

Strukturelle und funktionelle Magnetresonanztomographie bei ALS

Die AG Bildgebung der Neurologischen Universitätsklinik Ulm (Leiter: Prof. Dr. med. Jan Kassubek) hat als Schwerpunkt die Analyse struktureller und funktioneller Magnetresonanztomographie bei neurodegenerativen Erkrankungen mit besonderem Fokus auf die ALS.

Als internationales Analysezentrum werden mit der hausinternen Softwareplattform Tensor Imaging and Fiber Tracking (TIFT) sowohl monozentrische Studien wie auch internationale multizentrische Studien neurodegenerativer Erkrankungen durchgeführt. Mit der Technik der diffusionsgewichteten MRT-Bildgebung (diffusion tensor imaging, DTI) ist es möglich, mikrostrukturelle ALS-assoziierte Änderungen zu analysieren; dies konnte im multizentrischen Design (Müller et al., 2016) und Meta-Daten (Gorges et al., 2018) gezeigt werden. Ein weiterer Fokus des strukturellen Neuroimaging bei ALS sind Analysen des Hypothalamus, nachweisbar durch T1-gewichtete MR-Daten. Das für diese Fragestellung erweiterte Softwarepaket *TIFT* erlaubte den Nachweis einer ausgeprägten Atrophie des Hypothalamus bei ALS und auch bei präsymptomatischen ALS-Mutationsträgern mit der Schlussfolgerung, dass der Hypothalamus bei ALS Patienten unabhängig vom klinischen Status deutlich atrophiert (Gorges et al., 2017). Aufbauend auf den TOI-basierten DTI-Ergebnissen auf Gruppenniveau ist ein methodischer Fokus die klinisch basierte Einzelfallcharakterisierung bzgl. bildgebungsspezifischer Biomarker. Im Sinne eines *in vivo*-Transfers des pTDP43-basierten Staging-Konzepts bei ALS nach Braak et al. werden traktsspezifische Einzelpatientencharakterisierungen sowohl im Querschnittsdesign (Kassubek et al., 2014) wie auch longitudinal (Kassubek et al., 2018) durchgeführt.

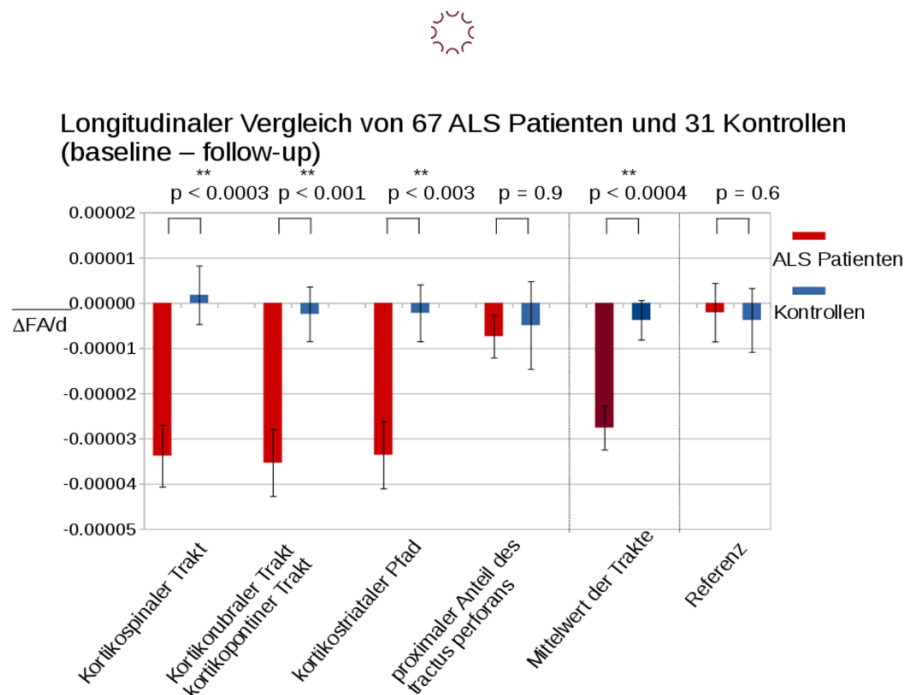
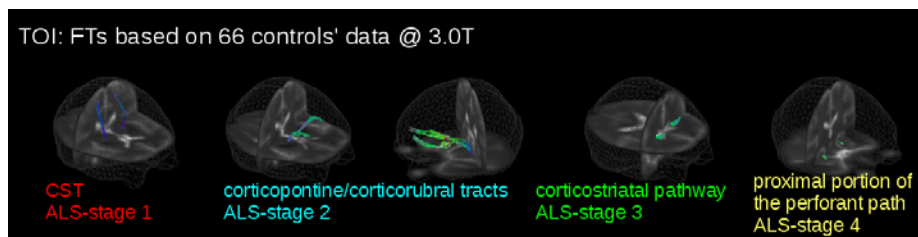


Abbildung 1: Longitudinale mikrostrukturelle Änderungen, repräsentiert durch Änderungen der fraktionellen Anisotropie (FA): Stadium 1 – kortikospinaler Trakt, Stadium 2 – kortikopontiner und kortikorubraler Trakt, Stadium 3 – kortikostriataler Trakt und Stadium 4 – proximaler Anteil des Tractus perforans.

Die DTI-basierten *in vivo*-Staging-Prinzipien wurden auf weitere ALS-Varianten wie die progressive Muskelatrophie (PMA / Lower Motor Neuron Disease – LMND), die primäre Lateralsklerose (PLS) und die progressive Bulbärparalyse (PBP) angewendet (Rosenbohm et al., 2016; Müller et al., 2018A; Müller et al., 2018B; Müller et al., 2018B; Müller et al., 2019). Es wurde *in vivo* ein Schädigungsmuster der kortikoefferenten Trakte entsprechend dem ALS-Propagations-Modell gezeigt. Dieses Ergebnis stützt die Einordnung der beiden Phänotypen als Varianten der ALS und damit die klinische Behandlung dieser Patienten wie bei ALS einschließlich des Einschlusses in klinische Studien zur ALS (Müller & Kassubek, 2018).



individual longitudinal staging examples

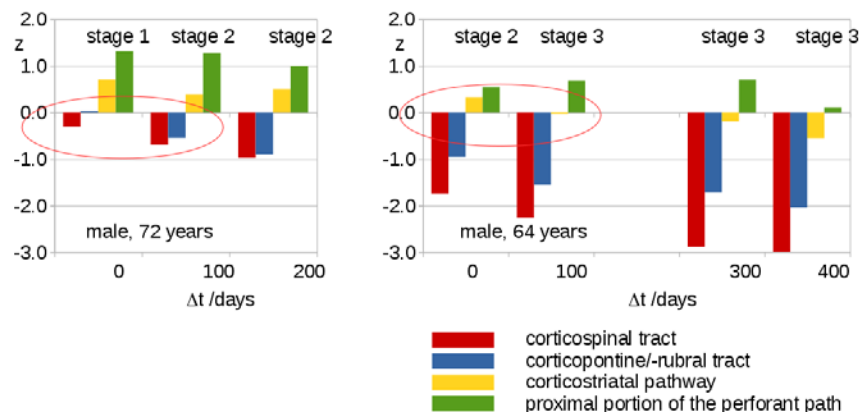


Abbildung 2: DTI-basierte Faser-Trakte, welche den pathologischen ALS-Stages entsprechen: Stage 1 – kortikospinaler Trakt, Stage 2 – kortikopontiner und kortikorubraler Trakt, Stage 3 – kortikostriataler Trakt, und Stage 4 – proximaler Anteil des perforanten Pfades. Individuelle Beispiele, welche die longitudinale Veränderung der DTI-basierten Parameter in den jeweiligen Fasertrakten (korrespondierend zu den ALS-Stages) zeigen.



Ein weiterer Schwerpunkt des Softwarepakets TIFT besteht auch in der multiparametrischen Analyse von intrinsic functional connectivity (ifc)-MRT und DTI Datensätzen. Veränderungen der funktionellen Konnektivität treten bei der ALS ebenfalls entsprechend dem neuropathologischen Staging-Konzept auf und werden mit DTI-ermittelten mikrostrukturellen Veränderungen im Sinne einer kombinierten Analyse zusammengeführt (Schulthess et al., 2016).

Publikationen:

1. Müller H.-P., Turner M. R., Grosskreutz J., Abrahams S., Bede P., Govind V., et al. . (2016). A large-scale multicentre cerebral diffusion tensor imaging study in amyotrophic lateral sclerosis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 87, 570–579. 10.1136/jnnp-2015-311952
2. Gorges, M., Del Tredici, K., Dreyhaupt, J. et al. Corticoefferent pathology distribution in amyotrophic lateral sclerosis: in vivo evidence from a meta-analysis of diffusion tensor imaging data. *Sci Rep* 8, 15389 (2018). <https://doi.org/10.1038/s41598-018-33830-z>
3. Gorges M, Vercruysse P, Müller H, et al. Hypothalamic atrophy is related to body mass index and age at onset in amyotrophic lateral sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 2017;88:1033-1041.
4. Kassubek J, Müller HP, Del Tredici K, Lulé D, Gorges M, Braak H, Ludolph AC. Imaging the pathoanatomy of amyotrophic lateral sclerosis in vivo: targeting a propagation-based biological marker. *J Neurol Neurosurg Psych* 2018;89(4):374-381
5. J. Kassubek, H.-P. Müller, K. Del Tredici, J. Brettschneider, E. H. Pinkhardt, D. Lulé, S. Böhm, H. Braak, A. C. Ludolph: "DTI analysis of sequential spreading of disease in amyotrophic lateral sclerosis confirms patterns of TDP-43 pathology" (*Brain* (2014); 137 (6): 1733-1740)
6. Rosenbohm, B. Schmid, D. Buckert, W. Rottbauer, J. Kassubek, A. C. Ludolph, P. Bernhardt: „Cardiac findings in amyotrophic lateral sclerosis: a magnetic resonance imaging study“ (*Frontiers in Neurology* (2017); 8: 479 (1-8))
7. H.-P. Müller, M. Gorges, R. Kassubek, J. Dorst, A.C. Ludolph, J. Kassubek: "Identical patterns of cortico-efferent tract involvement in primary lateral sclerosis and amyotrophic lateral sclerosis: a tract of interest-based MRI study" (*Neuroimage Clinical* (2018); 18: 762-769)
8. H.-P. Müller, J. Kassubek: "MRI-based mapping of cerebral propagation in amyotrophic lateral sclerosis" (*Frontiers in Neuroscience* (2018); 12: 655 (1-7))
9. H.-P. Müller, M. Gorges, K. Del Tredici, A. C. Ludolph, J. Kassubek: "The same cortico-efferent tract involvement in progressive bulbar palsy and in 'classical' ALS: a tract of interest-based MRI study" (*NeuroImage Clinical* (2019); 24: 101979 (1-5))
10. H.-P. Müller, F. Agosta, N. Riva, E. G. Spinelli, G. Comi, A. C. Ludolph, M. Filippi, J. Kassubek: "Fast progressive lower motor neuron disease is an ALS variant: a two-centre tract of interest-based MRI data analysis" (*Neuroimage Clinical* (2018); 17: 145-152)
11. Schulthess, I., Gorges, M., Müller, H. et al. Functional connectivity changes resemble patterns of pTDP-43 pathology in amyotrophic lateral sclerosis. *Sci Rep* 6, 38391 (2016). <https://doi.org/10.1038/srep38391>