.
Rechts: Isotrope Diffusion mit $FA = 0$ bei richtungsunabhängiger Diffusion (Abbildung von Volkmar Glauche, Klinik und Poliklinik Neurologie, Universitätsklinikum Hamburg).



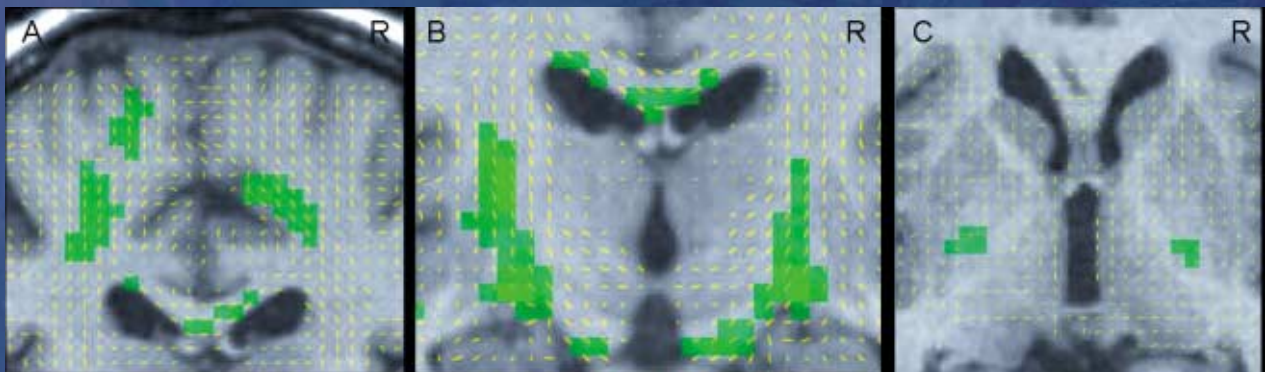
Abbildung 4:

Voxel mit signifikant reduzierter Fraktioneller Anisotropie (grün) bei ALS-Patienten verglichen mit gesunden Kontrollen. Die statistischen Ergebnisse (2 sample t-test) wurden überlagert auf ein T1-gewichtetes Bild. Die Hauptdiffusionsrichtung ist gelb dargestellt.

A: Coronar-Schicht mit FA-Abnahme bilateral unterhalb des Motor- und Prämotorkortex sowie im Corpus callosum.

B: Coronar-Schicht mit FA-Abnahme bilateral in der Pyramidenbahn sowie im Corpus callosum.

C: Axial-Schicht mit FA-Abnahme bilateral im hinteren Schenkel der Capsula interna.



Anisotropie sowie eine Zunahme der mittleren Diffusivität in so genannten "regions of interest" entlang der Capsula interna nachgewiesen werden (Ellis et al., 1999, Toosy et al., 2003). Toosy et al. zeigten, dass die FA nach kaudal bis zu den Pyramiden im Vergleich zum Kontrollkollektiv reduziert war. In einer "Voxel für Voxel" berechneten Statistik wiesen ALS-Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen FA-Abnahmen im Verlauf der Pyramidenbahn mit Beginn unterhalb des Motor- und Prämotorkortex bis zum Hirnstamm auf (Sach et al., 2004). Es bestand dabei eine negative Korrelation zwischen der zentral motori-

schen Leitungszeit (CMCT) zu den Extremitäten und der Fraktionellen Anisotropie. Die Fraktionelle Anisotropie war bei 6 Patienten bereits im Verlauf der Pyramidenbahn zu einem Zeitpunkt reduziert, als die Patienten noch keine klinischen Erstmotorneuron-Zeichen aufwiesen (Abb. 4). Somit ist die Diffusions-Tensor-Bildgebung in der Lage, frühzeitige Faseränderungen der weißen Substanz bei Patienten mit ALS nachzuweisen. Bezüglich der klinischen Anwendung dieses bildgebenden Verfahrens sind weitere Untersuchungen mit Einzelfall-Analysen und Darstellung individueller Faserdegenerationen erforderlich.

Funktionelle Magnet-Resonanz-Tomographie

Die funktionelle Magnet-Resonanz-Tomographie (functional magnetic resonance imaging, fMRI) ermöglicht nicht-invasiv die Erfassung regionaler Veränderungen neuronaler Aktivität in einzelnen Individuen durch Messung des BOLD-Effekts (blood oxygenation level dependent effect). In Abhängigkeit des experimentellen Designs erzeugte fokale Aktivierungen von Neuronen führen durch einen erhöhten regionalen zerebralen Blutfluss und eine erhöhte regionale Sauerstoff-Extraktionsrate zu Veränderungen des regionalen Sauerstoff-Gehalts im Blut. In einem motorischen Paradigma zur Fingerbeugung wiesen ALS-Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen Aktivierungsmuster auf, die weiter anterior im Motorkortex lokalisiert waren und in den Prämotorkortex übergingen (Konrad et al., 2002). Das Cluster-Volumen innerhalb der Supplementär Motorischen Area (SMA) war dabei größer sowie ebenfalls nach anterior zur prä-SMA verlagert und die Cluster-Volumina der kontralateralen Brodmann Area 6 und bilateralen Brodmann Area 40 waren ebenfalls größer. Diese funktionellen zerebralen Veränderungen nach Motorneurondegeneration können einen ersten Anhalt für eine kortikale Reorganisation bei ALS-Patienten bieten (Konrad et al., 2002).

Protonen-Magnet-Resonanz-Spektroskopie

Die Protonen-Magnet-Resonanz-Spektroskopie (proton magnetic resonance spectroscopy) (¹H-MRS) erfasst metabolische

Veränderungen in vivo. Dabei werden unterschiedliche Proton-beihaltende Metabolite, wie z. B. die neuronalen Marker N-Acetyl-Aspartat (NAA), Kreatin/Phosphokreatin (Cr), Cholin, Myo-Inositol sowie Glutamin/Glutamat dargestellt. Da NA-Gruppen in hoher Konzentration in Neuronen lokalisiert sind und Cr sich homogen im Gehirn verteilt (Marker für Gliosis), wird die NA/Cr Ratio als Index neuronaler Integrität bezeichnet. ALS-Patienten weisen eine Abnahme des NA/Cr Ratio im Motorkortex und Hirnstamm auf, die in Zusammenhang mit der Krankheitsprogredienz steht (Pioro et al., 1994, Block et al., 1998, Cwik et al., 1998, Suhy et al., 2002). Es besteht insgesamt eine signifikante Assoziation zwischen dem Grad der erniedrigten NA/Cr Ratio und den Erstmotorneuron-Zeichen (Kaufmann et al., 2004). Untersuchungen bezüglich einer NAA-Signalzunahme im Motorkortex nach 3-wöchiger Riluzol-Medikation (Kalra et al., 1998) blieben bislang unbestätigt. Insgesamt ist bei der ¹H-MRS das gemessene Signal niedrig und die Sensitivität mit großen Überlappungen zwischen ALS-Patienten und gesunden Kontrollen eher gering (Karitzky und Ludolph, 2001).

Literatur

1. Basser PJ, Pierpaoli C (1996) Microstructural and physiological features of tissues elucidated by quantitative-diffusion-tensor MRI. *J Magn Reson B* 111:209-19
2. Block W, Karitzky J, Traber F et al. (1998) Proton magnetic resonance spectroscopy of the primary motor cortex in patients with motor neuron disease: subgroup analysis and follow-up measurements. *Arch Neurol* 55:931-6
3. Brownell B, Oppenheimer DR, Hughes JT (1970) The central nervous system in motor neuron disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 33:338-57
4. Chenevert TL, Brunberg JA, Pipe JG (1990) Anisotropic diffusion in human white matter: demonstration with MR techniques in vivo. *Radiology* 177:401-5
5. Cheung G, Gawel MJ, Cooper PW, Farb RI, Ang LC, Gawal MJ (1995) Amyotrophic lateral sclerosis: correlation of clinical and MR imaging findings. *Radiology* 194:263-70
6. Cwik VA, Hanstock CC, Allen PS, Martin WR (1998) Estimation of brainstem neuronal loss in amyotrophic lateral sclerosis with in vivo proton magnetic resonance spectroscopy. *Neurology* 50:72-7
7. Davidoff RA (1990) The pyramidal tract. *Neurology* 40:332-9
8. Ellis CM, Simmons A, Jones DK et al. (1999) Diffusion tensor MRI assesses corticospinal tract damage in ALS. *Neurology* 53:1051-8
9. Hajnal JV, Bryant DJ, Kasuboski L et al. (1992) Use of fluid attenuated inversion recovery (FLAIR) pulse sequences in MRI of the brain. *J Comput Assist Tomogr* 16:841-4
10. Hecht MJ, Fellner F, Fellner C, Hilz MJ, Heuss D, Neundorfer B (2001) MRI-FLAIR images of the head show corticospinal tract alterations in ALS patients more frequently than T2-, T1- and proton-density-weighted images. *J Neurol Sci* 186:37-44
11. Hecht MJ, Fellner F, Fellner C, Hilz MJ, Neundorfer B, Heuss D (2002) Hyperintense and hypointense MRI signals of the precentral gyrus and corticospinal tract in ALS: a follow-up examination including FLAIR images. *J Neurol Sci* 199:59-65
12. Hudson AJ, Kiernan JA, Munoz DG et al. (1993) Clinicopathological features of primary lateral sclerosis are different from amyotrophic lateral sclerosis. *Brain Res Bull* 3:359-364
13. Ishikawa K, Nagura H, Yokota T, Yamanouchi H (1993) Signal loss in the motor cortex on magnetic resonance images in amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Neurol* 33:218-22
14. Kalra S, Cashman NR, Genge A, Arnold DL (1998) Recovery of N-acetylaspartate in corticomotor neurons of patients with ALS after riluzole therapy. *Neuroreport* 9:1757-61
15. Karitzky J, Ludolph AC (2001) Imaging and neurochemical markers for diagnosis and disease progression in ALS. *J Neurol Sci* 191:35-41
16. Kato Y, Matsumura K, Kinosada Y, Narita Y, Kuzuhara S, Nakagawa T (1997) Detection of pyramidal tract lesions in amyotrophic lateral sclerosis with magnetization-transfer measurements. *Am J Neuroradiol* 18:1541-7
17. Kaufmann P, Pullman SL, Shungu DC et al. (2004) Objective tests for upper motor neuron involvement in amyotrophic lateral sclerosis (ALS). *Neurology* 62:1753-7
18. Konrad C, Henningsen H, Bremer J et al. (2002) Pattern of cortical reorganization in amyotrophic lateral sclerosis: a functional magnetic resonance imaging study. *Exp Brain Res* 143:51-6
19. Mirowitz S, Sartor K, Gado M, Torack R (1989) Focal signal-intensity variations in the posterior internal capsule: normal MR findings and distinction from pathologic findings. *Radiology* 172:535-9

20. Pioro EP, Antel JP, Cashman NR, Arnold DL (1994) Detection of cortical neuron loss in motor neuron disease by proton magnetic resonance spectroscopic imaging in vivo. *Neurology* 44:1933-8
21. Sach M, Winkler G, Glauche V et al. (2004) Diffusion tensor MRI of early upper motor neuron involvement in amyotrophic lateral sclerosis. *Brain* 127:340-350
22. Suhy J, Miller RG, Rule R et al. (2002) Early detection and longitudinal changes in amyotrophic lateral sclerosis by (1)H MRSI. *Neurology* 58:773-9
23. Tanabe JL, Vermathen M, Miller R, Gelin D, Weiner MW, Rooney WD (1998) Reduced MTR in the corticospinal tract and normal T2 in amyotrophic lateral sclerosis. *Magn Reson Imaging* 16:1163-9
24. Toosy AT, Werring DJ, Orrell RW et al. (2003) Diffusion tensor imaging detects corticospinal tract involvement at multiple levels in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 74:1250-7
25. Tourbah A, Deschamps R, Stievenart JL et al. (1996) Magnetic resonance imaging using FLAIR pulse sequence in white matter diseases. *J Neuroradiol* 23:217-22
26. Wolff SD, Balaban RS (1994) Magnetization transfer imaging: practical aspects and clinical applications. *Radiology* 192:593-9
27. Yamauchi H, Fukuyama H, Ouchi Y, Naga-hama Y, Kimura J, Asato R et al. (1995) Corpus callosum atrophy in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Sci* 134:189-96
28. Zhang L, Ulug AM, Zimmerman RD, Lin MT, Rubin M, Beal MF (2003) The diagnostic utility of FLAIR imaging in clinically verified amyotrophic lateral sclerosis. *J Magn Reson Imaging* 17:521-7

Impressum:



Deutsche Gesellschaft
für Muskelkranke e.V.

DGM · Deutsche Gesellschaft
für Muskelkranke e.V.
Im Moos 4 · 79112 Freiburg
Tel.: 07665/9 44 70

Anschrift der Verfasserin und Kontaktadresse:

Dr. med. Miriam Sach
Klinik und Poliklinik für Neurologie
Neuroimage Nord, Gebäude S10, 3.OG
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
Martinistraße 52
20246 Hamburg

Telefon: 040/42803-3683

Fax: 040/42803-9955

E-Mail: sach@uke.uni-hamburg.de

Herausgeber der Schriftenreihe:

Prof. Dr. med. R. Dengler · Hannover
Prof. Dr. med. D. Pongratz · München

Verantwortlich für den Inhalt dieser Ausgabe:

Prof. Dr. med. R. Dengler · Hannover



Aventis Pharma Deutschland GmbH
Geschäftseinheit:
Innovation Praxis & Klinik
Königsteiner Straße 10
65812 Bad Soden am Taunus
Tel.: 069/305 220 44

Management of Neuromuscular Diseases
Bildgebung bei Amyotropher Lateralsklerose

ARCIS Verlag GmbH · München
ISSN 0949-1503
9. Jahrgang