

Merle Katharina Brunnée  
Dr. med.

## **Morphologische und funktionelle MR-Neurographie – Kombinierte Anwendung bei Patienten mit Nervus-interosseus-anterior-Syndrom und Morbus Fabry**

Fach: Radiologie

Doktorvater: PD Dr. med. Dr. med. univ. Tim Godel

Die moderne Nervenbildgebung hat in der Diagnostik von Erkrankungen des peripheren Nervensystems mittlerweile ihren festen Stellenwert. Die Magnetresonanztomographie eignet sich hierbei zur direkten Darstellung und Identifikation von Nervenschädigungen bis hinunter auf die anatomische Ebene einzelner Nervenfaszikel. Dadurch können Nervenläsionen mit hoher Sensitivität detektiert und räumliche Läsionsmuster beschrieben werden, über welche sich oftmals sehr spezifisch die zugrunde liegende Ursache identifizieren lässt. Der Einsatz der Magnetresonanztomographie ist insbesondere dann sinnvoll, wenn die klinisch-neurologische und elektrophysiologische Diagnostik nicht eindeutig ist.

In den beiden dieser Arbeit zugrunde liegenden Teilprojekten wurden Patienten mit Nervus-interosseus-anterior-Syndrom sowie Patientinnen mit der atypischen Fabry-Genvariante p.D313Y mittels Magnetresonanztomographie untersucht und sowohl morphologische als auch funktionelle Veränderungen beschrieben. Die hier identifizierten Parameter sollen nun ebenso bei weiteren Krankheitsbildern angewendet werden, um zukünftig als bildmorphologische Biomarker in der Diagnostik von peripheren Neuropathien eingesetzt werden zu können. In weiterer Folge könnten diese Parameter zusätzlich zur Beobachtung des Krankheitsverlaufs, zur Therapieplanung und Therapieoptimierung sowie zur Bestimmung der Prognose unterschiedlicher Erkrankungen herangezogen werden.

Im Rahmen des Teilprojektes zum Nervus-interosseus-anterior-Syndrom wurde gezeigt, dass mittels funktioneller Diffusions-Tensor-Bildgebung strukturelle Nervenschädigungen des peripheren Nervensystems auf der Ebene einzelner Faszikel in vivo und nicht-invasiv quantifiziert werden können. Auch wenn die Lokalisation der Nervenläsionen beim Nervus-interosseus-anterior-Syndrom bereits bekannt ist, eignet sich diese Methode, um spezifischere und differenziertere diagnostische Informationen zu erlangen und Hinweise auf die Pathophysiologie der Nervenschädigung zu bekommen, die über die rein morphologische Darstellung hinausgehen.

Der Parameter fraktionelle Anisotropie stellte sich dabei als geeignet dar, die mikrostrukturelle Integrität von peripherem Nervengewebe auf dem anatomischen Niveau einzelner Faszikel quantitativ zu beurteilen. Bei Patienten mit Nervus-interosseus-anterior-Syndrom war dieser Parameter entsprechend der gestörten Diffusion in den geschädigten Faszikeln erniedrigt. Die mittlere Diffusivität, die den Extrazellulärraum und das Diffusionsausmaß richtungsunabhängig repräsentiert, war dabei entsprechend erhöht. Durch die richtungsabhängige Messung der axialen und radialen Diffusivität könnte prinzipiell zwischen axonalem und myelinem Kompartiment unterschieden werden, wobei sich jedoch insbesondere die axiale Diffusivität bei gleichzeitig vorliegendem Nervenödem fehleranfällig erweist.

Im Teilprojekt zur atypischen Fabry-Variante p.D313Y des  $\alpha$ -Galaktosidase A-Gens wurden Trägerinnen mit morphologischer und funktioneller Magnetresonanztomographie untersucht und die Volumina sowie die Permeabilität der lumbosakralen Spinalganglien bestimmt. Anhand dieser Untersuchungen wurde im Rahmen dieser Arbeit erstmals eine bildmorphologische Beteiligung des peripheren Nervensystems für eine atypische Fabry-Variante nachgewiesen.

Die p.D313Y-Patientinnen zeigten in der Magnetresonanztomographie deutlich vergrößerte Spinalganglien, wohingegen die vaskuläre Permeabilität innerhalb der physiologischen Grenzwerte blieb. Die Querschnittsfläche des Nervus ischiadicus war nur leicht vergrößert. Diese Veränderungen des peripheren Nervensystems wurden auch bei Patienten mit typischen Fabry-Mutationen beobachtet, zeigten sich jedoch bei den Patientinnen mit der atypischen Genvariante insgesamt etwas geringer ausgeprägt. Die Restaktivität des  $\alpha$ -Galaktosidase A-Enzyms bei p.D313Y-Patientinnen könnte ursächlich dafür sein, dass die Befunde in geringerem Ausmaß nachweisbar sind.

Die partielle Ähnlichkeit der Befunde von Fabry-Patienten mit typischen Mutationen und p.D313Y-Trägern ist ein Hinweis darauf, dass die atypische Variante p.D313Y sowie die damit einhergehenden Glykolipid-Ablagerungen im peripheren Nervensystem vermutlich eine Sonderform im Sinne eines Frühstadiums des Morbus Fabry darstellen könnte, welche bereits vor messbaren Änderungen der vaskulären Permeabilität auftreten. Diese Einschätzung hat äußerste klinische Relevanz, da ein Frühstadium potenziell therapierbar wäre und die mit der Krankheit einhergehenden Risikofaktoren, zum Beispiel das Auftreten zerebraler Mikroangiopathien, frühzeitig erkannt und behandelt werden könnten, bevor weitere irreversible Langzeitkomplikationen auftreten.