

Aus der Klinik für Neurologie
(Direktor: Prof. Dr. med. G. Deuschl)
im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
an der Christian – Albrechts – Universität

AXONALE INTEGRITÄT
CORTICOSPINALER
PROJEKTIONSBAHNEN ZUR OBEREN
EXTREMITÄT BEI PATIENTEN MIT
REINER HEREDITÄRER SPASTISCHER
PARAPLEGIE

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Christian – Albrechts – Universität zu Kiel

vorgelegt von

TIM OPTENHÖFEL

aus **Kiel**

Kiel (2012)

1. Berichterstatter: PD Dr. med. Nicolas Lang, Klinik für Neurologie
2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Andreas Stark, Klinik für Neurochirurgie
Tag der mündlichen Prüfung: 25.04.2013
Zum Druck genehmigt, Kiel, den 25.04.2013

gez.: Prof. Dr. Johann Roider
(Vorsitzender der Prüfungskommission)

Inhaltsverzeichnis

| | | |
|----------|--|-----------|
| 1 | Einleitung | 4 |
| 1.1 | Hereditäre Spastische Paraplegie | 4 |
| 1.1.1 | Historische Entwicklung | 4 |
| 1.1.2 | Klinik der Erkrankung | 4 |
| 1.1.3 | Genetik der Erkrankung | 5 |
| 1.1.4 | Pathophysiologische Grundlagen | 7 |
| 1.1.5 | Diagnostik | 10 |
| 1.1.6 | Therapie | 10 |
| 1.2 | Transkranielle Magnetstimulation | 12 |
| 1.2.1 | Einführung | 12 |
| 1.2.2 | Physikalische Grundlagen | 13 |
| 1.2.3 | Probleme der TMS | 13 |
| 1.2.4 | Triple-Stimulationstechnik | 14 |
| 1.3 | Fragestellung | 16 |
| 2 | Material und Methoden | 17 |
| 2.1 | Ethische Grundlagen | 17 |
| 2.2 | Studienteilnehmer | 17 |
| 2.3 | Klinische Beurteilung | 19 |
| 2.4 | Versuchsaufbau | 19 |
| 2.5 | Versuchsablauf | 20 |
| 2.6 | Statistische Verfahren | 21 |
| 3 | Ergebnisse | 22 |
| 3.1 | Übersicht | 22 |
| 3.2 | Originalableitungen | 22 |
| 3.2.1 | Patienten | 22 |
| 3.2.2 | Kontrollgruppe | 24 |
| 3.3 | Ergebnisse im Detail | 26 |
| 4 | Diskussion | 29 |

| | | |
|----------|-------------------------------------|-----------|
| 5 | Zusammenfassung | 34 |
| 6 | Anhang | 35 |
| 6.1 | Abkürzungsverzeichnis | 35 |
| 6.2 | Bibliographie | 37 |
| 6.3 | Veröffentlichungen | 41 |
| 6.4 | Finanzielle Unterstützung | 42 |
| 6.5 | Danksagung | 42 |
| 6.6 | Lebenslauf | 43 |

1 Einleitung

1.1 Hereditäre Spastische Paraplegie

1.1.1 Historische Entwicklung

Bereits im Jahre 1877 beschrieben die Ärzte Wilhelm Heinrich Erb und Jean Martin Charcot eine „besondere Krankheit des Rückenmarks“, die heute unter dem Formenkreis der hereditären spastischen Paraplegien bekannt ist (Erb 1877). Die ersten grundlegenden Definitionen stammen aus dem Jahre 1904. Professor Dr. Adolf von Strümpell beschrieb im Rahmen seiner wissenschaftlichen Tätigkeit an der Universität Breslau das Krankheitsbild seines Patienten Johann Polster als eine „zweifelloos primäre und zweifelloos systemische Degeneration der Pyramidenseitenstränge“. Dieser zeigte bei der Untersuchung eine ausgeprägte Spastik und gesteigerte Reflexe an der unteren Extremität, was Strümpell als „regelmässigstes und daher wichtigstes klinisches Symptom der primären Seitenstrangklerose“ erachtete (Strümpell 1904).

Auch weitere Symptome wie Sensibilitäts- und Blasenfunktionsstörungen hielten in seinen Beschreibungen Einzug. Strümpell erklärte dieses mit einem progredienten Funktionsverlust der Pyramidenbahnen, der damit verbundenen Verminderung der physiologischen Hemmung der Motoneuronen, was schlussendlich zu einem gesteigerten Muskeltonus im Sinne einer Spastik führt. Ferner erkannte er eine Degeneration der distalen Abschnitte der innervierten Motoneurone als den Auslöser der Erkrankung und beschrieb eine familiäre Häufung, die ihn eine genetische Grundlage als Ursache vermuten ließ.

1.1.2 Klinik der Erkrankung

Hereditäre spastische Paraplegien (HSP) sind eine klinisch und genetisch heterogene Gruppe von neurodegenerativen Erkrankungen, die hauptsächlich durch fortschreitende Spastiken der unteren Extremität gekennzeichnet sind. Das Alter bei Erkrankungsbeginn variiert zwischen den einzelnen Formen der HSP, aber auch innerhalb von Familien. So ist sowohl ein früher Beginn der Erkrankung in der Kindheit, aber auch im Alter von 70 Jahren beschrieben.

Zu Krankheitsbeginn können die klinischen Symptome unspezifisch sein. So sind Steif-

heitsgefühle und häufiges Stürzen aufgrund von Spastiken in der distalen Muskulatur der unteren Extremität meist ein erstes Zeichen. Die obere Extremität ist bei den meisten Arten der HSP frei von Symptomen, selbst nach mehreren Jahrzehnten seit Erkrankungsbeginn. Historisch unterscheidet man zwischen zwei Formen der HSP (Harding 1983, Durr 2000, Tallaksen 2001). Patienten, die an der reinen Form erkrankt sind, zeigen überwiegend eine isolierte Beteiligung der unteren Extremität. Klassische Symptome sind Pyramidenbahnzeichen, gesteigertes Reflexniveau, ein positives Babinskizeichen, Spastiken und motorische Defizite, die mit Sphinkterstörungen und Verlust der Tiefensensibilität vergesellschaftet sein können (Harding 1981, Depienne 2007, Salinas 2008). Komplexe Formen der Erkrankung zeigen ein sehr heterogenes Bild, in denen die Symptome der reinen Form mit anderen neurologischen und nicht neurologischen Symptomen kombiniert sein können. Dazu gehören cerebelläre Ataxie, Retinitis pigmentosa, Hörminderung oder -verlust sowie die Atrophie des Corpus callosum (Depienne 2007, Salinas 2008, Stevanin 2008).

1.1.3 Genetik der Erkrankung

So umfangreich und divers die einzelnen Formen der HSP sind, so unterschiedlich scheinen auch die Vererbungsmechanismen, die der Erkrankung zu Grunde liegen.

Grundsätzlich unterscheidet man zwischen autosomal-dominanten, autosomal-rezessiven sowie X-chromosomal-rezessiven Vererbungsformen (Salinas 2008, Dursun 2009). Aktuell sind 41 SPG Genloci auf 17 Genen bekannt. Die autosomal-dominant vererbten Formen stellen hier mit 70% der Fälle den größten Anteil. Im Alltag bietet sich eine Einteilung nach der Vererbungsform und dem Vorhandensein komplizierender Faktoren an.

Autosomal-dominante HSP

Allein 40-45% der Fälle reiner Hereditärer Spastischer Paraplegie lassen sich auf Mutationen auf dem SPAST-Gen (SPG4) zurückführen, sodass diese Untergruppe der HSP zu der am besten erforschten gehört. Typisch für diesen Zweig ist ein Krankheitsbeginn, der zwischen Kindheit und spätem Erwachsenenalter liegt, wobei mehr als die Hälfte der Mutationsträger keinerlei Symptome vor dem dreißigsten Lebensjahr entwickelt. In den meisten Fällen beginnt die Symptomatik schleichend. Zunächst stellt sich eine langsam fortschreitende Spastik der unteren Extremität ein, die meist innerhalb von 20 Jahren zum vollständigen Mobilitätsverlust führt. Nebenbefundlich lassen sich bei einem großen

Teil der Betroffenen imperativer Harndrang, gesteigerte Reflexe der oberen Extremität sowie rasch voranschreitender Muskulaturabbau an der unteren Extremität beobachten. Während sich diese Symptome noch der reinen Form der HSP zuordnen lassen, stellen Ataxie, Epilepsie und mentale Retardierung Symptome des komplexen Formenkreises dar. Ferner lassen sich Schwächen im Bereich der Kognition bereits im Alter von 40 Jahren nachweisen, die sich im Laufe des Lebens zu einer ausgeprägten Demenz entwickeln.

Die SPG3A-assoziierte HSP, verantwortlich für 10% der Erkrankungen, ist die zweithäufigste Form. Während überwiegend reine Symptome beschrieben sind, wird in der Regel ein früherer Beginn der Erkrankung, jedoch mit langsamerem Progress, beobachtet.

Weitere autosomal-dominant vererbte Formen, wie NIPA1 (früher SPG6) oder auch KIAA0196 (früher SPG8), unterscheiden sich in ihrer Penetranz, der Ausprägung der Symptome sowie im Krankheitsbeginn und stellen somit letztlich Spielformen der beiden größten Gruppen dar.

Autosomal-rezessive HSP

Die Gruppe der autosomal-rezessiven Formen stellt einen wesentlich kleineren Anteil der HSP-Population. Hier sind Mutationen im Bereich des CYP7B1 (früher SPG5A) in zwanzig Familien berichtet worden, eine reine Form der Erkrankung, mit stark variierendem Erkrankungsbeginn und langsamen Progress.

Noch etwa 5% der rezessiv-vererbten HSP werden durch Mutationen im SPG7 Gen hervorgerufen, welche sowohl reine als auch komplizierte Formen der Erkrankung hervorbringen. Eine Kleinhirnbeteiligung, die sich in Dysarthrie, Nystagmus und Ataxie zeigt, sowie eine periphere Neuropathie sind häufige komplizierende Faktoren.

Weitere loci, wie SPG11 mit einem hypotrophierten Corpus callosum als Begleiterscheinung, oder ZFYVE26 (früher SPG15) mit dem Kjellin-Syndrom, stellen einen wesentlich kleineren Anteil an ursächlichen Mutationen. Weitere Formen, wie SPG14, SPG30 oder SPG35 wurden nur in einzelnen Fällen oder Familien beobachtet.

X-chromosomal-rezessive HSP

Nur drei Formen der HSP lassen sich zur Zeit auf einen X-chromosomal-rezessiven Erbgang zurückführen. Mutationen in L1CAM (früher SPG1) führen zu einem Hydrocephalus, ausgeprägter geistiger Retardierung sowie einer Spastik der Beine und der Mm. adductores pollicis.

Mutationen im PLP1 (früher SPG2) führen in einem Großteil der Fälle zu einer komplizierten Form der HSP, die mit peripherer Neuropathie und Veränderungen der weißen Hirnsubstanz einher gehen. Hier fällt auch eine enge Verzahnung zum Morbus Plizaeus-Merzbaecher auf, der sich durch eine angeborene Muskelhypotonie, psychomotorische Retardierung sowie Pyramidenbahn- und Kleinhirnzeichen auszeichnet und meist noch während der Kindheit zum Tode führt.

1.1.4 Pathophysiologische Grundlagen

Grundlegend für die Entstehung der HSP ist die axonale Degeneration der langen corticospinalen Projektionsbahnen sowie des Hinterstranges des Rückenmarks. Hierbei scheint der axonale Transport von Markomolekülen, Organellen und anderen, für die Funktion der Neuronen wichtigen Stoffe, gestört zu sein. Überwiegend sind die distalen Enden der langen Neurone betroffen, da diese sich für ihre regelrechte Funktion auf Membranverkehr, Transport von Gütern mittels der Mikrotubuli und auch den korrekten Aufbau der Zellmembran verlassen. Zudem sind Mitochondrien essentiell mit den Signalkaskaden der Neurone verwoben.

Alle Zellen des menschlichen Körpers haben ein auf Vesikeln basierendes Membranverkehrssystem, das Interaktionen der Zellwände mit dem Zellplasma oder auch dem interstitiellen Raum ermöglicht. Sowohl die Endocytose, also das Aufnehmen extrazellulärer Komponenten in die Zelle, als auch die Exocytose zelleigener Stoffe wie Proteine mit Hilfe des endoplasmatischen Retikulums und des Golgi-Apparates sind grundlegend für die Funktion der Zellen und ermöglichen so auch die Kommunikation der Zellen mit anderen Zellen. Neuronen sind hier im Speziellen auch bei der Ausschüttung der Neurotransmitter auf das Membranverkehrssystem angewiesen.

Der axonale Transport hingegen basiert auf microtubulären Schienen (Neurotubuli) und wird von zwei Molekülen angetrieben. Dynein zeigt sich dabei für den retrograden Transport verantwortlich, während Kinseine überwiegend den anterograden Transport steuern. Da im Axon keine Proteinsynthese stattfindet, ist ein ständiger Transport zwischen Perikaryon und Axonende notwendig. Dynein ist am axonalen Transport zahlreicher Moleküle grundlegend beteiligt, unter anderem bewegt Dynein Endosomen, Mitochondrien sowie autophagische Vakuolen mit Membranresten. (Ibanez 2007). Kinesin zeigt sich

für den Transport von Mitochondrien, synaptischen Vesikeln und auch für die Aufrechterhaltung der strukturellen Integrität der Neurotubuli verantwortlich.

Acht HSP-assoziierten Mutationen konnten ein direkter Einfluss auf entweder den axonalen Transport oder das Membranverkehrssystem nachgewiesen werden.

Das SPAST-Gen (SPG4), welches sich für den größten Teil der HSP-Erkrankungen verantwortlich zeigt, kodiert für das Protein Spastin, welches Mitglied Gruppe der ATPasen assoziiert mit unterschiedlichster zellulärer Aktivität (AAA) ist. Je nach Splicing entsteht eine von vier Isoformen, wobei die längste Isoform im Vergleich zu anderen Neuronen in spinalen Neuronen besonders häufig vorkommt. Spastin zeichnet sich durch zwei Hauptdomänen aus, eine Domäne für die Interaktion mit Mikrotubuli und eine AAA-Domäne. Über 150 Mutationen wurden in Assoziation mit dem SPAST-Gen gesehen (Salinas 2007). Meist als Missense- oder Truncating-Mutation bewirken sie einen Funktionsverlust im Bereich der AAA-Domäne des Spastins. Hier scheinen Neurone auch besonders anfällig für Haploinsuffizienz zu sein, sodass bereits eine Kombination aus normalen und falsch gesplizeten Proteinen zum Vollbild der Erkrankung führen kann (Svenson 2001). Spastin scheint dabei direkten Einfluss auf den Auf- und Abbau der Mikrotubuli und damit auch der Axone an sich zu haben. So erzeugte eine Überexpression des Gens im Hippocampus von Ratten eine starke Zunahme der Verzweigung der Axone, während eine Depletion des Gens zu kürzeren und weniger verzweigten Axonen führte (Yu 2008). In Tiermodellen, in denen das Wildtyp-SPAST-Gen ausgeschaltet wurde, führte dieses zu abnormaler Axonentwicklung und synaptischer Funktion. In Mäusen wurden axonale Schwellungen auf Basis mitochondrialer Ansammlungen gesehen.

Mutationen im Gen für die KIF5A Untereinheit (schwere Kette) des Kinesin 1 (früher SPG10) sind mit einer früh einsetzenden, reinen Form der HSP assoziiert. Die schweren Ketten zeichnen sich direkt für den schnellen anterograden axonalen Transport verantwortlich. In-vitro Studien zeigten eine starke Abnahme der Transportgeschwindigkeit bei Mutationen dieses Gens und verursachten somit eine Unterversorgung der distalen Axonabschnitte (Reid 2002).

Atlastin (SPG3A) wurde als Teil des endoplasmatischen Reticulums und des Golgi-Apparates vor allem in Bereichen des axonalen Wachstums bzw. der Axonverlängerung im Rahmen der Neuronenentwicklung nachgewiesen, was den sehr frühen Krankheits-

beginn bei Patienten mit dieser Form der Mutation erklärt. NIPA1, dessen Mutationen bei Patienten mit spät einsetzendem Erkrankungsbeginn gefunden werden, bewirkt über Magnesiumtransporter eine Überexpression diverser Gene, welche das axonale Wachstum direkt inhibieren. Andere Gene, wie das Spatacsin (SPG11), kommen ubiquitär im Nervensystem vor, sodass die Pathogenese im Rahmen der HSP unklar bleibt. Auch abnorme mitochondriale Funktion scheint eine führende Rolle in der Pathogenese zu spielen. Hier zeichnen sich vor allen Dingen zwei Gene verantwortlich.

Paraplegin (SPG7) ist Teil eines Metalloproteasen-AAA-Komplexes in Fibroblasten, eine reduzierte Aktivität des Complex 1 der Mitochondrien ist Folge, was Zellen anfälliger für oxidativen Stress macht. In Mäusemodellen konnten axonale Schwellungen durch Akkumulation von Organellen und Neurofilamenten gesehen werden, die axonaler Degeneration direkt vorausgehen. Dies legt ein axonales Transportproblem der ATP-abhängigen Transporter nahe, welches einer mitochondrialen Dysfunktion folgt (Ferreirinha 2004).

HSPD1 kodiert für das mitochondriale heat shock protein 60, welches an der Proteinfaltung in Mitochondrien beteiligt ist. Als Folge einer Mutation versagt die Qualitätskontrolle auf der Ebene der mRNA und der Proteinfaltung, welches zu einer Fehlfunktion der Mitochondrien bei Patienten mit HSP führt.

Abgesehen von den bisher dargestellten Mechanismen scheinen auch andere Proteinfunktionsstörungen an der Entstehung bestimmter Formen der HSP beteiligt. So ist eine Mutation im CYP7B1-Gen ein Auslöser für eine reine Form der autosomal-rezessiv vererbten HSP. Im Gesunden stellt CYP7B1 einen alternativen Metabolismus für den Abbau von Cholesterol in der Leber sowie den primären Pfad für Neurosteroiden im Hirn dar und legt damit nahe, dass auch ein gestörter Cholesterinstoffwechsel eine Rolle in der Degeneration von Neuronen spielt, da dieses ein integraler Bestandteil der neuronalen Zellmembranen ist (Tsaousidou 2008).

L1CAM-Mutationen, X-chromosomal rezessiv vererbt, stellen die häufigste Ursache komplizierter Formen der HSP dar. L1CAM ist ein Transmembranprotein, welches vor allem in Neuronen und Schwann-Zellen exprimiert wird. Es scheint eine überragende Rolle im Rahmen der Entwicklung des ZNS zu spielen, in dem es die Neurone im Wachstum leitet (Hortsch 2000).

1.1.5 Diagnostik

Die diagnostischen Tests sollten sowohl die klinisch-neurologische Untersuchung, die Familiengeschichte und die Genanalyse als auch die Darstellung des Gehirns und des Rückenmarks mittels MRT einschließen. Zudem ist für die Diagnose der HSP eine neurophysiologische Untersuchung der Patienten zwingend erforderlich. Während somatosensorisch evozierte Potenziale (SEP) der unteren Extremität meist pathologische Ergebnisse liefern, sind SEPs, Nervenleitgeschwindigkeitsmessungen und Elektromyographien zur oberen Extremität häufig ohne pathologischen Befund. Dies gilt im Besonderen für Fälle reiner HSP (Schulte 2003, Sartucci 2007, Salinas 2008). Die transkranielle Magnetstimulation (TMS) der corticospinalen Projektionsbahnen zur unteren Extremität zeigt regelmäßig erhöhte Reizschwellen, verringerte Amplituden der motorisch evozierten Potenziale (MEP) sowie eine verlängerte zentralmotorische Überleitungszeit (CMCT) (Pelosi 1991, Schady 1991, Polo 1993, Bonsch 2003, Nardone 2003, Jorgensen 2005, Sartucci 2007). Allerdings zeigten sich große Diskrepanzen in den Ergebnissen, wenn mittels TMS die corticospinalen Projektionsbahnen zu den Muskeln der oberen Extremität gemessen wurden (Bonsch 2003, Nardone 2003, Jorgensen 2005, Sartucci 2007). Die ist darin begründet, dass das Standard Setup der TMS zwar sehr gut dafür geeignet ist, um Leitungszeiten der corticospinalen Projektionsbahnen zu messen (wie zum Beispiel bei der Multiplen Sklerose), aber sich weniger dazu eignet, axonale Integrität zu quantifizieren. Gerade die axonale Integrität ist bei der HSP gestört.

1.1.6 Therapie

Eine kausale Therapie aller Formen der Hereditären Spastischen Paraplegie ist zum aktuellen Zeitpunkt nicht möglich, sodass ein symptomorientierter Therapieansatz in den Vordergrund rückt.

Alltägliche körperliche Aktivitäten wie Gehen, Ankleiden, Waschen oder auch das Sexualleben werden durch die ausgeprägte Spastik, wie sie bei reinen Formen der HSP im Vordergrund steht, in der Regel beeinträchtigt. Spasmen der Muskulatur bedeuten im Gegensatz dazu vor allem Schmerzen. Beides kann sowohl psychische Folgen (Depressionen, Isolation, Verlust des Selbstwertgefühls) als auch physische Folgen haben. Letzteres vor al-

lem im Sinne von Muskelkontrakturen und -verkürzungen, die, so sie erst mal aufgetreten sind, nur schwer zu behandeln sind (Thompson 2005).

Für eine effektive, symptomorientierte Therapie der HSP scheint ein multidisziplinärer Ansatz sinnvoll. Bei allen Ansätzen sollte zunächst die Edukation des Patienten und seiner Angehörigen im Vordergrund stehen. Hier lernen Patienten den Umgang mit ihrer Erkrankung, bekommen Triggerfaktoren vorgestellt und erlernen Strategien zur Vermeidung eben dieser sowie Techniken zur Selbsthilfe.

Grundlegend für die Therapie der HSP ist sowohl aktive als auch passive Bewegung. Der Erhalt der Muskellänge durch entsprechende Übungen ist der Schlüssel zu einer langfristig erfolgreichen Therapie. Die medikamentöse Therapie umfasst lokale Maßnahmen wie Botulinumtoxin-Injektionen als auch systemische oder intrathekale Baclofengabe. Botulinumtoxin inhibiert die Freisetzung von Acetylcholin an der neuromuskulären Endplatte. Obwohl die Blockade der Rezeptoren irreversibel ist, lässt die Wirkung des Botulinumtoxins innerhalb von Monaten durch Reinnervation des Muskels nach, sodass die Funktion der Muskulatur wieder hergestellt wird. Nach Injektion ist eine physiotherapeutische Begleitung und Beübung obligat, um einen maximalen Erfolg zu erzielen (Davis 2000).

Oral verabreichte Medikamente mit dem Ziel, Spastiken im positiven Sinne zu beeinflussen, sind unter anderem Baclofen oder auch Gabapentin, die jedoch vor allem durch Nebenwirkungen wie Müdigkeit und Schwäche begleitet werden. Während die subjektiv vernommene Schwäche auch durch eine Demaskierung der tatsächlich vorhandenen Muskelschwäche nach Ausschalten der Spastik sein kann, ist es entscheidend, die Medikation an den Tagesablauf und die individuellen Beeinträchtigungen des Patienten anzupassen. Stehen Schwierigkeiten bei dem Transfer aus dem Bett im Vordergrund, sollte die Medikation entsprechend zehn bis zwanzig Minuten vor dem Aufstehen eingenommen werden.

Überwiegen die systemischen Nebenwirkungen dem Benefit der oralen Medikation, scheint in Einzelfällen eine direkte intrathekale Applikation von Baclofen eine Alternative darzustellen (Penn 1989). Da die Dichte der GABA Rezeptoren im Bereich des lumbalen Rückenmarks hoch ist, sind bereits geringe Dosen sehr effektiv ohne systemische Nebenwirkungen auszulösen. Eine in das Abdomen implantierte Pumpe gibt das Medikament, nach Ermitteln der optimalen Dosis, direkt über eine im intrathekalen Raum gelegene Nadel kontinuierlich ab. Einschränkende Faktoren sind hier das invasive Vorgehen, bei

dem auch Pumpenwechsel bedacht sein müssen, sowie die Kosten.

Phenol hat, im Gegensatz zu den bisher besprochenen Medikamenten, die Eigenschaft, direkt destruierend auf motorische und sensorische Nervenfasern einzuwirken. So sollte Phenol für jenes Patientenklientel reserviert bleiben, welches ein weit fortgeschrittenes Symptombild zeigen. Eine einzelne intrathekale Gabe hält in der Regel mehrere Monate vor (Jarrett 2002).

Insgesamt scheint es unumgänglich, ein valides Scoringsystem für die Ausprägung der Symptome zu haben, um Therapieregime anpassen zu können und um den Erfolg der Therapiestrategie objektivierbar zu halten. Eine verlässliche Methode ist die Erfassung der Symptombilder nach der Spastic Paraplegia Rating Scale (Schüle 2010). In diesem mittlerweile etablierten Fragebogen werden in dreizehn Kategorien Punkte für den Schweregrad der Beeinträchtigung vergeben. Unter anderem fließen Messungen der Gehstrecke, der Gehgeschwindigkeit oder des Treppensteigens sowie Beobachtungen im Rahmen der klinischen Untersuchung wie Spastiken von Kennmuskeln, Kontrakturen oder Muskelschwächen in die Bewertung ein. Auch werden weitere Symptome, die auf eine komplizierte Form der Erkrankung hinweisen, erfasst. Während eine Gesamtpunktzahl von 0 auf keinerlei Beeinträchtigung schließen lässt, stellt der erreichbare Höchstwert von 52 Punkten eine maximale Ausprägung der Erkrankung dar.

1.2 Transkranielle Magnetstimulation

1.2.1 Einführung

Im Gegensatz zur Stimulation neuronaler kortikaler Strukturen mittels transkranieller elektrischer Stimulation (TES), die für den Probanden sehr schmerzhaft ist, da bei großen elektischen Widerständen auch hohe Ströme benötigt werden, wird die Reizung der Neuronen mittels transkranieller Magnetstimulation (TMS) per Induktion erreicht. Neben einer besseren Verträglichkeit für den Probanden lässt sich die TMS sehr viel gezielter einsetzen, um nur gewünscht kortikale Areale zu stimulieren.

1.2.2 Physikalische Grundlagen

Mittels elektromagnetischer Induktion erregen die Spulen der TMS kortikale Bereiche mit einer Eindringtiefe von bis zu 2 cm. Entscheidend hierfür ist, nach dem Faradayschen Prinzip, ein mittels Kondensator erzeugter kurzer und starker Entladungsstrom, der durch das Magnetfeld in der Spule ein elektrisches Feld im Gehirn erzeugt. Nach Durchdringen der Kalotte löst dieser Strom in erregbaren Nervenzellen eine Depolarisation aus, die Axone dienen in diesem Modell als die elektrisch leitenden Strukturen. Entsprechend des Gesetzes zur magnetischen Feldstärke nimmt dieser proportional mit dem Quadrat ihres Abstandes ab, sodass tiefer gelegene Strukturen wie Basalganglien nicht gereizt werden.

1.2.3 Probleme der TMS

Während sich die transkranielle Magnetstimulation dafür eignet, die zentralmotorische Leitungszeit zu messen, ist es für viele Studien eher von Bedeutung, einen Kennwert und damit ein Abbild der funktionsfähigen kortikospinalen Neurone zu erhalten.

Misst man das MEP (motorisch evozierte Potential) eines Probanden, sollte man anhand der Amplitude eines MEP theoretisch einen Aufschluss darüber erhalten, wie viele der Neurone tatsächlich leiten und damit gesund sind. Ein kortikospinaler Leitungsblock bzw. ein Verlust von Neuronen führt unweigerlich zu einer Abnahme der MEP-Amplitude. So sollte die Höhe der Amplitude, verglichen mit der Norm gesunder Probanden, einen Rückschluss auf den Anteil der in ihrer Funktion beeinträchtigter Neurone zulassen und theoretisch mit dem Schweregrad einer Parese korrelieren.

In praxi lässt die Amplitude häufig nur ungenau Rückschlüsse auf die in vivo vorhandenen Defizite der corticospinalen Projektionsbahnen zu. MEP sind deutlich kleiner als die durch periphere elektrische Muskelstimulation ausgelösten Muskelsummenaktionspotentiale (MSAP). Zudem schwanken die Amplituden interindividuell sehr stark, sodass die Definition eines Normwertes problematisch ist.

Zudem zeigen sich auch intraindividuelle Schwankungen, sowohl in der Amplitudenhöhe als auch in der Amplitudenkonfiguration. Und auch bei maximaler Stimulationsstärke bleibt so unklar, ob alle relevanten corticospinalen Neurone mittels der TMS überhaupt erregt werden konnten. Daher werden als einzige Kriterien für pathologische Daten ein

komplettes Fehlen der MEP nach Stimulation sowie eine Seitendifferenz herangezogen, eine Quantifizierung scheint so unmöglich.

1.2.4 Triple-Stimulationstechnik

Die Triple-Stimulationstechnik nach Magistris nimmt sich zweier Unzulänglichkeiten an, welche eine Verwertung der Amplitude zur Quantifizierung der Ausfälle corticospinaler Neurone bis dato unmöglich machten, indem sie die MEP-Amplitude veränderten.

Gesamtamplituden ergeben sich in der klinischen Neurophysiologie für gewöhnlich aus der Summe der einzelnen Potentiale. Diese Regel kann aber nur dann gelten, wenn auch die negativen Phasen einzelner Potentiale synchronisiert auftreten, da diese sonst die Höhe der MSAP vermindern. Dieses Phänomen wird als Phasenauslöschung bezeichnet (Magistris 1998). Es zeigte sich, dass die Größe der einzelnen MEP (sowohl die Fläche als auch die Amplitude) in einem hohen Maß durch diese Phasenauslöschung beeinflusst wird. Selbst unter der Annahme, dass mittels eines Stimulus der gesamte vorhandene Motoneuronenpool wiederholt erregt wird, beruht die weiterhin vorhandene intraindividuell beschriebene Variabilität allein auf einer variierenden Synchronisation der Entladungen.

Zudem entladen sich Motoneurone nach einem transkraniellen Stimulus unter Umständen mehr als ein Mal, was sich darin zeigt, dass die Muskelkraft nach TMS deutlich höher sein kann, als nach einmaliger, peripherer supramaximaler Stimulation des versorgenden Nervens. Mehrfachentladungen führen zu einer Vergrößerung des MEP, vor allem durch Vergrößerung der AUC (area under the curve) und in geringerem Maße durch Auswirkungen auf die Amplitude (Z'graggen 2005).

Die TST eliminiert die Einflüsse der Desynchronisation und der Mehrfachentladungen. Hierfür werden im Rahmen der Untersuchungen drei Reize appliziert. Die erste Stimulation erfolgt transkraniell, z.B. mittels TMS. Der zweite Stimulus besteht in einer supra-maximalen Reizung des distalen Nervens, der den Zielmuskel versorgt. Mit dem dritten und letzten Stimulus wird die proximale Muskefferenz erregt. Alle drei Stimuli folgen in berechneten Intervallen direkt aufeinander, welche individuell für jeden Probanden angepasst werden müssen, um eine Kollision der Impulse zu ermöglichen.

In Abbildung 1 werden zwei Fälle präsentiert, die das Prinzip der TST näher erläutern. Fall B geht von komplett intakten corticospinalen Projektionsbahnen zum Zielmuskel aus.

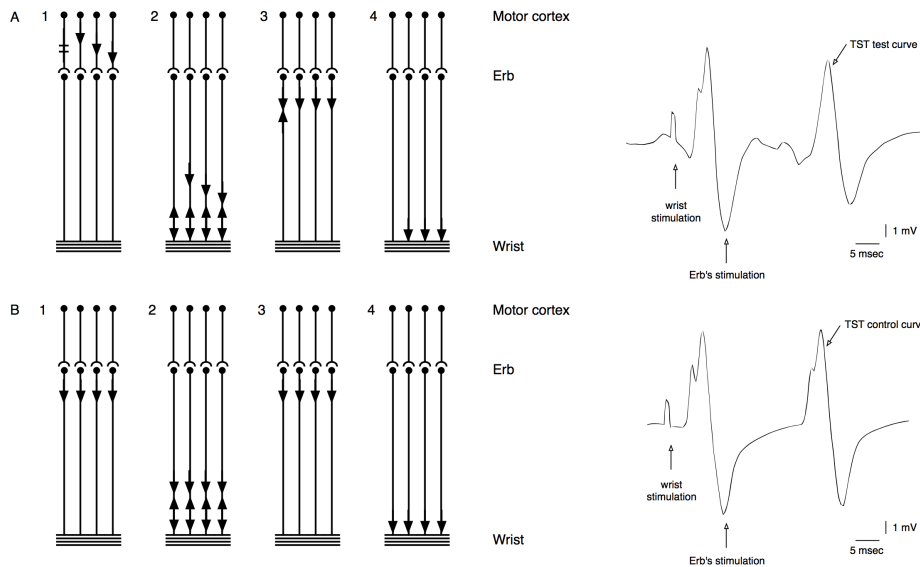


Abbildung 1: Prinzip der TST

Schematische Darstellung der Triple-Stimulationstechnik. Fall A zeigt den Ausfall eines Teils der corticospinalen Projektionsbahnen, während Fall B intakte Bahnen simuliert.

Nach Applikation eines corticalen Stimulus (B1) setzt sich die Erregung fort und kollidiert mit dem distal am Nerven gesetzten Reiz, der sich antidrom fortsetzt (B2). Nun kann das Aktionspotential, welches im dritten Schritt am Erb'schen Punkt transdermal erzeugt wird, ungehindert und synchronisiert auf allen descendierenden Bahnen den Zielmuskel erregen (B3, B4). Fällt hingegen ein Teil der spinalen Motoneurone aus (Fall A), kann der erste Stimulus nur den entsprechenden Anteil der peripheren Motoneurone erregen, der distale Stimulus kollidiert entsprechend nur auf einem Teil der Bahnen mit dem descendierenden Impuls und kann auf den Bahnen, auf denen keine Kollision stattfindet, weiter antidrom aufsteigen. Wird nun der dritte Stimulus am Erb'schen Punkt gesetzt, sind Teile der Neurone noch refraktär und können keine Impulse weiterleiten (A3), sodass das Summenaktionspotential am Zielmuskel schlussendlich nur durch einen entsprechenden Anteil der Neurone erzeugt wird und somit kleiner ausfällt, als dieses bei Erregung aller Motoneurone der Fall gewesen wäre (A4).

Um Fehlerquellen wie eine distale Desynchronisation zu umgehen, wird im zweiten Schritt eine abgewandelte Form der TST angewandt (TSTCtrl). Erster und dritter Stimulus sind die Reizabgabe am Erb'schen Punkt, während der zweite Stimulus wiederum

die supramaximale Stimulation des peripheren Nervens darstellt.

Zuletzt wird der Amplitudenquotient ermittelt (Gleichung 1), welcher ein Maß für die Anzahl der durch die TMS zur Erregung gebrachten corticospinalen Neurone in Bezug auf die Gesamtzahl der peripheren, den Zielmuskel versorgenden Neurone ist.

$$\text{Amplitudenquotient} = \frac{MSAP_{TSTTest}}{MSAP_{TSTCtrl}} \quad (1)$$

Je nach Zielmuskel gelten unterschiedliche Normwerte, ein TST-Amplitudenquotient $>93\%$ wird bei Ableitung vom M. abductor digiti minimi (ADM) als normwertig erachtet (Magistris 1998).

1.3 Fragestellung

Betrachtet man die Pathophysiologie und Genetik der Erkrankung, erscheinen auch Läsionen der kortikospinalen Projektionsbahnen zu den Zielmuskeln der oberen Extremität denkbar. Die klinische Erfahrung zeigte bisher jedoch, dass Symptome an der oberen Extremität nur bei Patienten mit komplexen Fällen der HSP zu beobachten sind, nicht jedoch bei den so genannten reinen Formen.

Das Ziel dieser Studie war, die axonale Integrität der kortikospinalen Projektionsbahnen zu den Muskeln der oberen Extremität bei Patienten mit reinen Formen der HSP zu messen. Mit konventionellen Untersuchungsmethoden wie der TMS, die in üblichen klinischen Testreihen verwendet wird, lassen sich zwar die kortikospinalen Leitungszeiten sicher quantifizieren, nicht jedoch die axonale Integrität an sich. Entsprechend wurde hier die Triple Stimulation Technique (TST) verwendet. Wir nahmen an, dass die axonale Integrität bei Patienten mit reiner HSP ungestört ist, wenn diese mittels der TST quantifiziert wird. Im Gegensatz zur standardmäßigen TMS erlaubt die TST präzisere Messungen der Übertragungsausfälle, die durch verminderte Erregbarkeit, Verlust von Neuronen des Motorcortex, Übertragungsblock oder Verlust der corticospinalen Axone bedingt sind (Magistris 1998, Buhler 2001). Die TST ist im Vergleich zur gewöhnlichen TMS zwei- bis dreifach sensitiver im Erkennen von Defiziten bei der corticospinalen Übertragung und eignet sich für das Erkennen und Quantifizieren kleinster Veränderungen der zentralmotorischen Übertragung (Chen 2008).

2 Material und Methoden

2.1 Ethische Grundlagen

Alle Teilnehmer willigten nach erfolgter ausführlicher Aufklärung über Risiken, Ablauf und Ziele in die Durchführung dieses Experimentes ein. Die Studie hatte die Zustimmung der Ethikkommission der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel und wurden entsprechend der ethischen Leitlinien der Deklaration von Helsinki durchgeführt.

2.2 Studienteilnehmer

Die Untersuchungen dieser Studie wurden an fünfzehn Patienten (sechs Frauen, Durchschnittsalter 52,6 Jahre +/- 10) mit klinisch diagnostizierter oder genetisch gesicherter reiner hereditärer spastischer Paraplegie vorgenommen, die sich zwischen Februar 2009 und Juli 2009 in der HSP Sprechstunde der Klinik für Neurologie am Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel, vorstellten. Die Kontrollgruppe bestand aus 15 gesunden Probanden (fünf Frauen, mittleres Alter 51,8 Jahre +/- 10).

Die klinischen Symptome der 15 Patienten mit reiner HSP sind in Tabelle 1 zusammengefasst. Alle Patienten erfüllten die Kriterien für die reine Form der HSP, die von Salinas definiert wurden (Salinas 2008). In 14 Fällen erfolgte zuvor die Genotypisierung der Erkrankung. 13 Patienten wiesen dabei Mutationen im Bereich des SPG4 Gens auf, eine Patientin zeigte eine zu dem Zeitpunkt unbekannte Mutation, ein Patient wünschte keine Genotypisierung. Alle Patienten zeigten eine ausgeprägte Spastik und Schwäche der Muskeln der unteren Extremität. Zusätzlich gaben zwei Patienten Schmerzen in Zusammenhang mit der Erkrankung an, dreizehn Patienten berichteten über Störungen der Blasen- und Darmaktivität. Zwei Patienten hatten zusätzliche Symptome, die mit dem Phänotyp der reinen HSP korrelieren (einer mit herabgesetztem Vibrationsempfinden, einer mit Pes equinovarus). Keiner der Patienten zeigte im Rahmen der neurologischen Untersuchung klinische Symptome an der oberen Extremität. In jedem Fall wurde die Spastic Paraplegia Rating Scale ermittelt, die valide und zuverlässig den Schweregrad der Erkrankung misst (Schüle 2006).

Ausschlusskriterien für Patienten und Probanden der Kontrollgruppe waren die Im-

| Allgemeine Daten | | | | Daten zur Erkrankung | | | | |
|------------------|-------|------------|----------------|----------------------|-------|---------|-----------|------------------------------------|
| ID | Alter | Geschlecht | Genetik | SPRS | Dauer | Gehilfe | Rollstuhl | Zusätzliche Symptome |
| 1 | 27 | M | SPG4 | 0 | 2 | - | - | - |
| 2 | 47 | M | SPG4 | 16 | 39 | - | - | - |
| 3 | 65 | M | SPG4 | 24 | 30 | 50 | 55 | - |
| 4 | 48 | W | SPG4 | 11 | 38 | - | - | - |
| 5 | 65 | M | nicht getestet | 8 | 15 | - | - | - |
| 6 | 49 | M | SPG4 | 22 | 19 | - | - | - |
| 7 | 49 | M | SPG4 | 29 | 29 | 46 | - | Pes equinovarus |
| 8 | 47 | W | SPG4 | 0 | 17 | - | - | - |
| 9 | 56 | W | SPG4 | 31 | 20 | 46 | 50 | - |
| 10 | 52 | M | SPG4 | 9 | 7 | - | - | - |
| 11 | 47 | W | SPG4 | 10 | 2 | - | - | - |
| 12 | 66 | M | SPG4 | 28 | 9 | 62 | - | - |
| 13 | 54 | W | unbekannt | 19 | 11 | - | - | - |
| 14 | 68 | M | SPG4 | 23 | 15 | 69 | - | Herabgesetztes Vibrationsempfinden |
| 15 | 49 | W | SPG4 | 22 | 19 | - | - | - |

Tabelle 1: Die Übersicht über die in die Studie aufgenommenen Patienten beschreibt neben Alter und Geschlecht des Teilnehmers die ermittelte Mutation (Genetik), die Spastic Paraplegia Rating Scale (SPRS) als Ausdruck der Schwere der Erkrankung, die Krankheitsdauer sowie die Information, in welchem Alter auf eine Gehilfe bzw. einen Rollstuhl zurückgegriffen werden musste.

plantation eines Herzschrittmachers, epileptische Anfälle in der Anamnese sowie Metalimplantate im Schädel (Clips, Cochleaimplantate). Mitglieder der Kontrollgruppe durften keine Grunderkrankungen im Bereich des zentralen oder peripheren Nervensystems aufweisen.

2.3 Klinische Beurteilung

Alle Patienten wurden eingehend klinisch untersucht. Der neurologische Untersuchungsbefund umfasste hierbei Motorik und Sensibilität der Extremitäten, Muskeleigenreflexe an den Extremitäten, pathologische Reflexe, Beurteilung der Spastik und Kraftgrade. Ferner wurden das Gangbild und die Ganggeschwindigkeit sowie das Aufstehen aus einem Stuhl ohne Armlehne beurteilt (timed-up-and-go-Test). Die entsprechend der SPRS nach Schüle erforderlichen Angaben wurden in Wertungsbögen erfasst.

2.4 Versuchsaufbau

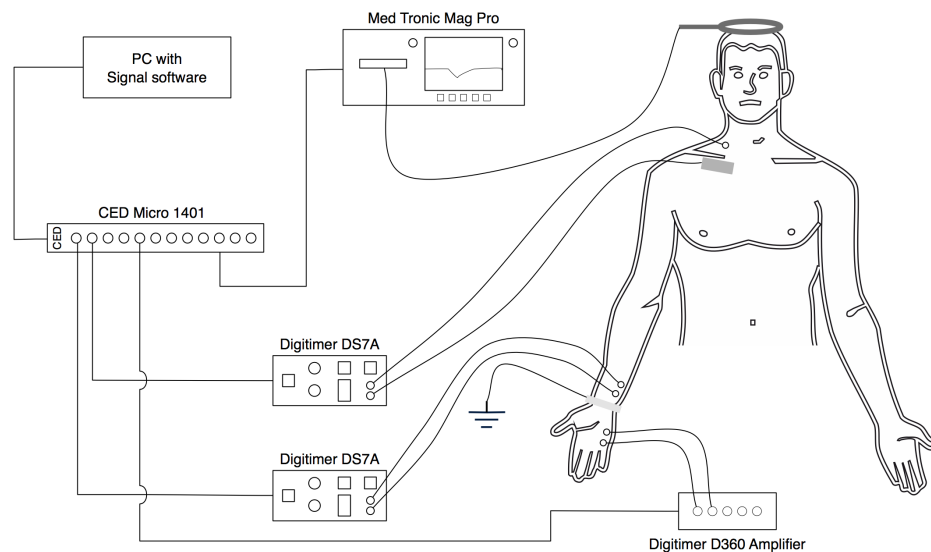


Abbildung 2: Versuchsaufbau

Die Grafik zeigt den Aufbau und die Verkabelung der Versuchsperson.

In der aktuellen Studie wurden für die TMS eine achtförmige Spule (MC-B70) sowie als Impulsgeber ein MagPro-100 (Medtronic neuromuscular, Skovlunde, Dänemark) ver-

wendet. Die Spule wurde tangentiell an den Schädelknochen gehalten. Dabei zeigte der Griff nach occipital und lateral, wobei ein Winkel von 45° zur Saggitalebene eingehalten wurde. Einzelne monophasische Pulse mit einer Dauer von $100 \mu\text{s}$ wurden am optimalen Ort der Repräsentation des M. abductor digiti minimi (ADM) im Motorcortex appliziert. Der monophasische Puls induzierte einen posterior-nach-anterior Stromfluss annähernd senkrecht zum Sulcus centralis. Die elektrische Nervenstimulation am Handgelenk und am Erb'schen Punkt erfolgte mit einem Digitimer DS 7A Elektrostimulator (Digitimer Ltd., Welwyn Garden City, UK) mit einer Pulsdauer von $200 \mu\text{s}$. Der Stimulus am Handgelenk wurde mit einem herkömmlichen Stimulationsblock für Nervenleitgeschwindigkeitsuntersuchungen appliziert. Um den medialen Strang des Plexus brachialis indirekt stimulieren zu können, wurde eine 28 cm^2 große, selbstklebende Elektrode auf dem Rücken des Probanden direkt oberhalb des Ramus superior der Scapula positioniert, während ein monopolarer Reizblock in der Fossa supraclavicularis aufgesetzt wurde. Die EMG Antworten wurden mittels runder Ag/AgCl Elektroden über dem rechten ADM aufgezeichnet (differential pairs) (Neurology System, Digitimer, Welwyn Garden City, UK). Die Rohdaten wurden amplifiziert (Faktor 1000), gefiltert (band-pass 80 Hz - 2 kHz), mit einem Analog-Digital-Wandler und einer Rate von 5 Hz digitalisiert und auf einem PC zur späteren Auswertung gespeichert (CED 1401 and Signal Software, Cambridge Electronic Design, Cambridge, UK).

2.5 Versuchsaufbau

Bei allen Probanden wurden multiple TST Kurven mit zunehmender Stimulusintensität aufgezeichnet, bis die maximale Amplitude verzeichnet wurde. Die TMS Intensität wurde stufenweise erhöht, bis die bestmögliche Überlagerung der TSTTest und TSTCtrl Kurven gefunden wurde (Magistis 1998). Die TSTTest Abläufe wurden von zwei TSTCtrl Abläufen begleitet, einer vor und einer nach dem TSTTest. Die Überlagerung des ersten negativen Ausschlages der TSTTest und TSTCtrl Kurven stellten sicher, dass der Zielmuskel seine Position während der Untersuchung nicht änderte.

2.6 Statistische Verfahren

Die TST Amplitude wurde als Quotient der TSTTest zur TSTCtrl Amplitude ausgedrückt (TST Amplitude Ratio). Ein Wert $\geq 93\%$ galt hierbei als Normwert (Magistris 1998, Humm 2004). Um die TST Amplitude Ratios beider Gruppen zu vergleichen, wurde ein zweiseitiger t-Test verwendet. Ein p-Wert von $<0,05$ galt als signifikant. Alle Ergebnisse wurden als Mittelwert und Standardfehler ausgegeben.

3 Ergebnisse

3.1 Übersicht

Sowohl alle Patienten als auch alle gesunden Kontrollprobanden zeigten TST Amplitude Ratios im Normbereich, der Quotient aus TSTTest und TSTCtrl war also größer als 93%. Einen detaillierten Überblick über alle Messwerte der Patienten und Kontrollprobanden geben Tabelle 2 und Tabelle 3 im folgenden Abschnitt. Der zweiseitige t-Test zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen der Patienten- und der Kontrollgruppe.

3.2 Originalableitungen

Hier finden sich Abbildungen der originalen EMG Aufzeichnungen der TST Messungen repräsentativer Patienten und Probanden.

3.2.1 Patienten

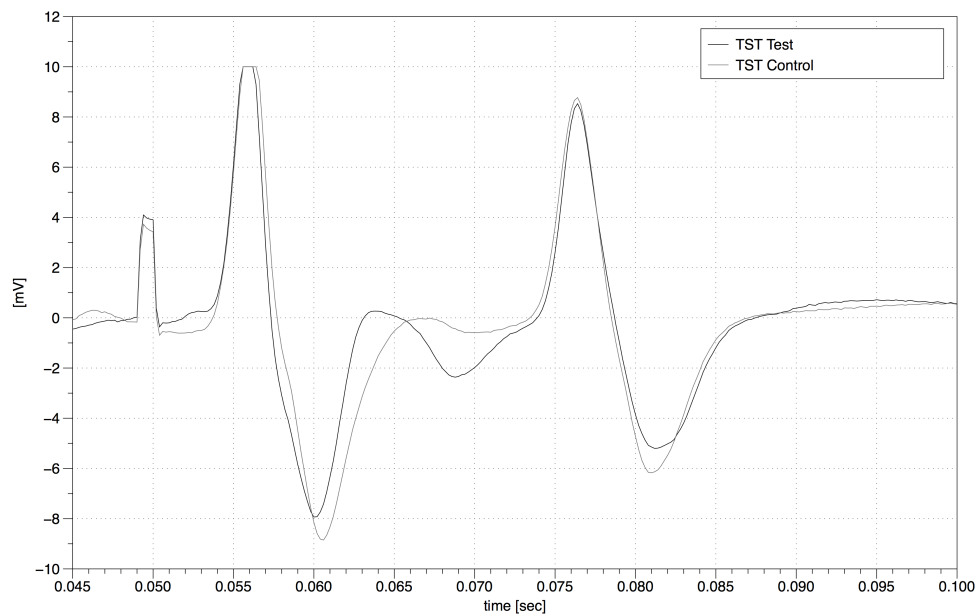


Abbildung 3: Originalableitung Patient

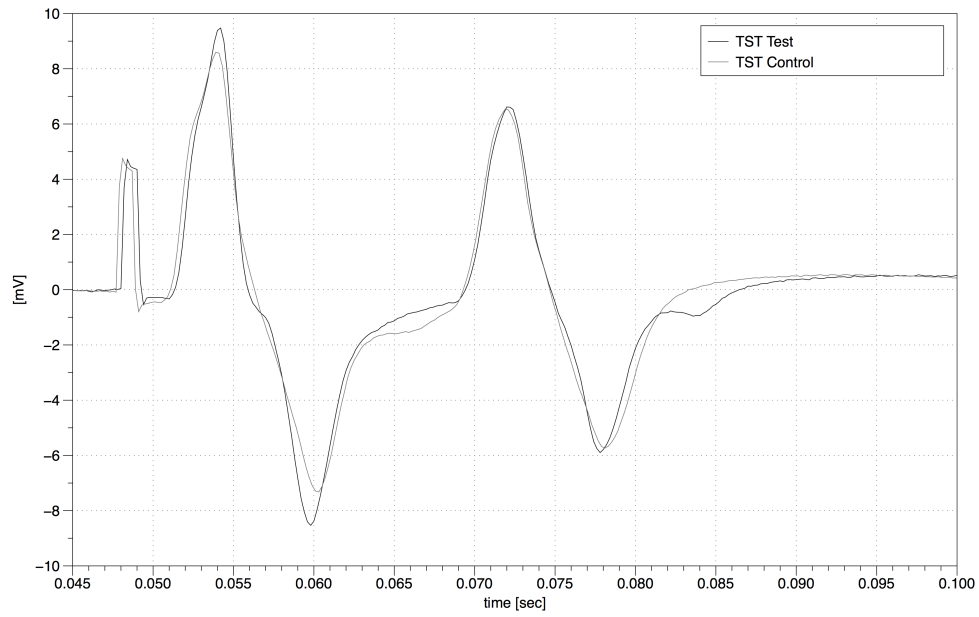


Abbildung 4: Originalableitung Patient

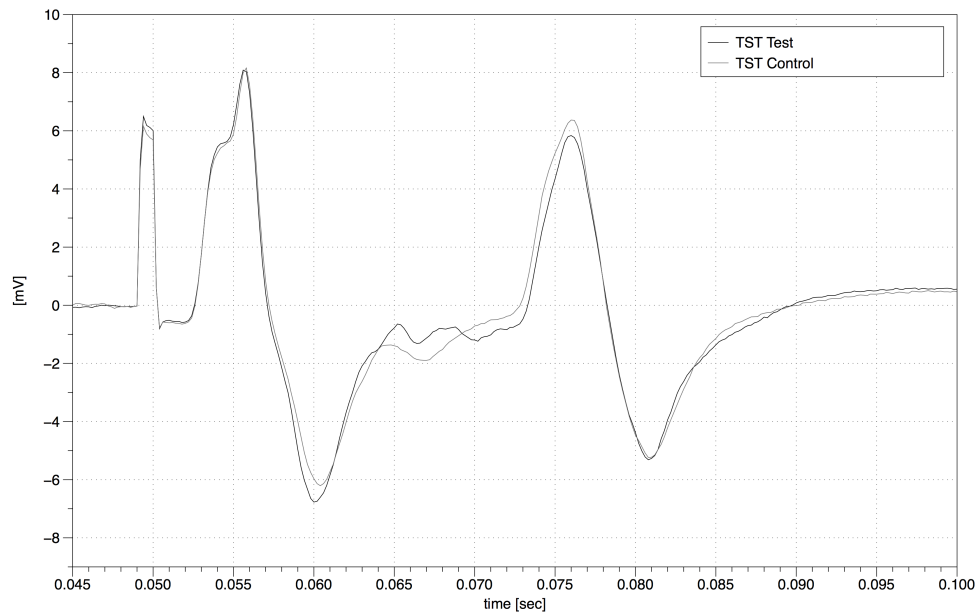


Abbildung 5: Originalableitung Patient

3.2.2 Kontrollgruppe

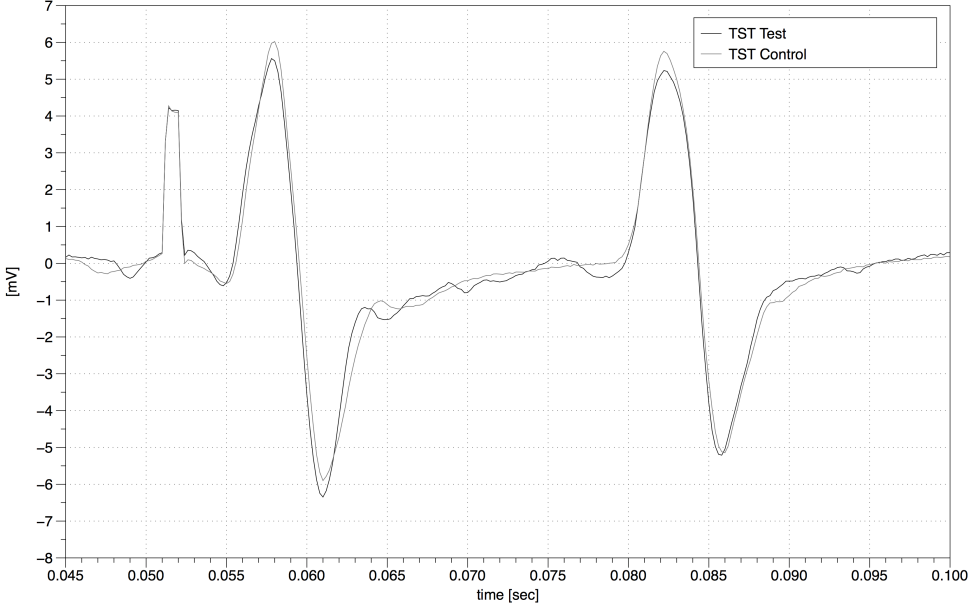


Abbildung 6: Originalableitung Proband

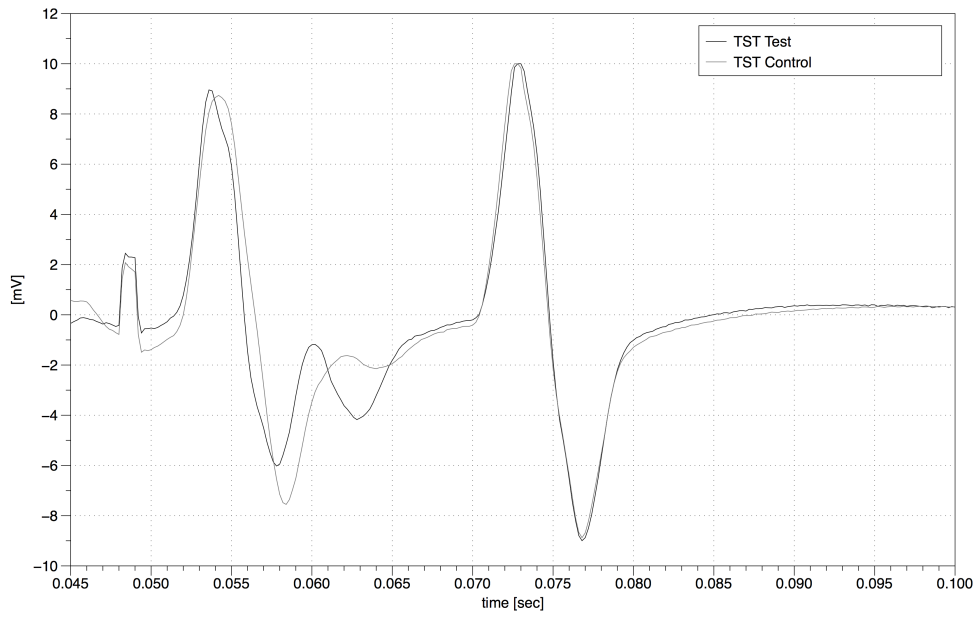


Abbildung 7: Originalableitung Proband

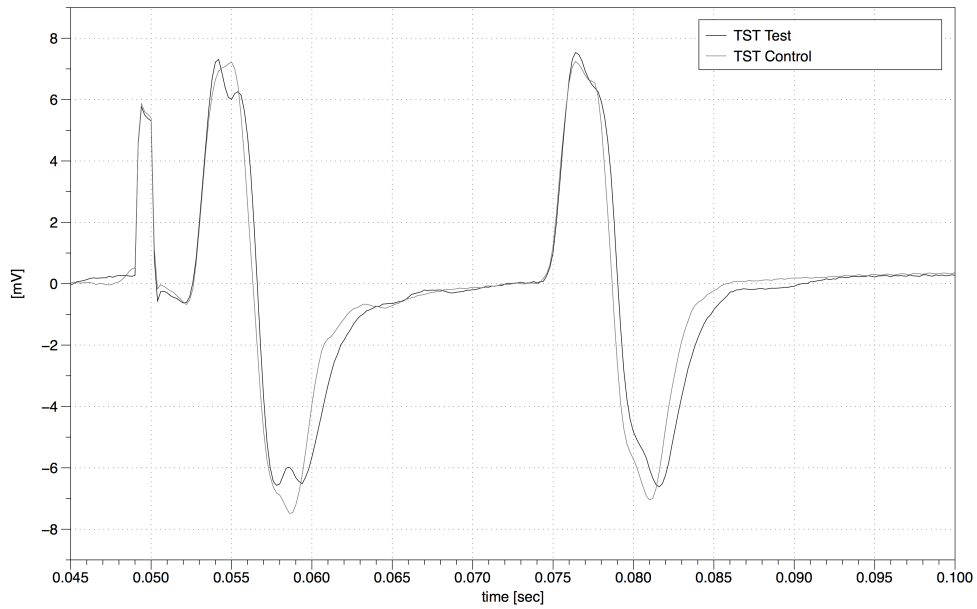


Abbildung 8: Originalableitung Proband

3.3 Ergebnisse im Detail

In diesem Abschnitt finden sich die Originaldaten sowohl zu den vorbereitenden Messungen, den kalkulierten Latenzen als auch die MSAP der Triplestimulationen sowie schlussendlich die Amplitudenquotienten.

| ID | Triplestimulation | | | | | | | | | | | MEP CMT | | | |
|----|-------------------|---------|---------|------------|------------|----------|----------|------------|----------|-----------|---------|----------|--|--|--|
| | Lat Uln | Lat Erb | Lat TMS | Calc Lat 1 | Calc Lat 2 | TST Test | TST Ctrl | Ampl Ratio | ADM left | ADM right | AH left | AH right | | | |
| | [msec] | [msec] | [msec] | [msec] | [msec] | [mV] | [mV] | [%] | [msec] | [msec] | [msec] | [msec] | | | |
| 1 | 3 | 13,2 | 22,7 | 19 | 10 | 11,6 | 11,8 | 98% | 6 | 7,2 | 15 | 16,2 | | | |
| 2 | 3,2 | 13,2 | 21,8 | 17 | 9 | 8,9 | 9,1 | 98% | 6,6 | 6,8 | 19,2 | 16,4 | | | |
| 3 | 4,4 | 13,9 | 24,1 | 19 | 8 | 15 | 15 | 100% | 9 | 8 | — | — | | | |
| 4 | 3 | 12,1 | 20,7 | 16 | 8 | 15,7 | 15,8 | 99% | 5,2 | 5,4 | 21,2 | 21 | | | |
| 5 | 2,2 | 12,4 | 21 | 18 | 9 | 11,7 | 12,1 | 97% | 5,2 | 4,2 | 19,4 | 19,6 | | | |
| 6 | 3,4 | 15 | 26,7 | 22 | 11 | 9,8 | 10,1 | 97% | 9 | 9,8 | 16 | 15,2 | | | |
| 7 | 3,2 | 13,8 | 23,4 | 19 | 9 | 11,3 | 11,4 | 99% | 8,2 | 8,6 | 16,8 | 16,8 | | | |
| 8 | 3,3 | 12,9 | 22 | 18 | 8 | 12,6 | 12,7 | 99% | — | — | — | — | | | |
| 9 | 3,1 | 13,4 | 24,2 | 20 | 9 | 10,5 | 10,5 | 100% | 6,6 | 5,2 | 15,8 | — | | | |
| 10 | 3 | 16,4 | 25,4 | 22 | 13 | 15,1 | 15,5 | 97% | 7,6 | 7,6 | 21,4 | 21,4 | | | |
| 11 | 3 | 13,4 | 21,2 | 18 | 10 | 12,6 | 13,1 | 96% | 7 | 7 | 15,6 | 15,96 | | | |
| 12 | 4,6 | 16,4 | 26,2 | 21 | 11 | 8,8 | 9 | 98% | 8,2 | 7,6 | 22,2 | 23 | | | |
| 13 | 3,2 | 14,6 | 22,8 | 18 | 10 | 16,5 | 17 | 97% | 4,6 | 4,6 | — | — | | | |
| 14 | 3 | 14,2 | 24,2 | 21 | 11 | 8 | 8,3 | 96% | 5,8 | 6 | 22,2 | 19,8 | | | |
| 15 | 2,6 | 13,6 | 22 | 19 | 10 | 13,3 | 13,5 | 99% | 7,2 | 5,2 | 20,6 | 20,4 | | | |

Tabelle 2: Patientengruppe: Aus den Latenzen der distalen Ulnarisstimulation (Lat Uln), der Erbstimulation (Lat Erb) und der TMS (Lat TMS) errechnen sich die zwei Latenzen für die TST (Calc lat 1 und 2). Die MSAP in mV sind nach TSTTest und TSTCtrl aufgeschlüsselt, der Amplitudenquotient errechnet sich entsprechend und ist in % angegeben. Zusätzlich finden sich in dieser Tabelle die zentralmotorischen Leitungszeiten der Patienten bei transkranieller Stimulation im Sinne gewöhnlicher motorisch evozierter Potentiale.

| Allgemeine Daten | | | Triplestimulation | | | | | | | | | |
|------------------|-------|------------|-------------------|-------------------|-------------------|----------------------|----------------------|------------------|------------------|-------------------|--|--|
| ID | Alter | Geschlecht | Lat Uln [msec] | Lat Erb [msec] | Lat TMS [msec] | Calc Lat 1 [msec] | Calc Lat 2 [msec] | TST Test [mV] | TST Ctrl [mV] | Ampl Ratio [%] | | |
| 1 | 24 | M | 3,0 | 13,3 | 23,4 | 20,0 | 10,0 | 17,1 | 17,1 | 100,0% | | |
| 2 | 62 | M | 3,8 | 16,2 | 24,8 | 20,0 | 12,0 | 12,6 | 12,9 | 97,7% | | |
| 3 | 54 | W | 3,9 | 12,8 | 23,4 | 19,0 | 8,0 | 13,5 | 13,6 | 99,3% | | |
| 4 | 64 | M | 3,4 | 14,4 | 25,8 | 21,0 | 12,0 | 10,5 | 10,7 | 98,1% | | |
| 5 | 46 | W | 2,8 | 14,2 | 22,6 | 19,0 | 11,0 | 14,2 | 14,3 | 99,3% | | |
| 6 | 48 | M | 3,2 | 14,8 | 21,6 | 17,0 | 10,0 | 14,5 | 14,9 | 97,3% | | |
| 7 | 47 | W | 3,6 | 13,6 | 21,8 | 17,0 | 9,0 | 11,3 | 11,7 | 96,6% | | |
| 8 | 47 | W | 3,8 | 13,0 | 21,2 | 17,0 | 9,0 | 19,8 | 19,9 | 99,5% | | |
| 9 | 49 | M | 2,8 | 12,4 | 21,0 | 18,0 | 9,0 | 18,9 | 18,9 | 100,0% | | |
| 10 | 52 | M | 3,0 | 14,6 | 24,2 | 21,0 | 11,0 | 11,9 | 12,2 | 97,5% | | |
| 11 | 58 | M | 3,2 | 15,4 | 23,8 | 19,0 | 11,0 | 12,9 | 13,0 | 99,2% | | |
| 12 | 65 | M | 3,4 | 14,8 | 23,6 | 19,0 | 11,0 | 17,2 | 17,2 | 100,0% | | |
| 13 | 55 | M | 3,3 | 14,0 | 23,3 | 19,0 | 10,0 | 14,2 | 14,5 | 97,9% | | |
| 14 | 49 | W | 2,8 | 13,2 | 22,8 | 19,0 | 10,0 | 14,1 | 14,1 | 100,0% | | |
| 15 | 57 | M | 3,0 | 15,2 | 23,4 | 20,0 | 12,0 | 12,3 | 13,1 | 93,9% | | |

Tabelle 3: Kontrollgruppe: Zusätzlich zu den Messdaten der Studie zeigt die Tabelle Kenngrößen der Probanden, im Speziellen Alter und Geschlecht. Die Daten zur Triplestimulation sind analog zu denen der Patientengruppe zu lesen.

4 Diskussion

Die hereditäre spastische Paraplegie wird heute nicht mehr als eine homogene Krankheit mit eindeutigen Symptomen verstanden, vielmehr subsumieren sich unter diesem Namen eine Vielzahl von Erkrankungen, die durch eine progrediente Spastik der unteren Extremität miteinander verbunden sind. So unterscheiden sich Krankheitsbeginn, Schweregrad der Verläufe, Begleitsymptomatiken aber auch komplizierende Faktoren interindividuell sehr stark, ähneln sich aber innerhalb einer Familie.

Historisch werden zwei Formenkreise der HSP unterschieden. Zum einen die reine Form, die eine isolierte Symptomatik an der unteren Extremität aufweist, wobei die klassischen Symptome neben Spastiken und motorischen Defiziten auch Pyramidenbahnzeichen, gesteigertes Reflexniveau sowie Sphinkterstörungen und einen Verlust der Tiefensensibilität umfassen. Die komplexen Formen der HSP erweitern die Symptome um cerebellare Ataxie, Hörminderung oder auch mentale Retardierung. Folglich kann, aufgrund der Kleinhirnaffektion, auch die Motorik zur oberen Extremität gestört sein (Depienne 2007, Salinas 2008, Stevanin 2008).

Betrachtet man isoliert die reinen Formen der HSP, fällt auf, dass die obere Extremität der Patienten auch nach langem Krankheitsverlauf unbeeinträchtigt scheinen. Dieses ist zudem unabhängig von der Krankheitsdauer oder auch vom Schweregrad der Behinderung durch die Symptome an der unteren Extremität - auch ein Patient mit einer hohen Punktzahl im SPRS-Test kann seine Arme und Hände uneingeschränkt nutzen.

Mit Blick auf die Pathophysiologie der Erkrankung mag es zunächst folgerichtig erscheinen, dass nur die untere Extremität betroffen sind. So zeichnen sich viele der nachgewiesenen Genmutationen dafür verantwortlich, dass der antero- und retrograde Transport von Organellen, Vesikeln und Nährstoffen entlang der Axone beeinträchtigt wird. Primär über Dysfunktion der Dyneine, Kinesine und Neurotubuli oder sekundär über mitochondriale Fehlfunktionen entstehen axonale Läsionen, die sich pathomorphologisch durch Auftreibungen der Axone darstellen. Besonders lange Strecken sind folglich besonders anfällig für Fehlfunktionen, misst doch allein die Strecke der Motoneurone zur unteren Extremität bis zu einem Meter. Besonders entfernt gelegene Anteile der Axone sterben dann als erstes ab (backwards dying). Die Transportwege vom Perikaryon entlang der Axone zur oberen

Extremität sind entschieden kürzer, so sind diese Axone auch weniger anfällig für Fehler im Transportsystem.

Trotzdem ließe sich annehmen, dass auch die kurzen Motoneurone zur oberen Extremität im Laufe des Lebens eines Patienten mit einer manifest gewordenen, reinen Form der HSP beeinträchtigt sind. Entsprechend der Symptome der Patienten kann diese Beeinträchtigung jedoch allenfalls subklinisch sein.

Um die axonale Integrität der corticospinalen Projektionsbahnen zur oberen Extremität bei Patienten evaluieren zu können, musste eine neurophysiologische Messmethode gewählt werden, die Defizite in der corticospinalen Übertragung möglichst genau quantifizieren kann. Hier bot sich die Triple-Stimulationstechnik nach Magistris an (Chen 2008), die sowohl eindeutige Normwerte bietet als auch eine sichere und nicht-invasive Methode darstellt. Die TST ist der reinen Messung der MEP mit TMS zudem dadurch überlegen, dass zwei grundlegende Fehler, welche die Messergebnisse verfälschen können, eliminiert werden. So löst die TST die Probleme der Phasenauslöschung und der Mehrfachentladung der corticalen Neurone nach transkranieller Magnetstimulation.

Beim Design dieser Studie wurde zudem bewusst darauf verzichtet, Messungen mittels Triple-Stimulationstechnik auch an der unteren Extremität vorzunehmen, da Amplitudenverkleinerungen der MEP sowie Verlängerungen der zentralmotorischen Übertragungszeit bereits in vorhergehenden Studien an Patienten mit HSP mittels Transkranieller Magnetstimulation nachgewiesen worden sind (Pelosi 1991, Scahdy 1991, Polo 1993, Bonsch 2003, Nardone 2003, Jorgensen 2005, Sartucci 2007). Dies würde eine invasive Messung mittels TST nicht rechtfertigen, da diese schlussendlich nur mit einer monopolaren Nadelelektrode für die proximale Beinstimulation durchgeführt werden kann (Bühler 2001).

Phänotyp und Genotyp der Erkrankung sind ähnlich heterogen. So sind autosomal-dominante, autosomal-rezessive und auch X-chromosomal-rezessive Erbgänge beschrieben, die Zahl der bekannten Genloci und deren Mutationen ist entsprechend hoch. So schien es für das Studiendesign unabdingbar, eine möglichst homogene genetische Gruppe zu untersuchen. Im Vergleich zu anderen neurophysiologischen Studien an Patienten mit hereditärer spastischer Paraplegie war die Patientengruppe dieser Studie groß und genetisch homogen. Dreizehn der fünfzehn Patienten wurden positiv für eine Mutation im SPAST-Gen getestet, sind also SPG4 positiv.

Typischen Limitationen der TST wurde in dieser Studie entsprechend begegnet. So wurden nur kooperationsfähige Patienten eingeschlossen, da die Bahnung der Reizantwort durch Vorinnervation des Zielmuskels in der Regel notwendig ist und dies nur für wache, orientierte und mental nicht retardierte Patienten durchführbar ist. Ferner wurde auf Messungen an der proximalen Armmuskulatur verzichtet, da ausreichende Reizintervalle aufgrund der geringen Distanzen dort nicht möglich sind. Da die TST nicht nur Leitungsblöcke im zentralen Bereich der Pyramidenbahn ermittelt, sondern auch proximale periphere Leitungsblöcke erfasst, waren Erkrankungen am peripheren Nervensystem wie Polyneuropathie oder auch Wurzelkompressionssyndrome ein Ausschlusskriterium.

Das wesentliche Ergebnis dieser Studie ist, dass die Triple-Stimulationstechnik keinerlei Defizite in der Übertragung der Aktionspotentiale auf der corticospinalen Projektionsbahn zur oberen Extremität bei Patienten, die an einer reinen Form der HSP erkrankt sind, messen konnte. Dieses stützt die These, dass, unabhängig von Krankheitsdauer und Schweregrad der Symptomatik, die obere Extremität nicht betroffen ist. Auch eine subklinische Beeinträchtigung konnte im Rahmen dieser Studie folglich nicht gezeigt werden, lagen die Amplitudenquotienten grundsätzlich in dem als normwertig definierten Bereich. Einen statisch signifikanten Unterschied zwischen den Daten der Patienten- und der Kontrollgruppe gab es nicht.

Vorhergehende Studien, die eine Beeinträchtigung der oberen Extremität bei HSP-Patienten messen wollten, zeigten größtenteils zentralmotorische Leitungszeiten, die im Bereich der Referenzwerte lagen (Claus 1990, Polo 1993, Bonsch 2003). Jedoch fanden sich vereinzelt reduzierte Amplituden der motorisch evozierten Potentiale (Bonsch 2003) oder auch verlängerte zentralmotorische Leitungszeiten (Nardonne 2003). Dabei wurde eine elektrophysiologische Heterogenität der einzelnen Gruppen von Patienten mit SPG4 Mutationen postuliert. Betrachtet man diese Ergebnisse vor dem Hintergrund der vorliegenden Studie, sind die Ursachen dafür jedoch nicht in axonalen Läsionen der ersten Motoneurone zur oberen Extremität zu sehen.

Angesichts der mittleren Erkrankungsdauer der Patienten von 20 Jahren und zudem die längste Erkrankungsdauer (38 Jahre), wird offensichtlich, dass die corticospinalen Projektionsbahnen bei Patienten mit einer reinen Form der HSP dauerhaft unbeeinträchtigt bleiben. Dies gibt dem diagnostizierenden Mediziner ein wichtiges Werkzeug an die

Hand, um Patienten, die an einer reinen Form der HSP erkrankt sind, von anderen zentralnervösen Erkrankungen, die zu Spastiken führen, abzugrenzen. Wesentliche differentialdiagnostische Erkrankungen sind unter anderem Multiple Sklerose, infantile Zerebralparese, Adrenoleukodystrophie, Pelizaeus-Merzbacher-Krankheit oder auch Amyotrophe Lateralsklerose.

Hierzu soll der Fall eines Patienten diskutiert werden, der sich im Rahmen dieser Studie mit einer ausgeprägten, progredienten Spastik der unteren Extremität vorstellte. Einschränkungen an der oberen Extremität hatte der Patient nicht beobachtet. Anamnestisch bestanden die Symptome seit mehr als zehn Jahren, andere Symptome waren bisher nicht beobachtet worden. Ein craniales MRT habe keinen wegweisenden Befund erbracht. In der Zusammenschau der Befunde vermutete der einweisende Arzt eine fortgeschrittene HSP. Nach präliminaler Aufnahme in die aktuelle Studie zeigten sich in der TST Messung pathologische Werte, die eine subklinische Affektion der corticospinalen Projektionsbahnen zur oberen Extremität nahelegte. So lag der Amplitudenquotient bei 83%. In der darauf folgenden Neuaufarbeitung des Falles wurde nun zunächst ein craniales und spinales MRT angefertigt. In der MRT fanden sich multiple, unsymmetrisch über die weiße Substanz verteilte herdförmige Signalintensitätsanhebungen im T2-gewichteten Bild, überwiegend periventrikulär. Im Liquor zeigten sich nach Lumbalpunktion oligoklonale IgG-Banden, sodass schlussendlich die Diagnose Multiple Sklerose gestellt werden konnte. Dieses Beispiel zeigt, auch besonders vor dem Hintergrund dieser Studie, dass die Diagnose der HSP überdacht werden sollte, wenn sich in der TST zur oberen Extremität pathologische Werte zeigen sollten.

Das Ergebnis der Studie stützt zudem die aktuelle Meinung zur Entstehung der Erkrankung der HSP. Wie oben beschrieben, sind Gendefekte für einen gestörten Transport von Organellen und Vesikeln verantwortlich (Salinas 2008), hiervon besonders betroffen sind die distalen Abschnitte der Neurone (Crosby 2002, Soderblom 2006). Dementsprechend wurden pathologische Befunde fast ausschließlich in den corticospinalen Trakten zur unteren Extremität nachgewiesen. Die bisherige Theorie, dass die Höhe der Läsion selbst auf subklinischer Ebene - zwischen den Neuronen zur oberen Extremität und denen zur Lumbal- und Sakralregion liegt, wird durch diese Studie folglich gestützt.

Für die Zukunft scheint es wünschenswert, diese Messungen an Patientenklientelen

mit anderer genetischer Läsion durchzuführen, zum Beispiel an SPG4-negativen Patienten. Longitudinal angelegte Studien, die eine intraindividuelle Dynamik quantifizieren möchten, dürften, die Daten dieser Studie zu Grunde legend, jedoch keine signifikanten Ergebnisse liefern. Schließlich scheint die axonale Integrität der Bahnen zur oberen Extremität auch nach 35 Jahren Erkrankungsdauer nicht beeinträchtigt zu sein, sodass auch keine messbare Dynamik zu erwarten ist. Dahingegen mag es von Interesse sein, eben diese Dynamik bei Patienten zu erheben, die an der komplexen Form der HSP erkrankt sind. Denn hier sind die muskulären Funktionen der oberen Extremität beeinträchtigt. Homogene Gruppen mit SPG7-, SPG11- oder SPG15-Genotyp bieten sich an. Auch in Familien mit unterschiedlichen Mutationen des selben Gens ist es von Interesse, wie sich diese auf die elektrophysiologisch erhobenen Messergebnisse auswirkt.

Zusammengefasst zeigt diese Studie, dass sich bei bei Patienten, die an einer reinen Form der hereditären spastischen Paraplegie erkrankt sind, selbst auf subklinischem Niveau mit dem aktuell sensitivsten Testverfahren keine Beeinträchtigung der axonalen Integrität corticospinaler Projektionsbahnen zu den Muskeln der oberen Extremität nachweisen lässt. Dementsprechend scheinen die Pathomechanismen, die zum Krankheitsbild der Spastik und der motorischen Beeinträchtigung führen, auf die Bahnen zur unteren Extremität begrenzt.

5 Zusammenfassung

Die hereditären spastischen Paraplegien beschreiben eine heterogene Gruppe neurodegenerativer Erkrankungen, die eine fortschreitende Spastik der Muskulatur der unteren Extremität gemeinsam haben und sich klinisch durch klassische Symptome wie gesteigertes Reflexniveau, motorische Defizite, Sphinkterstörungen und einen Verlust der Tiefensensibilität bemerkbar machen.

Betrachtet man die pathophysiologischen Grundlagen der Erkrankung, die sich über eine Endstreckendegeneration des Tractus corticospinalis und der Hinterstränge definiert, scheint es zunächst so, dass sich je nach Progress der Erkrankung auch Defizite an der oberen Extremität einstellen müssen. Klinisch zeigt sich die obere Extremität aber auch im Rahmen von langen und komplexen Krankheitsverläufen bei der reinen Form der HSP symptomfrei.

Um eine Degeneration von Neuronen des Tractus corticospinalis zur oberen Extremität quantifizieren zu können und so gegebenenfalls eine subklinische Beteiligung aller Neurone zu erkennen, wurde in dieser Studie die Triple-Stimulations-Technique nach Magistris angewandt, welche axonale Läsionen zwei- bis dreifach sensitiver erkennt, als reine TMS.

An einer genetisch reinen Gruppe von Patienten und entsprechenden Probanden wurden TSTTest- und TSTCtrl-Amplituden aufgezeichnet, wobei die Amplitudenratio aus beiden Daten den Verlust von Neuronen des Tractus corticospinalis quantifizierte. Ein Wert $\geq 93\%$ galt hierbei als Normwert.

In der Auswertung der Daten ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen der Patienten- und Probandengruppe, was eine Unversehrtheit der Neurone zur oberen Extremität bei Patienten mit HSP nahelegt. Folglich kann die TST dazu dienen – zusammen mit anderen klinischen Untersuchungen und bildgebenden Verfahren – die HSP von anderen neurodegenerativen Erkrankungen abzugrenzen.

6 Anhang

6.1 Abkürzungsverzeichnis

AAA: ATPasen mit unterschiedlicher zellulärer Aktivität

ADM: M. abductor digiti minimi

AH: M. abductor hallucis

Ampl Ratio: Amplitudenquotient

AUC: Area under the Curve

Calc Lat: Berechnete Latenz nach Magistris

CMCT: Zentralmotorische Übertragungszeit

EMG: Elektromyographie

Erb: Erb'scher Punkt in der Fossa supraclavicularis

HSP: Hereditäre spastische Paraplegie

IgG: Immunglobulin G

MEP: Motorisch evozierte Potentiale

mRNA: Messenger Ribonucleinsäure

MRT: Magnetresonanztomographie

MS: Multiple Sklerose

MSAP: Muskelsummeaktionspotential

msec: Millisekunden

mV: Millivolt

sec: Sekunden

SEP: Somatosensorisch evozierte Potentiale

SPAST: Spastingen 4 / SPG4

SPG: Spastingen

SPRS: Spastic Paraplegia Rating Scale

TES: Transkranielle elektrische Stimulation

TMS: Transkranielle Magnetstimulation

TST: Triplestimulation

TSTCtrl: Kontroll-Triplestimulation

TSTTest: Test-Triplestimulation

Uln: Distaler Stimulationsort N. ulnaris

ZNS: Zentrales Nervensystem

6.2 Bibliographie

- [1] Bühler R Magistris MR Truffert A. The triple stimulation technique to study central motor conduction to the lower limbs. *Clin Neurophysiol*, 112(5):938–49, 2001.
- [2] Chen R Cros D Curra A. The clinical diagnostic utility of transcranial magnetic stimulation: report of an IFCN committee. *Clin Neurophysiol*, 119(3):504–32, 2008.
- [3] Depienne C Stevanin G Brice A. Hereditary spastic paraplegias: an update. *Curr Opin Neurol*, 20(6):674–80, 2007.
- [4] Durr A Brice A. Clinical and genetic aspects of spinocerebellar degeneration. *Curr Opin Neurol*, 13(4):407–13, 2000.
- [5] Magistris MR Rösler KM Truffert A. Transcranial stimulation excites virtually all motor neurons supplying the target muscle. A demonstration and a method improving the study of motor evoked potentials. *Brain*, 121 (Pt 3):437–50, 1998.
- [6] Magistris MR Rösler KM Truffert A. A clinical study of motor evoked potentials using a triple stimulation technique. *Brain*, 122 (Pt 2):265–79, 1999.
- [7] Pelosi L Lanzillo B Perretti A. Motor and somatosensory evoked potentials in hereditary spastic paraplegia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 54(12):1099–102, 1991.
- [8] Reid E Kloos M Ashley-Koch A. A kinesin heavy chain (KIF5A) mutation in hereditary spastic paraplegia (SPG10). *Am J Hum Genet*, 71(5):1189–94, 2002.
- [9] Salinas S Proukakis C Crosby A. Hereditary spastic paraplegia: clinical features and pathogenetic mechanisms. *Lancet Neurol*, 7(12):1127–38, 2008.
- [10] Schady W Dick JP Sheard A. Central motor conduction studies in hereditary spastic paraplegia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 54(9):775–9, 1991.
- [11] Strümpell A. Die primäre Seitenstrangsklerose (spastische Spinalparalyse). *Deutsche Z Nervenheilk*, 27(3-4):291–339, 1904.
- [12] Tallaksen CME Durr A. Recent advances in hereditary spastic paraplegia. *Curr Opin Neurol*, 14(4):457–63, 2001.

- [13] Claus D Waddy HM Harding AE. Hereditary motor and sensory neuropathies and hereditary spastic paraplegia: a magnetic stimulation study. *Ann Neurol*, 28(1):43–9, 1990.
- [14] Harding AE. Hereditary "pure" spastic paraplegia: a clinical and genetic study of 22 families. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 44(10):871–83, 1981.
- [15] Harding AE. Classification of the hereditary ataxias and paraplegias. *Lancet*, 1(8334):1151–5, 1983.
- [16] Jarrett L Nandi P Thompson AJ. Managing severe lower limb spasticity in multiple sclerosis: does intrathecal phenol have a role? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 73(6):705–9, 2002.
- [17] Crosby AH Proukakis C. Is the transportation highway the right road for hereditary spastic paraplegia? *Am J Hum Genet*, 71(5):1009–16, 2002.
- [18] Salinas S Carazo-Salas RE Proukakis C. Spastin and microtubules: Functions in health and disease. *J Neurosci Res*, 85(12):2778–82, 2007.
- [19] Schulte T Mitterski B Börnke C. Neurophysiological findings in SPG4 patients differ from other types of spastic paraplegia. *Neurology*, 60(9):1529–32, 2003.
- [20] Soderblom C Blackstone C. Traffic accidents: molecular genetic insights into the pathogenesis of the hereditary spastic paraplegias. *Pharmacol Ther*, 109(1-2):42–56, 2006.
- [21] Ibáñez CF. Message in a bottle: long-range retrograde signaling in the nervous system. *Trends Cell Biol*, 17(11):519–28, 2007.
- [22] Penn RD Savoy SM Corcos D. Intrathecal baclofen for severe spinal spasticity. *N Engl J Med*, 320(23):1517–21, 1989.
- [23] Stevanin G Azzedine H Denora. Mutations in SPG11 are frequent in autosomal recessive spastic paraplegia with thin corpus callosum, cognitive decline and lower motor neuron degeneration. *Brain*, 131(Pt 3):772–84, 2008.

- [24] Dursun U Koroglu C Kocasoy Orhan E. Autosomal recessive spastic paraplegia (SPG45) with mental retardation maps to 10q24.3-q25.1. *Neurogenetics*, 10(4):325–31, 2009.
- [25] Nardone R Tezzon F. Transcranial magnetic stimulation study in hereditary spastic paraparesis. *Eur Neurol*, 49(4):234–7, 2003.
- [26] Thompson A J. Clinical management of spasticity. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 76(4):459–63, 2005.
- [27] Yu W Qiang L Solowska JM. The microtubule-severing proteins spastin and katanin participate differently in the formation of axonal branches. *Mol Biol Cell*, 19(4):1485–98, 2008.
- [28] Sartucci F Tovani S Murri L. Motor and somatosensory evoked potentials in Autosomal Dominant Hereditary Spastic Paraparesis (ADHSP) linked to chromosome 2p, SPG4. *Brain Res Bull*, 74(4):243–9, 2007.
- [29] Ferreira F Quattrini A Pirozzi M. Axonal degeneration in paraplegin-deficient mice is associated with abnormal mitochondria and impairment of axonal transport. *J Clin Invest*, 113(2):231–42, 2004.
- [30] Hortsch M. Structural and functional evolution of the L1 family: are four adhesion molecules better than one? *Mol Cell Neurosci*, 15(1):1–10, 2000.
- [31] Jørgensen LM Nielsen JE Ravnborg M. MEP recruitment curves in multiple sclerosis and hereditary spastic paraplegia. *J Neurol Sci*, 237(1-2):25–9, 2005.
- [32] Deluca GC Ebers GC Esiri MM. The extent of axonal loss in the long tracts in hereditary spastic paraplegia. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 30(6):576–84, 2004.
- [33] Davis EC Barnes MP. Botulinum toxin and spasticity. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 69(2):143–7, 2000.
- [34] Polo JM Calleja J Combarros O. Hereditary "pure" spastic paraplegia: a study of nine families. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 56(2):175–81, 1993.

- [35] Bönsch D Schwindt A Navratil P. Motor system abnormalities in hereditary spastic paraparesis type 4 (SPG4) depend on the type of mutation in the spastin gene. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 74(8):1109–12, 2003.
- [36] Svenson IK Ashley-Koch AE Gaskell PC. Identification and expression analysis of spastin gene mutations in hereditary spastic paraplegia. *Am J Hum Genet*, 68(5):1077–85, 2001.
- [37] Bruyn RP. The neuropathology of hereditary spastic paraparesis. *Clin Neurol Neurosurg*, 94 Suppl:S16–8, 1992.
- [38] Schüle R Holland-Letz T Klimpe S. The Spastic Paraplegia Rating Scale (SPRS): a reliable and valid measure of disease severity. *Neurology*, 67(3):430–4, 2006.
- [39] Z’graggen WJ Humm AM Oppliger-Bachmann S. Repetitive spinal motor neuron discharges following single transcranial magnetic stimuli: a quantitative study. *Exp Brain Res*, 188(4):579–87, 2008.
- [40] Tsaousidou MK Ouahchi K Warner TT. Sequence alterations within CYP7B1 implicate defective cholesterol homeostasis in motor-neuron degeneration. *Am J Hum Genet*, 82(2):510–5, 2008.
- [41] Humm AM Z’Graggen WJ von Hornstein NE. Assessment of central motor conduction to intrinsic hand muscles using the triple stimulation technique: normal values and repeatability. *Clin Neurophysiol*, 115(11):2558–66, 2004.
- [42] Erb W. Ueber die spastische Spinalparalyse (Tabes dorsal spasmodique, Charcot). *Archiv für Pathologische Anatomie und Physiologie und für Klinische Medicin*, 70(3):293–328, 1877.

6.3 Veröffentlichungen

Die Daten dieser Studie wurden in zwei Publikationen veröffentlicht.

Lang N, Optenhoefel T, Deuschl G, Klebe S. Axonal integrity of corticospinal projections to the upper limbs in patients with pure hereditary spastic paraplegia. *Clin Neurophysiol*, 122(7):1417-20, 2011.

Lang N, Optenhoefel T, Deuschl G, Klebe S. Triple Stimulation bei reiner HSP: kein Hinweis auf axonale Läsion der kortikospinalen Bahnen zu den Armen. *Klin Neurophysiol*, 42 [Poster], 2011.

6.4 Finanzielle Unterstützung

Diese Studie wurde durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung finanziell unterstützt, indem es das German Network for Movement Disorders (GeNeMove) förderte (01GM0603).

6.5 Danksagung

Eine derartig angelegte Studie kann nur dann zu einem entsprechenden Erfolg führen, wenn man auf dem Weg zum Ziel von vielen wunderbaren Menschen unterstützt wird.

Zunächst möchte ich PD Dr. med. Nicolas Lang und PD Dr. med. Stephan Klebe für die herausragende und umfassende Betreuung sowie Hilfestellung bei der Planung, Durchführung und Auswertung dieser Studie sowie nicht zuletzt bei der Korrektur der Dissertation danken.

Mein besonderer Dank gilt ferner den zahlreichen Patienten für die Teilnahme an dieser Studie. Mir ist bewusst, dass der zeitliche Aufwand verbunden mit langen Anfahrtswegen und die körperliche Belastung bei der Grunderkrankung nicht unerheblich waren. Mit ihrem Einsatz haben sie dazu beigetragen, dass ihre eigene Erkrankung ein wenig besser verstanden wird.

Entsprechend gilt mein Dank auch der Tom-Wahlig Stiftung und der HSP Selbsthilfegruppe Deutschland e.V., die mich bei der Rekrutierung der Patienten unterstützten.

Ohne eine motivierte Kontrollgruppe nützt die beste Patientenrekrutierung wenig. Den zahlreichen Freiwilligen, die sich gerade am Beginn der Studie mehrfach für neurophysiologische Untersuchungen zur Verfügung stellten, danke ich hiermit ausdrücklich.

Besonders hervorheben möchte ich die Unterstützung dreier Kollegen und Freunde, die mit ihren zahlreichen Korrekturen und Anregungen maßgeblich an der Fertigstellung dieser Dissertation mitgewirkt haben: Fabian Bartsch, Vanessa Rausch und Dr. med. Franziska Sander.

Zuletzt danke ich meinen Eltern. Sie haben mich nicht nur im Rahmen dieser Studie unterstützt, sondern standen mir mein Leben lang mit Rat und Tat zur Seite. „Gens una sumus.“ Danke.

6.6 Lebenslauf

Persönliche Daten

| | |
|-----------------------|---------------------|
| Name | Tim Optenhöfel |
| Geburtsdatum- und ort | 26.11.1983 in Kiel |
| Staatsangehörigkeit | deutsch |
| Familienstand | ledig, keine Kinder |

Schulische Ausbildung

| | |
|-------------|--------------------------------|
| 1990 - 1994 | Brüder-Grimm-Schule Kronshagen |
| 1994 - 2003 | Gymnasium Kronshagen |
| 06.06.2003 | Abitur (Note 1,7) |

Grundwehrdienst

| | |
|-------------------|--|
| 07/2003 - 10/2003 | Grundausbildung ResLazGrpAusb 6101, Kellinghusen |
| 10/2003 - 03/2004 | StOSanZ Boostedt, Truppenarztambulanz |
| 04/2004 | StOSanZ Boostedt, Wehrübung als Sanitäter |

Studium

| | |
|-------------------|---|
| 10/2004 - 10/2006 | Humanmedizin an der CAU Kiel, vorklinischer Abschnitt |
| 23.08.2006 | Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (Note 2,0) |
| 10/2006 - 08/2009 | Humanmedizin an der CAU Kiel, klinischer Abschnitt |
| 08/2009 - 08/2010 | Praktisches Jahr, Wahlfach Anästhesie |
| 17.11.2010 | Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (Note 2,0) |

Beruflicher Werdegang

| | |
|-------------------|--|
| 06/2004 - 08/2009 | Lubinus Clinicum, Extrawache im Pflegedienst |
| 12/2006 - 03/2007 | Anatomisches Institut der CAU zu Kiel, studentische Hilfskraft |
| seit 02/2011 | Westküstenklinikum Heide, Medizinische Klinik, Arzt in Weiterbildung |