

Aus dem Zentrum für Neurologie und Psychiatrie  
der Universität zu Köln  
Klinik und Poliklinik für Neurologie  
Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. G. R. Fink

# **Evaluation magnetresonanztomographischer Parameter als Marker für Krankheitsschwere bei der Spinalen Muskelatrophie (SMA)**

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde  
der Medizinischen Fakultät  
der Universität zu Köln

vorgelegt von  
Johannes Haensch  
aus Wuppertal

promoviert am 03. September 2024



Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. G. R. Fink

1. Gutachter: Professor Dr. med. H. C. Lehmann
2. Gutachter: Universitätsprofessor Dr. med. M. Schlamann

## Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe ich Unterstützungsleistungen von folgenden Personen erhalten:

Prof. Dr. med. Helmar C. Lehmann, Leiter der AG Neuroinflammation und neuromuskuläre Erkrankungen  
Dr. med. Thorsten Lichtenstein, Facharzt für Radiologie  
Dr. med. Alina Sprenger-Svačina, Ärztin

Weitere Personen waren an der Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe einer Promotionsberaterin/eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertationsschrift stehen.

Die Dissertationsschrift wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Die dieser Arbeit zugrunde liegende Studie wurde nach Anleitung durch Herrn Prof. Dr. med. Helmar C. Lehmann und Herrn Dr. med. Thorsten Lichtenstein von mir weitestgehend selbstständig durchgeführt. Die Mitarbeit Dritter ist im Folgenden gekennzeichnet.

Die Projektplanung erfolgte durch Herrn Prof. Dr. med. Helmar C. Lehmann, Herrn Dr. med. Thorsten Lichtenstein und mich. Die Rekrutierung der Patienten erfolgte aus dem Patientenstamm der UK Köln durch mich, es erfolgte zudem eine ärztliche Aufklärung durch Herrn Prof. Dr. med. Helmar C. Lehmann. Die klinisch neurologischen Untersuchungen erfolgten selbstständig durch mich, zudem auch durch die Mitarbeiter der Physiotherapie der UK Köln, dies teilweise in meinem Beisein. Die Betreuung der motorisch stark eingeschränkten Patienten während und auf dem Weg zur MRT- Untersuchung erfolgte durch mich. Die MRT-Untersuchungen wurden von Herrn Dr. med. Thorsten Lichtenstein und Frau Claudia Müller, einer Medizinisch-technischen Radiologieassistentin, in meinem Beisein durchgeführt. Aus den MRT-Scans der Patienten wurden durch Herrn Dr. med. Thorsten Lichtenstein Daten ausgelesen und diese mir zur Auswertung zur Verfügung gestellt. Die statistische Auswertung dieser Daten mittels SPSS und Excel erfolgte durch mich.

Erklärung zur guten wissenschaftlichen Praxis:

Ich erkläre hiermit, dass ich die Ordnung zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis und zum Umgang mit wissenschaftlichem Fehlverhalten (Amtliche Mitteilung der Universität zu Köln AM 132/2020) der Universität zu Köln gelesen habe und verpflichte mich hiermit, die dort genannten Vorgaben bei allen wissenschaftlichen Tätigkeiten zu beachten und umzusetzen.

Köln, den 02.12.2020

Unterschrift:

*J. Haensch*

# Danksagung

Zunächst möchte ich mich herzlich bei den Patienten bedanken, welche durch den mit der Teilnahme verbundenen hohen Zeitaufwand, die Studie ermöglicht haben.

Ganz besonders möchte ich Herrn Prof. Dr. med. Helmar C. Lehmann für die motivierende Betreuung danken. Seine fachliche Expertise und die konstruktiven Gespräche, während der zahlreichen Lab-Meetings erleichterten mir die Durchführung des Projekts sehr. Während der Zusammenarbeit durfte ich fachlich und auch auf menschlicher Ebene viel von ihm lernen.

Herrn Dr. med. Thorsten Lichtenstein danke ich für die vielen Erklärungen bezüglich der Magnetresonanztomographie und die sorgsame Analyse der angefertigten Aufnahmen.

Mein weiterer Dank gilt den Mitgliedern der Arbeitsgemeinschaft Neuroinflammation und neuromuskuläre Erkrankungen, insbesondere Frau Dr. med. Alina Sprenger-Svačina, die mich in der AG willkommen hießen und mir stets mit Rat und Tat zur Seite standen.

Herrn Dr. Kilian Weiss danke ich für die Unterstützung bei der Anfertigung und Auswertung der Magnetresonanztomographie-Aufnahmen.

Frau Claudia Müller danke ich für Ihre freundliche Art und die viele Zeit, welche Sie gemeinsam mit mir am Magnetresonanztomographen bei der Untersuchung der Patienten verbrachte.

Zuletzt möchte ich meiner Familie danken, welche mich während des gesamten Projektzeitraumes unterstützte.

# Inhaltsverzeichnis

|                                                                         |           |
|-------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>1. ZUSAMMENFASSUNG .....</b>                                         | <b>8</b>  |
| <b>2. EINLEITUNG .....</b>                                              | <b>9</b>  |
| 2.1. SPINALE MUSKELATROPHIE .....                                       | 9         |
| 2.1.1. Übersicht.....                                                   | 9         |
| 2.1.2. Epidemiologie .....                                              | 9         |
| 2.1.3. Ätiologie und Pathogenese.....                                   | 10        |
| 2.1.4. Klinik .....                                                     | 11        |
| 2.1.4.1. Alte Klassifikation .....                                      | 11        |
| 2.1.4.2. Revidierte AWMF-Klassifikation 2020 .....                      | 13        |
| 2.1.5. Diagnostik.....                                                  | 15        |
| 2.1.5.1. Anamnese und klinische Untersuchung.....                       | 15        |
| 2.1.5.2. Labor, Elektrophysiologie und bildgebende Diagnostik.....      | 15        |
| 2.1.5.3. Molekulargenetische Analyse der SMN1 und SMN2 Kopienzahl ..... | 15        |
| 2.1.5.4. Neugeborenen-Screening .....                                   | 16        |
| 2.1.6. Multidisziplinäres Management und Therapie.....                  | 16        |
| 2.1.6.1. Multidisziplinäres Management.....                             | 16        |
| 2.1.6.2. Medikamentöse Therapie.....                                    | 17        |
| 2.2. MRT .....                                                          | 19        |
| 2.2.1. Übersicht.....                                                   | 19        |
| 2.2.2. Entstehung des MR-Signals .....                                  | 19        |
| 2.2.3. Relaxation.....                                                  | 20        |
| 2.2.4. Dixon-Technik .....                                              | 21        |
| 2.2.5. Diffusionsbildgebung .....                                       | 22        |
| 2.2.5.1. Diffusionstensorbildgebung.....                                | 22        |
| 2.3. FRAGESTELLUNG UND ZIELSETZUNG .....                                | 23        |
| <b>3. MATERIAL UND METHODEN.....</b>                                    | <b>24</b> |
| 3.1. PATIENTEN .....                                                    | 24        |
| 3.2. KLINISCHE UNTERSUCHUNG .....                                       | 26        |
| 3.2.1. Motorik .....                                                    | 26        |
| 3.3. MRT .....                                                          | 27        |
| 3.3.1. MRT-Sequenz.....                                                 | 27        |
| 3.3.2. Diffusion Tensor Imaging.....                                    | 28        |
| 3.3.3. Multi Echo Dixon-Methode.....                                    | 28        |
| 3.4. STATISTIK .....                                                    | 29        |

|                                                                                                   |           |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>4. ERGEBNISSE .....</b>                                                                        | <b>30</b> |
| 4.1. KLINIK.....                                                                                  | 30        |
| 4.2. HUMANGENETIK .....                                                                           | 32        |
| 4.3. MRT .....                                                                                    | 33        |
| 4.3.1. Nervenquerschnitte .....                                                                   | 33        |
| 4.3.2. FA-Werte .....                                                                             | 34        |
| 4.3.3. Multi Echo Dixon.....                                                                      | 35        |
| 4.3.4. T2-Zeiten.....                                                                             | 36        |
| 4.4. KORRELATIONEN DER MRT-PARAMETER MIT KLINISCHEN WERTEN.....                                   | 38        |
| 4.4.1. FA .....                                                                                   | 38        |
| 4.4.2. Muskulärer Fettgehalt .....                                                                | 38        |
| 4.4.3. T2-Zeiten.....                                                                             | 38        |
| 4.4.4. Querschnitte .....                                                                         | 38        |
| 4.5. KORRELATIONEN DER MRT-PARAMETER .....                                                        | 39        |
| 4.5.1. FA .....                                                                                   | 39        |
| 4.5.2. Muskulärer Fettgehalt .....                                                                | 39        |
| 4.5.3. T2-Zeiten.....                                                                             | 39        |
| <b>5. DISKUSSION .....</b>                                                                        | <b>40</b> |
| 5.1. MUSKELVERFETTUNG BEI 5Q-SMA .....                                                            | 40        |
| 5.2 PDFF ZUR QUANTIFIZIERUNG EINER MUSKELVERFETTUNG .....                                         | 41        |
| 5.3 KORRELATION DES MUSKULÄREN FETTGEHALTS MIT PUNKTWERTEN IN KLINISCHEN SKALEN .....             | 42        |
| 5.4 T2-ZEITEN ALS MÖGLICHER BIOMARKER .....                                                       | 43        |
| 5.5 KORRELATIONEN ZWISCHEN MRT-PARAMETERN .....                                                   | 44        |
| 5.6 NORMALE FA-WERTE UND DURCHMESSER DES N. ISCHIADICUS DES PATIENTENKOLLEKTIVS .....             | 45        |
| 5.7 5Q-SMA ALS MULTISYSTEMISCHE ERKRANKUNG .....                                                  | 45        |
| 5.8 ZUGEWINN DER MRT-UNTERSUCHUNG GEGENÜBER DER KLINISCHEN VERLAUFSDIAGNOSTIK IN DER PRAXIS ..... | 46        |
| <b>6. LITERATURVERZEICHNIS.....</b>                                                               | <b>47</b> |
| <b>7. ANHANG .....</b>                                                                            | <b>51</b> |
| 7.1. ABBILDUNGSVERZEICHNIS .....                                                                  | 51        |
| 7.2. TABELLENVERZEICHNIS .....                                                                    | 51        |
| <b>8. VORABVERÖFFENTLICHUNGEN VON ERGEBNISSEN.....</b>                                            | <b>52</b> |

## Abkürzungsverzeichnis

|                   |                                                                                  |
|-------------------|----------------------------------------------------------------------------------|
| <b>AWMF</b>       | Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. |
| <b>BF</b>         | Musculus biceps femoris                                                          |
| <b>BMI</b>        | Body-Mass-Index                                                                  |
| <b>CNV</b>        | copy number variation                                                            |
| <b>FA</b>         | fraktionelle Anisotropie                                                         |
| <b>HFMS</b>       | Hammersmith Functional Motor Scale                                               |
| <b>HFMSE</b>      | Hammersmith Functional Motor Scale Expanded                                      |
| <b>kb</b>         | Kilobase                                                                         |
| <b>M.</b>         | Musculus                                                                         |
| <b>MFM-32</b>     | Motor Function Measure – 32 items                                                |
| <b>MLPA</b>       | Multiplex-Ligation-dependent-Amplification                                       |
| <b>MRC-SS</b>     | Medical research Council-sumscore                                                |
| <b>MRI</b>        | Magnetic Resonance Imaging                                                       |
| <b>MRT</b>        | Magnetresonanztomographie                                                        |
| <b>N.</b>         | Nervus                                                                           |
| <b>PDFF</b>       | proton density fat fraction                                                      |
| <b>QF</b>         | Musculus quadriceps femoris                                                      |
| <b>RULM</b>       | Revised Upper Limb Modul                                                         |
| <b>5q-SMA</b>     | Spinale Muskelatrophie 5q                                                        |
| <b>SMN1/ SMN2</b> | Survival of Motor Neuron 1/ Survival of Motor Neuron 2                           |
| <b>TuG</b>        | Timed up and go test                                                             |
| <b>ZNS</b>        | Zentralnervensystem                                                              |



## **1. Zusammenfassung**

Die Magnetresonanztomographie (MRT) wird zunehmend als Methode zur Diagnose und zum Monitoring des Krankheitsverlaufs bei verschiedenen neuromuskulären Erkrankungen eingesetzt.

In dieser Arbeit wurde untersucht, ob mit Hilfe eines multiparametrischen MRT-Protokolls der Verlust von Motoneuronen bzw. eine neurogene Muskelatrophie quantifiziert werden kann. Hierzu wurden prospektiv 16 Patienten mit einer spinalen Muskelatrophie (SMA) und 13 altersgleiche Kontrollpersonen untersucht. 10 Patienten wurden zu einem zweiten Zeitpunkt erneut untersucht. Anhand der MRT-Aufnahmen wurden Parameter wie die fraktionelle Anisotropie (FA) im N. ischiadicus, der muskuläre Fettgehalt der Muskulatur und die T2-Zeiten ausgewertet. Zudem wurde eine Vergleichsanalyse der MRT-Befunde mit erhobenen klinischen Skalen durchgeführt. Hier zeigte sich ein, im Vergleich zum Kontrollkollektiv, signifikant erhöhter Fettgehalt in der Muskulatur und verlängerte T2-Zeiten, bei weitestgehend normwertigen FA-Werten. Bezüglich der Vergleichsanalyse mit klinischen Skalenwerten zeigte sich in vielen Teilen eine signifikante Übereinstimmung der pathologisch veränderten MRT-Parametern mit dem klinisch-neurologischen Zustand der Patienten.

## **2. Einleitung**

### **2.1. Spinale Muskelatrophie**

#### **2.1.1. Übersicht**

Die progredient voranschreitende spinale Muskelatrophie (SMA) ist eine autosomal-rezessiv vererbte neuromuskuläre Erkrankung. Sie stellt die häufigste genetisch bedingte Todesursache bei Kindern dar und ist durch eine Degeneration der  $\alpha$ -Motoneurone im Rückenmark gekennzeichnet. Der klinische Befund ist charakterisiert durch muskuläre Hypotonie, Muskelatrophie und eine ausgeprägte proximal betonte Muskelschwäche bei ansonsten altersentsprechender kognitiver Entwicklung. Ein Merkmal der SMA ist ihr variabler Schweregrad, der mit dem Erkrankungsbeginn korreliert<sup>1</sup>. Das klinische Spektrum der Erkrankung reicht von Patienten mit schwerster Muskelschwäche, welche meist innerhalb der ersten Lebensjahre an Atemlähmung versterben, bis hin zu Patienten, welche das freie Gehen erlernen und eine normale Lebenserwartung aufweisen. In der Diagnostik sind die klinisch-neurologischen Befunde maßgeblich. Zur Diagnosesicherung wird ebenfalls eine genetische Analyse des Gens Survival Motor Neuron 1 und 2 (SMN1- und SMN2) durchgeführt, da eine Deletion des SMN1-Gens für die SMA ursächlich ist und eine Genanalyse des SMN2-Gens Hinweise über den klinischen Verlauf bietet (siehe Abschnitt 2.1.3.). Therapeutisch ist eine umfassende physiotherapeutische Betreuung der Erkrankten und eine symptomorientierte Versorgung der respiratorischen, gastrointestinalen und orthopädischen Beschwerden etabliert<sup>2</sup>. Durch die Zulassung des Antisense Oligonukleotids Nusinersen 2017, der SMN1 Gensatztherapie mit Onasemnogene Abspervovec 2020 und des Gentherapeutikums Risidiplam hat sich das Therapiespektrum um kausale Therapieansätze erweitert (AWMF Leitlinien 12/2020).

#### **2.1.2. Epidemiologie**

Die 5q-assoziierte SMA ist mit einer Heterozygotenfrequenz von 1:40 und einer Erkrankungsrate von 1:7000 Neugeborenen eine der häufigsten autosomal rezessiv-vererbten Erkrankungen<sup>1</sup>.

### 2.1.3. Ätiologie und Pathogenese

Ursächlich für die 5q-assoziierte SMA ist ein Gendefekt, der auf dem Chromosomenabschnitt 5q13.2 lokalisiert ist.

Dieser Chromosomenabschnitt beherbergt das Gen Survival Motor Neuron 1 (SMN1). Dieses kodiert für RNS und Proteine, welche dem Gennamen gemäß für den Metabolismus der  $\alpha$ -Motoneurone von großer Bedeutung sind.

Der SMA liegt ein Verlust dieses SMN1-Gens zugrunde. Dies führt konsekutiv zu einer Schädigung bzw. dem Untergang der  $\alpha$ -Motoneurone. Warum der Verlust des Gens selektiv bei den  $\alpha$ -Motoneuronen zu einer Schädigung führt, obwohl das SMN-Protein ubiquitär im Zytoplasma aller somatischen Zellen vorkommt, ist jedoch unklar<sup>3</sup>.

Neben dem SMN1-Gen beherbergt der Chromosomenabschnitt 5q13.2 auch das SMN2-Gen. Dieses ist zum SMN1-Gen hochgradig homolog, produziert allerdings zum Großteil fehlerhaft gespleißte RNA und konsekutiv fehlerhaftes Protein. Als gespleißte RNA bezeichnet man modifizierte RNA, deren nicht codierende Sequenzen entfernt wurden und deren für das entstehende Protein codierende Sequenzen auf bestimmte Weise verknüpft wurden. Dennoch ist das SMN2-Gen in der Lage den Verlust des SMN1-Gens teilweise zu kompensieren<sup>4</sup>. Die Kopienzahl des SMN2-Gens ist variabel und liegt zwischen eins und sechs. Hierdurch erklärt sich die Variabilität des Krankheitsverlaufs. Je mehr SMN2-Kopien ein Anlageträger besitzt, desto geringer ist tendenziell die Erkrankungsausprägung. Da neben der SMN2-Kopienzahl jedoch weitere Faktoren einen modifizierenden Einfluss auf den Verlauf der SMA ausüben, kann im Einzelfall die SMN2-Kopienzahl den Krankheitsverlauf nicht exakt vorhersagen<sup>1</sup>. Dadurch, dass das SMN-Protein an multiplen Vorgängen wie der RNA-Biogenese, dem Spleißprozess, der Translation, der Transkription, der Apoptose und der Endozytose beteiligt ist, erklärt sich die Multiorganbeteiligung der schweren SMA-Verläufe.

#### **2.1.4. Klinik**

Leitsymptom der SMA ist ein progredient voranschreitender Muskelschwund und eine damit einhergehende Schwäche der Muskulatur. Aufgrund der Variabilität des Krankheitsverlaufs wird die SMA in verschiedene Typen unterteilt. Klinisch gebräuchlich ist noch immer die sogenannte alte Klassifikation, welche auch in der aktuellen Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF, Erstveröffentlichung 12/2020) berücksichtigt wird. Diese teilt die SMA in 4 Subgruppen ein<sup>5</sup>.

##### **2.1.4.1. Alte Klassifikation**

###### **SMA Typ 0**

Die SMA Typ 0 beschreibt die stärkste Ausprägungsform der Erkrankung. Der Erkrankungsbeginn liegt meist intrauterin, spätestens am 7. Lebenstag. Klinisch imponiert eine Arthrogryposis multiplex congenita und eine Ateminsuffizienz, welche direkt postnatal auftritt. Meist versterben die Betroffenen vor Erreichen des 6. Lebensmonats an einer Ateminsuffizienz.

###### **SMA Typ I Akute infantile SMA (Werdnig-Hoffmann)**

Der Erkrankungsbeginn der SMA Typ I liegt nach dem 7. Lebenstag, aber zumeist noch in der Neonatalzeit bis hin zum 6. Lebensmonat. Er ist mit einer geringen Zahl von SMN2-Kopien assoziiert. Klinisch besteht eine ausgeprägte muskuläre Hypotonie („floppy infant“) mit Betonung der unteren Extremitäten. Meist besteht eine muskulär bedingte respiratorische Insuffizienz. Das freie Sitzen wird meist nicht erreicht. Die Patienten versterben zumeist innerhalb der ersten Jahre. Eine potenzielle Lebenszeitverlängerung und Abmilderung der Symptome durch eine Gentherapie sind in der alten Klassifikation noch nicht berücksichtigt.

###### **SMA Typ II Chronisch infantile SMA (intermediäre SMA)**

Bei der SMA Typ II liegt der Erkrankungsbeginn zwischen dem 6. und 15. Lebensmonat. Kennzeichnend ist eine verzögerte motorische Entwicklung. Die muskuläre Hypotonie und Atrophie sind jedoch geringer ausgeprägt als bei Typ I. Das freie Sitzen wird erlernt, Gehen ohne Hilfe ist jedoch nicht möglich. Häufig kommt es durch Insuffizienz der Rumpfmuskulatur zu einer Skoliose.

### **SMA Typ III Juvenile SMA (Kugelberg-Welander)**

Der Erkrankungsbeginn der SMA Typ III liegt nach dem 15. Lebensmonat, jedoch vor Eintritt in das Erwachsenenalter. Klinisch zeigt sich ein milderer Krankheitsverlauf. Das freie Gehen wird erlernt, teilweise verlieren die Betroffenen im Krankheitsverlauf aber die Fähigkeit sich ohne Hilfe frei zu bewegen. Die Lebenserwartung ist in dieser Gruppe nicht deutlich reduziert.

### **SMA Typ IV Adulte SMA**

Die adulte SMA ist definiert durch einen späten Krankheitsbeginn, der meist nach dem 20. Lebensjahr liegt. Die klinische Symptomatik besteht aus milden, meist proximalen Paresen. Es besteht keine Einschränkung der Lebenserwartung. Die Erkrankungsgruppe ist in der Fachliteratur umstritten, da sich bei vielen Patienten mit dieser Diagnose retrospektiv ein früheres Einsetzen der Symptome und damit ein früherer Erkrankungsbeginn rekonstruieren ließ.

#### **2.1.4.2. Revidierte AWMF-Klassifikation 2020**

Kritikpunkte an der bestehenden Klassifikation sind die starke Fokussierung auf den Erkrankungsbeginn und die mangelnde Berücksichtigung neuer Phänotypen durch die Einführung neuer Therapien. Dies hat zur Entwicklung einer revidierten Klassifikation geführt, welche stärker als bisher auf den motorischen Fähigkeiten beruht und einen Übergang der Patienten zwischen den Gruppen im Krankheits- bzw. Therapieverlauf ermöglicht<sup>6,7</sup>.

##### **„Non-Sitter“ (engl. Nicht-sitzende Patienten)**

Diese Gruppe ist dadurch gekennzeichnet, dass das freie Sitzen nie erlernt bzw. wieder verloren wird. Die Gruppe korrespondiert weitgehend mit den SMA Typ I und II Patienten der alten Klassifikation. Klinisch imponiert eine ausgeprägte proximal betonte Parese, Hypotonie und Areflexie mit minimaler Restmuskelfunktion. Bei dieser Patientengruppe kann es auch zu einer Beteiligung der Gesichts- und Bulbärmuskulatur kommen. Bei einem Großteil der Patienten besteht auch eine muskulär bedingte respiratorische Insuffizienz<sup>8</sup>. Teilweise ist eine invasive Beatmung erforderlich. Zudem kommt es häufig zu starken, teilweise früh operationsbedürftigen Skoliosen<sup>6,9</sup>.

##### **„Sitter“ (engl. Sitzende Patienten)**

Patienten, die der Gruppe der Sitter zugeordnet werden, erlernen das freie Sitzen für mindestens 10 Sekunden. Dies muss aufrecht und ohne Verwendung der Arme erfolgen, der Patient darf aber in die Sitzposition gebracht werden. Gemäß der alten Klassifikation finden sich in dieser Gruppe Patienten der Typen II und III, durch die neuen Therapiemöglichkeiten potenziell auch SMA Typ I Patienten.

Klinisch zeigt sich im Patientenkollektiv der Sitter neben einer plegischen Beinmuskulatur auch eine proximal betonte Parese der oberen Extremitäten.

Viele Patienten entwickeln im Verlauf eine Skoliose. Durch die geringer ausgeprägte Hypotonie und Muskelatrophie als bei den Non-Sittern ist eine respiratorische Insuffizienz seltener bzw. weniger ausgeprägt<sup>6,9</sup>.

##### **„Walker“ (engl. gehende Patienten)**

Die Gruppe der Walker wird über die Fähigkeit des freien Gehens über mindestens 10 Meter definiert. Dies muss aufrecht mit gerader Wirbelsäule und ohne Kontakt mit einem Gegenstand oder einer Person geschehen. Sie umfasst ehemals als Typ III bzw. IV klassifizierte Patienten und sowohl rechtzeitig als auch mit hohem Therapieerfolg behandelte präsymptomatische

Patienten. Die Muskelparesen sind meist proximal betont, und oft sind die Arme weniger stark betroffen als die Beine, sodass die Patienten hier teilweise eine annähernd normale Kraft aufweisen können. Eine respiratorische Insuffizienz sowie eine Gesichts- oder Bulbärmuskulaturchwäche besteht zumeist nicht<sup>6,9</sup>.

#### **2.1.4.3 Bedeutung der SMN2-Kopienanzahl für die revidierte Klassifikation (2020)**

Als wichtige pathophysiologische Grundlage für die variablen Ausprägungsgrade wird das SMN2-Gen angenommen, welches interindividuell in unterschiedlicher Kopienzahl vorliegt und das Fehlen des SMN1-Gens teilweise kompensiert. Während die Kopienanzahl in der alten Klassifikation noch direkt in die Diskriminierung der verschiedenen Typen I-III mit einfließt, wird ihr in der neuen Klassifikation ein geringerer Stellenwert beigemessen<sup>9</sup>. Da die Kopienanzahl im Individuum den Krankheitsverlauf nicht exakt vorhersagen kann, wird die Einteilung in die drei Typen Non-Sitter, Sitter und Walker maßgeblich anhand des klinisch-funktionellen Zustandes der Patienten vorgenommen.

### **2.1.5. Diagnostik**

In der Diagnostik der 5q-SMA haben die Anamnese und die klinische Untersuchung einen hohen Stellenwert. Zudem wird die Diagnose genetisch gesichert.

#### **2.1.5.1. Anamnese und klinische Untersuchung**

Ein frühes klinisches Zeichen ist das Ausbleiben einer altersgerechten motorischen Entwicklung. Dies zeigt sich entsprechend den Symptomen der SMA durch eine muskuläre Hypotonie, Muskelatrophie und eine proximal betonte Muskelschwäche. Zudem kann es zu einem auffälligen Atemmuster mit Zwerchfellatmung und Glockenthorax und einem ebenfalls auffälligen Gangbild kommen.

Bei älteren Patienten ist es sinnvoll, anamnestisch die sportlichen Fähigkeiten als Kind oder den Verlust bereits erlernter motorischer Fähigkeiten zu eruieren<sup>10</sup>.

#### **2.1.5.2. Labor, Elektrophysiologie und bildgebende Diagnostik**

Als Korrelat des neurogenen Muskeluntergangs wird serologisch oft eine erhöhte Kreatinkinase gemessen.

Durch Nadelelektromyographie kann die Affektion des 2. Motoneurons dargestellt werden. Zudem zeigen sich bei juvenilen und adulten Patienten oft extrem hohe Muskelaktionspotenziale ( $>5-10$  mV) als Zeichen des chronischen neurogenen Umbaus<sup>11</sup>. Nach der revidierten Leitlinie (Stand 12/2020) soll diese nur bei negativer molekulardiagnostischer Testung auf 5q-SMA erfolgen. Gleiches gilt für Muskel-/Nerv- und Hautbiopsien und Liquoranalytik. Diese können zwar auffällige Befunde liefern, werden jedoch als Primärdiagnostik nicht empfohlen. Die bildgebende Diagnostik mittels MRT, welche in unserer Studie eingesetzt wurde, hat bei der 5q-SMA bisher weder in der Primär- noch in der Verlaufsdiagnostik einen Stellenwert.

#### **2.1.5.3. Molekulargenetische Analyse der SMN1 und SMN2 Kopienzahl**

Eine molekulargenetische Testung ist zur Sicherung der Diagnose erforderlich. Bei Krankheitsverdacht soll die SMN1 und SMN2 Kopienanzahl determiniert werden. Goldstandard hierfür ist die Multiplex Ligation-dependent Probe Amplifikation (MLPA). Ein Verlust des SMN1 Gens ist regelhaft mit der Diagnose 5q-SMA assoziiert. Die Anzahl der SMN2 Kopien korreliert mit dem Schweregrad der Erkrankung, hat allerdings keinen exakten prognostischen Wert. 1-2 SMN2 Kopien korrelieren sehr stark mit einem schweren Verlauf, 4 oder mehr Kopien entsprechend mit einem milden. 3 SMA-Kopien können bei allen SMA Typen vorkommen und können konsekutiv den Krankheitsverlauf schlecht vorhersagen.



#### **2.1.5.4. Neugeborenen-Screening**

Seit Oktober 2021 wurde das Neugeborenen-Screening in Deutschland, welches nach Zustimmung der Eltern durchgeführt wird, um die SMA-Diagnostik erweitert. Es erfasst eine homozygote Deletion im Exon 7 des SMN1 Gens. Diese weist spezifisch das Vorliegen einer 5q-SMA nach. Aufgrund einer potenziell vorliegenden Compound-Heterozygotie für die Deletion und der Möglichkeit einer Punktmutation im SMN1 Gens schließt ein negatives Screeningergebnis das Vorliegen einer 5q-SMA jedoch nicht gänzlich aus.

#### **2.1.6. Multidisziplinäres Management und Therapie**

Aufgrund der Multiorganbeteiligung der SMA bei schweren Krankheitsverläufen erfordert die Therapie die Zusammenarbeit verschiedener medizinischer Disziplinen (Kinderheilkunde, Neurologie und Radiologie) und Professionen (Ärztliches Personal, pflegerisches Personal und Physiotherapeuten). Neben der multidisziplinären symptomatischen Therapie hat sich das Therapiespektrum zudem durch die Zulassung des Antisense Oligonukleotidpräparats Nusinersen und der Genersatztherapie mit Onasemnogene Apeparvovec erweitert.

##### **2.1.6.1. Multidisziplinäres Management**

Um die motorischen Funktionen zu stärken, ist eine intensive physiotherapeutische Betreuung sinnvoll. Durch Maßnahmen wie Dehnung, Kräftigung, Atemtherapie und Mobilisierung soll dem Patienten eine möglichst große Teilhabe am Alltag ermöglicht werden. Zudem ist, gerade bei schweren Verläufen, die Verordnung von Hilfsmitteln indiziert<sup>10</sup>. Im Krankheitsverlauf kann eine Gastrostomie notwendig werden<sup>2</sup>. Um den Verlauf und gegebenenfalls auch den Therapieerfolg zu dokumentieren ist die Erhebung krankheitsspezifischer Skalen sinnvoll. Da es bei den validierten Skalen gerade bei besonders leicht oder schwer betroffenen Patienten zu „ceiling“ oder „floor“ Effekten kommen kann, ist es sinnvoll die Auswahl der Skalen, die durchgeführt werden, an die Schwere des Krankheitsverlaufs anzupassen.

Tabelle 1: Klinische Skalen in der 5q-SMA-Diagnostik

| Non-Sitter              | Sitter                                              | Walker                |
|-------------------------|-----------------------------------------------------|-----------------------|
| CHOP INTEND (Kinder)    | Revised Upper Limb Module (RULM)                    | 6 Minuten-Gehtest     |
| CHOP ATEND (Erwachsene) | Expanded Hammersmith Functional Motor Scale (HFMSE) | Timed-up and Go (TuG) |
|                         | MFM-32 (ab 6 Jahren)                                | HFMSE                 |
|                         |                                                     | MFM-32                |

Aufgrund der muskulären Schwäche kommt es regelhaft zu erheblichen orthopädischen Beeinträchtigungen. Bei Ausbildung einer Skoliose kann der Einsatz eines Korsetts oder eine operative Korrektur erwogen werden<sup>12</sup>. Auf Grund der besonders bei schweren Verläufen auftretenden Ateminsuffizienz kann Atemtraining und gegebenenfalls auch eine nichtinvasive oder invasive Beatmung erforderlich sein.

Die Atemfunktion sollte regelmäßig durch Lungenfunktionsdiagnostik überprüft werden.

#### 2.1.6.2. Medikamentöse Therapie

Neben der symptomatischen Therapie gibt es seit einigen Jahren kausale Therapieansätze zur Behandlung der 5q-SMA<sup>13</sup>. Das Antisense Oligonukleotidpräparat Nusinersen ist in Deutschland seit 2017 ohne Beschränkungen hinsichtlich des Erkrankungsbeginns, des Alters, des Schweregrads der Erkrankung und der motorischen Funktion zugelassen. Nach intrathekalen Applikation beeinflusst Nusinersen das alternative Spleißen der SMN2 pre-mRNA. Hierdurch erhöht sich der Anteil von Exon 7 in der SMN2 mRNA, sodass mehr SMN-Protein produziert wird<sup>11,14</sup>.

Bei der Anwendung ist zu beachten, dass nach bisheriger Datenlage bei geringerer Erkrankungsdauer ein größerer Therapieerfolg zu erwarten ist. Schwierigkeiten im Therapieverlauf können durch die etwa alle 4 Monate notwendige erneute intrathekale Medikamentengabe entstehen. Hierfür kann eine Sedierung des Patienten notwendig sein<sup>15</sup>. Neben Nusinersen existiert auch das Medikament Onasemnogene Apeparvovac<sup>16</sup>, welches seit Juni 2020 in Europa bedingt zugelassen ist. Die bedingte Zulassung gilt für Patienten mit dem Nachweis einer SMN1-Mutation und einer klinischen SMA Typ I Diagnose nach alter Klassifikation oder für Patienten, die ungeachtet des SMA Typs bei bestehender SMN1 Mutation maximal 3 SMN2 Kopien aufweisen.

Die Datenlage beschränkt sich zurzeit vornehmlich auf Patienten unter 2 Jahren und mit einem Gewicht von unter 13,5 kg.

Bestandteil des Wirkprinzips ist ein viraler Vektor, welcher eine Kopie des humanen funktionstüchtigen SMN1-Gens enthält. Dieser Vektor verteilt sich nach intravenöser Gabe im Körper. Bei Gabe vor Erreichen des 6. Lebensmonats kann der Vektor die noch nicht suffiziente Blut-Hirnschranke passieren und ins ZNS gelangen. Dies hat sich als kritischer Punkt in der Wirkungskaskade herausgestellt, weshalb bei älteren Patienten ein deutlich geringerer Therapieerfolg zu erwarten ist<sup>17</sup>. Das im Vektor enthaltene SMN1 Gen wird nicht ins Genom expliziert, sich nicht teilende Zellen wie Neuronen können das Gen jedoch potenziell lebenslang exprimieren. Klinische Studien konnten eine Verbesserung der motorischen Funktion darlegen, wobei die Wirkung stark vom Alter und Krankheitsstadium bei Therapiebeginn abzuhängen scheint.

## **2.2. MRT**

### **2.2.1. Übersicht**

Die Magnetresonanztomographie ist als bildgebendes Diagnostikverfahren ohne den Einsatz von ionisierender Strahlung in der klinischen Praxis etabliert. Längst geht die Verwendung der MRT über die Erstellung von anatomischen Bildern hinaus. Jüngst wurden immer mehr Anwendungen entwickelt, um die MRT für quantitative Analysen zu nutzen. Im Folgenden findet sich ein kurzer Überblick über die Funktion der MRT und die Verfahren, welche in unserer Studie verwendet wurden<sup>18</sup>.

### **2.2.2. Entstehung des MR-Signals**

Zur Bildgebung der medizinischen Magnetresonanztomographie werden die Kerne von Wasserstoffatomen verwendet<sup>19</sup>. Diese bestehen aus einem einzelnen Proton. Um das positiv geladene Proton, den Atomkern, kreist ein negativ geladenes Elektron. Das gesamte Atom ist somit elektrisch neutral<sup>20</sup>. Für die Magnetresonanztomographie ausschlaggebend ist eine Eigenschaft des Protons, der Spin (engl. „to spin“ = sich drehen“). Dieser ist eine Grundeigenschaft der Elementarteilchen und besagt, dass sich das Proton um sich selbst dreht, wie ein Kreisel, und über einen Drehimpuls verfügt. Aus dem Drehimpuls in Kombination mit der elektrischen Ladung des Protons resultiert ein magnetisches Moment  $B$ . Das rotierende Proton ist somit ein Magnet, der von externen Magnetfeldern und Impulsen beeinflusst werden kann um in einer Empfangsspule potenziell eine Spannung zu induzieren<sup>20</sup>. Hierfür ist eine Änderung des Magnetfelds des Protons bzw. des resultierenden Magnetfeldes vieler Protonen erforderlich. Da der Spin des Protons selbst nicht detektierbar ist, wird für die magnetresonanztomographische Bildgebung die Lage der Rotationsachse des Protons an einem externen Magnetfeld verwendet. Eine Veränderung der Rotationsachse des Protons an einem externen Magnetfeld lässt sich im Gegensatz zur Rotationsachse des Protons darstellen, da sie in einer Empfangsspule ein Signal erzeugt.

Um dieses Signal zu erzeugen, wird sich der Präzessionsbewegung bedient. Die Präzessionsbewegung beschreibt eine Ausgleichsbewegung, welche der Spin des Protons durchführt, wenn er einem äußerem Magnetfeld, etwa dem starken Magnetfeld eines Magnetresonanztomographen, ausgesetzt ist<sup>20</sup>. Der Spin richtet sich durch die Präzessionsbewegung parallel zum äußeren magnetischen Feld aus, dies geschieht mit einer charakteristischen Frequenz, welche als Larmorfrequenz (bei Protonen in einem 3T MRT 127,7 MHz) bezeichnet wird. Die Larmorfrequenz ist von besonderer Bedeutung für die magnetresonanztomographische Bildgebung, da sie proportional zur Stärke des Magnetfeldes ist und den resonanten Frequenzbereich der Spins im Magnetfeld beschreibt. Durch die Ausrichtung vieler Spins entsteht ein Summenvektor. Da die parallele Ausrichtung der Spins

energetisch etwas günstiger ist und sich entsprechend mehr Spins parallel ausrichten, entsteht eine Längsmagnetisierung  $M_z^{20}$ , die für eine magnetresonanztomographische Messung zur Verfügung steht.

In diesem Zustand herrscht eine sogenannte Resonanzbedingung: Mittels einer elektrischen Welle, deren Frequenz mit der Larmorfrequenz übereinstimmt (Hochfrequenzpuls), kann wieder Energie in das System eingebracht werden.

Hierdurch bewegen sich die Spins der Protonen aus dem MZ-Vektor in die X bzw. Y Ebene heraus und ein MXY-Vektor entsteht. Um diese Anregung des MR-Signals zu erzeugen kann ein Hochfrequenzimpuls verwendet werden, mit dem die Spins der Protonen z.B. um 90 Grad in die sogenannte MXY- Ebene ausgelenkt werden. Die Präzession der Spins in der MXY- Ebene löst in einer Empfangsspule eine Wechselspannung aus, welche mittels Verstärkern und Computern gemessen und weiterverarbeitet werden kann<sup>20</sup>.

### **2.2.3. Relaxation**

Nach der Anregung durch einen elektrischen Impuls verlagert sich der Summenvektor der Spins der Protone wie in 2.2.2 beschrieben in die MXY-Ebene (Transversalebene). Nach der Anregung kommt es durch Relaxationsvorgänge zu einer Rückverlagerung in die MZ-Ebene und damit zu einer Abnahme des MR-Signals. Es wird zwischen der T1- und der T2-Relaxation unterschieden<sup>20</sup>.

#### **T1: Longitudinale Relaxation**

Die T1-Relaxation wird auch als Spin-Gitter-Relaxation bezeichnet, da es durch sie zu einer Abgabe von Energie an die Umgebung (das „Gitter“) kommt. Sie entsteht dadurch, dass sich der Summenvektor der Spins der Protonen nach Abgabe eines Hochfrequenzimpulses und konsekutiver Auslenkung in die MXY-Ebene wieder in die MZ-Ebene zurückverlagert<sup>21</sup>.

Hierdurch kommt es zu einer Abnahme des MR-Signals. Die T1-Relaxation ist abhängig vom äußeren Magnetfeld und vom Gewebetyp und liegt zeitlich bei etwa einer halben bis zu mehreren Sekunden<sup>20</sup>.

#### **T2/ T2\*: Transversale Relaxation**

Die T2- oder transversale Relaxation beruht auf einer unterschiedlichen Präzessionsgeschwindigkeit der Spins, die zu einer sogenannten Dephasierung der Spins führt. Die daraus entstehenden unterschiedlichen Magnetisierungsvektoren heben sich teilweise gegenseitig auf, wodurch der messbare Summenvektor kleiner wird und das MR-

Signal verschwindet. Hierdurch findet im Gegensatz zur T1-Relaxation keine Energieabgabe an das Gewebe statt.

Die der transversalen Relaxation ursächliche Dephasierung beruht auf der Spin-Spin Wechselwirkung: Die Spins beeinflussen sich als kleine Magnete gegenseitig, sodass sich die Präzessionsgeschwindigkeit der einzelnen Spins ändert und sie somit nicht mehr synchron präzessieren und keinen gemeinsamen Magnetisierungsvektor bilden. Da die T2-Relaxation auf der Wechselwirkung der Spins untereinander beruht, ist sie von der Stärke des äußeren Magnetfeldes unabhängig. Die T2\*-Relaxation beruht auf Inhomogenitäten des äußeren Magnetfeldes. Diese entstehen sowohl durch den Magnetresonanztomographen als auch durch den Körper des Patienten. Durch die Inhomogenitäten kommt es zu einer zusätzlichen Dephasierung und somit zu einem Verlust des MR-Signals. Spinechosequenzen sind in der Lage den T2\*-Effekt abzumildern bzw. ihn zu eliminieren. Da die T2-/ T2\*-Relaxationszeit mit ca. 100-300ms wesentlich kürzer als die T1-Relaxationszeit ist, ist sie ausschlaggebend für das Abklingen des MR-Signals nach einem Anregungspuls<sup>20</sup>.

#### **2.2.4. Dixon-Technik**

Mittels der Dixon-Technik kann der Fettgehalt etwa in Muskelgewebe quantifiziert werden. Hierfür werden die unterschiedlichen Resonanzfrequenzen von Protonen in Wasser und Protonen in Fett genutzt<sup>20</sup>.

Voraussetzung ist die Generierung mehrerer Bilder. Zunächst wird ein Bild aufgenommen, auf dem die Summenvektoren der Spins der Wasser- und Fettprotonen im gleichen Grad aus der MZ-Ebene ausgelenkt wurden. Dieser Zustand wird als „In-phase“ bezeichnet, das entstehende Bild konsequent als In-phase-Bild. Ein weiteres Bild wird aufgenommen, wenn die Summenvektoren der Spins der Wasser- und Fettprotonen um 180° entgegengesetzt stehen. Dies wird als „Out-of-phase“ bezeichnet, das entstehende Bild als Out-of-phase-Bild<sup>22</sup>. Das In-phase-Bild ist dadurch charakterisiert, dass sich die transversalen Magnetisierungen von Wasser- und Fett in einem Voxel addieren und ein entsprechend erhöhtes Signal entsteht. Im Out-of-phase-Bild hingegen werden die transversalen Wasser- und Fettmagnetisierungen innerhalb eines Voxels voneinander subtrahiert. Durch Verrechnung beider Aufnahmen lassen sich reine Fett- und Wasserbilder erstellen. Mithilfe der erzeugten Bilder lässt sich der Fettgehalt innerhalb eines Gewebes berechnen. Bei der in der vorliegenden Arbeit verwendeten Multi Echo Dixon-Methode, einer Weiterentwicklung der Dixon-Bildgebung, werden sechs Echos mit einer flexiblen Wahl der Echozeiten aufgenommen. Hierdurch können T2\*-Relaxationseffekte und Erweiterungen der chemischen Zusammensetzungen von Fett mittels eines Fettmodells korrigiert werden und sogenannte Protonendichte-Fettfraktions-Karten (PDFF-Karten) berechnet werden, die eine verlässliche Bestimmung des Fettgehaltes ermöglichen<sup>22-24</sup>.

## **2.2.5 Diffusionsbildgebung**

In diffusionsgewichteten MRT-Aufnahmen wird die Signalstärke eines Gewebes durch die dort ablaufenden Diffusionsprozesse determiniert. Diese werden quantitativ durch die mittlere Distanz bestimmt, über die Wassermoleküle pro Zeiteinheit verschoben werden. Hierbei ist zu beachten, dass das MR-Signal umso stärker ist, je weniger Diffusion stattfindet, da es durch diese zu einem Signalverlust kommt. Konsekutiv stellen sich Gewebe mit langsamen Diffusionsprozessen hell und Gewebe mit schnellen Diffusionsprozessen dunkel dar<sup>20</sup>.

### **2.2.5.1. Diffusionstensorbildgebung**

Befinden sich die diffundierenden Wassermoleküle in einer dünnen, röhrenförmigen, wenig permeablen Struktur wie beispielsweise dem Axon eines Neurons, können die Moleküle statistisch im Mittel weiter in Längsrichtung der röhrenförmigen Struktur diffundieren, da die Diffusion in diese Richtung nicht durch die Hülle der Struktur eingeschränkt wird. Diesen Effekt macht sich die Diffusionstensorbildgebung zunutze, um durch quantitative Messungen der Gerichtetheit der Diffusion, Aussagen bezüglich der Intaktheit einer meist neuronalen Struktur zu treffen<sup>25</sup>. Der Parameter, der den Anteil der gerichteten Diffusion im Verhältnis zur ungerichteten Diffusion angibt, ist die fraktionelle Anisotropie, auch bezeichnet als FA-Wert. Ein FA-Wert von 1 bedeutet eine Diffusion, die zu 100 % gerichtet verläuft, ein FA-Wert von 0 eine vollends ungerichtete Diffusion, wie sie in einer Wassermasse ohne äußere Begrenzungen zu erwarten wäre. Da Wassermoleküle in einem neuronalen Axon durch die Myelinscheide engen Begrenzungen quer zum Nervenfaserverlauf unterliegen, ist in einem vitalen Axon ein hoher FA-Wert zu erwarten. Ist der FA-Wert in einer Nervenzelle erniedrigt, kann dies beispielsweise auf eine Schädigung der Myelinscheide hinweisen<sup>26</sup>. Die Diffusionstensorbildgebung (DTI) wird klinisch am häufigsten bei der Beurteilung des zentralen Nervensystems, meist der weißen Hirnsubstanz verwendet. Bei der sogenannten Traktographie wird durch Analyse vieler Diffusionstensormessungen der Nervenfaserverlauf im ZNS näherungsweise dargestellt („fiber tracking“). Auch zur Darstellung der Skelettmuskulatur findet die DTI zunehmend Verwendung<sup>27</sup>. Limitiert wird die Aussagekraft der Diffusionstensorbildgebung dadurch, dass die gemessenen Werte verfälscht werden können, wenn innerhalb eines Voxels Fasern in verschiedene Richtungen verlaufen. Hierdurch kann es auch bei intakten Nervenfasern zu geringen FA-Werten und somit zu einem falsch positiven Befund kommen. Um diesen Effekt zu reduzieren, wird für eine quantitative Messung von FA-Werten die Diffusionskonstante in 6 oder mehr Richtungen gemessen<sup>20</sup>.

### **2.3. Fragestellung und Zielsetzung**

Der klinische Verlauf der 5q-SMA und die Auswirkungen der Erkrankung auf Nerven und Muskulatur der Betroffenen wurden bisher hauptsächlich anhand klinischer Scores, neurophysiologische Testungen und durch pathologische und histologische Untersuchungen exploriert<sup>28</sup>.

In vorherigen Studien zeigte sich, dass bildgebende Verfahren, insbesondere die Diffusions-Tensor- Bildgebung, eine Nervenschädigung bei anderen Patientengruppen sichtbar machen und quantifizieren können<sup>29</sup>. Ziel des Projekts ist es daher, die Folgen der SMA auch mit radiologischen bildgebenden Verfahren zu erforschen. Insbesondere soll untersucht werden, ob die radiologischen Untersuchungen mögliche Schädigungen von peripheren Nerven und Muskulatur durch die SMA nachweisen können. Es soll geprüft werden, ob MRT-Untersuchungen, insbesondere die Diffusions-Tensor-Bildgebung, eine sinnvolle Ergänzung der bisher durchgeführten Diagnostik bei Patienten mit SMA sind. Darüber hinaus soll das Projekt zeigen, ob die Diagnostik mittels MRT Surrogatmarker für den Verlauf der Erkrankung und gegebenenfalls auch für das Ansprechen der Patienten auf eine Therapie mit Nusinersen liefern kann. Hierfür soll der klinische Verlauf von Patienten mit gesicherter 5q-SMA mittels etablierter Scores wie dem MRC-SS und dem HFMSE überwacht werden und die Ergebnisse auf Korrelationen mit simultan durchgeführten MRT-Messungen überprüft werden.



### **3. Material und Methoden**

#### **3.1. Patienten**

Bei der durchgeführten prospektiven Studie wurde eine Kohorte untersucht. Diese besteht aus 16 Patienten (10 Männer, 6 Frauen) mit genetisch gesicherter Diagnose einer SMA. Die Diagnose wurde gemäß der AWMF Leitlinie klinisch und mit molekulargenetischer Testung gestellt. Das Patientenkollektiv umschließt einen Patienten mit SMA Typ II und 15 Patienten mit SMA Typ III. Das Durchschnittsalter der Patienten lag zum Startpunkt der Studie bei 41,75 Jahren mit einer Standardabweichung von 13,39 Jahren. Alle Patienten befanden sich während der Studie unter Therapie mit dem Antisense-Oligonukleotidpräparat Nusinersen. Die mittlere Therapiedauer betrug bei Studienstart 10,9 Monate mit einer Standardabweichung von 7,8 Monaten. Die Verabreichung des Nusinersens erfolgte bei den Patienten in Abständen von etwa 4 Monaten. Im Folgenden sind die Ein- und Ausschlusskriterien für die Patienten sowie für die Kontrollprobanden aufgelistet:

#### **Einschlusskriterien für Patienten:**

- Vorliegen einer genetisch gesicherten 5q-SMA
- Männliche oder weibliche Patienten ab 18 Jahren
- Schriftliche Einverständniserklärung nach ausgiebiger Aufklärung und Bedenkzeit

#### **Einschlusskriterien für die Kontrollprobanden:**

- kein Vorliegen einer SMA oder vergleichbarer Erkrankung
- kein Vorliegen einer Schädigung peripherer Nerven, etwa durch Diabetes mellitus, Polyneuropathie oder äthyltoxischer Genese

#### **Ausschlusskriterien für Patienten und Kontrollprobanden:**

- fehlendes Vorliegen einer unterschriebenen Einverständniserklärung
- minderjährige und nicht- geschäftsfähige Personen
- Herzschrittmacher und nicht MRT-geeignete Metallimplantate

Der Studie wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln zugestimmt (AZ 14-305). Alle Patienten wurden ärztlich aufgeklärt und unterschrieben eine

Einverständniserklärung. 10 der Patienten stellten sich zu zwei Zeitpunkten vor. 6 der Patienten stellten sich einmalig vor. Bei jeder Vorstellung wurde eine MRT-Untersuchung der Patienten durchgeführt. Es handelte sich um eine nichtinvasive MRT-Untersuchung ohne Kontrastmittelgabe. Zudem wurde bei jedem Patienten eine klinisch-neurologische Untersuchung durchgeführt und mit Ausnahme einer einmalig gemessenen Patientin, welche nur intermediär in der Uniklinik Köln in Behandlung war, der Hammersmith Functional Motor Scale Expanded for SMA (HFMSE) erhoben.

## 3.2. Klinische Untersuchung

### 3.2.1. Motorik

Zur Evaluierung der Motorik wurden verschiedene Scores verwendet. Im Rahmen der klinisch-neurologischen Untersuchung wurde der Medical Research Council-Summscore als Indikator der Muskelkraft bestimmt. Hierbei wurde die Muskelkraft des Patienten durch den Untersucher anhand des Scores in eine der 6 Stufen eingeteilt. Untersucht wurden an den oberen Extremitäten beidseits der M. deltoideus, der M. biceps brachii und die Fingerstrecker. An den unteren Extremitäten wurden beiderseits der M. iliopsoas, der M. biceps femoris und der M. tibialis anterior untersucht.

*Tabelle 2: Medical Research Council-sumscore*

| Wert | Beschreibung                                                               |
|------|----------------------------------------------------------------------------|
| 0    | Keine muskuläre Aktivität/komplette Lähmung                                |
| 1    | Sichtbare und/oder tastbare Kontraktion ohne Bewegung (z. B. Muskelzucken) |
| 2    | Bewegung unter Ausschalten der Schwerkraft möglich                         |
| 3    | Bewegung gegen die Schwerkraft gerade noch möglich                         |
| 4    | Bewegung gegen Widerstand möglich                                          |
| 5    | Normale Kraft                                                              |

Zudem wurde als SMA spezifischere Skala der Hammersmith Functional Motor Scale (HFMS) bzw. der Hammersmith Functional Motor Scale Expanded (HFMSSE, erweiterte Version) bestimmt. Dieser wird laut der aktuellen AWMF Leitlinie (Stand 2020) für alle SMA Patienten mit Ausnahme der Non-Sitter empfohlen. Die Punktzahl reicht von 0-40 (HFMS) bzw. 0-66 (HFMSSE, erweiterte Version) und wird durchgeführt, indem die Patienten unter Anleitung und falls notwendig mit Unterstützung durch den Anwender oder eine dritte Person verschiedene Übungen wie Positionswechsel vom Liegen auf dem Rücken zum Liegen auf der rechten bzw. linken Körperseite oder vom Liegen zum Sitzen durchführen. Abhängig von der Durchführung und der benötigten Hilfestellung wird je Übung eine Punktzahl zugeteilt und abschließend ein Gesamtergebnis gebildet. Ebenfalls wurde der Revised Upper Limb Module (RULM) erhoben, dessen Übungen gezielter die Funktion der oberen Extremitäten überprüfen. Die Punktzahl reicht von 0-37.

### **3.3. MRT**

Die MRT-Aufnahmen wurden von einem radiologischen Facharzt ausgewertet. Die Analyse wurde ferner von einem zweiten radiologischer Facharzt in einer Subgruppe validiert. Die Messungen wurden durch eine medizinisch-technische Radiologieassistentin und den Autor der hier vorliegenden Arbeit unabhängig vom auswertenden Radiologen erhoben. Zur Bearbeitung und Auswertung der erhobenen Rohdaten wurde die Software IntelliSpace Portal 9.0 (Philips Healthcare, Amsterdam, Niederlande) verwendet. Die Nervenquerschnittsfläche wurde zudem mittels der Software Agfa HealthCare PACS Software (Agfa HealthCare, IMPAX EE, Bonn, Deutschland) berechnet.

#### **3.3.1. MRT-Sequenz**

Für die MRT-Messungen der Patienten und des Kontrollkollektivs wurde ein 3-Tesla-MRT (Ingenia Philips Healthcare, Best, Niederlande) verwendet.

Die Messungen wurden in Rückenlage durchgeführt. Der rechte Oberschenkel der Patienten wurde in einer Kniespule positioniert und mittels Polstern immobilisiert, sodass sich die Mitte der Spule 15-20 cm proximal des oberen Randes der Patella befand. Hierfür wurde eine 16-Kanal-Kniespule verwendet (dStream T/R Knee 16ch coil, Philips Healthcare, Best, Niederlande). Zunächst wurde eine hochauflösende 3D T2-gewichtete Turbo Spin Echo-Sequenz (3D T2 TSE) mit Fett- und Gefäßsignalunterdrückung, um den N. ischiadicus zu detektieren und die Messregion zu kartieren durchgeführt. Diese Messung erfolgte mit folgenden Parametern:

TR= 2000 ms, TE= 273 ms, Matrixgröße 216 x 143 x 143, Auflösung 1.25 x 1.25 x 0.7 mm<sup>3</sup>, Scandauer 2:30 Minuten. Anschließend wurde nach der Detektionsmessung eine T2-gewichteten mDixon TSE (2D T2 TSE) in der Messregion 15-20 cm proximal der oberen Patellakante mit Ausrichtung senkrecht zum N.ischiadicus durchgeführt. Diese Messung erfolgte mit folgenden Parametern: TR= 2500 ms, TE= 60 ms, Matrixgröße 640 x 468, Auflösung 0.3 x 0.4 x 4 mm<sup>3</sup>, Scandauer 5 Minuten. Insgesamt wurden 30 Schichtaufnahmen mit je 4mm Schichtdicke ohne Zwischenabstand angefertigt.

### 3.3.2. Diffusion Tensor Imaging

Für die Single Shot Echo Planar basierte DTI-Sequenz wurden folgende Parameter genutzt: TR= 6500 ms, TE= 62 ms, Matrixgröße 128 x 130, Auflösung 1,5 x 1,5 x 4 mm<sup>3</sup>, Scandauer 9:00 Minuten. Hierbei wurden 20 Schichten mit je 4 mm Schichtdicke ohne Zwischenabstand aufgenommen. In Korrelation mit den 2D T2 TSE-Bildern wurden 6 „Regions of interest“ (ROIs) in den Nervus ischiadicus in 6 benachbarten Schichten der farbkodierten FA-Aufnahmen eingezeichnet. Die ausgelesenen FA-Werte wurden gemittelt und die weiteren Berechnungen mit den gemittelten FA-Werten der Patienten durchgeführt.

### 3.3.3. Multi Echo Dixon-Methode

Eine Multi Echo Dixon-Sequenz (mDixon Quant, Phillips Healthcare, Best, Niederlande) wurde verwendet, um den Fettgehalt verschiedener Muskeln des rechten Oberschenkels der Patienten zu bestimmen. Mittels der Sequenz mit folgenden Parametern wurde fokussiert der M. quadriceps femoris und der M. biceps femoris untersucht:

TR = 10 ms, TE1 = 1,45 ms,  $\Delta$ TE = 1,1 ms, Matrix 108 x 107 x 4 mm<sup>3</sup>, Voxelgröße 1,8 x 1,8 x 4 mm, Scandauer 1:05 Minuten. Hierbei wurden 20 Schichtaufnahmen angefertigt. In einer repräsentativen Schicht wurden freihändig subtotale ROIs in jeden Teil des M. quadriceps femoris (M. Vastus lateralis, intermedius, medialis und rectus) und im kurzen und langen Kopf des M. biceps femoris innerhalb von 2 mm zu den Muskelbegrenzungen eingezeichnet und der Fettgehalt determiniert.

Die unterschiedlichen Flächengrößen ( $A_i$ ) der einzelnen ROIs ( $ROI_i$  mit den individuellen Fettanteilen ( $FF_i$ )) wurden mit der Formel  $FF_{\text{Mittelwert\_aller\_ROIs}} = \text{Summe } (A_i \times FF_i) / \text{Summe } (A_i)$  berücksichtigt, wobei die Summe die Summierung über alle ROIs ist.

### **3.4. Statistik**

Als Analyseprogramm wurde IBM SPSS Statistics (Version 28.0.0.0 (190)) verwendet. Bei normalverteilten Gruppen wurde der T-Test als parametrischer statistischer Test zum Gruppenvergleich angewendet. Bei nicht normalverteilten Gruppen wurde stattdessen der Mann-Whitney-U-Test verwendet. Die Normalverteilung wurde mittels Kolmogorov-Smirnov-Test überprüft.

Für die Bestimmung von Korrelationen wurde bei Normalverteilung der Korrelationskoeffizient nach Pearson und bei nicht vorliegender Normalverteilung der Korrelationskoeffizient nach Spearman berechnet. Hierbei wurde ein p-Wert kleiner 0,05 als statistisch signifikant angesehen. Zur Bewertung der Korrelationen wurden nichtparametrische Spearman-Korrelationstests verwendet. Für die Inter-Rater-Zuverlässigkeit wurden die Intraklassen-Korrelationskoeffizienten (ICC) als Indikator herangezogen.

## 4. Ergebnisse

### 4.1. Klinik

Tabelle 3: Klinische Daten der 5q-SMA-Patienten und des Kontrollkollektivs

|                                         | SMA-Patienten                     | Kontrollkollektiv |
|-----------------------------------------|-----------------------------------|-------------------|
| <b>Geschlecht (weiblich: männlich)</b>  | 6:10                              | 4:9               |
| <b>Alter (Jahre)</b>                    | 39,81 (+-11,64)                   | 49,42 (+-3,7)     |
| <b>Größe (cm)</b>                       | 166 (+-9,01)                      | 179,8 (+-3,0)     |
| <b>Gewicht (kg)</b>                     | 63,19 (+-16,72)                   | 73,20 (+-5,79)    |
| <b>BMI</b>                              | 21,69cm <sup>2</sup> /kg (+-1,02) | 22,77 (+-1,07)    |
| <b>Nusinersentherapiedauer (Monate)</b> | 10,9 (+-7,8)                      | -                 |

Das Durchschnittsalter der Patienten lag zum Startpunkt der Studie bei 39,81 Jahren mit einer Standardabweichung von 11,64 Jahren. Alle Patienten befanden sich während der Studie unter Therapie mit dem Antisense-Oligonukleotidpräparat Nusinersen. Die mittlere Therapiedauer betrug bei Studienstart 10,9 Monate mit einer Standardabweichung von 7,8 Monaten. Die Verabreichung des Nusinersens erfolgte bei den Patienten in Abständen von etwa 4 Monaten.

Tabelle 4: Ergebnisse der klinischen Untersuchungen anhand verschiedener klinischer Skalen (MRC-SS = medical research council sum score; HFMS = Hammersmith Functional Motor Scale; HMFSE = Hammersmith Functional Motor Scale Expanded; RULM = Revised Upper Limb Module;

| Score<br>(min. - max.<br>Wert) | t0 (Gesamt-<br>kollektiv SMA) | t0 (zweimalig<br>gemessene<br>SMA-Patienten) | t1 (zweimalig<br>gemessene SMA-<br>Patienten) |
|--------------------------------|-------------------------------|----------------------------------------------|-----------------------------------------------|
| <b>MRC-SS (0-60)</b>           | 38,5 ( $\pm 12,51$ )          | 44,4 ( $\pm 6,98$ )                          | 44 ( $\pm 6,39$ )                             |
| <b>HFMS (0-40)</b>             | 29,07 ( $\pm 13,25$ )         | 34,6 ( $\pm 5,99$ )                          | 32,8 ( $\pm 6,05$ )                           |
| <b>HFMSE (0-66)</b>            | 36,33 ( $\pm 18,50$ )         | 40,5 ( $\pm 12,02$ )                         | 39 ( $\pm 12,22$ )                            |
| <b>RULM (0-37)</b>             | 27,73 ( $\pm 12,22$ )         | 31,1 ( $\pm 7,23$ )                          | 30,15 ( $\pm 7,09$ )                          |

Die SMA-Patienten wiesen, bei einem MRC-SS von im Mittelwert 38,5/60 Punkten, eine deutliche Kraftminderung auf. Bei den 10 zweimalig gemessenen Patienten zeigte sich der MRC-SS an beiden Messzeitpunkten konstant. Der Mittelwert sank von 44,4 auf 44 Punkte und die Kraftmessungen zu t0 und t1 korrelierten mit einem Korrelationskoeffizienten von 0,906 auf dem Niveau von  $p = 0,01$  zweiseitig signifikant. Die MRC-SS-Ergebnisse des Gesamtkollektivs sind gemäß Kolmogorov-Smirnov-Test normalverteilt, ebenso die MRC-SS-Ergebnisse der zweimalig gemessenen Patienten zu t0 und t1.

Der erhobene HFMSE des Gesamtkollektivs lag im Mittel bei 36,33. Die Werte sind gemäß Kolmogorov-Smirnov-Test normalverteilt. Die HFMSE-Werte korrelieren bei einem Pearson-Korrelationskoeffizienten von 0,933 zweiseitig signifikant auf dem Niveau von  $p = 0,01$  mit den MRC-SS-Werten der Patienten. Bei den zweimalig gemessenen Patienten zeigen t0 und t1 konstante Ergebnisse bei einer Veränderung von im Mittel -1,8 Testpunkte. Zudem wurde der Wert für das Revised Upper Limb Modul erhoben. Der RULM zeigte sich im SMA Patientenkollektiv auf 27,73 erniedrigt. Bei den 10 zweimalig gemessenen Patienten zeigten sich der RULM an beiden Messzeitpunkten konstant. Da magnetresonanztomographisch nur die rechte untere Extremität, nicht aber die oberen Extremitäten gemessen wurden, wurden die Korrelation des RULM mit den MRT-Messungen der Patienten nicht untersucht.



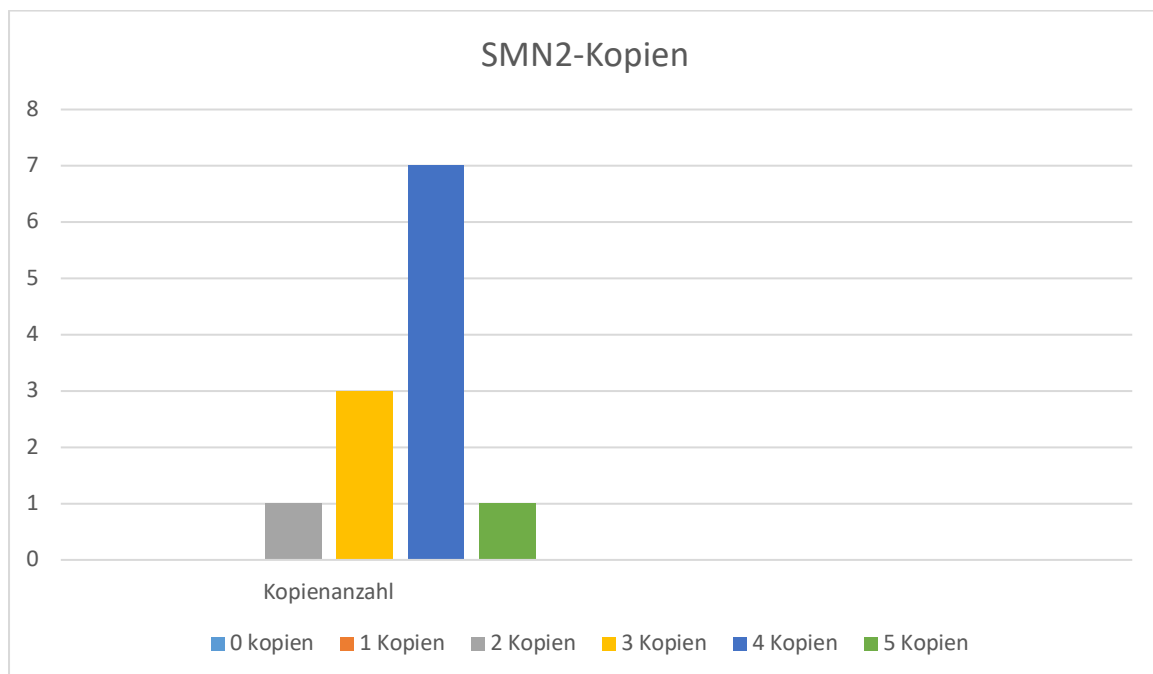
## 4.2. Humangenetik

Tabelle 5: SMN2-Kopienanzahl

|                          | SMA-Patienten       |
|--------------------------|---------------------|
| SMN2-Kopien (Mittelwert) | 3,67 ( $\pm 0,74$ ) |

Die SMN2-Kopienzahl reichte von zwei bis fünf. Der Mittelwert lag bei 3,67 mit einer Standardabweichung von 0,74, der Median bei 4 SMN2-Kopien.

Abbildung 1: SMN2-Kopienanzahl



## 4.3. MRT

### 4.3.1. Nervenquerschnitte

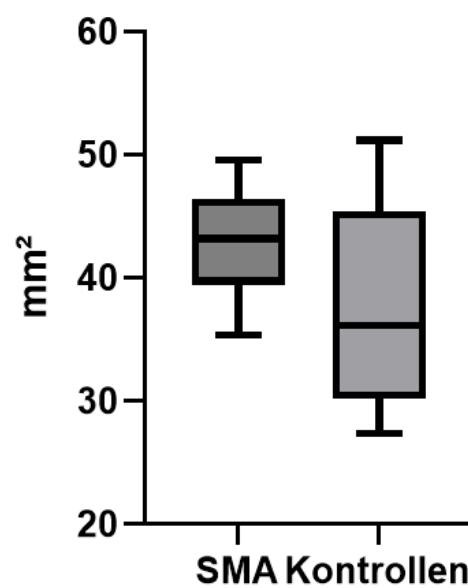
Tabelle 6: Nervenquerschnittsfläche

|                                                      | SMA-Patientenkollektiv | Kontrollprobande n |
|------------------------------------------------------|------------------------|--------------------|
| Querschnittsfläche N. Ischiadicus (mm <sup>2</sup> ) | 43,1 (±4,4)            | 38 (±8,3)          |

Die Nervenquerschnittsfläche des SMA-Patientenkollektivs lag mit im Mittelwert 43,1 mm<sup>2</sup> etwas höher als die der Kontrollprobanden.

Abbildung 2: Querschnittsfläche N.ischiadicus

### Querschnittsfläche N.ischiadicus



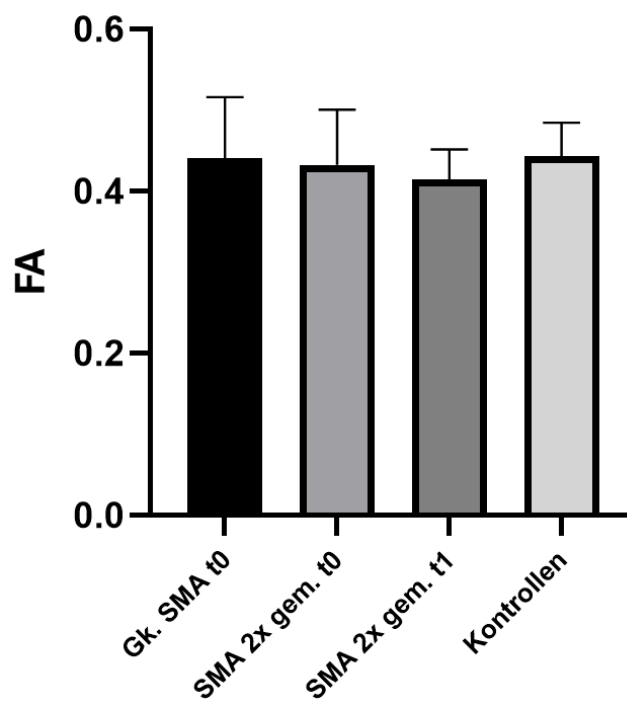
### 4.3.2. FA-Werte

Tabelle 7: FA-Werte

|                      | t0 Gesamt-kollektiv SMA | t0 (zweimalig gemessene Patienten) | t1 (zweimalig gemessene Patienten) | Kontrollen          |
|----------------------|-------------------------|------------------------------------|------------------------------------|---------------------|
| <b>FA-Wert (0-1)</b> | 0,44 ( $\pm 0,08$ )     | 0,43 ( $\pm 0,06$ )                | 0,41 ( $\pm 0,04$ )                | 0,44 ( $\pm 0,04$ ) |

Der Mittelwert der FA-Werte gemessen im N. ischiadicus des Patientenkollektivs lag bei 0,44 und unterschied sich nicht von dem des Kontrollkollektivs. Die Standardabweichung lag mit 0,08 jedoch deutlich höher und einige SMA-Patienten wiesen bei einem Minimalwert von 0,31 erniedrigte FA-Werte auf. Bei den zweimalig gemessenen Patienten sank der FA-Mittelwert leicht von 0,43 auf 0,41. Der Intraklassen-Korrelationskoeffizient (ICC), welcher für die Bestimmung der Inter-Rater-Zuverlässigkeit herangezogen wurde, lag bei 0,715.

Abbildung 3: FA-Werte



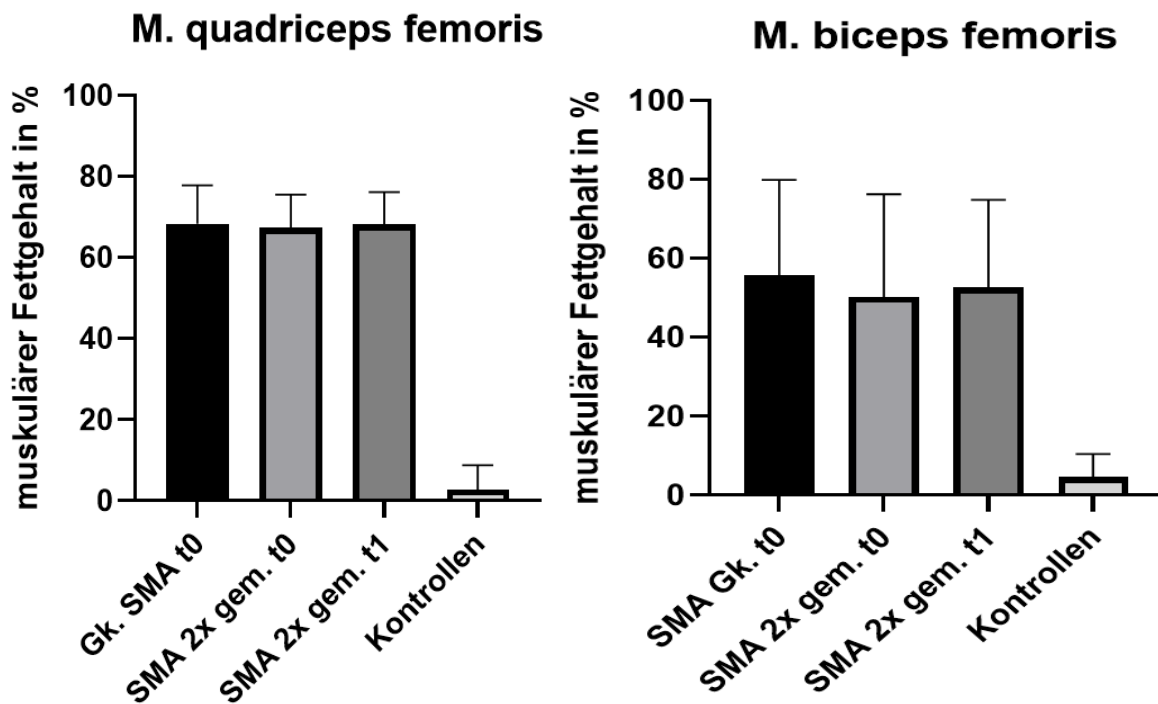
### 4.3.3. Multi Echo Dixon

Tabelle 8: Muskulärer Fettgehalt

|                                                      | t0 Gesamt-kollektiv SMA | t0 (zweimalig gemessene Patienten) | t1 (zweimalig gemessene Patienten) | Kontrollen    |
|------------------------------------------------------|-------------------------|------------------------------------|------------------------------------|---------------|
| <b>Muskulärer Fettgehalt Quadriceps Femoris in %</b> | 68,41 (±9,47)           | 67,38 (±8,15)                      | 68,21 (±8,03)                      | 2,72 (± 6,09) |
| <b>Muskulärer Fettgehalt Biceps Femoris in %</b>     | 55,14 (±23,72)          | 50,28 (±25,98)                     | 52,97 (±22,25)                     | 4,6 (±5,86)   |

Der Mittelwert des muskulären Fettgehalts im M. quadriceps femoris der SMA-Patienten lag bei 68,41 %. Die Werte waren normalverteilt. Im M. biceps femoris lag der Mittelwert des muskulären Fettgehalts bei 55,14 %. Es lag keine Normalverteilung vor. Das Kontrollkollektiv wies bei einem Mittelwert von 2,72 % einen deutlich niedrigeren Fettgehalt im M. quadriceps femoris auf, im M. biceps femoris lag der Fettgehalt bei einem Mittelwert von 4,6 % ebenfalls deutlich unter dem der SMA-Patienten. Im Kontrollkollektiv lag weder beim M. quadriceps femoris, noch beim M. biceps femoris eine Normalverteilung vor. Die Unterschiede im Fettgehalt im M. quadriceps femoris zwischen SMA-Patienten und Kontrollen waren mit einer exakten Signifikanz von 0 im Mann-Whitney-U-Test statistisch signifikant. Die Unterschiede im Fettgehalt im M. biceps femoris zwischen SMA-Patienten und Kontrollen waren ebenfalls mit einer exakten Signifikanz von 0 im Mann-Whitney-U-Test statistisch signifikant. Bei den zweimalig gemessenen Patienten stieg der muskuläre Fettgehalt im M. quadriceps um 0,82 % und im M. biceps femoris um 2,69 %. Diese Veränderungen waren im T-Test bei gepaarten Stichproben nicht signifikant. Der Intraklassen-Korrelationskoeffizient (ICC), welcher für die Bestimmung der Inter-Rater-Zuverlässigkeit herangezogen wurde, lag bei 0,981.

Abbildung 4: Muskulärer Fettgehalt



#### 4.3.4. T2-Zeiten

Tabelle 9: T2-Zeiten

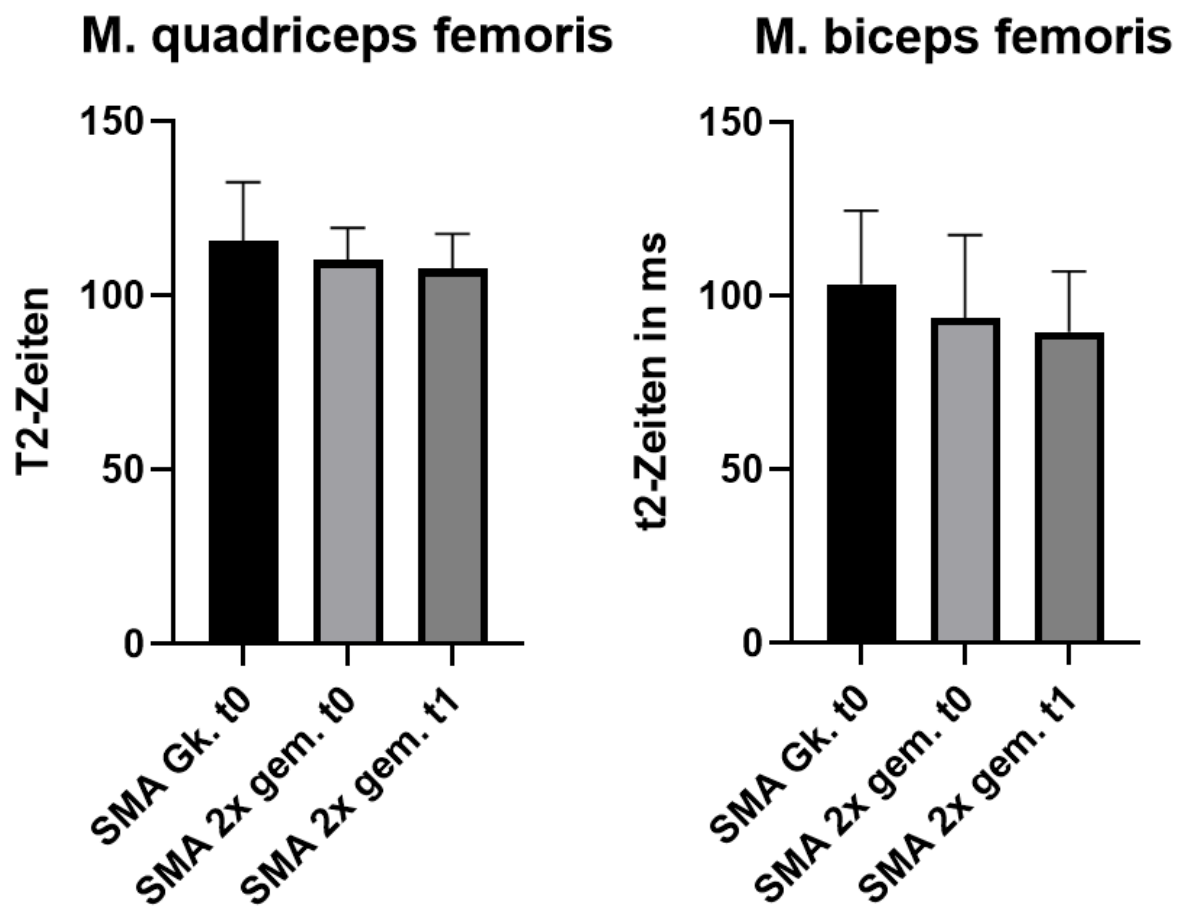
|                         | t0<br>Gesamtkollektiv<br>SMA | t0 (zweimalig<br>gemessene<br>Patienten) | t1 (zweimalig<br>gemessene<br>Patienten) |
|-------------------------|------------------------------|------------------------------------------|------------------------------------------|
| <b>T2-Zeit-QF in ms</b> | 115,86 (±16,73)              | 110,13 (±9,34)                           | 107,69 (±10,02)                          |
| <b>T2-Zeit-BF in ms</b> | 100,13 (±21,20)              | 93,65 (±23,95)                           | 90,34 (±16,48)                           |

Die T2-Zeiten, gemessen im M. quadriceps femoris, zeigten eine Normalverteilung. Sie korrelierten zweiseitig signifikant auf dem Niveau von  $p = 0,05$  mit dem Grad der muskulären Verfettung im selben Muskel. Der Pearson-Korrelationskoeffizient lag bei 0,506. Patienten mit einer besonders ausgeprägten Muskelverfettung wiesen somit auch besonders verlängerte T2-Zeiten auf.

Die T2-Zeiten, gemessen im M. biceps femoris zeigten keine Normalverteilung. Sie korrelierten zweiseitig signifikant auf dem Niveau von  $p = 0,05$  mit dem Grad der muskulären Verfettung im selben Muskel. Der Spearman-Rho-Korrelationskoeffizient lag bei 0,522. Patienten mit einer

besonders ausgeprägten Muskelverfettung wiesen somit auch besonders verlängerte T2-Zeiten auf. Die statistisch signifikante Korrelation ließ sich bei den zweimalig gemessenen Patienten bei der zweiten Messung replizieren. Der Intraklassen-Korrelationskoeffizient (ICC), welcher für die Bestimmung der Inter-Rater-Zuverlässigkeit herangezogen wurde, lag bei 0,722.

Abbildung 5: T2-Zeiten



#### **4.4. Korrelationen der MRT-Parameter mit klinischen Werten**

##### **4.4.1. FA**

Die FA-Werte der Patienten korrelierten nicht signifikant mit den klinischen Werten (HFMSE und MRCSS). Patienten mit geringeren Scorewerten zeigten keine signifikant erniedrigten FA-Werte.

##### **4.4.2. Muskulärer Fettgehalt**

Der muskuläre Fettgehalt im M. quadriceps femoris korrelierte statistisch zweiseitig signifikant auf dem Niveau von  $p = 0,05$  mit dem HFMSE der Patienten. Der Korrelationskoeffizient lag bei  $-0,537$ . Klinisch besonders schwer betroffene Patienten mit einem geringen Scorewert zeigten somit eine höhere Verfettung der Muskulatur. Die Korrelation des muskulären Fettgehaltes im M. quadriceps femoris mit dem BMI der Patienten war nicht statistisch signifikant. Zudem korrelierte der muskuläre Fettgehalt im M. quadriceps femoris nicht statistisch signifikant mit dem MRCSS der Patienten, Patienten mit höherer Verfettung hatten aber tendenziell geringere MRCSS-Werte.

Der muskuläre Fettgehalt im M. biceps femoris korrelierte statistisch zweiseitig signifikant auf dem Niveau von  $p = 0,05$  mit dem HFMSE der Patienten. Der Korrelationskoeffizient lag bei  $-0,562$ . Klinisch besonders schwer betroffene Patienten mit einem geringen Scorewert zeigten somit eine höhere Verfettung. Die Korrelation des muskulären Fettgehaltes im M. quadriceps femoris mit dem BMI der Patienten war nicht statistisch signifikant. Zudem korrelierte der muskuläre Fettgehalt im M. quadriceps femoris nicht statistisch signifikant mit dem MRCSS der Patienten, Patienten mit höherer Verfettung hatten aber tendenziell geringere MRCSS-Werte.

##### **4.4.3. T2-Zeiten**

Patienten mit einer im MRCSS und HFMSE durch einen niedrigen Score gekennzeichneten geringen Muskelkraft wiesen tendenziell verlängerte T2-Zeiten auf, diese Tendenz zeigte sich aber nicht statistisch signifikant.

##### **4.4.4. Querschnitte**

Die gemessenen Nervenquerschnittsflächen des N. ischiadicus der Patienten korrelierten nicht signifikant mit den klinischen Werten (HFMSE und MRCSS). Patienten mit geringeren Scorewerten zeigten keine signifikant erniedrigten oder erhöhten Nervendurchmesser.

## **4.5. Korrelationen der MRT-Parameter**

### **4.5.1. FA**

Die Werte korrelierten statistisch zweiseitig signifikant auf dem Niveau von  $p = 0,01$  mit den T2-Zeiten des M. biceps femoris. Der Korrelationskoeffizient lag bei  $-0,714$ . Patienten mit einem geringeren FA-Wert zeigten somit verlängerte T2-Zeiten. Bei der Korrelation der FA-Werte mit den T2-Zeiten im M. quadriceps femoris zeigte sich ebenfalls eine negative Tendenz, diese war aber nicht statistisch signifikant. Mit der muskulären Verfettung und der Nervenquerschnittsfläche zeigte sich keine statistisch signifikante Korrelation.

### **4.5.2. Muskulärer Fettgehalt**

Der muskuläre Fettgehalt im M. quadriceps femoris korrelierte statistisch zweiseitig signifikant auf dem Niveau von  $p = 0,01$  mit dem muskulären Fettgehalt im M. biceps femoris der Patienten. Der Korrelationskoeffizient lag bei  $0,674$ . Zudem korrelierte der muskuläre Fettgehalt im M. quadriceps femoris statistisch zweiseitig signifikant auf dem Niveau von  $p = 0,05$  mit der T2-Zeit, gemessen im selben Muskel der Patienten. Patienten mit höherer muskulärer Verfettung zeigten eine längere T2-Relaxationszeit. Mit dem FA-Wert und der Nervenquerschnittsfläche zeigte sich keine statistisch signifikante Korrelation.

Der muskuläre Fettgehalt im M. biceps femoris korrelierte statistisch zweiseitig signifikant auf dem Niveau von  $p = 0,05$  mit der T2-Zeit, gemessen im selben Muskel der Patienten. Patienten mit höherer muskulärer Verfettung zeigten eine längere T2-Relaxationszeit. Mit dem FA-Wert und der Nervenquerschnittsfläche zeigte sich keine statistisch signifikante Korrelation.

### **4.5.3. T2-Zeiten**

Die T2-Zeiten, gemessen im M. quadriceps femoris korrelierten statistisch zweiseitig signifikant auf dem Niveau von  $p = 0,01$  mit den T2-Zeiten im M. biceps femoris der Patienten. Der Korrelationskoeffizient lag bei  $0,625$ . Zudem zeigten die T2-Zeiten im M. quadriceps femoris die oben beschriebene Korrelation mit der muskulären Verfettung. Mit dem FA-Wert und der Nervenquerschnittsfläche zeigte sich keine statistisch signifikante Korrelation, allerdings hatten Patienten mit niedrigen FA-Werten tendenziell verlängerte T2-Zeiten.

Die T2-Zeiten, gemessen im M. biceps femoris zeigten die oben beschriebene Korrelation mit dem muskulären Fettgehalt und den FA-Werten der Patienten.



## 5. Diskussion

Durch unsere Studie konnte in der Oberschenkelmuskulatur der Patienten mit 5q-SMA eine massive Muskelverfettung nachgewiesen werden. Zudem konnte diese mittels Protonendichte-Fettfraktions-Karten (PDFF-Karten) nichtinvasiv quantifiziert werden. Es konnte gezeigt werden, dass der Grad der Muskelverfettung mit den Punktwerten etablierter klinische Skalen wie dem HFMSE und dem MRCSS negativ korrelierte. Die PDFF-Karten bieten somit möglicherweise einen nichtinvasiven Biomarker für den Krankheits- bzw. Therapieverlauf. Zudem konnte bei den 5q-SMA Patienten verlängerte T2-Zeiten nachgewiesen werden, welche beim Patientenkollektiv mit dem Grad der Muskelverfettung positiv korrelierten. Auch hier besteht die Möglichkeit für einen nichtinvasiven Biomarker. Weiterhin konnte gezeigt werden, dass sich die gemessenen MRT-Parameter im Patientenkollektiv nicht unabhängig zueinander verhalten, sondern Korrelationen aufweisen.

### 5.1. Muskelverfettung bei 5q-SMA

Durch die MRT-Messungen konnte gezeigt werden, dass die 5q-SMA mit einer ausgeprägten statistisch signifikanten Muskelverfettung einhergeht. Die gemessenen Fettanteilstwerte des Patientenkollektivs lagen im Mittel um mehr als eine Zehnerpotenz höher als die des Kontrollkollektivs. In Obduktionen von Patienten mit 5q-SMA zeigten sich bisher bereits ein deutlich erhöhter Fettgehalt<sup>30</sup>. Diese Ergebnisse zeigten sich im Kern konkordant mit denen der Studie von Otto und Kollegen<sup>31</sup>. In dieser Studie wurden 16 Patienten mit SMA mit einem Durchschnittsalter von 40 Jahren mittels MRT untersucht. Hier lag der muskuläre Fettgehalt jedoch etwas niedriger als in unserer Studie. Gründe hierfür sind möglicherweise Unterschiede in der MRT-Datenanalyse und Erstellung der PDFF-Karten. Ein Unterschied zu der Studie von Otto und Kollegen besteht in der Durchführung einer zweiten Messung in dieser Arbeit. Diese zeigte bezüglich der Muskelverfettung konstante Werte. Prinzipiell ist im Verlauf der Erkrankungen mit einer Abnahme der Muskelmasse und einer zunehmenden Verfettung zu rechnen. Erklärungen, dass ein solcher Effekt hier nicht beobachtet wurde, könnte der kurze Zeitraum zwischen den Messungen sein und die Tatsache, dass alle Patienten zwischen den Messzeitpunkten mit Nusinersen therapiert wurden. Der stark erhöhte muskuläre Fettgehalt von SMA-Patienten, gemessen mithilfe mittels MRT erstellter PDFF-Karten, ist zudem noch durch weitere Studien bekannt. In der Studie von Chabanon und Kollegen konnte bereits ein erhöhter Fettgehalt in der Muskulatur von SMA-Patienten der Typen II und III festgestellt werden<sup>32</sup>.

Eine weitere Studie zeigte zudem ebenfalls bei 18 SMA-Patienten eine hohe Muskelverfettung. Im Einklang mit den Ergebnissen unserer Studie waren die Ergebnisse zu einem zweiten

Messzeitpunkt ein Jahr später konstant<sup>33</sup>. Angesichts der Tatsache, dass alle Patienten in unserer Studie zwischen den beiden Messzeitpunkten mit Nusinersen therapiert wurden und sich klinisch in ihrer motorischen Leistungsfähigkeit wenig verändert haben, sollte die Studie mit einem erweiterten Patientenkollektiv, dass auch Patienten mit hoher Krankheitsprogression umfasst, wiederholt werden. Studien mit größeren Intervallen zwischen den Messzeitpunkten könnten klären, wie gut sich die im MRT gemessene Muskelverfettung als nichtinvasiver Biomarker zur Darstellung der Krankheitsprogression eignet. Ein weiterer Ansatzpunkt für zukünftige Forschung könnte auch die Ursache der hohen Muskelverfettung sein. Bisher ist nicht geklärt, ob der hohe muskuläre Fettgehalt lediglich in einer durch geschädigte  $\alpha$ -Motoneurone schlechteren Innervation und durch die geringere Muskelaktivität der Patienten begründet ist, oder ob der Mangel an funktionsfähigem SMN-Protein die Muskulatur auf direkte Weise schädigt. Letzterer Ansatz, welcher die 5q-SMA als eine multisystemische Erkrankung diskutiert, steht zuletzt vermehrt im Fokus<sup>34</sup>.

Gestützt wird diese Theorie auch durch das ubiquitäre Vorhandensein des SMN-Proteins, da es bisher keine Erklärung gibt, warum ein ubiquitär exprimiertes Protein lediglich in den zweiten Motoneuronen eine Funktion übernehmen sollte<sup>35</sup>.

## **5.2 PDFF zur Quantifizierung einer Muskelverfettung**

Die Quantifizierung des muskulären Fettgehalts wurde mittels der Erstellung von PDFF-Karten durchgeführt. Dieses Verfahren wurde bereits bei anderen neuromuskulären Erkrankungen durchgeführt.

Fischer und Kollegen wiesen bei 20 Patienten mit Muskeldystrophie Typ Becker erhöhte Fettanteilswerte in Muskelgruppen der Oberschenkelmuskulatur nach. Der mittlere muskuläre Fettgehalt lag mit 55,6% deutlich unter dem der SMA-Patienten. Abweichend von den SMA-Patienten zeigten die Flexoren den höchsten muskulären Fettgehalt<sup>36</sup>. Bei den gemessenen SMA-Patienten trat die Verfettung mit Betonung der Extensoren auf. In der aktuellen AWMF-Leitlinie wird klinisch bezüglich Krankheitsausprägung bisher nicht zwischen Flexoren und Extensoren diskriminiert, es wird lediglich eine proximal betonte Parese beschrieben.

Darüber hinaus nutzte eine Studie die Erstellung von PDFF-Karten mittels Dixon Bildgebung zur Berechnung des muskulären Fettgehalts bei Patienten mit Muskeldystrophie Typ Duchenne<sup>37</sup>. Hierbei zeigten sich ebenfalls erhöhte Fettanteilswerte, welche jedoch weit unterhalb der Fettanteilswerte der SMA-Patienten lagen<sup>37</sup>. Zusätzlich wurde die Dixontechnik auch zur Fettquantifizierung bei Gliedergürteldystrophie 2I genutzt, wobei sich ebenfalls pathologisch erhöhte Fettwerte zeigten. In einzelnen Muskeln wie dem M. biceps femoris zeigten sich Mediane der Fettanteilswerte von bis zu 71,6 %<sup>38</sup>.

Auch bei Patienten mit 5q-SMA wurde die Dixontechnik bereits zur Berechnung des muskulären Fettgehalts genutzt<sup>31,39,40</sup>. Hierbei zeigte sich, konkordant zu den SMA-Patienten aus unserer Studie, ein charakteristisches Muster. Die stark ausgeprägte Muskelverfettung betraf betont die anteriore Oberschenkelmuskulatur<sup>31</sup>. Da sich dieses Muster grundlegend von der Ausprägungsform der Verfettung bei obigen neuromuskulären Erkrankungen unterscheidet, ist es möglicherweise stark charakteristisch für die 5q-SMA. Neben der Studie von Otto und Kollegen lieferten auch andere Studien, die ebenfalls SMA-Patienten mittels Dixon Bildgebung untersuchten, ähnliche Ergebnisse bezüglich des Verteilungsmusters. So beschrieben auch Brogna und Kollegen, welche Patienten der Typen II und III im Alter von 2-45 Jahren untersuchten, eine stärkere Verfettung der vorderen Oberschenkelmuskulatur als der Flexoren<sup>40</sup>.

### **5.3 Korrelation des muskulären Fettgehalts mit Punktwerten in klinischen Skalen**

Die Ergebnisse der Messungen des muskulären Fettgehalts des Patientenkollektivs korrelieren signifikant mit dem MRCSS und dem HFMSE. Beide gehören laut aktueller AWMF-Leitlinie zu den wichtigsten klinischen Scores, welche bei SMA-Patienten erhoben werden. Die Patienten mit einer höheren Muskelverfettung hatten deutlich schlechtere motorische Fähigkeiten und somit geringere Ergebnisse in den klinischen Scores. Die Erhöhung des muskulären Fettanteils ist somit nicht nur ein rein akademisch relevantes Merkmal der 5q-SMA sondern steht in engem Zusammenhang mit dem klinischen Zustand der Patienten. Hierdurch ergibt sich möglicherweise die Option die Krankheitsaktivität der SMA nichtinvasiv zu überprüfen. Die Bedeutung der Korrelation von muskulärem Fettanteil und klinischen Scores wird dadurch untermauert, dass der muskuläre Fettgehalt der Patienten stärker und signifikanter mit den klinischen Scores korreliert als mit dem BMI der Patienten. Hierdurch scheint es nicht ausgeschlossen, dass die hohen Fettanteilswerte nicht bloß aus der geringeren körperlichen Betätigung und somit einem allgemein höherem Körperfettanteil resultieren, sondern dass die Muskelverfettung eine direkte Folge der Krankheitsaktivität ist. Vorherige und simultan durchgeführte Studien untersuchten ebenfalls Korrelationen zwischen den pathologischen Fettanteilswerten und den klinischen Scores der Patienten. Hierbei zeigten sich ebenfalls starke Korrelationen zwischen muskulärem Fettgehalt und HFMSE bzw. MRCSS<sup>31</sup>. Zukünftige Studien können untersuchen, ob sich der mittels PDFF-Karten gemessene muskuläre Fettgehalt als Biomarker für die Krankheitsaktivität erweist. Hierfür wäre eine longitudinale Studie mit Messungen in verschiedenen Erkrankungsstadien hilfreich. Besonders interessant wären mehrfache Untersuchungen von Patienten zu Beginn ihrer Erkrankung. So könnte überprüft werden, ob die Muskelverfettung schon zu Beginn der Erkrankung auftritt, oder eine Folge der immer schlechter werdenden Motorik ist, ähnlich wie

es auch bei ehemaligen Sportler nach Karriereende zu einem physiologischen Anstieg des muskulären Fettgehalts durch den Wegfall des Trainingseffektes kommt.

In der vorliegenden Studie wurden zwar mehrere Messungen durchgeführt, allerdings zeigten sich sowohl die klinischen, als auch die MRT-Werte stabil. Die zweite Messung zeigte somit zwar eine gute Replizierbarkeit der Untersuchungsmethode, lieferte bezüglich der obigen Fragestellung aber nur einen geringen Mehrwert. Immerhin konnte gezeigt werden, dass sich die klinischen- und MRT-Werte am zweiten Messzeitpunkt nicht unabhängig voneinander verändert hatten, was nochmals deren Korrelation stützt.

#### **5.4 T2-Zeiten als möglicher Biomarker**

Die gemessenen T2-Zeiten bei den SMA-Patienten waren erhöht, teilweise auch hoch-normal. Erhöhte T2-Zeiten sind ein unspezifischer Marker. Allerdings haben vorherige Studien gezeigt, dass erhöhte T2-Zeiten pathologische Prozesse in der quergestreiften Muskulatur wie inflammatorische Prozesse, Ödeme oder Muskelzellschäden bzw. Nekrosen nichtinvasiv nachweisen können<sup>41</sup>. Hierbei muss beachtet werden, dass neuromuskuläre Erkrankungen häufig simultan zu mehreren pathologischen Prozessen wie Muskelverfettung und Ödemen im Muskel führen, weswegen mittels Erhebung der T2-Zeiten zumeist nicht zwischen diesen unterschieden werden kann<sup>42</sup>. Obwohl relativ unspezifisch, haben sich die T2-Zeiten bereits bei Experimenten an Tieren als nichtinvasive Surrogatmarker zur Bestimmung der Krankheitsaktivität bei muskulären Erkrankungen erwiesen<sup>41,43</sup>. Auch bei Patienten mit Muskeldystrophie Typ Duchenne wurden T2-Zeiten zur Überwachung der Krankheitsaktivität bzw. des Krankheitsverlaufs verwendet<sup>44</sup>.

Ein Problem bei der Beurteilung von T2-Zeiten scheint die schlechte Vergleichbarkeit der Ergebnisse mit denen anderer Studien zu sein, welche unter Verwendung anderer Gerätschaften oder Auswertungssoftware entstanden sind. Schon Otto und Kollegen führen die stark unterschiedlichen T2-Zeiten Ihrer Studie (27,3 ms) mit denen von Bonati und Kollegen (60 ms) auf methodische Differenzen zurück. Unsere Studie mit gemessenen T2-Zeiten von im Mittel 116 ms im M. quadriceps femoris und 100 ms im M. biceps femoris stützt diese These, da sich die sonstigen Parameter der Patienten nicht so stark unterscheiden<sup>31,33</sup>. Neben den mittels PDFF-Karten nachgewiesenen erhöhten Fettanteilswerten zeigen auch die erhöhten T2-Zeiten, dass die Auswirkungen der 5q-SMA nicht auf die  $\alpha$ -Motoneurone beschränkt sind. Wenngleich dies keine Rückschlüsse bezüglich der Kausalität erlaubt, stützt es die Theorie, welche die 5q-SMA als eine multisystemische Erkrankung bezeichnet<sup>34</sup>. Da sich erhöhte T2-Zeiten als Kennzeichen für die im obigen beschriebenen pathologischen Prozesse etabliert haben, stellt sich die Frage, inwieweit die T2-Zeiten mit den klinischen Werten der Patienten korrelieren und sich somit als nichtinvasiver Aktivitätsmarker eignen.

In unserer Studie zeigte sich eine Tendenz, dass Patienten mit geringeren HFMSE- und MRCSS-Werten auch eher besonders erhöhte T2-Zeiten aufwiesen, jedoch ohne statistisch signifikante Korrelation. Auch Otto und Kollegen untersuchten in Ihrer Studie, ob sich die T2-Zeiten der stärker betroffenen Typ II Patienten von denen des milderen Typs III unterschieden, wobei sich jedoch ebenfalls kein signifikanter Unterschied darstellen lies<sup>31</sup>. In der Studie von Bonati und Kollegen konnte jedoch eine negative signifikante Korrelation zwischen T2-Zeiten und klinischen Scores nachgewiesen werden, weswegen dieser Ansatz nicht verworfen werden sollte<sup>33</sup>.

## **5.5 Korrelationen zwischen MRT-Parametern**

Unter den gemessenen MRT-Parametern zeigten sich insbesondere die T2-Zeiten und der mittels PDFF-Karten gemessene muskuläre Fettanteilswert pathologisch erhöht. Beide MRT-Parameter korrelierten miteinander statistisch signifikant. Da hohe T2-Zeiten in der Literatur als Marker für pathologische Prozesse beschrieben sind<sup>41</sup>, liegt die Schlussfolgerung nahe, dass die stark positiv korrelierenden Fettanteilswerte ( $p = 0,05$ ) eine Krankheitsaktivität der 5q-SMA im Muskel anzeigen und möglicherweise als nichtinvasive Surrogatmarker geeignet sind die Krankheitsaktivität zu überwachen bzw. darzustellen. Dies wird auch durch die starke Korrelation der Fettanteilswerte mit der Klinik der Patienten gestützt. In vorherigen Studien wurde ebenfalls die Korrelation von T2 und muskulärem Fettgehalt bei neuromuskulären Erkrankungen untersucht. So zeigte bereits eine Studie mit Patienten mit Morbus Pompe eine positive Korrelation der beiden Parameter<sup>45</sup>. Ebenfalls wurde in einer Studie mit Patienten mit GNE-Myopathie eine starke Korrelation von T2-Zeiten und muskulärem Fettgehalt festgestellt<sup>46</sup>. Auch in den an 5q-SMA-Patienten durchgeführten Studien wurde die Korrelation von T2-Zeiten und muskulärem Fettgehalt untersucht.

Otto und Kollegen wiesen in ihrer Studie an Patienten mit 5q-SMA darauf hin, dass die T2-Zeiten im Muskel und deren Erhebung und Analyse durch den Fettanteilswert beeinflusst bzw. verfälscht werden können<sup>47</sup>, hierdurch zeigt sich die Notwendigkeit T2-Zeiten und Fettanteil in Gesamtschau und nicht isoliert voneinander zu betrachten<sup>31</sup>. Keinesfalls sollte die Erhebung der T2-Zeiten die Analyse des Fettanteilswerts ersetzen, da diese nicht klar zwischen Muskelverfettung und sonstiger Schädigung diskriminieren kann.

Bonati und Kollegen stellten in ihrer Studie an 5q-SMA eine starke signifikante positive Korrelation zwischen T2-Zeiten und muskulärem Fettanteil dar, die mit den Ergebnissen unserer Studie einhergeht<sup>33</sup>.

## **5.6 Normale FA-Werte und Durchmesser des N. ischiadicus des Patientenkollektivs**

Die normwertigen FA-Werte des N. ischiadicus scheinen angesichts der vorliegenden schweren neuromuskulären Erkrankung zu verwundern. So haben vorherige Studien eine Erniedrigung des FA-Wertes bei Nervenschädigung nachgewiesen und die Degeneration der  $\alpha$ -Motoneurone ist ein Hauptkennzeichen der 5q-SMA<sup>29,48</sup>. Eine Erklärung hierfür ist möglicherweise der mit ca. 70 % hohe Anteil sensibler Nervenfasern im N. ischiadicus.

Üblicherweise sind sensible Nervenfasern bei Patienten mit 5q-SMA nicht beeinträchtigt.

Eine weitere Messreihe mit Messung der FA-Werte in einem Nerv mit einem höheren Anteil an motorischen Fasern könnte klären, ob hier eine Erniedrigung der FA-Werte im SMA-Patientenkollektiv vorliegt.

Studien an gesunden Probanden zeigen, dass dies auch an peripheren Nerven mit geringerem Durchmesser grundsätzlich möglich ist<sup>49,50</sup>. Methodische Schwierigkeiten könnten die Tatsache bereiten, dass die bei 5q-SMA-Patienten degenerierten Nerven sich ggf. schlechter auffinden und messen lassen und so höhere Anforderungen an den Magnetresonanztomographen beispielsweise bezüglich der Voxelauflösung stellen.

## **5.7 5q-SMA als multisystemische Erkrankung**

Als Hauptmerkmal der 5q-SMA ist bisher der selektive Untergang von  $\alpha$ -Motoneuronen beschrieben. Unklar ist, warum der Verlust des SMN1-Proteins, welches ubiquitär im Zytoplasma aller somatischen Zellen vorkommt, nur in den  $\alpha$ -Motoneuronen zu einer Schädigung führen sollte<sup>3</sup>. In der jüngeren Fachliteratur wird vermehrt die Theorie diskutiert, nach der die 5q-SMA nicht als rein neuromuskuläre Erkrankung, sondern als multisystemische Erkrankung zu verstehen ist<sup>34,35,51</sup>. Die pathologischen Fettanteilstwerte und erhöhten T2-Zeiten des Patientenkollektivs unserer und ähnlicher Studien zeigen, dass die Aktivität der 5q-SMA sich nicht nur in den  $\alpha$ -Motoneuronen, sondern besonders in der Skelettmuskulatur manifestiert. Dies allein lässt jedoch noch keine Schlüsse zu, ob die Pathologien im Muskel auf direkte Weise etwa durch eine verminderte Konzentration von SMN1-Protein oder durch die verminderte Innervation verursacht wird. In Zusammenschau mit anderen Beobachtungen wie pathologisch verminderten Myotuben in SMA-Muskelzellen<sup>52</sup>, pathologischer Entwicklung von isolierten Myozyten von SMA-Patienten im Vergleich zu denen gesunder Probanden in Zellkultur<sup>53,54</sup> und unabhängig von der Innervation veränderten Zellstoffwechsel in Myozyten von an SMA erkrankten Mäusen<sup>55</sup>, scheint eine Krankheitsaktivität im Muskel unabhängig von der verminderten Innervation jedoch nicht ausgeschlossen.

## **5.8 Zugewinn der MRT-Untersuchung gegenüber der klinischen Verlaufsdagnostik in der Praxis**

Die Untersuchung von 5q-SMA-Patienten mittels MRT kann zu einem besseren Verständnis der Pathophysiologie der Erkrankung führen und kann pathologische Veränderungen in der Skelettmuskulatur quantitativ erfassen. Angesichts des hohen Untersuchungsaufwands und der begrenzten Verfügbarkeit der MRT stellt sich jedoch die Frage, inwiefern die MRT die Behandlung von 5q-SMA-Patienten in der klinischen Routine verbessern kann. Bisher liegt der Schwerpunkt der Verlaufsdokumentation auf der Erfassung klinischer Scores wie dem MRCSS. Ein großes Problem dieser Scores ist die sehr große Abhängigkeit ihrer Ergebnisse von Faktoren wie der Tagesform des Patienten, von der Motivation und vom Zeitpunkt der Untersuchung.

Das Ergebnis einer MRT-Untersuchung bleibt dagegen von diesen Faktoren weitgehend unbeeinflusst. Ebenso kann es bei den validierten Scores, welche meist zur für pädiatrische Patienten validiert sind, zu „ceiling“ oder „floor“ Effekten kommen (AWMF Leitlinie 12/2020). Mittels MRT-Untersuchungen kann jedoch z. B. der muskuläre Fettgehalt ohne das Auftreten solcher Effekte präzise bestimmt werden.

Angesichts der Tatsache, dass die Therapie mit Nusinersen aufgrund der intrathekalen Applikation eine Belastung für den Patienten darstellt, kann die MRT-Untersuchung möglicherweise zur Nutzenbewertung in klinischen Therapieentscheidungen herangezogen werden.

## 6. Literaturverzeichnis

1. Borell S, Pechmann A, Kirschner J. Spinale Muskelatrophie. *Monatsschrift Kinderheilkunde* 2015; **163**(12): 1293-304.
2. Mercuri E, Bertini E, Iannaccone ST. Childhood spinal muscular atrophy: controversies and challenges. *Lancet Neurol* 2012; **11**(5): 443-52.
3. Sitzler M, Steinmetz H, Aksu FU-, -Fischer-Verlag. Neurologie hoch2. München: Elsevier; 2018.
4. Wijngaarde CA, Blank AC, Stam M, Wadman RI, van den Berg LH, van der Pol WL. Cardiac pathology in spinal muscular atrophy: a systematic review. *Orphanet J Rare Dis* 2017; **12**(1): 67.
5. Wadman RI, Stam M, Gijzen M, et al. Association of motor milestones, SMN2 copy and outcome in spinal muscular atrophy types 0–4. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 2017; **88**(4): 365-7.
6. (GNP) GfrNdeV. AWMF-Leitlinie: Spinale Muskelatrophie (SMA), Diagnostik und Therapie. Version 1.1, 16.07.2021. [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/022-030l\\_S1\\_Spinale-Muskelatrophie-SMA-Diagnostik-Therapie\\_2021-07\\_1pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/022-030l_S1_Spinale-Muskelatrophie-SMA-Diagnostik-Therapie_2021-07_1pdf)Zugegriffen:16112022; 2021.
7. Mercuri E, Finkel RS, Muntoni F, et al. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 1: Recommendations for diagnosis, rehabilitation, orthopedic and nutritional care. *Neuromuscul Disord* 2018; **28**(2): 103-15.
8. Finkel RS, Mercuri E, Meyer OH, et al. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 2: Pulmonary and acute care; medications, supplements and immunizations; other organ systems; and ethics. *Neuromuscul Disord* 2018; **28**(3): 197-207.
9. Martin P, Horber V, Park J, Kronlage C, Grimm A. [Spinal muscular atrophy]. *Nervenarzt* 2022; **93**(2): 191-200.
10. Korinthenberg R, Panteliadis CP, Hagel CU-, -Fischer-Verlag. Neuropädiatrie. München: Elsevier, Urban & Fischer; 2020.
11. Wirth B, Karakaya M, Kye MJ, Mendoza-Ferreira N. Twenty-Five Years of Spinal Muscular Atrophy Research: From Phenotype to Genotype to Therapy, and What Comes Next. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2020; **21**: 231-61.
12. Arnold WD, Kassam D, Kissel JT. Spinal muscular atrophy: diagnosis and management in a new therapeutic era. *Muscle Nerve* 2015; **51**(2): 157-67.
13. Groen EJM, Talbot K, Gillingwater TH. Advances in therapy for spinal muscular atrophy: promises and challenges. *Nat Rev Neurol* 2018; **14**(4): 214-24.



14. Stolte B, Bois JM, Bolz S, et al. Minimal clinically important differences in functional motor scores in adults with spinal muscular atrophy. *Eur J Neurol* 2020; **27**(12): 2586-94.
15. Hagenacker T, Hermann A, Kamm C, et al. [Spinal Muscular Atrophy - expert recommendations for the use of nusinersen in adult patients]. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2019; **87**(12): 703-10.
16. Dabbous O, Maru B, Jansen JP, et al. Survival, Motor Function, and Motor Milestones: Comparison of AVXS-101 Relative to Nusinersen for the Treatment of Infants with Spinal Muscular Atrophy Type 1. *Advances in Therapy* 2019; **36**(5): 1164-76.
17. Malone DC, Dean R, Arjunji R, et al. Cost-effectiveness analysis of using onasemnogene abeparvocec (AVXS-101) in spinal muscular atrophy type 1 patients. *Journal of Market Access & Health Policy* 2019; **7**(1): 1601484.
18. Weber M-A. Magnetic resonance imaging of the skeletal musculature. Berlin [u.a.]: Springer; 2014.
19. Reiser M, Kuhn F-P, Debus J. Radiologie. Stuttgart: Thieme; 2017.
20. Weishaupt D, Köchli VD, Marincek B. Wie funktioniert MRI? Berlin [u.a.]: Springer; 2014.
21. Dale BM, Brown MA, Semelka RC. MRI. West Sussex, England: Wiley Blackwell; 2015.
22. Ma J. Dixon techniques for water and fat imaging. *J Magn Reson Imaging* 2008; **28**(3): 543-58.
23. Eggers H, Brendel B, Duijndam A, Herigault G. Dual-echo Dixon imaging with flexible choice of echo times. *Magnetic Resonance in Medicine* 2011; **65**(1): 96-107.
24. Ma J. Dixon techniques for water and fat imaging. *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 2008; **28**(3): 543-58.
25. Le Bihan D, Mangin JF, Poupon C, et al. Diffusion tensor imaging: concepts and applications. *J Magn Reson Imaging* 2001; **13**(4): 534-46.
26. Cervantes Robles Martinez B. Morphological magnetic resonance imaging and diffusion tensor imaging of peripheral nerves. München; 2018.
27. Oudeman J, Nederveen AJ, Strijkers GJ, Maas M, Luijten PR, Froeling M. Techniques and applications of skeletal muscle diffusion tensor imaging: A review. *J Magn Reson Imaging* 2016; **43**(4): 773-88.
28. Barp A, Carraro E, Albamonte E, et al. Muscle MRI in two SMA patients on nusinersen treatment: A two years follow-up. *Journal of the Neurological Sciences* 2020; **417**: 117067.
29. Lichtenstein T, Sprenger A, Weiss K, et al. MRI biomarkers of proximal nerve injury in CIDP. *Ann Clin Transl Neurol* 2018; **5**(1): 19-28.
30. Kuru S, Sakai M, Konagaya M, Yoshida M, Hashizume Y, Saito K. An autopsy case of spinal muscular atrophy type III (Kugelberg-Welander disease). *Neuropathology* 2009; **29**(1): 63-7.

31. Otto LAM, van der Pol WL, Schlaffke L, et al. Quantitative MRI of skeletal muscle in a cross-sectional cohort of patients with spinal muscular atrophy types 2 and 3. *NMR Biomed* 2020; **33**(10): e4357.
32. Chabanon A, Seferian AM, Daron A, et al. Prospective and longitudinal natural history study of patients with Type 2 and 3 spinal muscular atrophy: Baseline data NatHis-SMA study. *PLoS One* 2018; **13**(7): e0201004.
33. Bonati U, Holiga S, Hellbach N, et al. Longitudinal characterization of biomarkers for spinal muscular atrophy. *Ann Clin Transl Neurol* 2017; **4**(5): 292-304.
34. Nash LA, Burns JK, Chardon JW, Kothary R, Parks RJ. Spinal Muscular Atrophy: More than a Disease of Motor Neurons? *Curr Mol Med* 2016; **16**(9): 779-92.
35. Hamilton G, Gillingwater TH. Spinal muscular atrophy: going beyond the motor neuron. *Trends Mol Med* 2013; **19**(1): 40-50.
36. Fischer D, Hafner P, Rubino D, et al. The 6-minute walk test, motor function measure and quantitative thigh muscle MRI in Becker muscular dystrophy: A cross-sectional study. *Neuromuscul Disord* 2016; **26**(7): 414-22.
37. Mankodi A, Bishop CA, Auh S, Newbould RD, Fischbeck KH, Janiczek RL. Quantifying disease activity in fatty-infiltrated skeletal muscle by IDEAL-CPMG in Duchenne muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord* 2016; **26**(10): 650-8.
38. Willis TA, Hollingsworth KG, Coombs A, et al. Quantitative Muscle MRI as an Assessment Tool for Monitoring Disease Progression in LGMD2I: A Multicentre Longitudinal Study. *PLOS ONE* 2013; **8**(8): e70993.
39. Inoue M, Ishiyama A, Komaki H, et al. Type-specific selectivity pattern of skeletal muscle images in spinal muscular atrophy. *Neuromuscular Disorders* 2015; **25**: S194.
40. Brogna C, Cristiano L, Verdolotti T, et al. MRI patterns of muscle involvement in type 2 and 3 spinal muscular atrophy patients. *J Neurol* 2020; **267**(4): 898-912.
41. Carlier PG. Global T2 versus water T2 in NMR imaging of fatty infiltrated muscles: different methodology, different information and different implications. *Neuromuscul Disord* 2014; **24**(5): 390-2.
42. Schlaeger S, Weidlich D, Klupp E, et al. Water T2 Mapping in Fatty Infiltrated Thigh Muscles of Patients With Neuromuscular Diseases Using a T2 -Prepared 3D Turbo Spin Echo With SPAIR. *J Magn Reson Imaging* 2020; **51**(6): 1727-36.
43. Walter G, Cordier L, Bloy D, Sweeney HL. Noninvasive monitoring of gene correction in dystrophic muscle. *Magn Reson Med* 2005; **54**(6): 1369-76.

44. Willcocks RJ, Arpan IA, Forbes SC, et al. Longitudinal measurements of MRI-T2 in boys with Duchenne muscular dystrophy: effects of age and disease progression. *Neuromuscul Disord* 2014; **24**(5): 393-401.
45. Carlier PG, Azzabou N, de Sousa PL, et al. Skeletal muscle quantitative nuclear magnetic resonance imaging follow-up of adult Pompe patients. *J Inherit Metab Dis* 2015; **38**(3): 565-72.
46. Reyngoudt H, Marty B, Caldas de Almeida Araújo E, et al. Relationship between markers of disease activity and progression in skeletal muscle of GNE myopathy patients using quantitative nuclear magnetic resonance imaging and (31)P nuclear magnetic resonance spectroscopy. *Quant Imaging Med Surg* 2020; **10**(7): 1450-64.
47. Keene KR, Beenakker JM, Hooijmans MT, et al. T2 relaxation-time mapping in healthy and diseased skeletal muscle using extended phase graph algorithms. *Magn Reson Med* 2020; **84**(5): 2656-70.
48. Lichtenstein T, Sprenger A, Weiss K, et al. MRI DTI and PDFF as Biomarkers for Lower Motor Neuron Degeneration in ALS. *Front Neurosci* 2021; **15**: 682126.
49. Kronlage M, Schwehr V, Schwarz D, et al. Peripheral nerve diffusion tensor imaging (DTI): normal values and demographic determinants in a cohort of 60 healthy individuals. *Eur Radiol* 2018; **28**(5): 1801-8.
50. Guggenberger R, Markovic D, Eppenberger P, et al. Assessment of median nerve with MR neurography by using diffusion-tensor imaging: normative and pathologic diffusion values. *Radiology* 2012; **265**(1): 194-203.
51. Shababi M, Lorson CL, Rudnik-Schöneborn SS. Spinal muscular atrophy: a motor neuron disorder or a multi-organ disease? *J Anat* 2014; **224**(1): 15-28.
52. Martinez-Hernandez R, Soler-Botija C, Also E, et al. The developmental pattern of myotubes in spinal muscular atrophy indicates prenatal delay of muscle maturation. *J Neuropathol Exp Neurol* 2009; **68**(5): 474-81.
53. Arnold AS, Gueye M, Guettier-Sigrist S, et al. Reduced expression of nicotinic AChRs in myotubes from spinal muscular atrophy I patients. *Lab Invest* 2004; **84**(10): 1271-8.
54. Braun S, Croizat B, Lagrange MC, Warter JM, Poindron P. Constitutive muscular abnormalities in culture in spinal muscular atrophy. *Lancet* 1995; **345**(8951): 694-5.
55. Hayhurst M, Wagner AK, Cerletti M, Wagers AJ, Rubin LL. A cell-autonomous defect in skeletal muscle satellite cells expressing low levels of survival of motor neuron protein. *Dev Biol* 2012; **368**(2): 323-34.

## 7. Anhang

### 7.1. Abbildungsverzeichnis

|                                                     |    |
|-----------------------------------------------------|----|
| Abbildung 1: SMN2-Kopienanzahl .....                | 32 |
| Abbildung 2: Querschnittsfläche N.ischiadicus ..... | 33 |
| Abbildung 3: FA-Werte .....                         | 34 |
| Abbildung 4: Muskulärer Fettgehalt.....             | 36 |
| Abbildung 5: T2-Zeiten .....                        | 37 |

### 7.2. Tabellenverzeichnis

|                                                                                                                                                                                                                                                                                          |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tabelle 1: Klinische Skalen in der 5q-SMA-Diagnostik .....                                                                                                                                                                                                                               | 17 |
| Tabelle 2: Medical Research Council-sumscore .....                                                                                                                                                                                                                                       | 26 |
| Tabelle 3: Klinische Daten der 5q-SMA-Patienten und des Kontrollkollektivs .....                                                                                                                                                                                                         | 30 |
| Tabelle 4: Ergebnisse der klinischen Untersuchungen anhand verschiedener klinischer Skalen<br>(MRC-SS = medical research council sum score; HFMS = Hammersmith Functional Motor<br>Scale; HMFSE = Hammersmith Functional Motor Scale Expanded; RULM = Revised Upper<br>Limp Module;..... | 31 |
| Tabelle 5: SMN2-Kopienanzahl.....                                                                                                                                                                                                                                                        | 32 |
| Tabelle 6: Nervenquerschnittsfläche .....                                                                                                                                                                                                                                                | 33 |
| Tabelle 7: FA-Werte .....                                                                                                                                                                                                                                                                | 34 |
| Tabelle 8: Muskulärer Fettgehalt.....                                                                                                                                                                                                                                                    | 35 |
| Tabelle 9: T2-Zeiten .....                                                                                                                                                                                                                                                               | 36 |

## **8. Vorabveröffentlichungen von Ergebnissen**

Sprenger-Svačina A, Haensch J, Weiss K, et al. MRI correlates of motoneuron loss in SMA. *J Neurol* 2023; 270(1): 503-10.