

**Diplomarbeit**

**Die Diffusion Tensor Imaging (DTI) assoziierten  
Veränderungen des Zentralnervensystems in der  
Diagnostik der Amyotrophen Lateralsklerose (ALS)**

eingereicht von

**Paula Grafenauer**

Mat. Nr.: 0211070

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor(in) der gesamten Heilkunde  
(Dr. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt an der

**Universitätsklinik für Neurologie**

unter der Anleitung von

**Ao.Univ.-Prof. Dr. Quasthoff Stefan**

**Priv.-Doz. Dr. Enzinger Christian**

Ort, Datum

Unterschrift

### *Eidesstattliche Erklärung*

*Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.*

*Graz, am*

*Unterschrift*

**Gleichheitsgrundsatz:** Aus Gründen der besseren Lesbarkeit und Verständlichkeit wird im Folgenden das generische Maskulinum verwendet, welches sich gleichermaßen auf männliche und weibliche Personen bezieht.



## Danksagungen

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen bedanken, die durch ihre fachliche und persönliche Unterstützung zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Mein Dank gilt vor allem Herrn Ao.Univ.-Prof. Dr. Quasthoff Stefan für das entgegengebrachte Vertrauen, sowie die Möglichkeit eine Diplomarbeit bei ihm schreiben zu dürfen. Weiters möchte ich ihm für die fachlichen Ratschläge, die Betreuung und Begutachtung der Arbeit danken.

Ebenso danken möchte ich Herrn Priv.-Doz. Dr. Enzinger Christian für die Möglichkeit an dieser interessanten Untersuchung mitarbeiten zu dürfen. Auch ihm möchte ich für die fachlichen Ratschläge, die Betreuung und Begutachtung der Arbeit danken.

Bei beiden Betreuern möchte ich mich für die Möglichkeit der Teilnahme an den Kongressen bedanken.

Mein herzlicher Dank gilt dem gesamten Team, das an der Studie mitgearbeitet hat, sowie der gesamten Belegschaft der neuromuskulären Ambulanz.

Besonders bedanken möchte ich mich an dieser Stelle bei Herrn DI Langkammer Christian für die Bereitstellung des Bildmaterials sowie der Daten. Vor allem aber möchte ich ihm für die vielen Ratschläge, Erklärungen sowie seine Geduld danken.

Herrn DI Mendlik Thomas möchte ich für seine Unterstützung bei der statistischen Auswertung danken. Weiters möchte ich mich auch bei Herrn DI Ritzberger Jürgen für seine Hilfe in computertechnischen Belangen bedanken.

Mein spezieller Dank gilt meinen Eltern, die mich in jeglicher Hinsicht immer unterstützt und gefördert haben. Danke für eure Liebe und euer Vertrauen.

Auch meinen Geschwistern gebührt ein herzlicher Dank, vor allem für die vielen aufbauenden und motivierenden Gespräche während des gesamten Studiums.

All meinen Freunden die an mich geglaubt haben und für mich da waren. Danke für die vielen schönen Stunden, sowie die lieben Ratschläge, Tipps, Motivation und konstruktive Kritik.

Bedanken möchte ich mich auch bei meinen Verwandten und hier speziell bei meiner Oma.

Zum Schluss möchte ich mich aber vor allem bei allen Patienten und Probanden bedanken, die an dieser Untersuchung teilgenommen haben, auch wenn es nicht immer einfach für sie war.

## Zusammenfassung

**Einleitung:** Die Amyotrophe Lateralsklerose (ALS) ist eine rasch progressive neurodegenerative Erkrankung die definitionsgemäß zu einer Degeneration des ersten (UMN) und des zweiten Motorneurons (LMN) führt. Mittels Elektromyographie (EMG) und Nervenleitgeschwindigkeit (NLG) kann eine Beteiligung des LMN diagnostisch verifiziert werden. Trotz der Einführung der MEP-Diagnostik (motorisch evozierte Potenziale) gibt es derzeit noch keine objektive und quantitative Methode, mit der man eine Beteiligung des UMN sicher feststellen kann.

**Methoden:** In der vorliegenden Arbeit wird mit Hilfe des Diffusion Tensor Imaging (DTI) dargestellt, welche Veränderungen der Pyramidenbahn bei ALS-Patienten, im Vergleich zu einem Normalkollektiv, vorkommen. Erstmals wird die DTI Technik in Kombination mit der  $R_2^*$  Relaxometrie zur Detektion vermehrter Eisenakkumulation bei ALS-Patienten verwendet.

In die Untersuchung wurden 15 ALS-Patienten, gemäß der El Escorial Kriterien, einbezogen. Die Kontrollkohorte war hinsichtlich des Alters als auch des Geschlechts angeglichen und bestand aus 15 neurologisch unauffälligen Personen. Bei allen Patienten sowie Kontrollpersonen wurde die Bildgebung mit einem 3 Tesla Gesamtkörper System durchgeführt. Um die Werte des Diffusionsverhaltens zu analysieren, wurde Tract based spatial statistics (TBSS) verwendet.

**Ergebnisse:** Bei den ALS Patienten der vorliegenden Arbeit, wurde eine statistisch signifikante Reduktion der Werte der Fraktionellen Anisotropie (FA) im Pallidum, Putamen, und im mesencephalen Tractus corticospinalis (CST) beobachtet. Die Mittlere Diffusivität (MD) war im Putamen statistisch signifikant erhöht. Im CST wurde eine statistisch nicht signifikante MD Reduktion beobachtet. Erstmals nachgewiesen wurde eine statistisch signifikante Erhöhung der  $R_2^*$  Werte bei ALS-Patienten im Nucleus caudatus und dem mesencephalen Teil des CST. Auffällig ist das anatomische Überlappen der Regionen mit FA Reduktion und den Regionen mit  $R_2^*$  Wertsteigerung.

**Schlussfolgerung:** Die Veränderungen der FA- und MD-Werte bei ALS Patienten, stimmen mit früheren Studien überein. Erstmals nachgewiesen wurden jedoch die Veränderungen des  $R_2^*$  Wertes und damit vermehrte Eisenakkumulationen in bestimmten Gehirnarealen von ALS Patienten im Vergleich zu den Kontrollpersonen. Anhand der Daten kann nicht sicher gezeigt werden, ob es primär oder sekundär von der axonalen Degeneration zu einer Eisenakkumulation kommt, daher sind weiter longitudinale Studien notwendig.

## Abstract

**Introduction:** Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is a rapid progressive neurodegenerative disorder, characterized by degeneration of the upper (UMN) and lower (LMN) motorneuron. To evaluate the affection of the LMN electromyography and nerve conduction velocity are used. Until now an objective and quantitative method for the evaluation of the UMN involvement isn't found yet.

**Methods:** In this work we wanted to investigate pyramidal tract degeneration in ALS patients compared to controls. For the first time a combined approach using diffusion tensor imaging (DTI) techniques and  $R_2^*$  relaxometry was used to detect increased iron accumulation in patients with ALS. 15 patients with ALS according to El Escorial criteria participated in this investigation. The control group consisted of 15 healthy controls and was age- and gender-matched. All participants underwent clinical examination at a 3 Tesla whole body system. Tract based spatial statistics (TBBS) was used to analyse the parameters of diffusion.

**Results:** The patients in this investigation showed a statistic significant reduction of fractional anisotropy (FA) values in the Pallidum, Putamen and mesencephalic part of the corticospinal tract (CST). The mean diffusivity (MD) values of the Putamen were statistical significant increased. Furthermore a statistical non significant MD reduction was shown in the CST. For the first time statistical significant increased iron levels were demonstrated in the nucleus caudatus and the mesencephalic CST of ALS patients. Conspicuous is the anatomical overlapping between regions with decreased FA values and regions with increased  $R_2^*$  values.

**Conclusion:** The changes of the FA- and MD-values in this investigation coincide with previous findings. However, for the first time increased iron levels in special brain regions of ALS patients compared to controls were discovered. Further longitudinal studies are needed to show if the iron accumulation occurs primary or secondary to the neurodegenerative process.

# Inhaltsverzeichnis

<b>Danksagungen</b>	<b>iv</b>
<b>Zusammenfassung</b>	<b>vi</b>
<b>Abstract</b>	<b>viii</b>
<b>Inhaltsverzeichnis</b>	<b>ix</b>
<b>Glossar und Abkürzungen</b>	<b>xiii</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b>	<b>xvi</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b>	<b>i</b>
<b>1 Einleitung</b>	<b>1</b>
<b>1.1 Die Amyotrophe Lateralsklerose</b>	<b>1</b>
1.1.1 Definition	1
1.1.2 Geschichte	1
1.1.3 Epidemiologie	2
1.1.4 Klassifikation	3
1.1.5 Ätiologie und Pathogenese	4
1.1.6 Klinik und Verlauf	9
1.1.7 Diagnostik	11
1.1.8 Differentialdiagnostik	14
1.1.9 Therapie	15
<b>1.2 Bildgebung bei der ALS</b>	<b>18</b>
<b>1.3 Ziel der Studie</b>	<b>21</b>
<b>2 Material und Methoden</b>	<b>22</b>
<b>2.1 Die Kohorte der ALS Patienten</b>	<b>22</b>
<b>2.2 Die Kontrollkohorte</b>	<b>23</b>
<b>2.3 Die DTI Bildgebung (Protokoll)</b>	<b>23</b>

<b>2.4</b>	<b><i>Bildanalyse und Darstellung des regionalen <math>R_2^*</math></i></b>	<b>24</b>
<b>2.5</b>	<b><i>Regionale Analyse der DTI Daten</i></b>	<b>24</b>
<b>2.6</b>	<b><i>Tract based spatial statistic Analyse der DTI- und <math>R_2^*</math>Daten</i></b>	<b>25</b>
<b>2.7</b>	<b><i>Analyse des Tractus corticospinalis</i></b>	<b>26</b>
<b>2.8</b>	<b><i>Literaturrecherche</i></b>	<b>28</b>
<b>3</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>29</b>
<b>3.1</b>	<b><i>Die Kohorte der ALS Patienten</i></b>	<b>29</b>
<b>3.2</b>	<b><i>Die Kontrollkohorte</i></b>	<b>30</b>
<b>3.3</b>	<b><i>Veränderungen der DTI Messwerte</i></b>	<b>31</b>
3.3.1	Veränderungen in Regionen der grauen Substanz	32
3.3.1.1	Fraktionelle Anisotropie und Mittlere Diffusivität	32
3.3.1.2	$R_2^*$ bzw. Eisenablagerung	34
3.3.2	Veränderungen im Tractus corticospinalis	35
3.3.2.1	Fraktionelle Anisotropie und Mittlere Diffusivität	35
3.3.2.2	$R_2^*$ bzw. Eisenablagerung	36
3.3.3	Veränderungen in den Faserverläufen der weißen Substanz	36
<b>3.4</b>	<b><i>Analyse der ALS Subtypen</i></b>	<b>38</b>
<b>3.5</b>	<b><i>Einflussfaktoren</i></b>	<b>38</b>
3.5.1	Alter	38
3.5.2	Erkrankungsdauer	40
3.5.3	Progression beziehungsweise DPR	41
3.5.4	ALSFRS-R/Schwere	42
3.5.5	Asymmetrie/Händigkeit	43
<b>3.6</b>	<b><i>Fallbeispiel von differenzialdiagnostischen Motorneuronenerkrankungen</i></b>	<b>44</b>
3.6.1	Die Primäre Lateralsklerose	44
3.6.2	Fallbeispiel 1	44
3.6.3	Multisystematrophie	46
3.6.4	Fallbeispiel 2	47
3.6.5	Familiäre spastische Paraplegie	48

3.6.6	Fallbeispiel 3	49
<b>4</b>	<b>Diskussion</b>	<b>50</b>
<b>4.1</b>	<b><i>Fraktionelle Anisotropie</i></b>	<b>51</b>
4.1.1	Der Einfluss anatomischer Gegebenheiten auf den FA Wert	53
4.1.2	Der Einfluss des Alters auf den FA Wert	53
4.1.3	Der Einfluss klinischer Variablen auf den FA Wert	54
<b>4.2</b>	<b><i>Mittlere Diffusivität</i></b>	<b>56</b>
4.2.1	Der Einfluss anatomischer Gegebenheiten auf den MD Wert	57
4.2.2	Der Einfluss des Alters auf den MD Wert	57
4.2.3	Der Einfluss klinischer Variablen auf den MD Wert	58
<b>4.3</b>	<b><i>Eisen-Dysregulation</i></b>	<b>60</b>
4.3.1	Die Ergebnisse der Eisen Dysregulation in der vorliegenden Untersuchung	61
4.3.2	Der Einfluss des Alters auf den $R_2^*$ Wert	62
4.3.3	Der Einfluss klinischer Variablen auf den $R_2^*$ Wert	63
4.3.4	Iron Mapping Vor-/Nachteile	63
<b>4.4</b>	<b><i>ALS-eine multisystemische degenerative Erkrankung?</i></b>	<b>64</b>
<b>4.5</b>	<b><i>Analyse der ALS Subtypen</i></b>	<b>65</b>
<b>4.6</b>	<b><i>Fallbeispiel von differenzialdiagnostischen Motorneuronenerkrankungen</i></b>	<b>66</b>
<b>4.7</b>	<b><i>Einflussfaktoren der DTI Messwerte</i></b>	<b>67</b>
4.7.1	Alter	67
4.7.2	Erkrankungsdauer	68
4.7.3	Progression beziehungsweise DPR	68
4.7.4	ALSFRS-R/Schwere	69
4.7.5	Asymmetrie/Händigkeit	69
<b>4.8</b>	<b><i>Schwächen und Stärken der Studien</i></b>	<b>70</b>
<b>4.9</b>	<b><i>Schlussfolgerung</i></b>	<b>71</b>
<b>5</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>73</b>

<b>6</b>	<b>Anhang</b>	<b>79</b>
<b>7</b>	<b>Curriculum vitae</b>	<b>80</b>

## Glossar und Abkürzungen

1H-MRS	Protonen-Magnet-Resonanz-Spektroskopie
ADC	Apparent diffusion coefficient
ALS	Amyotrophe Lateralsklerose
ALSFRS-R	ALS Functional Rating Scale revidierte Form
ALS-LAUS	ALS mit Laborauffälligkeiten unbestimmter Signifikanz
ALSS scale	ALS Severity scale
b	b-Wert
BMAA	$\beta$ -N-Methylamino-1-Alanin
BOLD	Blood Oxygen Level Dependency
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
CC	Corpus callosum
CBT	Corticobulbär Trakt
CI	Capsula interna
CK	Kreatinkinase
COMO-Test	contralateral Co-Movement Test
CRP	C-reaktives Protein
CST	Tractus corticospinalis
CT	Computertomografie
$D_{AV}$	directional average mean diffusivity
DNA	Desoxiribonucleinsäure
DPR	Disease progression rate (Krankheitsprogressionsrate)
EMG	Elektromyographie
EP	evozierte Potenziale
EPI	Echo Planar Imaging
EPMS	extrapyramidalmotorisches System
et.al.	und andere (lat.)
FA	Fraktionelle Anisotropie
fALS	familiäre ALS
FLAIR	Fluid attenuated inversion recovery
FLASH	Fast Low Angle Shot
FLIRT	FMRIB's Linear Image Registration Tool
FMRIB	Oxford Centre for Functional MRI of the Brain

fMRT	funktionelle Magnetresonanztomografie
FOV	Field of view
FSL	FMRIB's Software Library
FSP	Familäre spastische Paraplegie
FTLD	Frontotemporallappen Degeneration
FTLD-U	FTLD mit Tau- neg. und Ubiquitin- pos. Einschlüssen
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
Hi	Hippocampus
L-Dopa	L-3,4-Dihydroxyphenylalanin (Levodopa)
LMN	lower motor neuron-2. Motoneuron
MEP	motorisch evozierte Potentiale
MFC	Magnetfeld Korrelation
Mm	Millimeter
MND	Motoneuron disease (Motoneuronenerkrankung)
MPRAGE	Magnetization Prepared Rapid Gradient Echo
MRT	Magnetresonanztomografie
MSA	Multisystematrophie
MSA-P	Multisystematrophie mit Überwiegen der Parkinson Symptome
MSA-C	Multisystematrophie mit Überwiegen der zerebellären Symptome
MTR	Magnetization-Transfer-Ratio
NAA/Cho Ratio	Verhältnis von N-Acetylaspartat zu Cholin Verbindungen
NAA/Cr Ratio	Verhältnis von N-Acetylaspartat zu Kreatin
o.E.	ohne Einheit
OE	obere Extremität
OPCA	olivo-pontozerebelläre Atrophie
p	p-WERT (Signifikanz-Statistik)
PBP	progressive Bulbärparalyse
PEG	perkutan endoskopische Gastrostomie
PET	Positronen Emissions Tomographie
PLIC	posterior limb der Capsula interna

PLS	primäre Lateralsklerose
PMA	progressive Muskelatrophie
PMC	premotorischer Kortex
R	Korrelation
$R_2^*$	transversale Relaxationsrate
$R_2$	repräsentiert die Gewebeeigenschaften
$R_2'$	repräsentiert die lokalen Magnet Inhomogenitäten
RNA	Ribonucleinsäure
ROI	Region of interest
s	Sekunde(n)
$s^{-1}$	1/Sekunde
sALS	sporadische ALS
SAR	specific absorption rate
SD	Standard deviation-Standardabweichung
SDS	Shy-Drager Syndrom
SOD-1	Cu/Zn-Superoxid-Dismutase
SND	Striatonigrale Degeneration
TARDBP	TAR DNA-binding Protein
TBSS	Tract based spatial statistics
TDP-43	TAR DNA-bindendes Protein
TE	Echozeit
Th	Thalamus
TI	Inversionszeit
TR	Repetitionszeit
UE	untere Extremität
UMN	upper motor neuron-1. Motorneuron
V.a.	Verdacht auf
HN VII	N. facialis (7. Hirnnerv)
WM/WS	white matter/ weiße Substanz
ZNS	Zentralnervensystem

## Abbildungsverzeichnis

<b>Abbildung 1:</b> TDP-43 auch bekannt als ALS10 oder TARDBP (11)	<b>6</b>
<b>Abbildung 2:</b> Beispiel einer Traktografie von Nervenbahnen (22)	<b>19</b>
<b>Abbildung 3:</b> Diffusions-Tensor (23)	<b>19</b>
<b>Abbildung 4:</b> Darstellung des Diffusions-Tensors mit Hilfe eines Tensor-Ellipsoids (Liquor:FA=0) sowie Farbkodierung der Faserrichtung (rot= dexter-sinister, grün= anterior-posterior, blau= superior-inferior) [M.Deppe, Universität Münster] (24)	<b>20</b>
<b>Abbildung 5:</b> T1 Scan mit farblich markiertem Putamen (rot), Pallidum (blau), und Ncl. Caudatus (grün)	<b>25</b>
<b>Abbildung 6:</b> Die rote Markierung zeigt das durch TBSS generierte Skelett des mesencephalen CST, welches für die nachfolgenden Analysen verwendet wurde.	<b>27</b>
<b>Abbildung 7:</b> Verteilung der ALS Patienten	<b>29</b>
<b>Abbildung 8:</b> Sagittale Darstellung des CST bei einem gesunden Probanden aus der Kontrollkohorte	<b>31</b>
<b>Abbildung 9:</b> Coronale Darstellung des CST bei einem gesunden Probanden aus der Kontrollkohorte	<b>32</b>
<b>Abbildung 10:</b> Boxplot Darstellung der FA Verminderung im Pallidum bei den ALS Patienten im Vergleich zu den Kontrollpersonen	<b>33</b>
<b>Abbildung 11:</b> Boxplot Darstellung der FA Verminderung im Putamen bei den ALS Patienten im Vergleich zu den Kontrollpersonen	<b>33</b>
<b>Abbildung 12:</b> Boxplot Darstellung der R2* Erhöhung im Ncl. caudatus bei den Patienten im Vergleich zu den Kontrollpersonen	<b>34</b>
<b>Abbildung 13:</b> Die TBSS Analysen des mesencephalen Teils des CST ergaben eine signifikante FA Reduktion (linke Bilder) und eine signifikante R <sub>2</sub> * Erhöhung (rechte Bilder) bei ALS Patienten im Vergleich zu den Kontrollpersonen. Die signifikanten Voxel sind rot dargestellt. (p < 0,05).	<b>37</b>
<b>Abbildung 14:</b> MR (transverse Darstellung) bei Patient mit V.a. PLS	<b>45</b>
<b>Abbildung 15:</b> Verschieden Algorithmen der Traktografie bei Patienten mit V.a. PLS	<b>45</b>
<b>Abbildung 16:</b> Frontale Darstellung des CST bei Patient mit V.a. PLS	<b>46</b>
<b>Abbildung 17:</b> Traktografie bei Patienten mit V.a. MSA	<b>48</b>

## Tabellenverzeichnis

<b>Tabelle 1:</b> Varianten der fALS (16)	<b>8</b>
<b>Tabelle 2:</b> El-Escorial Kriterien (3, 5, 18)	<b>13</b>
<b>Tabelle 3:</b> Soziodemografische Daten und Angaben zur ALS zu Studienbeginn (n=15)	<b>22</b>
<b>Tabelle 4:</b> Mittlere $R_2^*$ , FA und MD Werte und deren Standardabweichungen (SD) in Regionen der grauen Substanz. Die mit * markierten Felder zeigen statistisch signifikante Werte. ( $p < 0,05$ ) (o.E.= ohne Einheit, $s^{-1} = 1/\text{Sekunde}$ , $\text{mm}^2/\text{s} = \text{Quadratmillimeter pro Sekunde}$ )	<b>35</b>
<b>Tabelle 5:</b> Mittlere $R_2^*$ , FA und MD Werte im segmentierten CST. Die Werte in runder Klammer sind die Standardabweichungen. (o.E.= ohne Einheit, $s^{-1} = 1/\text{Sekunde}$ , $\text{mm}^2/\text{s} = \text{Quadratmillimeter pro Sekunde}$ )	<b>36</b>
<b>Tabelle 6:</b> Regionen mit der höchsten Wahrscheinlichkeit einer primär altersbedingten Eisen-akkumulation. Die mit * markierten Felder zeigen statistisch signifikante Werte. ( $p < 0,05$ ) (R= Korrelation mit Alter)	<b>38</b>
<b>Tabelle 7:</b> Korrelation des Alters und der FA Werte bei den Kontrollpersonen (n=12)	<b>39</b>
<b>Tabelle 8:</b> Korrelation des Alters und der MD Werte bei den Kontrollpersonen (n=12)	<b>39</b>
<b>Tabelle 9:</b> Korrelation des Alters und der MD Werte bei den Patienten (n=11)	<b>40</b>
<b>Tabelle 10:</b> Korrelation der Erkrankungsdauer (in Monaten) mit den $R_2^*$ Werten bei den Patienten (n=11)	<b>40</b>
<b>Tabelle 11:</b> Signifikanter Unterschied der $R_2^*$ Werte im Ncl. caudatus beim Vergleich der Erkrankungsdauer von $<12$ und $> 12$ Monaten	<b>41</b>
<b>Tabelle 12:</b> Korrelation der Erkrankungsdauer (in Monaten) und den FA Werten bei den Patienten (n=11)	<b>41</b>
<b>Tabelle 13:</b> Korrelation der DPR mit den FA Werten bei den Patienten (n=11)	<b>42</b>
<b>Tabelle 14:</b> Korrelation der ALSFRS-R und den $R_2^*$ Werten bei den Patienten (n=11)	<b>42</b>
<b>Tabelle 15:</b> Veränderungen der Fraktionellen Anisotropie in der aktuellen Literatur	<b>55</b>
<b>Tabelle 16:</b> Veränderungen der Mittleren Diffusivität in der aktuellen Literatur	<b>59</b>

# 1 Einleitung

## 1.1 Die Amyotrophe Lateralsklerose

### 1.1.1 Definition

Die Amyotrophe Lateralsklerose (ALS) ist gekennzeichnet durch eine rasch progrediente Degeneration des ersten und zweiten motorischen Neurons. (1) Durch die Degeneration des ersten motorischen Neurons (UMN) kommt es zu einer Atrophie und Demyelinisierung des Tractus corticospinalis und in weiterer Folge zu Pyramidenbahnzeichen, erhöhtem Muskeltonus, sowie lebhaften Reflexen. (1, 2) Die Schädigung des zweiten motorischen Neurons (LMN) führt zu progredientem Ganglienzellverlust der motorischen Hirnnervenkerne und spinalen Vorderhörner. Als Folge kommt es zur Atrophie der Vorderwurzel mit atrophischen Paresen, Faszikulationen und Muskelkrämpfen der zugehörigen Skelettmuskulatur. (1, 2)

### 1.1.2 Geschichte

Jean-Martin Charcot, ein französischer Neurologe, veröffentlichte 1878 eine erste umfassende Beschreibung der Erkrankung. In seinen Untersuchungen entdeckte er die Degeneration der Pyramidenbahnen in den Seitensträngen des Rückenmarks (Lateralsklerose), sowie die Degeneration der Vorderhornzellen, die zur Atrophie der Zielmuskeln führt (Amyotrophie). Aufgrund dieser Erkenntnisse begründete er den Begriff der ALS. (3) Andere gebräuchliche Namen sind: Charcot Krankheit, **Motor Neuron Disease** (MND-hauptsächlich verwendete Bezeichnung im englischsprachigen Raum), sowie Lou Gehrig Syndrom. Die letzt genannte Bezeichnung verdankt die Erkrankung einem ihrer bekanntesten Opfer, dem amerikanischen Baseballspieler Lou Gehrig. Weitere prominente ALS Patienten sind der Physiker Steven Hawking sowie der chinesische Revolutionär und Politiker Mao Tsetung. (4)

### 1.1.3 Epidemiologie

Die Zahlen zur Inzidenz und Prävalenz der ALS in der aktuellen Literatur schwanken. Werte für die Inzidenz liegen bei rund 2-4/100 000 Personen pro Jahr, und für die Prävalenz bei rund 3-8/100 000. Weltweit zeichnet sich eine steigende Tendenz ab, die auf die bessere Erfassung, frühere Diagnose und höhere Lebenserwartung zurückzuführen ist. (2, 3, 5, 6) In einer Diplomarbeit, die vor kurzem unter der Anleitung von Prof. Dr. Löscher in Innsbruck entstand, wurden epidemiologische Daten für die ALS in Nordtirol erhoben. Die Daten ergaben eine Inzidenz von 1,5/ 100 000 Personen pro Jahr für das Bundesland Tirol. (7)

In Bezug auf diese epidemiologischen Daten gibt es Ausnahmen.

Der ALS – Parkinson – Demenz - Komplex, eine Variante der ALS, kommt bei den Chamorros auf Guam, den Auyu und Jakai in West-Neuguinea und auf der Kii-Halbinsel in Japan auf eine Inzidenz von 100/100 000 Personen pro Jahr. In Neuguinea fand man sogar Inzidenzen von 1 000/100 000 Personen pro Jahr. (5) Man stellte in diesen Regionen ein familiäres Auftreten der Erkrankung fest, konnte aber nie einen eindeutigen Erbmodus finden. Da die Inzidenzzahlen in letzter Zeit stark zurückgingen, kam man zu dem Schluss, dass die Genetik bei den Populationen in diesen Regionen nur eine begleitende Rolle spielt. (3, 5)

Auch die Zahlen für die Geschlechterverteilung der ALS schwanken. Männer erkranken 3-mal häufiger an ALS als Frauen. (6) Nur bei der familiären Form der ALS (5-10% der Fälle) ist das Verhältnis zwischen den Geschlechtern ausgeglichen. (2, 5)

### 1.1.4 Klassifikation

Die klinische Unterteilung der ALS berücksichtigt das Ausmaß der Beteiligung des UMN und LMN. Daraus resultieren fünf Unterformen der ALS (3):

- Klassische ALS
- PBP: **P**rogressive **B**ulbärparalyse (ALS mit bulbärem Beginn )
- PLS: **P**rimäre **L**ateral**s**klerose (ALS mit Beginn am UMN)
- PMA: **P**rogressive **M**uskel**a**trophie (ALS mit Beginn am LMN)
- ALS-plus: ALS mit Zeichen außerhalb des pyramidal-motorischen Systems

Bei der PLS und PMA, die einen längeren Krankheitsverlauf als die ALS aufweisen, ist es noch sehr umstritten, ob es sich um Unterformen der ALS oder eigenständige Krankheiten handelt. (3)

Auf der Konferenz in El Escorial (Spanien) wurden 1994 Kriterien für eine Klassifikation nach pathogenetischen Gesichtspunkten festgelegt, welche auf der „Arlie-House-Konferenz“ in Virginia 1998 erweitert wurden. Mittlerweile wurden die Kriterien ein weiteres Mal überarbeitet. (siehe Tabelle 2)

Diese Kriterien schlagen folgende Klassifikation vor (3):

- **S**poradische **A**LS (sALS)
- **F**amiliäre **A**LS (fALS)
- ALS-plus-Syndrom
- **A**LS mit **L**abora**a**uffälligkeiten **u**nbestimmter **S**ignifikanz (ALS-LAUS)
- ALS-imitierende Erkrankungen

Der Großteil der ALS Fälle (90-95%) sind PatientInnen mit der sALS. Die Patienten mit der fALS machen nur 5-10 % aller ALS Patienten aus. Der Erbgang ist autosomal-dominant, kann aber auch in einer Familie sehr variieren. (3, 5)

PatientInnen mit dem ALS-plus-Syndrom erfüllen alle Diagnosekriterien der ALS und weisen noch zusätzliche Zeichen, wie zum Beispiel extrapyramidale Zeichen, zerebelläre Zeichen, Demenz, Mitbeteiligung des autonomen Nervensystems, objektive Sensibilitätsstörungen und Augenbewegungsstörungen auf. (3)

Die ALS-LAUS beschreibt eine Gruppe von Fällen mit abnormen Laborwerten, deren Signifikanz für die Pathogenese der Erkrankung noch unklar ist.

Zu diesen abnormen Werten zählen: Autoantikörper, Paraproteine, endokrinologische Auffälligkeiten, Virusinfektionen und exogene Toxine. Unter ALS-imitierenden Erkrankungen versteht man Krankheiten, die man differentialdiagnostisch bedenken sollte, da sie eine ALS nachahmen können. (3) Die Differentialdiagnosen der ALS werden unter Punkt 1.1.8 näher beschrieben.

### **1.1.5 Ätiologie und Pathogenese**

Über die Entstehung der ALS gibt es viele Hypothesen, die in den vergangenen Jahren vielfach diskutiert wurden.

Aufgrund der erhöhten Inzidenz von ALS auf den westpazifischen Inseln kam man zu der Annahme, dass es eine exogen-toxische Ursache geben muss. Man vermutete, dass die hohe Menge der exzitatorischen Aminosäure BMAA (**β-N-Methylamino-1-Alanin**), im eigens aus den Palmenfarnen der Sagopalme *Cycascircinalis* hergestellten Mehl der Einheimischen, die Ursache sei. Jedoch fand man keinen eindeutigen Beweis, der diese Hypothese bestätigte. Aufgrund der familiären Häufung der ALS auf diesen Inseln, musste man auch eine genetische Vererbung, ohne erkennbare Mendelsche Verteilung, annehmen. (4)

Als weitere exogene Ursachen wurden auch Schwermetalle, infektiöse Agenzien sowie vermehrte körperliche Belastung diskutiert. (8)

Eine weitere vielfach diskutierte Hypothese ist die der Exzitotoxizität von Glutamat. Durch eine erhöhte Stimulation der Nervenzellen durch die exzitatorische Aminosäure Glutamat, kommt es zur toxischen Schädigung der postsynaptischen Nervenzellen, wobei ein Defekt des astrozytären Glutamattransporters EAAT2, der ungefähr 90% des synaptischen Glutamats abtransportiert, eine zentrale Rolle spielt. (3, 4)

In einigen Studien wurde bei ALS Patienten ein erhöhter Glutamatgehalt im Liquor nachgewiesen. (3, 4)

In anderen Studien konnte post mortem, in den von ALS betroffenen ZNS Arealen, eine Beeinträchtigung des Glutamattransportes bei 60-70% der Untersuchungen

festgestellt werden. Diese durch fehlerhaftes RNA-Splicing verursachten Veränderungen fand man aber auch bei Alzheimer und Kontroll-Patienten. Daher ist die Bedeutung dieser Veränderungen noch nicht definitiv geklärt. Jedoch zeigten Experimente, dass ein veränderter Glutamattransport ausreicht, um eine Apoptose von neuronalen Zellen zu induzieren. (4)

Weiters wurde auch in den Sagopalmen der westpazifischen Inseln eine hohe Anzahl von Substanzen gefunden, die am Glutamatrezeptor als Agonisten wirken. Obwohl es zahlreiche Hinweise für die Beteiligung dieser Exzitotoxizität an der Entstehung der ALS gibt, gilt sie nicht als Primärmechanismus. (4)

Die Exzitotoxizität von Glutamat gilt als eine der populärsten Hypothesen, vor allem weil das Medikament Riluzole, ein Glutamat Antagonist, eine geringe Verzögerung der Progression der Erkrankung verursacht. (8)

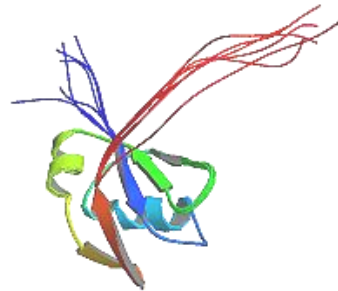
Zwei weitere vieldiskutierte Hypothesen sind der Autoimmunmechanismus und die virale Infektion durch neurotrophe Viren. Für beide Hypothesen konnten jedoch keine eindeutigen Beweise gefunden werden. (3, 8)

Eine neuere Hypothese beinhaltet eine abnormale Akkumulation von unlöslichen Ubiquitin-Proteinen im Zytoplasma degenerierter Motorneuronen bei der ALS. (9) Ausschlaggebend dafür war die Entdeckung von **TDP-43**, auch bekannt als ALS10, oder **TAR DNA-binding Protein (TARDBP)**, einem zellulären Protein, welches sich auf Chromosom 1 befindet. Das Protein besteht aus 414 Aminosäuren und ist 43 kDa groß. Es besitzt zwei RNA Bindungsdomänen und eine glycinreiche C-Terminal Region. Daher wird es der Gruppe von „two RNA-binding domain-Gly RNA-binding proteins“ zugeordnet. Das erste Mal wurde es als ein Protein geklont, welches die Fähigkeit hat, an das transactive response DNA Element des HIV-1 zu binden. Später identifizierte man es als Teil eines Komplexes, der beim Splicing des CFTR Gens eine Rolle spielt. (10-13) Obwohl die genaue Aufgabe von TDP- 43 noch nicht definitiv geklärt ist, weiß man, dass es DNA und RNA bindet und eine wichtige Rolle bei der Regulation des mRNA Splicing und dem Exon Skipping spielt. (9)

TDP-43 wurde vor kurzem als Hauptkomponente der zytoplasmatischen Einschlüsse bei der sALS und fALS ohne SOD-1 Mutation identifiziert. Bei der fALS mit SOD-1 Mutation konnte keine pathologische Anhäufung von TDP-43

gefunden werden. In den betroffenen Gehirnarealen wird das Protein abnormal phosphoryliert, ubiquitiniert und gespalten, um **Carboxy-Terminalfragmente** (CTF's) zu erzeugen, die in diesen Arealen akkumulieren.

Die Zukunft wird zeigen, ob TDP-43 bei der Differenzierung von sALS und fALS mit SOD-1 Mutation, hilfreich sein wird. (13, 14)



**Abbildung 1:** TDP-43 auch bekannt als ALS10 oder TARDBP (11)

Auch bei der **Frontotemporal Lappen Degeneration** (FTLD) mit Tau-negativen und Ubiquitin-positiven Einschlüssen (FTLD-U) in Kombination mit ALS-Symptomen oder ohne ALS-Symptome, findet sich TDP-43 in den zytoplasmatischen Einschlüssen. Man fasst diese Krankheiten nun unter dem Begriff TDP-43 Proteinopathien zusammen. (10, 14, 15)

Einige Studien zeigten nun, dass es große klinische, genetische als auch neuropathologische Übereinstimmungen bei der ALS, der FTLD und der FTLD mit ALS gibt. Diese Erkenntnisse implizieren die Möglichkeit, dass diese Manifestationen desselben neurodegenerativen Krankheitsbildes sind. (14)

In einer amerikanischen Studie wurde nun mit Hilfe eines immunhistochemischen Gesamthirn-Scans gezeigt, dass die TDP-43 Pathologie in multiplen Gehirnarealen zu finden ist. Aufgrund dieses Ergebnisses kam die Arbeitsgruppe um Geser zu dem Schluss, dass die ALS eine multisystemisch neurodegenerative TDP-43 Proteinopathie ist, die nicht nur das pyramidal-motorische System angreift. (15)

Zukünftige Studien werden zeigen, ob TDP-43 ein Angriffspunkt für Therapien ist, die den Verlauf von ALS positiv beeinflussen können.

Bei der Pathogenese der fALS, welche autosomal dominant vererbt wird, spielt das Enzym Cu/Zn **Superoxid-Dismutase** (SOD-1) die zentrale Rolle. Das ubiquitäre zytoplasmatische Enzym entgiftet zytotoxische freie Sauerstoffradikale, indem es freie Sauerstoffradikale ( $O_2^-$ ) zu  $H_2O_2$  katalysiert. Der Grund für die Krankheitsentstehung ist eine Mutation des für die SOD-1 codierenden Gens, auf dem langen Arm von Chromosom 21. Derzeit sind über 90 verschiedene humane Punktmutationen für diesen Locus bekannt. (siehe Tabelle 1) (3-5)

Der genaue Mechanismus der Mutation, der zu selektivem Untergang von Motorneuronen führt, ist bisher noch unbekannt. (3-5) Eine der vielen Hypothesen ist, dass die Mutation zu einer veränderten Struktur des Proteins führt, in dem es weniger dicht gefaltet ist und das zentral gelegene Kupfer dadurch mehr exponiert ist. Weiters nimmt man auch an, dass es durch die Mutation zu einer Instabilität des Proteins kommt, wodurch das Risiko für Proteolyse und Freisetzung von Kupfer in das Zytoplasma steigt. Eine zusätzliche Theorie baut auf den Verlust mitochondrialer Integrität und der Vulnerabilität der Mitochondrien gegenüber oxidativer Schädigung auf. (4)

Durch die Mutation kommt es nicht, wie anzunehmen, zu einem Verlust enzymatischer Aktivität. Vielmehr konnte in Versuchen eine normale bis sogar erhöhte Aktivität der SOD-1 nachgewiesen werden. (3-5) Man kam zu dem Schluss, dass das Protein durch die Mutation eine neue toxische Funktion („gain of function“) erhält, welche zur Apoptose der motorischen Neuronen führt. (3, 4)

Neben der autosomal dominant vererbten fALS gibt es auch eine juvenil rezessiv vererbte Form. Für diese Variante der ALS fand man Mutationen im so genannten Alsin-Gen auf Chromosom 2q33. Durch diese Mutation kann es auch zu einer infantilen spastischen Spinalparalyse kommen. (3)

**Tabelle 1:** Varianten der fALS (16)

Bezeichnung	Lokus	Gen	Vererbungsmodus	Kommentar
ALS 1	21q22.1	Cu/Zn Superoxid Dismutase ( <i>SOD1</i> )	autosomal dominant	Über 100 Mutationen beschrieben
ALS 2	2q33	<i>ALS2</i> Guaninnucleotid-Austauschfaktor für RAB5A, ein Schlüsselregulator der Endozytose	autosomal rezessiv	Symptome des oberen motorischen Neurons sind eventuell im Vordergrund
ALS 3	18q21	unbekannt	autosomal dominant	..
ALS 4	9q34	Senataxin ( <i>SETX</i> ): könnte RNA and DNA Helicaseaktivität haben und in der Reparatur der DNA eine Rolle spielen	autosomal dominant	Beginn im Alter unter 25 Jahren, langsame Progression, normale Lebenserwartung
ALS 5	15q15.1-q21.1	unbekannt	autosomal rezessiv	..
ALS 6	16q12.1-q12.2	unbekannt	autosomal dominant	..
ALS 7	20pter	unbekannt	autosomal dominant	..
ALS 8	20q13.3	Vesikel-assoziiertes Membranprotein/ Synaptobrevin-assoziiertes Membranprotein B ( <i>VAPB</i> ) Gen	autosomal dominant	Möglicher Gründereffekt
Erkrankung des unteren motorischen Neurons vom Dynacintyp	2p13	Dynactin 1 Gen ( <i>DCTN1</i> )	autosomal dominant	Sehr langsam progressive, nur Zeichen der Schädigung des oberen motorischen Neurons

### 1.1.6 Klinik und Verlauf

Das Haupterkrankungsalter bei der ALS liegt zwischen dem 5. und 7. Lebensjahrzehnt, mit einem Häufigkeitsgipfel bei 56-58 Jahren. Jedoch gibt es auch Fälle von Patienten, die bereits im 2.-3. Lebensjahrzehnt erkranken. Die fALS beginnt circa 10 Jahre früher, mit einer Häufung um das 46. Lebensjahr. (3, 5)

Das klinische Erscheinungsbild der fALS und der sALS ist praktisch kaum unterscheidbar. (5)

Zu den subjektiven Initialsymptomen, die meist nur retrospektiv als solche erkannt werden, zählen: Schwäche- und Schweregefühl, vorzeitige Ermüdung, Steifigkeit und Spannung der Muskulatur, Krampi, krampfartige Muskelschmerzen, sowie Nacken-Schulter-Schmerzen. (3, 5)

In der Mehrzahl der ALS Fälle beginnt die Erkrankung mit Paresen, Muskelatrophien, sowie Faszikulationen. Die Paresen beginnen meist fokal und breiten sich im weiteren Verlauf asymmetrisch von distal nach proximal aus.

Sobald Paresen auftreten, nehmen die Faszikulationen ab oder verschwinden sogar. In 30-40% der Fälle beginnen die Paresen an den kleinen Muskeln der Hand, bei 30-40% an der Muskulatur der unteren Extremität, und bei 25% an der Schluck- und Kaumuskulatur. (3, 5) Im späteren Verlauf breiten sich die Paresen auch auf die Hals- und Atemmuskulatur aus, sodass es zur respiratorischen Insuffizienz kommt.

Zusätzlich entwickeln sich weitere charakteristische Symptome, wie die spastische Tonuserhöhung vor allem der Beine, die gesteigerten Muskeleigenreflexe der Extremitäten, der gesteigerte Masseterreflex, und in einigen Fällen ist auch ein Babinskireflex auslösbar. Sensible Ausfallserscheinungen fehlen typischerweise bei der ALS, jedoch können sie bei einigen Patienten sekundär auftreten. Diese haben ihren Ursprung in der zunehmenden Immobilität, welche zu Druckläsionen von peripheren Nerven führt. Morphologisch nachgewiesen wurde weiters ein möglicher Verlust von schnellleitenden Fasern der zentralen und peripheren Fortsätze der Spinalganglien, welcher zu einem isolierten Verlust der Tiefensensibilität führen kann. (3, 5)

Additiv können begleitende Symptome wie zum Beispiel: Gewichtsverlust, Störung des Wortflusses, milde frontale Demenz, sowie eine gestörte gastrointestinale Motilität auftreten. (3, 5)

Bei 25% der ALS-Patienten kommt es durch Befall der motorischen Hirnnervenkerne zur Bulbärparalyse. Initial zeigen sich eine Artikulationsstörung, sowie Kau- und Schluckbeschwerden. Im weiteren Verlauf kommt es zu Faszikulationen, Atrophie sowie Hypomotilität der Zungen-, Schlund- und Gaumenmuskulatur. Als Folge treten Sprechstörungen auf, sodass die Sprache kloßig und verwaschen erscheint. Neben der Dys- beziehungsweise Anarthrie kommt es zu Dysphagie und damit zu Ernährungsproblemen.

Meist ist der Masseterreflex abgeschwächt oder fehlt sogar. Zusätzlich ist eine Schwäche der fazialisinnervierten Muskulatur zu beobachten. Psychisch sehr belastend ist der erhöhte Speichelfluss. Ist zusätzlich auch das cervicale Rückenmark betroffen, können Paresen der Nackenstreckmuskulatur, sowie des Musculus sternocleidomastoideus auftreten. Zu den zusätzlichen Symptomen bei der PBP zählen: häufiges Gähnen, Affektlabilität bis hin zum pathologischen Lachen und Weinen, sowie ein positiver Palmomentarreflex. (3, 5, 8)

Der Verlauf der ALS ist unaufhaltsam progredient, jedoch individuell sehr variabel. Auffällig ist auch, dass bei der fALS sowohl sehr langsam verlaufende Formen, als auch sehr aggressive Formen nebeneinander in einer Familie vorkommen können. (2, 5) Die mittlere Überlebenszeit beträgt 3 bis 5 Jahre nach Beginn der Symptomatik. Bei initial bulbärem Beginn liegt die mittlere Überlebenszeit bei 2 bis 2,5 Jahren. Bei 10-15% der Patienten konnte eine Überlebenszeit von länger als 10 Jahren beobachtet werden. (2, 3, 5)

Obligat ist die chronische Progredienz. Bei einem plötzlichen Stillstand beziehungsweise einer Besserung des Krankheitsverlaufes, sollte man eine neuerliche differentialdiagnostische Abklärung durchführen. (5)

Der limitierende Faktor der Lebenserwartung bei der ALS ist die respiratorische Insuffizienz, häufig in Verbindung mit einer Aspiration und in weiterer Folge dann einer Pneumonie. Mit zunehmender Parese der Atemmuskulatur kommt es zum verstärkten Einsatz der Atemhilfsmuskulatur und zu einer Hyperventilation. Im Endstadium folgt eine zunehmende CO<sub>2</sub>-Narkose. (3, 5)

### 1.1.7 Diagnostik

Für die Diagnose der ALS müssen bestimmte Kriterien erfüllt werden (3, 5, 17):

- Beweis der Degeneration des UMN (pathologische Reflexe oder gesteigerte Eigenreflexe, Kloni, spastische Tonuserhöhung, erhaltene Reflexe trotz Atrophie der Extremität)
- Beweis der Degeneration des LMN (Schwäche, Atrophie, Faszikulationen)
- progressive Ausbreitung der Symptome in einer Region oder auf andere Regionen
- Ausschluss von Gefühlsstörungen, Sphinkterstörungen, Sehstörungen, autonomer Dysfunktion, Parkinson-Syndrom, Alzheimer-Demenz oder Krankheiten, die die ALS imitieren (pathologisch, elektrophysiologisch und durch Bildgebung)
- Sicherung der Diagnose durch Vorhandensein von Faszikulationen, neurogenen Veränderungen im EMG, einer normalen Nervenleitgeschwindigkeit, sowie das Fehlen von Leitungsblöcken

Zur genauen Diagnosesicherung muss bei der Diagnostik in vier definierten Regionen, nach Zeichen der Degeneration des UMN und LMN, gesucht werden. Zu den genannten Regionen gehören die Hirnnervenkerne, das cervicale Rückenmark, das thorakale Rückenmark und das lumbosakrale Rückenmark. (3, 18) Um eine einheitliche Basis für Therapiestudien und wissenschaftliche Studien zu schaffen, wurden die El-Escorial Kriterien erstellt. (siehe Tabelle 2)

Neben der klinisch neurologischen Untersuchung werden zahlreiche Zusatzuntersuchungen zur Diagnosesicherung herangezogen.

- a) **Evozierte Potenziale:** Bei der Untersuchung der Evozierten Potenziale (EP) zeigen sich häufig leichte Latenzverzögerungen, wobei meist die Hinterstränge von der Verlangsamung betroffen sind. Beim Auftreten längerer Latenzen, sollte man alle differentialdiagnostisch möglichen Ursachen ausschließen. (3, 5)

- b) **Elektromyographie:** Im **Elektromyogramm** (EMG) zeigt sich das gleichzeitige Auftreten von Denervierungs- und Regenerationszeichen. Pathologische Spontanaktivität im Sinne von Fibrillationspotential, positiv scharfe Wellen, sowie subklinische Faszikulationen zählen zu den typischen Denervierungszeichen. Bei der Durchführung leichter Willküraktivität zeigen sich verlängerte und polyphasische Potentiale mit hoher Amplitude (Regenerationszeichen). Führt man die Untersuchung bei maximaler Willküraktivität durch, zeigt sich eine neurogene Lichtung. Die Dissemination der Veränderungen muss die Versorgungsgebiete von Wurzeln und Nerven überschreiten. (3, 5, 8)
- c) **Motorische Neurographie:** Bei der ALS ist die **Nervenleitgeschwindigkeit** (NLG) nur minimal reduziert oder sie liegt im Normbereich. Jedoch ist die Neurographie eine wichtige diagnostische Untersuchung um differentialdiagnostische Erkrankungen, die einen Leitungsblock verursachen, ausschließen zu können. Bei massiven Atrophien, sowie im Spätstadium der ALS, kann es aber auch zu deutlichen Verlangsamungen kommen. (3, 5, 8)
- d) **Labor-CK:** Eine leichte Erhöhung der CK (**Creatinkinase**) kommt bei der Mehrzahl der ALS Patienten vor. (3, 5, 6)
- e) **Bildgebung:** Die Rolle der Bildgebung bei der Diagnostik und Differentialdiagnostik der ALS, wird in Kapitel 1.2 näher behandelt.
- f) **Liquoruntersuchung:** Das Gesamteiweiß im Liquor kann bei der ALS leicht erhöht sein (Werte bis 80 mg/dl). Neben dem Eiweiß sollte man auch die Zellzahl im Liquor, das Vorhandensein von IgG, oligoklonalen Banden, sowie Antikörpern gegen Borrelien beachten. Anlass zu differentialdiagnostischen Überlegungen sind eine starke Eiweißerhöhung im Liquor, sowie das Vorhandensein von oligoklonalen Banden. (3, 5)
- g) **Genetik:** Nachweis einer der bisher bekannten Genmutationen bei der fALS. (5)

- h) **Muskelbiopsien:** In der Regel wird die Muskelbiopsie vor allem zur differentialdiagnostischen Absicherung bei atypischem klinischen Verlauf, sowie atypischen elektrophysiologischen und laborchemischen Untersuchungen durchgeführt. Es zeigt sich die für die ALS typische neurogene Muskelatrophie, sowie oftmals eine Begleitmyopathie. (3, 6)

**Tabelle 2:** El-Escorial Kriterien (3, 5, 18)

<b>El-Escorial-Kriterien</b>	<b>Beschreibung</b>
sichere ALS	Degenerationszeichen des UMN und LMN in 3 Regionen
wahrscheinliche ALS	Degenerationszeichen des UMN und LMN in 2 Regionen (Zeichen des UMN rostral der Schädigung des LMN)
wahrscheinliche, laborunterstützte ALS	Degenerationszeichen des UMN und LMN in 1 Region (oder nur des UMN in 1 Region) und EMG Zeichen des LMN in mindestens zwei Extremitäten, sowie Ausschluss anderer Ursachen mit Bildgebung und Labor
mögliche ALS	Degenerationszeichen sowohl des UMN als auch des LMN in 1 Region, oder UMN Zeichen in 2 oder mehr Regionen, oder LMN Zeichen rostral von Zeichen des UMN, sowie Ausschluss der wahrscheinlichen, laborunterstützten ALS und anderen Erkrankungen
vermutete ALS	Nur Degenerationszeichen des LMN (sollen nicht für Studien verwendet werden)

## 1.1.8 Differentialdiagnostik

Da viele Krankheiten eine ALS imitieren können, ist es wichtig eine genaue differentialdiagnostische Abklärung durchzuführen.

Dazu gehören folgende Untersuchungen: Blutuntersuchungen (Differentialblutbild, BSG, CRP, Elektrolyte, Calcium, Phosphat, Immunelektrophorese), Bestimmung der Schilddrüsenparameter, GOT und GPT, Vitamin B<sub>12</sub> und Folsäure, Vitamin D, Parathormon, und des Glucosespiegels. Durchführung einer Luesserologie, eines Thoraxröntgen, eines EKG und Bestimmung von GM<sub>1</sub>-Antikörper. (3, 5, 19)

Bei der Diagnose der ALS sollte man folgende Erkrankungen mit in Betracht ziehen, da sie eine ähnliche Symptomatik aufweisen können (3, 5, 6, 8):

- ✓ Zervikale Myelopathie
- ✓ Syringomyelie bzw. –bulbie
- ✓ Polysegmentale Wurzelkompression
- ✓ Multifokale motorische Neuropathie
- ✓ Multiple Sklerose
- ✓ Spastische Spinalparalyse
- ✓ Spinale Muskelatrophie (Kennedy Syndrom)
- ✓ Chronisch entzündliche demyelinisierende Polyradikulitis
- ✓ Diabetische Amyotrophie
- ✓ Exogen toxische Funktionsstörungen durch Blei, Kupfer oder Mangan
- ✓ Hexosaminidase-A und B-Mangel
- ✓ Vitamin B<sub>12</sub>-Mangel
- ✓ Erkrankungen mit Autoimmunprozessen: Monoklonale Gammopathie mit Leitungsblock und motorische Neuropathie (Lymphome, paraneoplastische Syndrome)
- ✓ Thyreotoxikose
- ✓ Hyperparathyroidismus
- ✓ Mitochondriale Myopathien
- ✓ Einschlusskörperchenmyositis
- ✓ Benignes Myalgie-Faszikulations-Crampus-Syndrom
- ✓ Kraniozervikaler Tumor bzw. Gefäßfehlbildung

- ✓ Pseudobulbärparalyse nach Ischämie
- ✓ HIV-Myelopathie und Neuropathie
- ✓ Post Polio Syndrom
- ✓ Prionenerkrankungen
- ✓ Strahleninduzierte Erkrankungen

### **1.1.9 Therapie**

Bisher wurde noch keine kausale Therapie gefunden. Daher sollte die Diagnose der ALS erst nach Ausschluss aller möglichen Differentialdiagnosen gestellt werden.

Eine entscheidende Rolle beim Management der ALS spielt eine sachliche und detaillierte Aufklärung durch einen Spezialisten, sowie die intensive Betreuung des Patienten während des Krankheitsverlaufs. Wichtig ist es, alle Aspekte der Erkrankung, sowie möglichen Therapieoptionen anzusprechen und auf alle Fragen des Patienten und seiner Angehörigen einzugehen. (2, 3, 5, 16)

Aufgrund der nicht definitiven Ätiologie der ALS ist eine kausale Therapie schwierig. In den letzten Jahrzehnten wurden intensiv Studien zur Entwicklung eines wirksamen Medikaments betrieben, jedoch mit bisher mäßigem Erfolg.

Das einzige offiziell zugelassene Medikament ist der Glutamatantagonist Riluzol (Rilutek®).

Es konnte in einigen Studien gezeigt werden, dass bei einer 18-monatigen Einnahme von 100 mg/d eine Lebensverlängerung von 6-20 Monaten erzielt werden kann. Weiters ergaben retrospektive Studien, dass die Patienten durch diese Therapie länger in den frühen Krankheitsstadien verbleiben. Da die Wirkung von Riluzol vom Patienten subjektiv nicht wahrgenommen werden kann und bei ca. 20 % der Patienten Nebenwirkungen auftreten, sollte die Indikation sehr genau gestellt werden. (2, 3, 5, 16, 17, 19)

Die Patienten sind bis zum Lebensende bei vollem Bewusstsein, daher ist eine effektive und symptomorientierte palliative Therapie essentiell. (3)

Dem Auftreten von Muskelschwäche sollte man rechtzeitig mit Krankengymnastik und Schwimmen, sowie Verschreiben von Hilfsmitteln entgegenwirken. In manchen Fällen kann man durch die Injektion von Pyridostigmin eine kurzfristige Steigerung der Muskelkraft erzielen. (2, 3) Bei Spastik und Muskelkrämpfen kann passives Durchbewegen und Dehnen, sowie die Gabe von Muskelrelaxantien, beziehungsweise spasmolytisch wirksamen Medikamenten, hilfreich sein. (3)

Bei fortschreitender Immobilität muss besonderes Augenmerk auf die Pflege, Umlagerung, Krankengymnastik, sowie die Schmerzmedikation gelegt werden. (3)

Logopädische Sprachtechniken, Zeigetafeln, elektronische Kommunikationssysteme sind wichtige therapeutische Hilfsmittel bei der Behandlung der Dysarthrie. (2, 3, 5, 16) Für den Patienten besonders belastend ist die im Krankheitsverlauf beginnende Dysphagie, die in weiterer Folge zu Aspiration und Sialorrhö führt. Anfangs sind spezielle Schlucktechniken zur Prävention von Aspirationen hilfreich. Die Anlage einer PEG-Sonde (**p**erkutan **e**ndoskopische **G**astrostomie) sollte jedoch bei einer noch vorhandenen Vitalkapazität von 50% erfolgen, um die Operationsrisiken möglichst gering zu halten. (2, 3, 5, 16) Die Sialorrhö kann durch Unterstützung der Halsmuskulatur, krankengymnastisches Training des Lippenschlusses, sowie medikamentös behandelt werden. Als Ultima Ratio kann man versuchen durch eine Botulinumtoxin Injektion in die Speicheldrüse eine Besserung der Symptomatik herbeizuführen. (3, 5, 8)

Das schwerwiegendste Symptom der ALS, die Dyspnoe, führt bei den Patienten zu Erstickungsängsten. Atemgymnastik, nichtinvasive Beatmung, sowie die Gabe von kurz wirksamen Benzodiazepinen können die Lebensqualität der Patienten verbessern. Für den effektiven Einsatz der nichtinvasiven Beatmung ist eine tägliche Mindestbeatmungszeit von 4 Stunden, vorzugsweise nachts, notwendig. Bei Auftreten chronischer Dyspnoesymptome ist die Gabe von Morphinen hilfreich. Wichtig ist es, vor Beginn der Terminalphase, mit dem Patienten über die beginnende Ateminsuffizienz, sowie die eintretende CO<sub>2</sub> Narkose zu sprechen. Die Erstellung einer Patientenverfügung sollte zudem auch diskutiert werden, da sich der Großteil der Patienten in der Terminalphase gegen eine invasive Beatmung über ein Tracheostoma entscheidet. (2, 3, 5, 8, 16)

Das auftretende pathologische Lachen beziehungsweise Weinen bei der PBP kann durch Gabe von Amitriptylin, L-Dopa sowie Lithium behandelt werden. (2, 3)

Äußerst wichtig ist auch die Behandlung psychischer Symptome, wie Depressionen, Schlafstörungen und Angstzustände. Spirituelle Begleitung, sowie Teilnahme an Selbsthilfegruppen können vielen Patienten in dieser schwierigen Lebensphase helfen. (2) Mindestens genauso wichtig ist die psychosoziale Betreuung der Angehörigen, da die Lebensqualität der Patienten in engem Zusammenhang mit ihrem sozialen Rückhalt steht. (2, 16, 20) Eine kürzlich in Italien durchgeführte Studie ergab, dass die psychologische Betreuung, vor allem der Angstzustände der Patienten, als auch deren Angehörige, besonders in der Phase der Diagnosemitteilung extrem wichtig ist. (20)

Speziell in der Terminalphase ist es empfehlenswert, die zunehmenden psychischen Symptome zusätzlich mit Benzodiazepinen, niedrigpotenten Neuroleptika oder Opiaten zu behandeln. Der Großteil der ALS Patienten wünscht sich zu Hause sterben zu dürfen. Mehr als 90% der Patienten sterben friedlich, da sie durch die wachsende Hyperkapnie aus dem Schlaf ins Koma fallen. (2)

## **1.2 Bildgebung bei der ALS**

Schwerpunkt der Bildgebung bei der Diagnostik der ALS ist der differential-diagnostische Ausschluss anderer Erkrankungen. Im CT beziehungsweise MRT des Schädels von ALS Patienten zeigen sich unspezifische kortikale Atrophien in den Zentralregionen. In einigen Fällen zeigt sich auch eine Atrophie des cervicalen Rückenmarks.(3) In den MRT Bildern mancher Patienten zeigen sich bei T2-Wichtung, Protonenwichtung, sowie FLAIR-Sequenzen, hyperintense Signalveränderungen entlang der Pyramidenbahn. (3, 21) Weiters zeigen sich in FLAIR- und T2-Sequenz Bildern hypointense Signale am Gyrus precentralis. Obwohl vor allem die FLAIR-Bilder bei der Diagnose hilfreich sein können, eignen sie sich nicht zur Frühdiagnostik der ALS. Entscheidend ist auch, dass ein Fehlen der beschriebenen Signalveränderungen nicht automatisch die Diagnose einer ALS ausschließt. (21)

Neben dem herkömmlichen CT und MRT kommen weitere bildgebende Verfahren bei der Diagnostik der ALS zum Einsatz.

**Magnetization-Transfer:** Die **Magnetization-Transfer-Ratio (MTR)** beschreibt den Austausch der Magnetisierung von freien Protonen mit den an Makromolekülen gebundenen Protonen. Durch dieses Verfahren kann man Veränderungen makromolekularer Strukturen erfassen. Bei ALS Patienten stellte man eine erniedrigte MTR im Tractus corticospinalis, sowie eine signifikante Korrelation der MTR's des Tractus corticospinalis und der klinischen Motorfunktion fest.

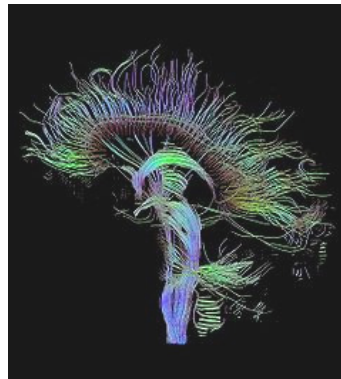
Die klinische Relevanz für die Frühdiagnostik der ALS muss für diese Methode noch überprüft werden. (21)

**Funktionelle MRT:** Bei der fMRT können durch Messung des BOLD-Effekts regional veränderte neuronale Aktivitäten erfasst werden. Bei der Diagnostik der ALS spielt dies derzeit noch keine gesicherte Rolle. (21)

**Protonen-Magnet-Resonanz-Spektroskopie (1H-MRS):** Bei dieser Methode werden metabolische Veränderungen in vivo erfasst. Das Verhältnis der dabei verwendeten Metabolite, die NAA/Cr Ratio, gilt als Index neuronaler Integrität. Bei

ALS Patienten zeigte sich eine Abnahme der Ratio, sowie eine Korrelation mit der Krankheitsprogredienz. (21)

**Diffusion-Tensor-Bildgebung:** Das in den 1980er Jahren entwickelte **Diffusion Tensor Imaging (DTI)** ist eine relativ neue Variante der diffusionsgewichteten Magnetresonanztomografie. Basierend auf dem Diffusionsverhalten von Wasser ist es möglich den Faserverlauf der weißen Substanz, speziell auch von Nervenfasern (Traktografie), darzustellen. (siehe Abbildung 2) Dabei nützt man die nahezu ungeschwächte, gerichtete Diffusion entlang des Faserverlaufes, sowie die Abschwächung der Diffusion senkrecht zum Verlauf. (21-23)



**Abbildung 2:** Beispiel einer Traktografie von Nervenbahnen (22)

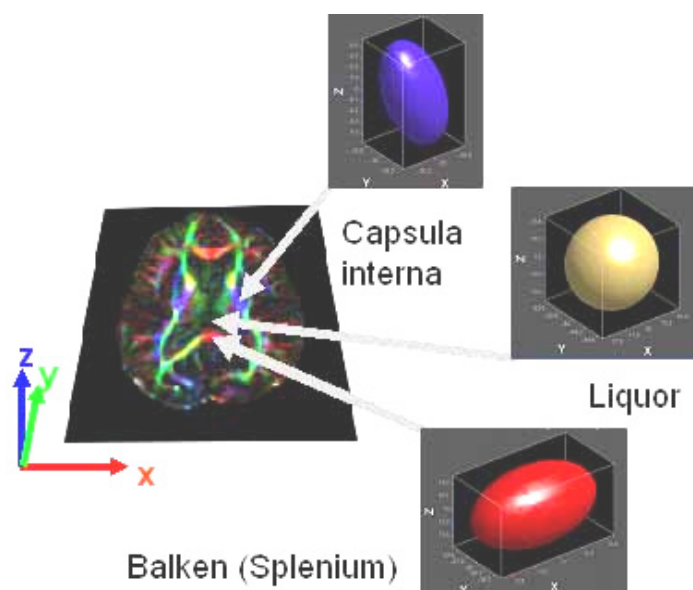
Um die Diffusion zu beschreiben wird ein Tensor, eine 3x3 Matrix, verwendet. Der Tensor wird durch 3 Eigenvektoren und die 3 korrespondierenden Eigenwerte charakterisiert. (siehe Abbildung 3)

$$\mathbf{D} = \begin{bmatrix} D_{xx} & D_{xy} & D_{xz} \\ D_{yx} & D_{yy} & D_{yz} \\ D_{zx} & D_{zy} & D_{zz} \end{bmatrix}$$

**Abbildung 3:** Diffusions-Tensor (23)

Man benötigt 7 Aufnahmen, wobei 6 davon jeweils einen Gradienten in eine bestimmte Richtung haben, sowie eine ungerichtete Aufnahme. Bildlich lässt sich der Tensor in Form eines Diffusions-Ellipsoids, wie in Abbildung 4, darstellen. Vom

Tensor kommt man durch Ableitungen zur mittleren Diffusivität (MD) und zur fraktionellen Anisotropie (FA). (21)



**Abbildung 4:** Darstellung des Diffusions-Tensors mit Hilfe eines Tensor-Ellipsoids (Liquor:FA=0) sowie Farbkodierung der Faserrichtung (rot= dexter-sinister, grün= anterior-posterior, blau= superior-inferior) [M.Deppe, Universität Münster, [www.fMRI.eu](http://www.fMRI.eu)] (24)

Unabhängig von der Diffusionsrichtung beschreibt die mittlere Diffusivität die Bewegungseinschränkung der Wassermoleküle, auf Grund von Kollision mit Membranen und Molekülen. Ist die Einschränkung eher klein, ergibt sich eine hohe mittlere Diffusivität. Mit Hilfe der FA, einem rotations-unabhängigen Parameter, kann man zwischen anisotroper (FA=1) und isotroper (FA=0) Diffusion unterscheiden. Die Werte für die FA liegen zwischen 0 und 1, wobei 1 Diffusion in eine Richtung bedeutet. (21)

Generell konnte in Studien gezeigt werden, dass es bei ALS Patienten zu einer Abnahme der FA sowie einer Zunahme der mittleren Diffusivität in den ROI kommt. Da bei einigen Patienten nachgewiesen werden konnte, dass die FA auch vor Auftreten klinischer Zeichen bereits reduziert sein kann, ist eventuell mit Hilfe der Diffusion Tensor Bildgebung eine frühere Diagnostik der ALS möglich. (21)

### **1.3 Ziel der Studie**

Bisher wurde die Pathophysiologie der ALS und hieraus eine wirksame Therapie noch nicht entdeckt. Auf Grund der Schwere und der unaufhaltsamen Progression, könnten mit Hilfe einer früheren Diagnose der Erkrankung, möglicherweise neue Erkenntnisse gewonnen, sowie vielleicht auch neue Therapieansätze entwickelt werden.

Da die Beteiligung des UMN meist relativ spät diagnostiziert wird, könnten mit der DTI Bildgebung früh im Verlauf auftretende Veränderungen non invasiv dargestellt werden.

In dieser Untersuchung wird mit Hilfe der DTI Bildgebung dargestellt, welche Veränderungen der motorischen Bahnen des ZNS bei ALS Patienten, im Vergleich zu einem Normalkollektiv, vorkommen. Anhand spezifischer Veränderungsmuster wird eine Klassifizierung der unterschiedlichen ALS Typen versucht. Die Ergebnisse der DTI-Bildgebung werden mit der Klinik, sowie den erhobenen Befunden verglichen, um etwaige Korrelationen festzustellen.

Zur Darstellung abnormer Eisenablagerungen im Gehirn von ALS Patienten, wurden selten bildgebende Verfahren verwendet. Die vorliegende Untersuchung verwendet erstmalig die DTI Technik in Kombination mit der  $R_2^*$  Relaxometrie zur Detektion vermehrter Eisenakkumulation. Es soll gezeigt werden, ob es einen Zusammenhang zwischen den abnormen Eisenakkumulationen und der Faserdegeneration des CST gibt. Und in weiterer Folge, sollte mit der vorliegenden Untersuchung nachgewiesen werden, ob die Degeneration bei der ALS nur auf den Tractus corticospinalis begrenzt ist, oder ob es sich um eine multisystemische degenerative Erkrankung handelt.

Weiters wird, unter Berücksichtigung der aktuellen Literatur, auf die Wertigkeit der Ergebnisse dieser Untersuchung, die Pathophysiologie, und somit auch auf den Stellenwert für eine mögliche Früherkennung der ALS eingegangen.

## 2 Material und Methoden

### 2.1 Die Kohorte der ALS Patienten

Primär wurden alle Patientendaten der neuromuskulären Ambulanz der Universitätsklinik für Neurologie an der Universitätsklinik Graz, nach Patienten mit sicherer oder wahrscheinlicher ALS, beziehungsweise Motoneuronenerkrankung, gemäß der El Escorial Kriterien, durchsucht. Fünfzehn Patienten, die diesen Kriterien entsprachen, wurden in die Untersuchung einbezogen. Die funktionelle Beeinträchtigung der Patienten wurde, zur besseren Vergleichbarkeit, durch Verwendung der **ALS Functional Rating Scale** revidierte Form (ALSFRS-R), numerisch ermittelt. (25)

Es wurde eine Tabelle der Patienten mit den soziodemografischen Daten, sowie den Details zur Erkrankung erstellt. (siehe Tabelle 3)

**Tabelle 3:** Soziodemografische Daten und Angaben zur ALS zu Studienbeginn (n=15)

ID	m/w	Alter	ALS-Form	Dauer (Monate) bei Bildgebung	ALSFRS	DPR	MEP (Pathologie)
1	♀	64	bulbär	16	47	0,19	n.d.
2	♂	42	peripher	46	26	0,52	UE bds
3	♀	73	bulbär	3	43	2,33	keine Pathologie
4	♀	43	peripher	93	27	0,25	OE, UE
5	♂	56	bulbär	52	23	0,38	keine Pathologie
6	♀	66	bulbär	20	40	0,50	n.d.
7	♂	66	peripher	12	50	0,45	keine Pathologie
8	♂	65	peripher	32	45	0,16	keine Pathologie
9	♂	56	bulbär	20	42	0,40	OE
10	♂	50	peripher	24	48	0,08	OE re
11	♂	64	peripher	8	45	1,13	keine Pathologie
12	♀	82	bulbär	10	33	1,70	keine Pathologie
13	♂	50	peripher	6	38	2,00	OE bds, UE li
14	♂	67	peripher	8	45	0,63	n.d.
15	♂	58	peripher	24	41	0,38	OE li

## **2.2 Die Kontrollkohorte**

Die Kontrollkohorte wurde sowohl hinsichtlich des Alters als auch des Geschlechts, an die Kohorte der Patienten angeglichen. Die 15 Kontrollpersonen wiesen keine neurologischen Erkrankungen in ihrer Anamnese auf.

## **2.3 Die DTI Bildgebung (Protokoll)**

Vor der Durchführung der DTI-Bildgebung wurden bei jedem Probanden die Ausschlusskriterien für eine MRT-Untersuchung überprüft, um etwaige Komplikationen vermeiden zu können.

Bei allen Patienten, sowie Kontrollpersonen wurde die Bildgebung mit einem 3 Tesla Gesamtkörper System (Tim Trio, Siemens Healthcare, Erlangen/ Deutschland), sowie einer Kopfspule mit 12 Elementen durchgeführt. Das 7 teilige DTI-Protokoll dauerte circa 20-40 min.

Nach dem Localizer wurde eine T1 gewichtete 3D MPRAGE Sequenz mit 1mm isotroper Auflösung (TR/TE/TI/FA=1,9s/2,19ms/0,9s/9°) und einer Matrixgröße von 256 x 256 durchgeführt. Zur weiteren strukturellen Erfassung wurde eine FLAIR Sequenz (TR/TE/TI=10s/70ms/2500ms, Auflösung = 0,9x0,9 mm<sup>2</sup>, Schichtdicke= 4mm und FOV= 220mm) angefertigt. Für R<sub>2</sub><sup>\*</sup> wurde eine Gradienten Echo Sequenz (FLASH) (TR/FA= 86ms/20°) mit 12 Echos (bipolar readout gradient mit einer Echo Platzierung von 4,92ms, Auflösung= 0,9x0,9 mm<sup>2</sup>, Schichtdicke= 4mm, FOV= 230mm) verwendet. Die DTI Daten wurden mit einer diffusionsgewichteten single shot Spin Echo-EPI Sequenz (TR/TE/FA= 6,7s/95ms/90°, Auflösung= 1,95x1,95 mm<sup>2</sup>, Schichtdicke= 2,5mm, 4 Wiederholungen) erfasst. In weiterer Folge wurden die Diffusions-Gradienten in 12 unabhängigen Richtungen an den Daten angewandt (b= 1000s/ mm<sup>2</sup>) und ein Referenz Scan ohne Diffusions-wichtung angefertigt (b= 0s/ mm<sup>2</sup>).

Zum Ausschluss abnormer morphologischer Strukturen wurden die MRI Daten von Mitarbeitern der klinischen Abteilung für Neuroradiologie der Univ. Klinik für Radiologie der Medizinischen Universität Graz, überprüft.

Die Daten von 4 ALS Patienten (ID 5, 6, 7, 9) und 3 Kontrollpersonen konnten nicht verwendet werden, da die Qualität der Bilder eine weitere Auswertung nicht zuließ.

## **2.4 Bildanalyse und Darstellung des regionalen $R_2^*$**

Um Fehler, die durch das bipolare Auslesen der multiecho FLASH Sequenz entstanden, korrigieren zu können, wurden alle Echos auf das erste Echo registriert. Dafür wurde FLIRT von FSL verwendet. (26, 27) Weiters wurden unter Zuhilfenahme einer geeigneten mono-exponentiellen Zerfallskurve und unter Berücksichtigung des Beitrages des Bildrauschens  $R_2^*$  maps, wie von St. Pierre et. al. und He et. al. angeregt, errechnet. (28-30)

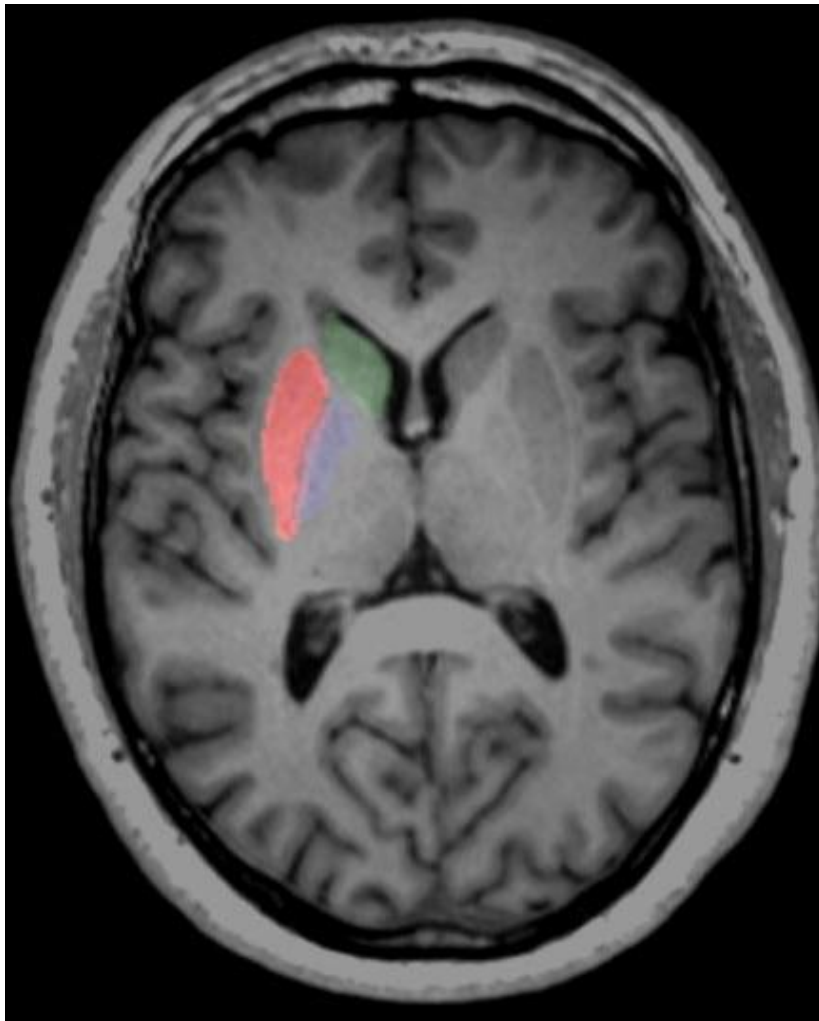
Basierend auf dem hochauflösenden  $T_1$  Scan wurden die folgenden 7 Strukturen der grauen Substanz: Thalamus, Nucleus caudatus, Putamen, Pallidum, Hippocampus, Amygdala, Nucleus accumbens, und der Hirnstamm in beiden Hemisphären komplett automatisch segmentiert. Verwendet wurde dafür FIRST, ein Segmentations- und Registrationswerkzeug, basierend auf verformbaren 3D Modellen. (31, 32) Um ein anatomisches Überlappen mit benachbarten Regionen zu vermeiden, wurden für die gewonnenen Masken der vorhin genannten Strukturen, Grenzen festgelegt. Die entstandenen Masken wurden weiters über die  $R_2^*$  maps gelegt. Durch die Mittelwertberechnung der Ergebnisse der beiden Hemisphären, wurden für jede der Strukturen, der Mittelwert von  $R_2^*$  und die Standardabweichung berechnet.

## **2.5 Regionale Analyse der DTI Daten**

Alle DTI Scans wurden zuerst mit FMRIB Software Library FSL Version 4.1.0 bearbeitet. (31) Zur Bildbearbeitung wurden folgende Schritte durchgeführt: Wirbelstrom-Korrektur durch affine Registrierung auf einem Referenz Scan ohne Diffusionswichtung, Extraktion des Gehirnschädels und Berechnung des

Diffusions-Tensors. Vom Tensor aus wurden dann „maps“ der FA und der MD berechnet.

Mit den Masken; die für die regionale  $R_2^*$  Analyse verwendet wurden, sind die mittleren FA und MD Werte für die Strukturen der grauen Substanz berechnet worden.



**Abbildung 5:** T1 Scan mit farblich markiertem Putamen (rot), Pallidum (blau), und Ncl. Caudatus (grün)

## ***2.6 Tract based spatial statistic Analyse der DTI- und $R_2^*$ Daten***

Um das Diffusionsverhalten entlang der wichtigsten Bahnen der weißen Substanz und vor allem des Tractus corticospinalis (CST) zu analysieren, wurde Tract based spatial statistics (TBSS) verwendet. (33)

Für die TBSS Analyse wurden folgende Daten herangezogen: FA Skelett Schwellenwert 0.20, statistische Analyse mit 5000 Permutationen und einem Cluster Schwellenwert mit  $t > 3$  und  $p \leq 0.05$ , unter Berücksichtigung der Kovarianten Alter, Dauer, sowie Progressionsrate.

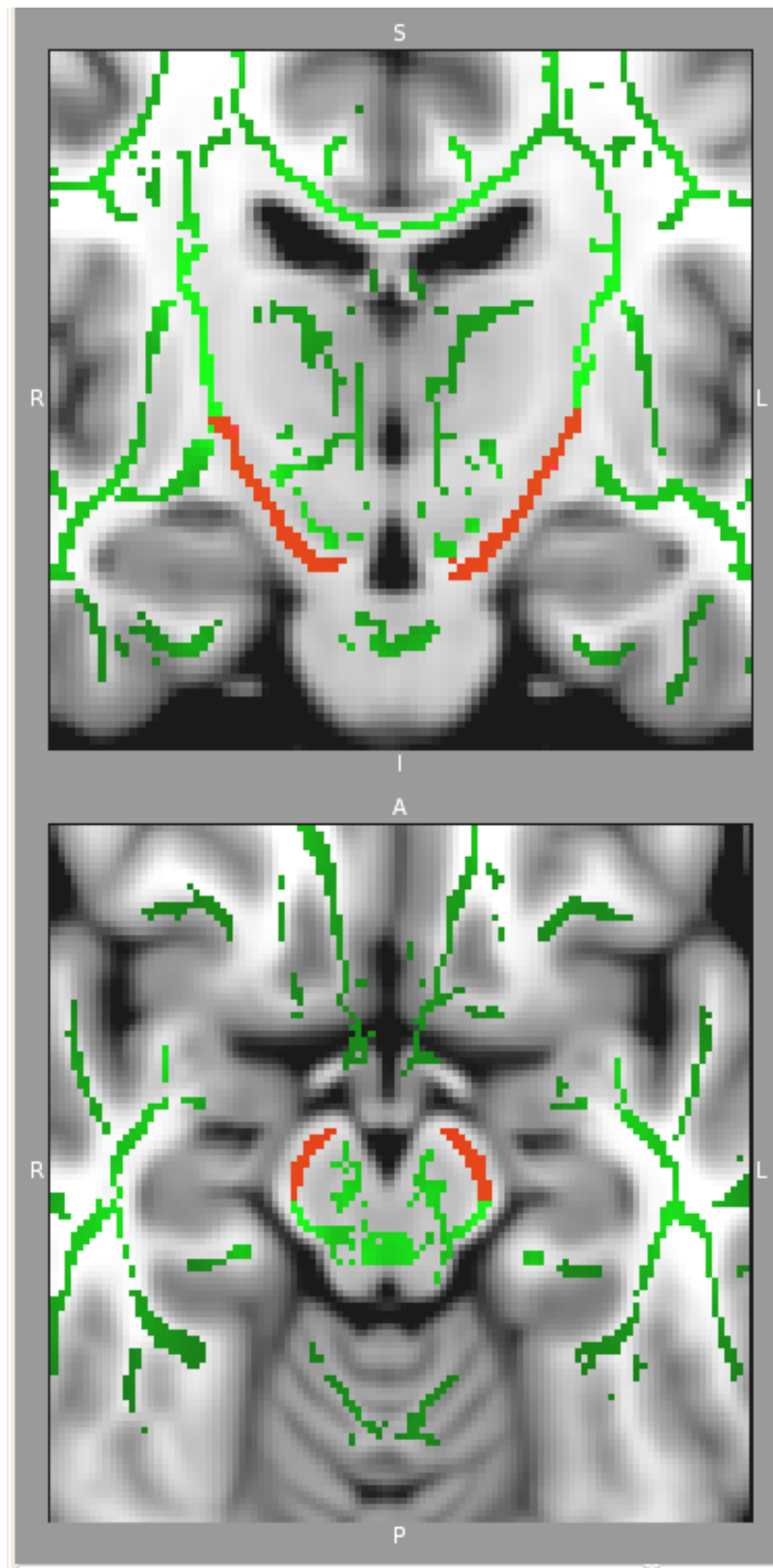
Das für die DTI Analyse erzeugte Skelett wurde weiters auch zur Analyse der  $R_2^*$  „maps“ verwendet.

Somit konnten die DTI Daten und die  $R_2^*$  Daten direkt miteinander verglichen werden. Unter Verwendung der gleichen Transformationsmatrizen wurden die  $R_2^*$  Daten mit deren korrespondierenden DTI Daten registriert und in den DTI Raum transformiert. Nach Projektion der  $R_2^*$  Daten auf das Skelett, wurden die gleichen statistischen Analysen wie bei den DTI Daten durchgeführt.

## ***2.7 Analyse des Tractus corticospinalis***

Eine Maske des CST wurde anhand des „white matter“ Skelett, welches durch TBSS generiert wurde, definiert. (siehe Abbildung 6) Die FA, MD und  $R_2^*$  Unterschiede zwischen ALS Patienten und den Kontrollpersonen wurden, unter Berücksichtigung der Mittelwerte der beiden Hemisphären und deren Standardabweichungen, entlang des CST bewertet.

Um die Auswirkung des Alterns, des klinischen Subtyps, der Krankheitsdauer und der Progressionsrate auf die Schwankung der regionalen Eisenablagerung und der Diffusionscharakteristik festzustellen, wurden weitere statistische Analysen mit STATISTICA 7.1 (34) sowie SPSS® 15.0 für Windows (Inc., Chicago, IL, USA) durchgeführt.



**Abbildung 6:** Die rote Markierung zeigt das durch TBSS generierte Skelett des mesencephalen CST, welches für die nachfolgenden Analysen verwendet wurde.

## **2.8 Literaturrecherche**

Um die Ergebnisse der Untersuchung mit der aktuellen Literatur vergleichen zu können, wurde im Internet, vor allem in wissenschaftlichen Datenbanken, nach aktuellen Artikeln zu den folgenden Themata gesucht:

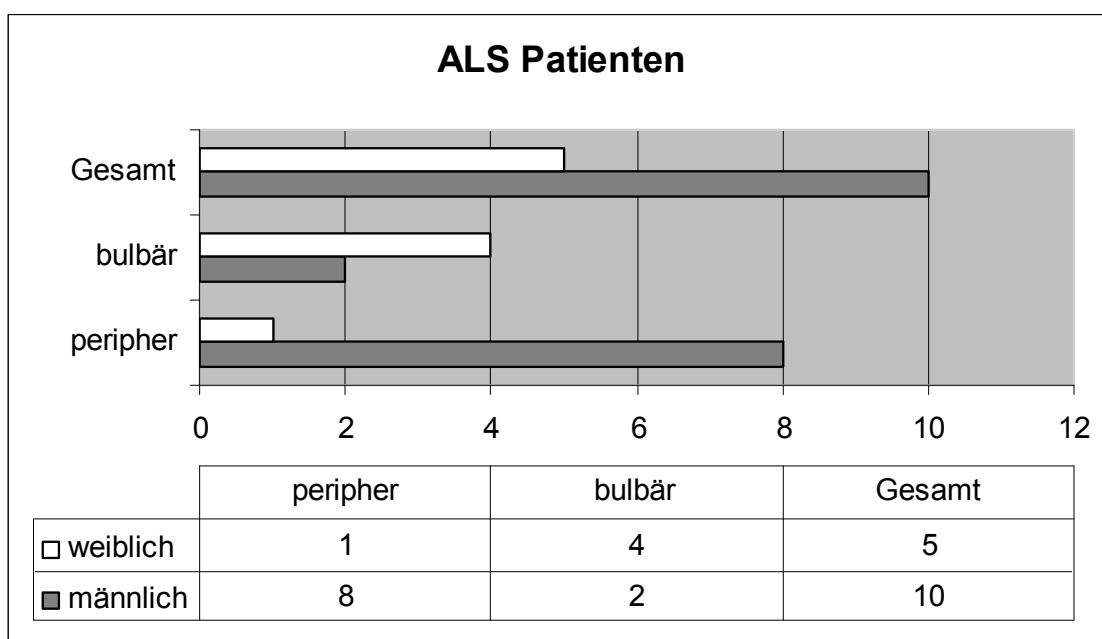
- Amyotrophic Lateral Sclerosis
- Motor Neuron Disease
- Diffusion Tensor Imaging
- Amyotrophic Lateral Sclerosis and Diffusion Tensor Imaging
- Motor Neuron Disease and Diffusion Tensor Imaging
- Bildgebung bzw. Imaging bei der ALS
- Iron and brain
- Iron and Diffusion Tensor Imaging
- Iron and Amyotrophic Lateral Sclerosis

Es wurden nur deutschsprachige sowie englischsprachige Artikel ausgewählt. Weiters wurden für die Recherche noch allgemeine Lehrbücher verwendet. (1-3, 5, 6, 19) Die gefundene Literatur wurde unter Berücksichtigung ihrer Aktualität, und hinsichtlich vergleichbarer Einschlusskriterien durchsucht.

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Die Kohorte der ALS Patienten

Die Patienten waren zwischen 42-82 Jahre alt. Das durchschnittliche Alter der Patienten betrug  $60,1 \pm 8,8$  Jahre. Fünf der teilnehmenden Patienten waren weiblich (33,3%). Von den fünfzehn Patienten hatten neun eine periphere ALS (60%) und sechs eine bulbäre ALS (40%). Acht von neun Patienten mit peripherem Subtyp waren männlich (88,9%). Beim bulbären Subtyp waren nur zwei der sechs Patienten männlich (33,3%). (siehe Abbildung 7) Keiner der Patienten hatte eine positive Familienanamnese bezüglich ALS.



**Abbildung 7:** Verteilung der ALS Patienten

Eine Seitendifferenz beim Befall der Extremitäten, als auch ein bevorzugter Befall der OE oder UE konnte bei den Patienten mit peripherer ALS, in dieser Untersuchung nicht beobachtet werden. Bei vier der neun Patienten waren sowohl die obere als auch die untere Extremität betroffen. Bei jeweils einem Patienten waren beide oberen Extremitäten, die rechte obere Extremität, die linke obere Extremität, die rechte untere Extremität, sowie die linke untere Extremität, betroffen.

Die **motorisch evozierten Potentiale** (MEP) wurden bei 11 Patienten erhoben. Bei fünf dieser Patienten konnte mit Hilfe der MEP's keine Pathologie nachgewiesen werden (45,45%). (siehe Tabelle 3)

Bei unserer Patientenkohorte lag die durchschnittliche Erkrankungsdauer, als definierter Zeitraum zwischen Auftreten der ersten Symptome bis zum Zeitpunkt der DTI Bildgebung, bei  $25,5 \pm 16,2$  Monaten.

Zur Vergleichbarkeit der klinischen Symptome und der funktionellen Beeinträchtigung wurde die **ALS Functional Rating Scale** revidierte Form (ALSFRS-R) verwendet. Die dabei zu erreichende maximale Punkteanzahl liegt bei 48 Punkten. (25) Bei unserer Patientenkohorte ergab die ALSFRS-R Werte zwischen 23-48, die durchschnittliche ALSFRS-R lag bei  $39,1 \pm 5,6$ .

Zur Berechnung der Krankheitsprogressionsrate/ **Disease progression rate** (DPR) wurde die von Ciccarelli et. al. adaptierte Formel  $DPR = (50 - ALSFRS) / \text{Erkrankungsdauer (in Monaten)}$  verwendet. (35) Bei unserer Kohorte betrug die durchschnittliche DPR  $0,74 \pm 0,56$ . Bei einem DPR Wert über dem Durchschnittswert kann die Progression als rasch definiert werden. (35) Von den 15 Patienten weisen 4 (2 peripher, 2 bulbär) einen DPR Wert über dem Durchschnitt auf, und können somit als rasch progressiv definiert werden (ID 3, 11, 12, 13).

Aufgrund schlechter Bildqualität konnten die Daten von 4 ALS Patienten (ID 5, 6, 7, 9) nicht verwendet werden. Von den 11 berücksichtigten ALS Patienten waren 5 weiblich (45,45 %) und 6 männlich (54,55 %). Drei Patienten hatten einen bulbären (27,27 %) und acht einen peripheren (72,73 %) Subtyp.

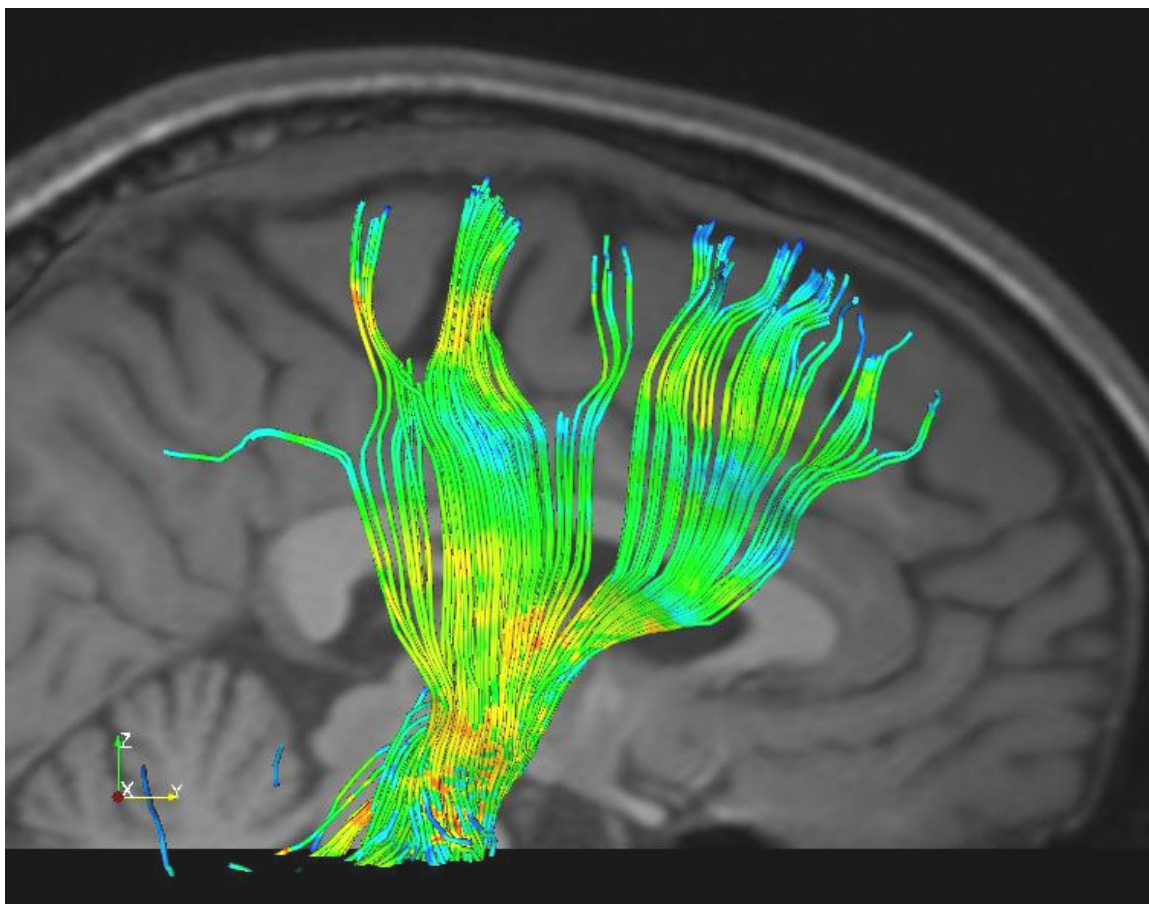
### **3.2 Die Kontrollkohorte**

Die Kontrollpersonen waren zwischen 41-80 Jahren alt. Das durchschnittliche Alter lag bei  $60,8 \pm 8,1$  Jahren. Fünf der Teilnehmer waren weiblich (33,3%).

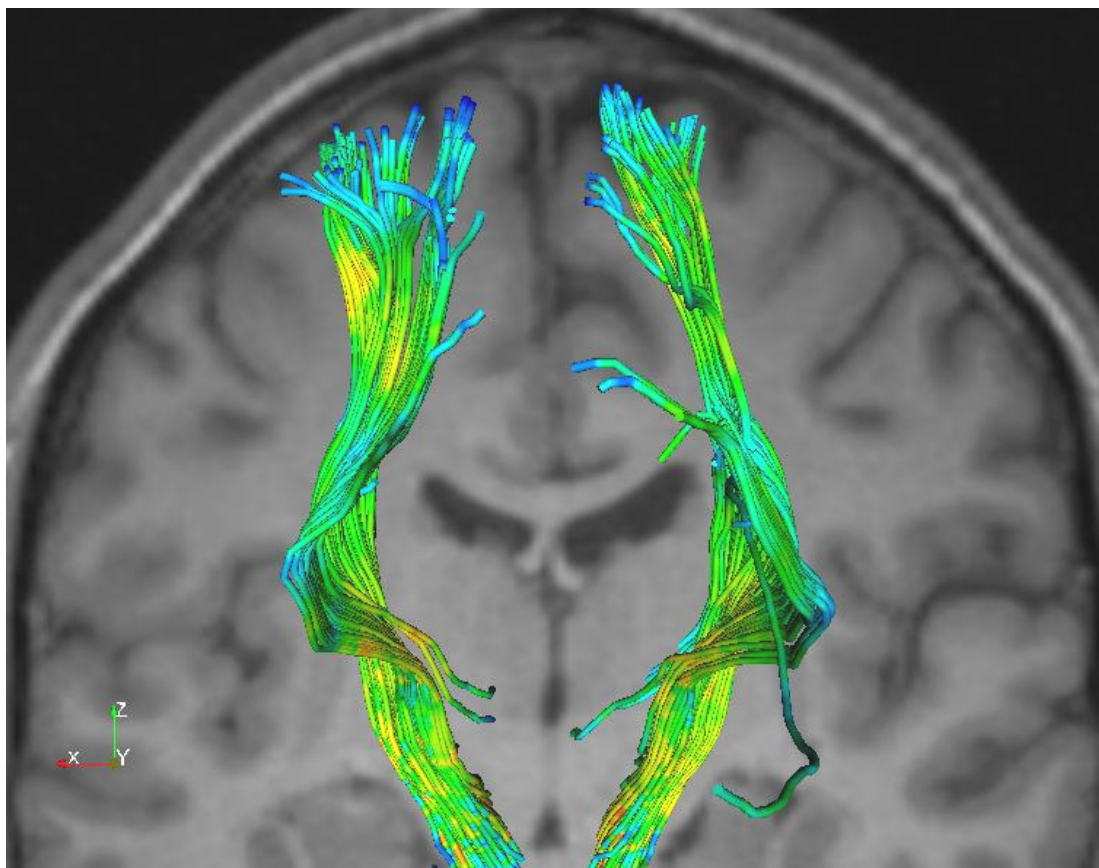
Bei den Kontrollpersonen, die berücksichtigt werden konnten, waren 5 weiblich (41,67 %) und 7 männlich (58,33 %). Somit sind 11 ALS Patienten und 12 Kontrollen beim Vergleich der DTI Messwerte berücksichtigt worden.

### 3.3 Veränderungen der DTI Messwerte

Mit Hilfe der Traktografie können die Faserverläufe der Pyramidenbahn dreidimensional dargestellt und so besser beurteilt werden. In den Abbildungen 8 und 9 ist der Tractus corticospinalis eines neurologisch gesunden Probanden aus der Kontrollkohorte dargestellt. Es zeigt sich eine ungehinderte Diffusion ohne Hinweis auf Degeneration einzelner Fasern.



**Abbildung 8:** Sagittale Darstellung des CST bei einem gesunden Probanden aus der Kontrollkohorte

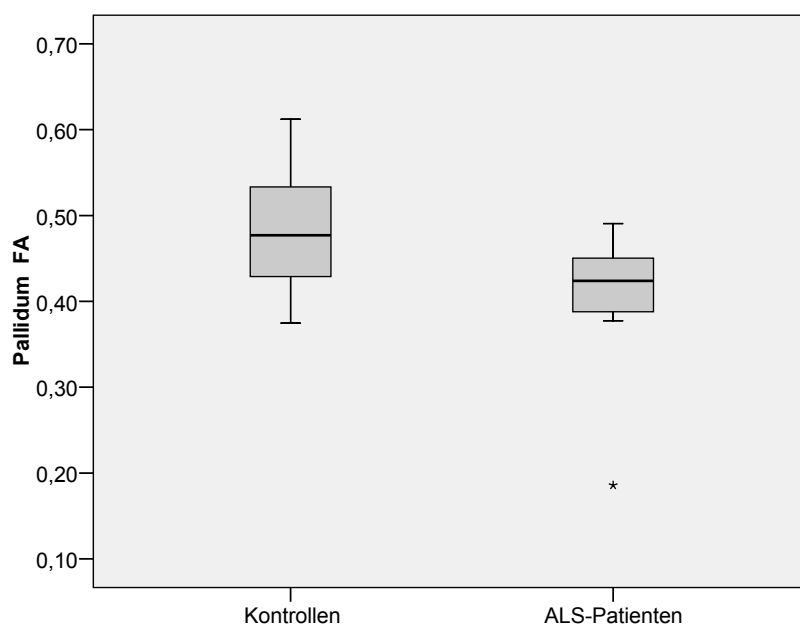


**Abbildung 9:** Coronale Darstellung des CST bei einem gesunden Probanden aus der Kontrollkohorte

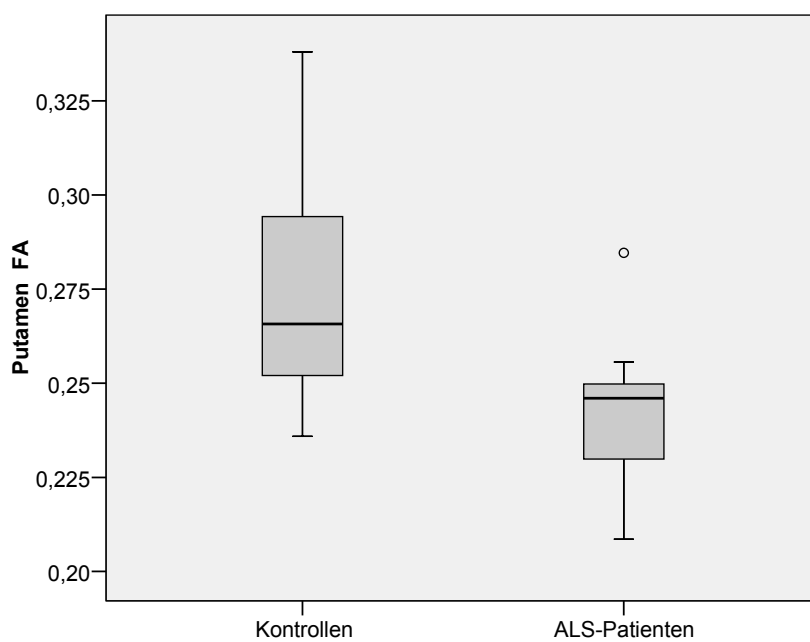
### 3.3.1 Veränderungen in Regionen der grauen Substanz

#### 3.3.1.1 Fraktionelle Anisotropie und Mittlere Diffusivität

Im Vergleich zu den Probanden der Kontrollkohorte, zeigte sich bei den ALS Patienten eine signifikante Reduktion der FA-Werte in bestimmten Regionen der grauen Substanz. Im Pallidum hatten die Patienten FA-Werte von 0,406. Die Kontrollpersonen hingegen hatten FA-Werte von 0,478. Das ergibt eine statistische Signifikanz mit  $p= 0,034$ . (siehe Abbildung 10) Im Putamen hatten die Patienten FA-Werte von 0,241. Im Vergleich dazu hatten die Kontrollpersonen FA-Werte von 0,275. Das ergibt eine Signifikanz mit  $p= 0,007$ . (siehe Abbildung 11) Die MD-Werte waren nur im Putamen erhöht. So zeigten sich bei den Patienten MD-Werte von  $0,822 \cdot 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ . Bei den Kontrollpersonen wurden vergleichsweise nur MD-Werte von  $0,739 \cdot 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$  beobachtet. Diese Daten ergeben eine statistische Signifikanz mit  $p= 0,045$ .



**Abbildung 10:** Boxplot Darstellung der FA Verminderung im Pallidum bei den ALS Patienten im Vergleich zu den Kontrollpersonen

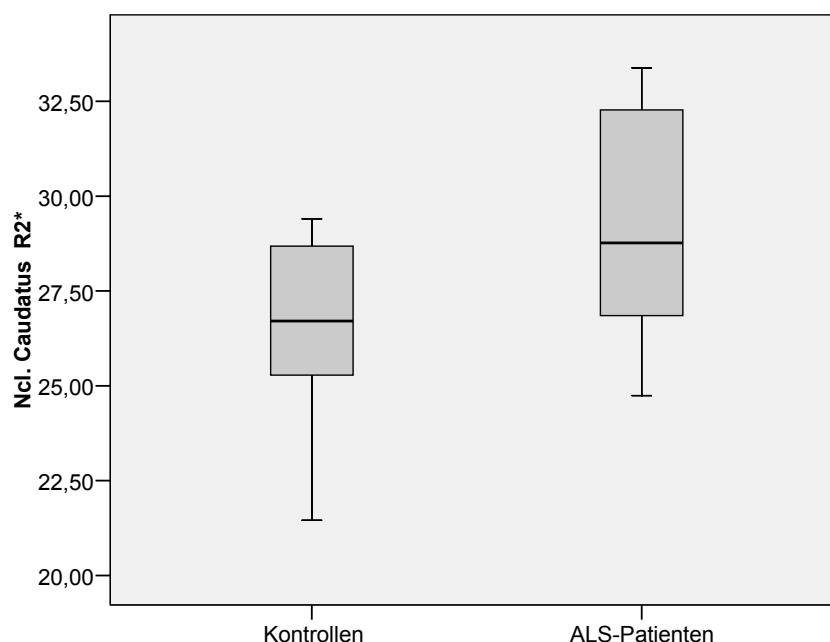


**Abbildung 11:** Boxplot Darstellung der FA Verminderung im Putamen bei den ALS Patienten im Vergleich zu den Kontrollpersonen

Im Gegensatz zur Eisenablagerung zeigten sich bei den FA- und MD-Werten keine Veränderungen im Nucleus caudatus. Alle Werte sind zusammengefasst in Tabelle 4 ersichtlich.

### 3.3.1.2 $R_2^*$ bzw. Eisenablagerung

Die  $R_2^*$  Werte, Marker für Eisenablagerung, waren bei den ALS Patienten im Nucleus caudatus erhöht. Bei den ALS Patienten kam es zu  $R_2^*$  Werten von  $29,29 \text{ s}^{-1}$ . Bei den Kontrollpersonen beobachtete man  $R_2^*$  Werte von  $26,61 \text{ s}^{-1}$ . Diese Ergebnisse sind mit einem  $p=0,029$  statistisch signifikant. (siehe Abbildung 12)



**Abbildung 12:** Boxplot Darstellung der  $R_2^*$  Erhöhung im Ncl. caudatus bei den Patienten im Vergleich zu den Kontrollpersonen

Bei der Berücksichtigung der Erkrankungsdauer zeigten sich Unterschiede bei der Eisenablagerung im Nucleus caudatus. Patienten mit einer Erkrankungsdauer von mehr als 12 Monaten hatten  $R_2^*$  Werte von  $31,04 \text{ s}^{-1}$ . Patienten mit einer Erkrankungsdauer mit weniger als 12 Monaten zeigten  $R_2^*$  Werte von  $27,17 \text{ s}^{-1}$ . Das ergibt eine Signifikanz von  $p=0,03$ .

In den restlichen vordefinierten Regionen der grauen Substanz fanden sich im Bezug auf die Eisenablagerung keine signifikanten Veränderungen zwischen ALS Patienten und den Probanden der Kontrollkohorte. (siehe Tabelle 4)

**Tabelle 4:** Mittlere  $R_2^*$ , FA und MD Werte und deren Standardabweichungen (SD) in Regionen der grauen Substanz. Die mit \* markierten Felder zeigen statistisch signifikante Werte. ( $p < 0,05$ ) (o.E.= ohne Einheit,  $s^{-1} = 1/\text{Sekunde}$ ,  $\text{mm}^2/\text{s} = \text{Quadratmillimeter pro Sekunde}$ )

		mittlere $R_2^*$	SD $R_2^*$	mittlere FA	SD FA	mittlere MD	SD MD
		[s <sup>-1</sup> ]	[s <sup>-1</sup> ]	[o.E.]	[o.E.]	[*10 <sup>-3</sup> mm <sup>2</sup> /s]	[*10 <sup>-3</sup> mm <sup>2</sup> /s]
Nucleus accumbens	Kontrollpersonen	46,12	7,83	0,27	0,05	0,87	0,18
	ALS Patienten	44,51	7,82	0,25	0,05	0,76	0,17
Amygdala	Kontrollpersonen	35,87	8,34	0,21	0,03	0,95	0,09
	ALS Patienten	32,71	7,42	0,22	0,03	0,92	0,09
Nucleus caudatus	Kontrollpersonen	* 26,62	2,29	0,15	0,03	1,37	0,29
	ALS Patienten	* 29,29	2,3	0,17	0,03	1,23	0,29
Hippocampus	Kontrollpersonen	24,89	2,71	0,18	0,04	1,12	0,09
	ALS Patienten	24,73	2,71	0,17	0,04	1,19	0,11
Pallidum	Kontrollpersonen	34,08	1,83	* 0,48	0,07	0,72	0,08
	ALS Patienten	34,31	1,84	* 0,41	0,07	0,76	0,08
Putamen	Kontrollpersonen	28,77	2,99	* 0,28	0,03	* 0,74	0,05
	ALS Patienten	30,2	2,99	* 0,24	0,03	* 0,82	0,08
Thalamus	Kontrollpersonen	21,01	1,76	0,32	0,02	0,93	0,11
	ALS Patienten	21,13	1,86	0,3	0,02	0,94	0,11

### 3.3.2 Veränderungen im Tractus corticospinalis

#### 3.3.2.1 Fraktionelle Anisotropie und Mittlere Diffusivität

Die Analyse der FA- und MD-Werte entlang des CST zeigten beträchtliche Veränderungen bei den ALS Patienten im Vergleich zu den Kontrollpersonen. Der FA-Wert lag bei den ALS-Patienten bei 0,687. Im Vergleich dazu lag der FA-Wert bei den Kontrollpersonen bei 0,703. Diese Differenz war jedoch nicht statistisch signifikant ( $p = 0,206$ ). Die Mittlere Diffusivität zeigte bei den Patienten Werte um  $0,685 \cdot 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ . Bei den Kontrollpersonen kam die MD auf  $0,713 \cdot 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ . Auch bei der MD waren die Veränderungen nicht statistisch signifikant ( $p = 0,211$ ).

### 3.3.2.2 $R_2^*$ bzw. Eisenablagerung

Bei den  $R_2^*$  Werten konnte auch im CST eine Steigerung bei den ALS Patienten im Vergleich zu den Kontrollpersonen beobachtet werden. So hatten ALS Patienten  $R_2^*$  Werte von  $27,86 \text{ s}^{-1}$  und die Kontrollpersonen Werte von  $26,28 \text{ s}^{-1}$ . Aufgrund des p-Werts von 0,080 ist auch diese Veränderung statistisch nicht signifikant. Jedoch war die Steigerung der  $R_2^*$  Werte bei weitem deutlicher als die Veränderungen der FA- und MD Werte.

In Tabelle 5 sind sowohl die Mittelwerte als auch Standardabweichungen (SD) der berechneten Werte dargestellt.

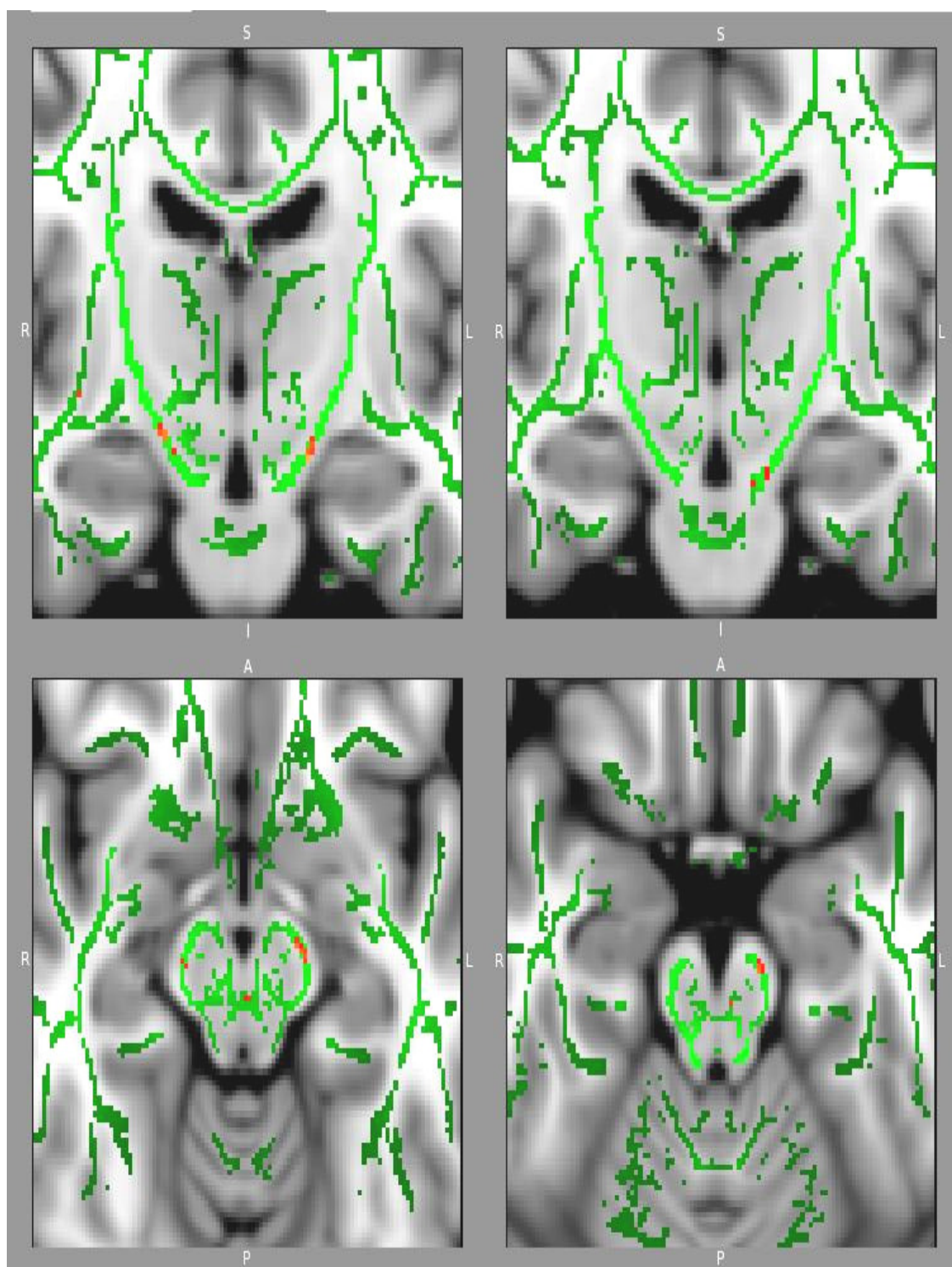
**Tabelle 5:** Mittlere  $R_2^*$ , FA und MD Werte im segmentierten CST. Die Werte in runder Klammer sind die Standardabweichungen. (o.E.= ohne Einheit,  $\text{s}^{-1} = 1/\text{Sekunde}$ ,  $\text{mm}^2/\text{s} = \text{Quadratmillimeter pro Sekunde}$ )

	Kontrollen	ALS Patienten	p-Wert
$R_2^* [\text{s}^{-1}]$	26,28 (2,27)	27.86 (2,33)	0,080
FA [o.E.]	0,703 (0,032)	0,687 (0,031)	0,206
MD [ $\cdot 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ ]	0,713 (0,061)	0,685 (0,055)	0,211

### 3.3.3 Veränderungen in den Faserverläufen der weißen Substanz

Mit Hilfe der TBSS Analyse der DTI Daten konnte gezeigt werden, dass es bei den ALS Patienten im Vergleich zu den Kontrollen zu einer FA-Wert Reduktion kam. Besonders signifikant waren diese Veränderungen für den mesencephalen Teil des CST. Bei der TBSS Analyse der  $R_2^*$  Werte konnte eine signifikant erhöhte Eisenablagerung in speziellen Regionen des CST bei den ALS Patienten beobachtet werden. Zusätzlich zeigten sich mehr signifikante Veränderungen im Bereich der linken Hemisphäre als im Bereich der rechten. Eine Beeinflussung der  $R_2^*$  Werte durch die Erkrankungsdauer, die DPR, die ALSFRS-R, oder Wassermobilität in den Faserverläufen der weißen Substanz konnte nicht nachgewiesen werden. Abbildung 13 demonstriert genau diese TBSS signifikante Reduktion der FA und die signifikante Erhöhung der  $R_2^*$  Werte bei ALS Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen. Interessant ist das anatomischer

Überlappen der Regionen mit FA Reduktion und den Regionen mit  $R_2^*$  Wert Steigerung.



**Abbildung 13:** Die TBSS Analysen des mesencephalen Teils des CST ergaben eine signifikante FA Reduktion (linke Bilder) und eine signifikante  $R_2^*$  Erhöhung (rechte Bilder) bei ALS Patienten im Vergleich zu den Kontrollpersonen. Die signifikanten Voxel sind rot dargestellt. ( $p < 0,05$ ).

### 3.4 Analyse der ALS Subtypen

Um festzustellen, ob der Subtyp der ALS bei den oben genannten Veränderungen eine Rolle spielt, wurde wiederum TBSS verwendet. Dabei verglich man die Patienten mit ALS vom peripheren Typ und jene vom bulbären Typ, Patienten mit peripherer ALS und gesunde Probanden, als auch Patienten mit bulbärer ALS und gesunde Probanden. Es konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Subtypen festgestellt werden. Somit hat der klinische Subtyp im Bezug auf die oben genannten Veränderungen keinen Einfluss.

### 3.5 Einflussfaktoren

#### 3.5.1 Alter

In beiden Gruppen konnte eine große Korrelation zwischen dem Alter und der Eisenablagerung, vor allem im Putamen, Pallidum, Amygdala und Nucleus caudatus, beobachtet werden. In Tabelle 6 sind die Regionen mit der höchsten Wahrscheinlichkeit für eine primär altersbedingte Eisenakkumulation dargestellt.

**Tabelle 6:** Regionen mit der höchsten Wahrscheinlichkeit einer primär altersbedingten Eisenakkumulation. Die mit \* markierten Felder zeigen statistisch signifikante Werte. ( $p < 0,05$ ) (R= Korrelation mit Alter)

	p-Wert	R	R <sub>2</sub> * Regression
Ncl. accumbens	0,935	0,014	
Amygdala	* 0,022	0,380	23,4+0,191*Alter
Ncl. caudatus	* 0,020	0,486	22,2+0,108*Alter
Hippocampus	0,061	0,314	
Pallidum	* 0,024	0,375	31,6+0,067*Alter
Putamen	* <0,001	0,708	20,8+0,157*Alter
Thalamus	0,943	0,012	

In Tabelle 7 ist die Korrelation der FA Werte mit dem Alter bei den Kontrollpersonen dargestellt. Hierbei zeigte sich eine signifikante Korrelation im Ncl. Accumbens bei den Kontrollen mit einem Wert von 0,049.

Bei den Patienten der vorliegenden Untersuchung konnte in keiner der Regionen eine signifikante Korrelation der FA Werte mit dem Alter nachgewiesen werden.

**Tabelle 7:** Korrelation des Alters und der FA Werte bei den Kontrollpersonen (n=12)

	Spearman Korrelationskoeffizient	Signifikanz	n
Alter	1,000	.	12
Ncl. accumbens	-0,579(*)	0,049	12
Amygdala	-0,112	0,728	12
Ncl. caudatus	-0,189	0,555	12
Hippocampus	-0,235	0,462	12
Pallidum	-0,049	0,879	12
Putamen	0,242	0,448	12
Thalamus	0,295	0,352	12

\* Korrelation ist signifikant ab einem Wert von 0.05.

Weiters wurde auch bei gesunden Probanden einer nicht hinsichtlich des Alters abgeglichenen Kontrollkohorte, einer Reduktion der FA Werte beobachtet.

Tabelle 8 und 9 zeigen die Korrelation des Alters mit den MD Werten. Bei den Kontrollpersonen wurde im Hippocampus eine signifikante Korrelation mit einem Wert von 0,004 festgestellt. Eine signifikante Korrelation der MD Werte mit dem Alter wurde bei den Patienten im Ncl. accumbens mit einem Wert von 0,024 nachgewiesen.

**Tabelle 8:** Korrelation des Alters und der MD Werte bei den Kontrollpersonen (n=12)

	Spearman Korrelationskoeffizient	Signifikanz	n
Alter	1,000	.	12
Ncl. accumbens	0,425	0,169	12
Amygdala	0,350	0,265	12
Ncl. caudatus	0,421	0,173	12
Hippocampus	0,761(**)	0,004	12
Pallidum	-0,105	0,745	12
Putamen	0,477	0,117	12
Thalamus	0,470	0,123	12

\*\* Korrelation ist signifikant ab einem Wert von 0.01.

**Tabelle 9:** Korrelation des Alters und der MD Werte bei den Patienten (n=11)

	Spearman Korrelationskoeffizient	Signifikanz	n
Alter	1,000	.	11
Ncl. accumbens	0,671(*)	0,024	11
Amygdala	0,050	0,883	11
Ncl. caudatus	0,311	0,353	11
Hippocampus	0,584	0,059	11
Pallidum	-0,073	0,831	11
Putamen	0,579	0,062	11
Thalamus	0,050	0,883	11

\* Korrelation ist signifikant ab einem Wert von 0.05.

### 3.5.2 Erkrankungsdauer

Sowohl bei den  $R_2^*$  als auch den FA Werten der Patienten konnte eine signifikante Korrelation mit der Erkrankungsdauer nachgewiesen werden. Für die  $R_2^*$  Werte wurde eine Korrelation mit einem Wert von 0,011 im Ncl. caudatus beobachtet. (siehe Tabelle 10)

**Tabelle 10:** Korrelation der Erkrankungsdauer (in Monaten) mit den  $R_2^*$  Werten bei den Patienten (n=11)

	Spearman Korrelationskoeffizient	Signifikanz	n
Erkrankungsdauer	1,000	.	11
Ncl. accumbens	0,164	0,629	11
Amygdala	-0,023	0,947	11
Ncl. caudatus	-0,726(*)	0,011	11
Hippocampus	-0,365	0,269	11
Pallidum	0,452	0,163	11
Putamen	0,265	0,431	11
Thalamus	0,119	0,728	11

\* Korrelation ist signifikant ab einem Wert von 0.05.

Weiters wurden, wie schon oben erwähnt Unterschiede bei der Eisenablagerung im Nucleus caudatus bei Patienten mit einer Erkrankungsdauer von mehr beziehungsweise weniger als 12 Monaten nachgewiesen. Die Signifikanz für diesen Einfluss der Erkrankungsdauer auf die  $R_2^*$  Werte betrug 0,03. (siehe Tabelle 11)

**Tabelle 11:** Signifikanter Unterschied der  $R_2^*$  Werte im Ncl. caudatus beim Vergleich der Erkrankungsdauer von <12 und > 12 Monaten

	Ncl. caudatus $R_2^*$
Mann-Whitney U	3,000
Wilcoxon W	24,000
Z	-2,191
asymptotische Signifikanz	,028
exakte Signifikanz	,030

Bei den FA Werte konnte eine signifikante Korrelation mit der Erkrankungsdauer im Ncl. accumbens mit einem Wert von 0,005 festgestellt werden. (siehe Tabelle 12)

**Tabelle 12:** Korrelation der Erkrankungsdauer (in Monaten) und den FA Werten bei den Patienten (n=11)

	Spearman Korrelationskoeffizient	Signifikanz	n
Erkrankungsdauer	1,000	.	11
Ncl. accumbens	0,781(**)	0,005	11
Amygdala	-0,306	0,360	11
Ncl. caudatus	-0,146	0,668	11
Hippocampus	0,005	0,989	11
Pallidum	0,452	0,163	11
Putamen	0,005	0,989	11
Thalamus	0,050	0,883	11

\*\* Korrelation ist signifikant ab einem Wert von 0.01.

Für die MD Werte wurde keine Korrelation mit der Erkrankungsdauer beobachtet.

### 3.5.3 Progression beziehungsweise DPR

Eine Korrelation der DPR konnte bei den Patienten nur bei den FA Werten im Ncl. accumbens mit einem Wert von 0,011 nachgewiesen werden. (siehe Tabelle 13)  
Für die  $R_2^*$  als auch die MD Werte wurde keine signifikante Korrelation mit der DPR nachgewiesen.

Ciccarelli et.al. zu Folge, kann man Patienten mit einer DPR über dem Mittelwert als rasch progressiv einstufen. (35)

Von den 15 Patienten der vorliegenden Arbeit haben 4 einen DPR der über dem Mittelwert von 0,74 liegt (ID 3, 11, 12, 13). Bei Berücksichtigung dieser Variable, konnte in den Regionen mit zuvor nachgewiesenen signifikanten Veränderungen der Diffusionswerte, kein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden.

**Tabelle 13:** Korrelation der DPR mit den FA Werten bei den Patienten (n=11)

	Spearman Korrelationskoeffizient	Signifikanz	n
DPR	1,000	.	11
Ncl. accumbens	-0,727(*)	0,011	11
Amygdala	0,000	1,000	11
Ncl. caudatus	-0,009	0,979	11
Hippocampus	0,055	0,873	11
Pallidum	-0,445	0,170	11
Putamen	-0,064	0,853	11
Thalamus	0,027	0,937	11

\* Korrelation ist signifikant ab einem Wert von 0.05.

### 3.5.4 ALSFRS-R/Schwere

Für die ALSFRS-R der Patienten konnte eine signifikante Korrelation lediglich für die  $R_2^*$  Werte in der Amygdala mit einem Wert von 0,034 beobachtet werden. (siehe Tabelle 14)

Eine signifikante Korrelation der ALSFRS-R mit den FA und MD Werten konnte nicht gezeigt werden.

**Tabelle 14:** Korrelation der ALSFRS-R und den  $R_2^*$  Werten bei den Patienten (n=11)

	Spearman Korrelationskoeffizient	Signifikanz	n
ALSFRS-R	1,000	.	11
Ncl. accumbens	0,420	0,198	11
Amygdala	,639(*)	0,034	11
Ncl. caudatus	0,388	0,238	11
Hippocampus	0,228	0,500	11
Pallidum	-0,137	0,688	11
Putamen	0,100	0,769	11
Thalamus	-0,142	0,678	11

\* Korrelation ist signifikant ab einem Wert von 0.05.

### **3.5.5 Asymmetrie/Händigkeit**

Insgesamt befand sich die Mehrheit der signifikanten Veränderungen im Bereich der linken Hemisphäre. Daher wird vermutet, dass dies auf die große Anzahl von Rechtshändern bei den Patienten, zurückzuführen ist.

### **3.6 Fallbeispiel von differenzialdiagnostischen Motorneuronenerkrankungen**

In den folgenden Beispielen werden Patienten beschrieben, die nicht in die Untersuchung einbezogen wurden, da sie den diagnostischen Kriterien einer klassischen ALS gemäß El Escorial, nicht entsprachen. Jedoch gehören diese Krankheitsbilder auch zur Gruppe der Motorneuronenerkrankungen. Auch bei diesen Patienten erfolgte eine Bildgebung gemäß dem oben beschriebenen Protokoll. Es sollte gezeigt werden, ob diese Patienten Unterschiede zu den ALS Patienten aufweisen, und wie signifikant diese sind.

#### **3.6.1 Die Primäre Lateralsklerose**

Bei der primären Lateralsklerose kommt es primär nur zum Befall des UMN, mit einem Verlauf meist über mehrere Jahre. Ein Teil der PLS Fälle geht später in eine klassische ALS über. Klinisch kommt es bei der PLS zu einem anfangs meist asymmetrischen Befall der Extremitäten mit einer Tonussteigerung der UE und einer Feinmotorikstörung der OE. Im Verlauf kommt es weiters zur Paraparese, Dysarthrie, Dysphagie, Störungen der Augenfolgebewegungen und der Mimik, sowie Affektlabilität. Bei der Bildgebung zeigen sich in der Magnetresonanz Atrophien im Bereich des motorischen und prämotorischen Kortex und in einigen Fällen eine Signalanhebung des CST. (3, 8, 36)

#### **3.6.2 Fallbeispiel 1**

Der 50 jährige Patient zeigte eine über längere Zeit bestehende, zunehmende Tonussteigerung der rechten Halbseite, eine Dysarthrie, sowie eine Feinmotorikstörung der rechten OE ohne Gefühlsstörung.

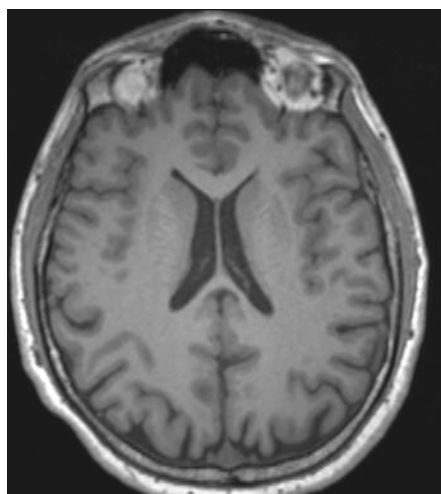
Mit Hilfe einer MEP-Untersuchung wurde in einem peripheren Krankenhaus, eine Affektion des UMN rechts festgestellt. In weiterer Folge wurde der Patient auch an der Universitätsklinik Graz vollständig diagnostisch abgeklärt. Es zeigte sich ein langsam chronisch progredienter halbseitiger Prozess (re OE, re UE, HN VII re) mit überwiegender Affektion des UMN. Im Verlauf der Erkrankung kam es zu

Faszikulationen, Steigerung der Muskeleigenreflexe, Pyramidenbahnzeichen, Atrophien an den Extremitäten, Bradydiadochokinese, Koordinationsstörungen, pathologischem Lachen und Weinen, Fazialisschwäche rechts sowie zu einem spastisch-ataktischen Gangbild.

Mit Hilfe der EMG/NLG Untersuchung konnte kein Hinweis auf die Affektion des LMN festgestellt werden.

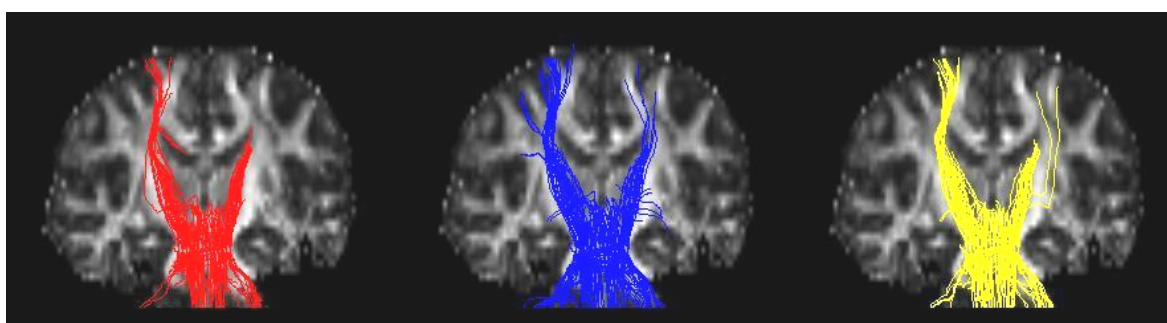
Im Rahmen der diagnostischen Abklärung, erfolgte auch eine Bildgebung.

In den MR-Bildern zeigten sich keine Diffusionsstörungen, keine Hinweise auf regionale Atrophie, keine pathologischen Signalalterationen entlang des CST sowie eine morphologisch unauffällige Signalanhebung des Gehirnparenchyms. (siehe Abbildung 14)



**Abbildung 14:** MR (transverse Darstellung) bei Patient mit V.a. PLS

In der Traktografie hingegen zeigte sich, im Vergleich zu den Darstellungen des CST beim gesunden Probanden, eine deutliche Rarefizierung des linken Tractus corticospinalis. (siehe Abbildungen 15, 16)



**Abbildung 15:** Verschieden Algorithmen der Traktografie bei Patienten mit V.a. PLS

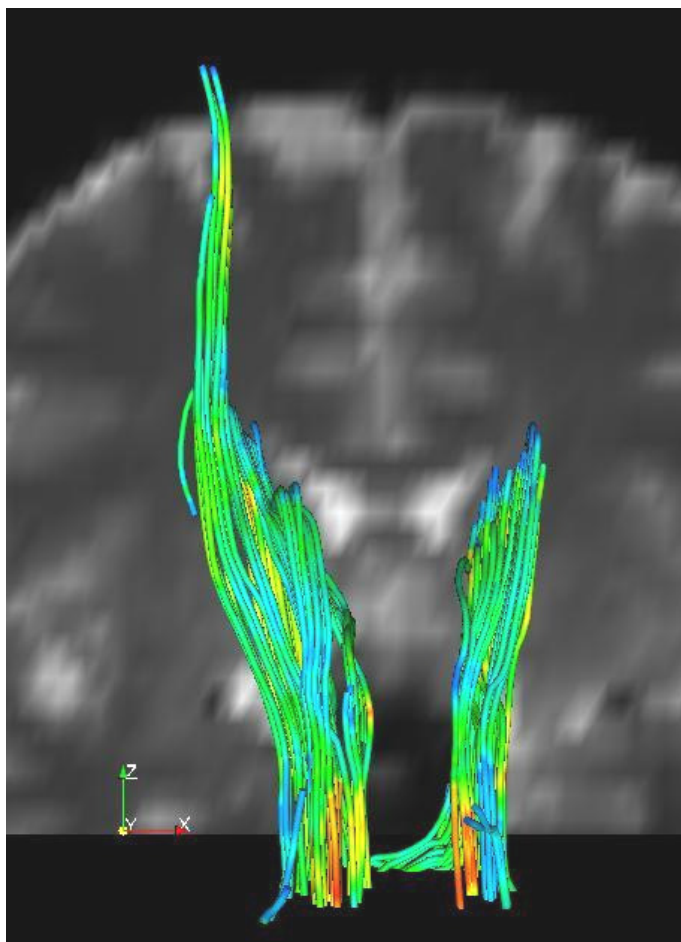


Abbildung 16: Frontale Darstellung des CST bei Patient mit V.a. PLS

### 3.6.3 Multisystematrophie

Die Multisystematrophie ist eine sporadisch auftretende, rasch progrediente neurodegenerative Erkrankung, die sich meist zwischen dem 4. und 6. Lebensjahrzehnt manifestiert. Klinisch zeigt sich eine Kombination von Parkinson Symptomen, zerebellären Symptomen, Pyramidenbahnzeichen, als auch Zeichen einer autonomen Dysregulation. Aufgrund der unklaren Pathogenese, sowie des polymorphen klinischen Erscheinungsbildes, gab es in der Vergangenheit einige Synonyme für die unterschiedlichen Ausprägungen der Krankheit. Zu nennen sind hier, das Shy-Drager Syndrom (SDS), die olivo-pontozerebelläre Atrophie (OPCA), und die striatonigrale Degeneration (SND). Bei allen Varianten zeigen sich spezifische Ubiquitin-, Tau- und  $\alpha$ -Synuclein positive oligodendrogliale Einschlusskörperchen. (37, 38)

Auch heute unterscheidet man noch zwischen der MSA-P mit Überwiegen der Parkinson-Symptomen, und der MSA-C mit Überwiegen der zerebellären Symptomen. Bei 80% der Patienten zeigen sich Parkinson-Symptome, die charakteristischerweise nur gering bis gar nicht durch Gabe von L-Dopa oder Dopaminantagonisten gebessert werden können. (37)

Vor allem in den späteren Stadien findet sich in der T2 gewichteten Sequenz des Schädel MR ein pathologisches Signalverhalten in den dorsolateralen Anteilen des Putamens und im mittleren Kleinhirnstiel. Diese Veränderungen erlauben eine eindeutige Diagnose in 80% der Fälle. (38)

### **3.6.4 Fallbeispiel 2**

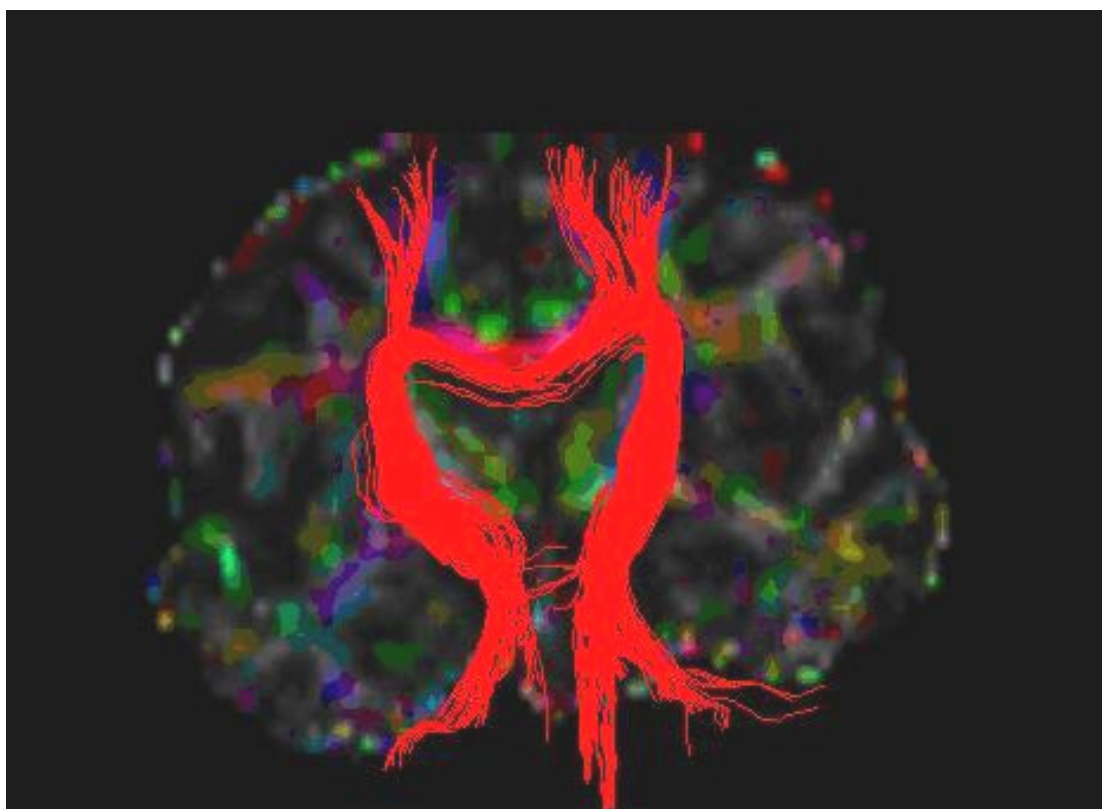
Bei diesem 67-jährigen Patienten besteht seit dem Jahre 1994 ein Verdacht auf eine Motorneuronenerkrankung. Anfangs zeigten sich eine Gangstörung sowie eine zunehmende Fußheberparese mit nur minimaler Progredienz. Im Jahr 1994 erfolgte in einem externen Krankenhaus mit Hilfe von MEP's eine diagnostische Abklärung, welche keinen Hinweis auf neurogene Schädigung zeigte.

Im weiteren Verlauf kam es zu extrapyramidalmotorischen Zeichen, Steigerung der Muskeleigenreflexe, sowie Atrophien der UE beidseits.

Im Sommer 2008 wurde der Patient erstmals in der Universitätsklinik Graz vorstellig. Die neuerlich durchgeführten MEP's waren pathologisch für die OE als auch für die UE und zeigten Hinweise für eine zentrale, motorische Leitungsstörung. Aufgrund der langen Progredienz, sowie dem im EMG nicht ALS typischen Befund, konnten die Diagnostikkriterien nach El Escorial nicht erfüllt werden.

Im Lauf der diagnostischen Abklärung erfolgte auch eine Bildgebung des Schädels. Im MR zeigten sich multiple Marklagerläsionen beidseits, breite bandförmige periventrikuläre Signalanhebungen mit konfluierenden Läsionen um die Hinterhörner der Seitenventrikel bis in die Unterhörner reichend, Status cribrosus der Stammganglien, erweiterte Virchow Robin'sche Räume, sowie Hinweise für cerebrale Mikroangiopathie. Weiters zeigte sich eine umschriebene

Atrophie des Pons, des Cerebellum sowie der Oliven, welche Hinweise für eine MSA darstellen könnten.



**Abbildung 17:** Traktografie bei Patienten mit V.a. MSA

In der DTI Traktografie zeigte sich eine seitendifferente Degeneration des CST vom Pons aus, mit rechtsseitig rarefizierten Faserzügen. (siehe Abbildung 17) Der Befund der Bildgebung weist Ähnlichkeiten mit dem oben beschriebenen Fall bei V.a. PLS auf. Beim Vergleich der Bilder ist jedoch zu beachten, dass diese auf unterschiedlichen Höhen des CST angefertigt wurden.

### **3.6.5 Familiäre spastische Paraplegie (hereditäre spastische Spinalparalyse)**

Die hereditäre spastische Paraplegie ist eine klinisch und genetisch heterogene Gruppe neurodegenerativer Erkrankungen. Verwendete Synonyme sind Strümpell-Lorrainsche und Erb-Charcotsche Erkrankungen. Die FSP kann sich bei beiden Geschlechtern in jedem Alter manifestieren, wobei es zwei Erkrankungsgipfel gibt (vor dem 6. Lebensjahr, zwischen 2. und 4. Lebensjahrzehnt). (39, 40)

Klinisch wird die FSP in zwei Gruppen unterteilt. Bei der **reinen/unkomplizierten** Form ist fast ausschließlich die UE betroffen. Es kommt zu einer spastischen Tonuserhöhung, gesteigerten Muskeleigenreflexen, positiven Babinski-Zeichen und Muskelschwäche. Eine Urge-Inkontinenz, als auch eine Pallhypästhesie können zusätzlich auftreten. Bei der **komplizierten** Form kommt es zum Auftreten zusätzlicher neurologischer Symptome, wie zum Beispiel Optikusatrophie, Retinopathie, extrapyramidalmotorische Störungen, Demenz, Ataxie, Epilepsie, mentale Retardierung, Taubheit oder auch Ichthyosis. Sowohl der Beginn der FSP als auch die Progression und der Grad der Behinderung weisen eine große intra- als auch interfamiliäre Variabilität auf. (40)

Die FSP wird in 75-80% autosomal-dominant, in 20% autosomal-rezessiv, und in seltenen Fällen X-chromosomal-rezessiv vererbt. Bei 40% der autosomal-dominant vererbten reinen/ unkomplizierten Form der FSP, kommt es zu einer Mutation im Spastin-Gen und bei 10-20% zu einer Mutation im Atlasin-Gen. (39-41)

### **3.6.6 Fallbeispiel 3**

Der 58-jährige Patient wird erstmals im Herbst 2008 in der Universitätsklinik Graz vorstellig. Er gibt eine seit 10 Jahren bestehende Ungeschicklichkeit der rechten UE mit langsamer Progredienz an.

Weiters zeigen sich eine Tonuserhöhung, gesteigerte Muskeleigenreflexe der rechten UE, Koordinationsstörungen, Dysarthrie und eine spastische Gangstörung. Die durchgeführten MEP's sind für die rechte OE und die UE beidseits pathologisch, und zeigen Hinweise für eine zentrale motorische Leitungsstörung.

Das Schädel MR zeigt eine altersbezogene Ausweitung der äußeren und inneren Liquorräume, kein spezifisches Verteilungsmuster sulcaler Atrophien, und keine pathologischen Signalveränderungen des CST. In der DTI-Traktografie finden sich keine Hinweise auf eine signifikante Asymmetrie oder globale Rarefizierung.

## 4 Diskussion

Die Amyotrophe Lateralsklerose ist eine rasch progressive neurodegenerative Erkrankung, bei der vor allem das motorische System betroffen ist. Definitionsgemäß kommt es zu einer Degeneration sowohl des ersten (UMN) als auch des zweiten Motorneurons (LMN). Mittels EMG und NLG kann eine Beteiligung des LMN diagnostisch verifiziert werden. Trotz der Einführung der MEP Diagnostik gibt es derzeit noch keine objektive und quantitative Methode, mit der man eine Beteiligung des UMN feststellen kann. Vor allem in den frühen Phasen der Erkrankung ist eine Beurteilung der Beteiligung des UMN sehr schwierig, beziehungsweise unmöglich. (35, 42-59)

Diverse Studien versuchten die degenerativen Veränderungen des CST als Anteil des UMN mit Hilfe der Bildgebung darzustellen.

Zu beachten ist dabei, dass der CST eine lange descendierende Bahn darstellt, die den motorischen Kortex mit dem Hirnstamm und dem Rückenmark verbindet. Der Verlust von Motorneuronen und die Axondegeneration mit begleitender Astrozytose, können sich sehr variabel darstellen. (48) Zur Darstellung der erwähnten Veränderungen wurden in den vorausgegangenen Studien unterschiedliche Techniken angewendet. Die transkranielle Magnetstimulation, die MR, die Spektroskopie, die PET, und auch der Magnetizations-Transfer zeigten eine gewisse Sensitivität zur Darstellung von Abnormalitäten, die eine Beteiligung des UMN repräsentieren könnten. Jedoch hatte jedes dieser diagnostischen Verfahren aufgrund der Überlappung von Ergebnissen zwischen Patienten und Kontrollpersonen, eine geringe Spezifität. (45) Dazu kommt, dass diese Abnormalitäten nur unregelmäßig bei ALS Patienten beobachtet wurden, und so nicht als sicheres diagnostisches Mittel bewertet werden konnten. (47, 55, 59)

Mit der Methode der Diffusion tensor Bildgebung kann die Faserdegeneration anhand einer geänderten Diffusion von Wassermolekülen quantitativ dargestellt werden. Diese mikrostrukturellen Veränderungen des CST in der DTI Bildgebung, welche indirekt eine Beteiligung des UMN bestätigen, wurden bereits in mehreren Studien beschrieben. (35, 42-59) Die Erwartungen in diese Technik sind groß.

So nahm man an, dass man möglicherweise die DTI-Bildgebung einsetzen kann, um herauszufinden, ob der Axonenverlust primär oder sekundär stattfindet. (60-63) Trotz dieser Bemühungen blieben die Ätiologie und Pathogenese der ALS bisher jedoch noch ungeklärt.

#### **4.1 Fraktionelle Anisotropie**

Die Fraktionelle Anisotropie ist ein Maß für den Grad der Direktionalität der Diffusion. So erfolgt bei einer FA von 1 die Diffusion nur in eine Richtung. Bei der ALS kommt es durch die Axondegeneration zu einer geänderten Fasernintegrität und dies führt zu einer Veränderung der Fraktionellen Anisotropie. (35, 44) Agosta et.al. gibt zu bedenken, dass die FA Reduktion durch zwei Faktoren bedingt sein könnte. Auf der einen Seite durch intrazelluläre Abnormalitäten ungeschädigter Axone. Auf der anderen Seite auch durch die Neubildung von „Diffusionsbarrieren“ gebildet aus Zelltrümmern durch die Degeneration, sich aufspaltende Fasern des CST, oder Entzündungsinfiltraten oder Astrozytose. (56)

Bei den ALS Patienten der vorliegenden Arbeit, kam es zu einer Reduktion der FA-Werte im Pallidum, Putamen, und im mesencephalen CST. Welcher der oben genannten Faktoren zu einer Reduktion der FA Werte bei unseren ALS Patienten geführt hat, kann nicht sicher gesagt werden.

Auch in früheren Studien wurde eine solche Reduktion der FA in verschiedenen Regionen des Gehirns beobachtet. Zu erwähnen ist, dass bei den einzelnen Studien unterschiedliche „regions of interest“ definiert wurden. Viele Studien beschrieben eine FA Reduktion im CST (43, 44, 46, 47, 50, 52, 56), im Bereich der Capsula interna (CI) (43, 44, 55). Andere wiederum beschrieben eine FA Reduktion vor allem im hinteren Schenkel der Capsula interna (posterior limb der Capsula interna-PLIC). (42, 48, 49, 51, 59) Ellis et.al. beschrieb in diesem Zusammenhang auch eine stärkere Reduktion der FA im PLIC beim bulbären Subtyp im Vergleich zum peripheren Subtyp. (42) Agosta et.al. konnte zeigen, dass es auch zur Veränderungen des spinalen Abschnittes des CST kommt. (56) In anderen Studien beobachtete man eine FA Reduktion im Corpus callosum (CC)

(44, 53, 58), dem prämotorischen Kortex (PMC) (44, 52, 53) oder dem Thalamus (Th) (44, 52). In einer Studie wurde auch eine FA Reduktion im cortikobulbären Trakt (CBT) nachgewiesen. (46)

Die FA Reduktion konnte auch in unterschiedlichen Arealen der weißen Substanz (WS) (45, 50, 52, 55, 59) und dem extrapyramidalmotorischen System (EPMS) (44, 50) nachgewiesen werden, was zur Hypothese führte, dass die ALS eine multisystemisch degenerative Erkrankung sei. Zwei der durchgeführten Studien beobachteten nicht eine Reduktion, sondern eine Veränderung der FA. (43, 58) Ciccarelli et.al. konnte weiters auch einen Unterschied der FA Reduktion zwischen rasch progressiven und mäßig progressiven Krankheitsverläufen feststellen. (35)

Mit Hilfe dieser Veränderung der FA Werte erhoffte man sich eine Methode zur leichteren Abgrenzung der ALS von der PLS, sowie anderen Differenzialdiagnosen gefunden zu haben. In zwei Studien wurden daher auch Patienten mit einer progressiven Muskelatrophie evaluiert. In einer der Studien zeigte sich keine FA Veränderung (47), wogegen es bei der anderen zu einer FA Reduktion im Bereich des PLIC kam (59). In der Studien von Ciccarelli et.al. konnte eine stärkere FA Reduktion im prämotorischen Kortex (PMC), sowie dem Corpus callosum (CC) bei der PLS im Vergleich zur ALS beobachtet werden. Jedoch beobachtete man im Gyrus frontalis superior wiederum eine stärkere FA Reduktion bei der ALS im Vergleich zur PLS. (53) Diesen Ergebnissen zufolge, ist mit der DTI bisher noch keine sichere Differenzierung der ALS von anderen Erkrankungen möglich.

Die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung erbrachten auch keine Rückschlüsse.

Aufgrund der unterschiedlichen Krankheitsstadien der Patienten, die an der Untersuchung teilnahmen, musste gemäß Schimrigk et.al. mit einer hohen Variabilität der einzelnen FA Werte gerechnet werden. (51)

Bei den Patienten der vorliegenden Arbeit lagen die Werte der FA zwischen 0,00 und 0,49 in den sieben vordefinierten Regionen. Jedoch auch bei den Kontrollpersonen schwankten die Werte für die FA zwischen 0,10 und 0,61. Somit ist die Variabilität der FA Werte nicht alleine durch das Krankheitsstadium bedingt. Im Ncl. accumbens konnte jedoch in der vorliegenden Arbeit eine signifikante

Korrelation der FA Werte mit der DPR und der Erkrankungsdauer nachgewiesen werden. Wie stark die gemessenen Diffusionsparameter durch einzelne Einflussfaktoren beeinflusst werden, wird im Kapitel 4.7 gesondert diskutiert.

#### **4.1.1 Der Einfluss anatomischer Gegebenheiten auf den FA Wert**

Bei der Verwendung der FA Veränderungen zu diagnostischen Zwecken, muss folgende anatomische Tatsache bedacht werden. Der CST besteht aus dicht gepackten Fasern in der Capsula interna und dem Hirnstiel. Im Bereich des PLIC kommt es aufgrund der dicht gepackten Fasern zu hohen FA Werten. Wogegen es im Bereich unterhalb des Hirnstiels zu einer Reduktion der FA Werte kommt, weil viele Fasern den CST hier verlassen. Auf Höhe des Pons sowie in der Medulla oblongata kommt es durch Auffächerung der Fasern in viele kleine Bündel und kreuzende Fasern, zu einer hohen Variabilität der Messwerte. Weiters ist im Gehirn einer gesunden Person die subkortikale weiße Substanz weniger anisotrop als die Fasern der Capsula interna, was zu variablen Messwerten führen kann. Zusammenfassend kommt es durch die unterschiedliche Dichte der Fasern in den diversen Abschnitten des CST zu variierenden Werten der FA entlang des CST.(49-51, 59) Zusätzlich sollte man bei Studien in denen einzelne Voxel des Gehirns von ALS Patienten mit denen gesunder Kontrollpersonen verglichen werden, bedenken, dass die Patienten eine Atrophie aufweisen könnten. Diese Atrophie kann zu einer räumlichen Verschiebung führen, und so eine Verfälschung der Daten bedingen. (53) Diese Tatsachen müssen bei der Bewertung der Ergebnisse unbedingt berücksichtigt werden.

#### **4.1.2 Der Einfluss des Alters auf den FA Wert**

Es gibt Beweise, dass der FA Wert nicht unabhängig vom Alter ist, und im Alter von 20 Jahren linear zu sinken beginnt. (53, 64) Auch Salat et.al beschreibt in einer Studie die altersabhängige FA Reduktion in multiplen Arealen der weißen Substanz. Als Grund für die altersbedingte Reduktion der FA werden mikrostrukturelle Veränderungen der weißen Substanz beschrieben. (65) In einer anderen Studie wird für die graue Substanz eine Steigerung der FA Werte

beschrieben. (66) Diesen Ergebnissen folgend sollte man bei der Bewertung der FA Werte, auch auf ein vergleichbares Durchschnittsalter der Studiengruppen achten, da es sonst zu falschen Ergebnissen kommen könnte.

In der vorliegenden Untersuchung, wurden die beiden Gruppen sowohl hinsichtlich des Alters als auch des Geschlecht abgeglichen, um solche Verfälschungen zu verhindern. Jedoch zeigte sich bei den Kontrollpersonen eine signifikante Korrelation der FA Werte mit dem Alter im Ncl. accumbens. Bei den Patienten konnte eine solche Korrelation mit dem Alter nicht nachgewiesen werden.

In 9 von 18 früheren Studien wurden die Vergleichsgruppen hinsichtlich des Alters abgeglichen, in nur 5 Studien wurde auch das Geschlecht berücksichtigt. Zukünftige Studien müssten zur besseren Vergleichbarkeit der Daten aus den einzelnen Studien, ein standardisiertes Studiendesign aufweisen.

#### **4.1.3 Der Einfluss klinischer Variablen auf den FA Wert**

Bei den Patienten der vorliegenden Arbeit konnte eine signifikante Korrelation der FA Werte im Ncl. accumbens mit der DPR sowie der Erkrankungsdauer nachgewiesen werden. Bei den Kontrollpersonen wurde eine signifikante Korrelation der FA Werte mit dem Alter im Ncl. accumbens beobachtet. Bei den Patienten konnte keine signifikante Korrelation mit dem Alter festgestellt werden. Weiters konnte auch keine Korrelation mit der ALSFRS-R nachgewiesen werden.

In einigen früheren Studien konnte keine Korrelation der FA Veränderungen mit klinischen Parametern nachgewiesen werden. (43-45) Schirrigk et.al. konnte keine Korrelation der FA und der ALS Severity scale (ALSS) beobachten. Als Grund dafür wird eine Unspezifität der ALSS in Bezug auf eine Beeinträchtigung des CST angenommen. (51) In einer weiteren Longitudinalstudie wurde auch kein Einfluss der Erkrankungsdauer auf die DTI Ergebnisse beobachtet. Agosta et.al. kam daher zu dem Schluss, dass die Informationen aus Diffusionsanalysen nur auf die Phase nach Auftreten der ersten Symptome beschränkt seien. (56) Andere zuvor durchgeführte Studien wiederum zeigten eine Korrelation mit der ALSS (42), und der ALSFRS beziehungsweise der Krankheitsschwere (32, 47, 49, 50, 52, 58,

59). In zwei anderen Studien wurde auch eine Korrelation mit der Erkrankungsdauer beobachtet. (49, 51). In nur einer Studie konnte eine Korrelation mit der DPR nachgewiesen werden. (53) Eine Korrelation der FA-Veränderung mit der Vitalkapazität und dem „contralateral Co-Movement Test“, konnte auch nur in einer Studie beobachtet werden. (58)

Diese Ergebnisse würden für eine quantitative Verwendung der FA Werte zur Bewertung der Krankheitsschwere und Progression sprechen, da man annehmen könnte, dass ein verminderter FA Wert einen Befall des UMN repräsentiert. (50) Leider konnte in der vorliegenden Arbeit nur im Ncl. accumbens eine statistisch signifikante Korrelation mit der Dauer und der DPR nachgewiesen werden. In Tabelle 7 sind alle Veränderungen der FA Werte, sowie Größe (Anzahl der ALS Patienten und Kontrollpersonen) und Matching der Studien aus der aktuellen Literatur dargestellt.

**Tabelle 15:** Veränderungen der Fraktionellen Anisotropie in der aktuellen Literatur

ALS (peripher/bulbär)	Kont.	gematcht nach	FA	Region wo FA Veränderung	Korrelation FA mit	Ref.
13 (10/3)	19	-----	vermindert	(rasch progressiv > mäßig progressiv)	-----	35
22 (11/11)	20	Geschlecht	vermindert	PLIC (bulbär>peripher)	ALSS	42
21	14	-----	Veränderung	CST/ CI re	keine Korrelation	43
15	12	Alter	vermindert	CST, CC, Th, CI, PMC bds. und EPMS	keine Korrelation	44
7	11	Alter und Geschlecht	vermindert	frontal subgyrale WS re, frontal präzentrale WS li	keine Korrelation	45
16 (9/7)	9	Alter	vermindert	CST, CBT	-----	46
18 (18/0) / 8 PMA	12	Alter	vermindert	CST (keine Veränderung bei PMA)	Schwere (ALSFRS)	47
16	17	Alter	vermindert	PLIC	-----	48
15	10	-----	vermindert	PLIC	Dauer und ALSFRS	49
28( 21/6/1 beides)	26	Alter und Geschlecht	vermindert	CST und gesamten WS	Schwere (ALSFRS)-invers	50
10	20	-----	vermindert	von PLIC zur Pons	Dauer	51
15	25	-----	vermindert	CST bds, Insel li/ ventrolaterale PMC, parietaler Kortex re, Th	Schwere (ALSFRS)	52
13	20	-----	vermindert	in allen untersuchten Regionen	DPR ( in CST und CC bei ALS, PMC bei PLS)	53
13/6 PLS	21	Alter		PLIC und CC (PLS>ALS>Kontrollen) superior frontal Gyrus (ALS>PLS)		
18	20	-----	vermindert	CI, Zentrum semiovale, Motorischer Kortex	-----	55
17	20	-----	vermindert	CST (RM Teil)	-----	56
13	13	Alter und Geschlecht	Veränderung	CC Motorregion	Vitalkapazität, ALSFRS, Frequenz des COMO	58
16/ 4 PMA	16	Alter und Geschlecht	vermindert	PLIC, subkortikale WS des präzentralen Gyrus (ALS)/ PLIC (PMA)	Schwere (ALSFRS)	59

## 4.2 Mittlere Diffusivität

Die MD beschreibt das Ausmaß der Bewegung von Wasser, unabhängig von der Ausrichtung der Diffusion. Wobei die Bewegung der Wassermoleküle durch Zellmembranen begrenzt ist. So hat eine wenig restriktive Umgebung einen hohen MD Wert. (21)

Bei den Patienten der vorliegenden Untersuchung zeigte sich eine Erhöhung der Mittleren Diffusivität im Putamen. Im CST wurde eine MD Reduktion beobachtet, jedoch war diese statistisch nicht signifikant.

In der aktuellen Literatur wurde die MD nur in 7 von 18 Studien eruiert. Auch bei der MD wurden unterschiedliche Regionen auf Veränderungen untersucht. In 3 Studien wird eine MD Veränderung im CST. (47, 56, 59) beschrieben. Andere Studien beschreiben eine Veränderung speziell im PLIC (42), in der Capsula interna (43, 55), sowie in verschiedenen Arealen der weißen Substanz (50, 52). In 6 der 7 Studien wurde eine erhöhte (42, 43, 47, 52, 55, 56) und in einer Studie, eine unveränderte MD beobachtet (59). Eine unveränderte MD wird noch in einer weiteren Studie beschrieben. (67) In jeweils einer Studie wurden der „Apparent diffusion coefficient“ (ADC) und die „directional average mean diffusivity“ ( $D_{AV}$ ) auf Veränderungen untersucht. Der ADC beschreibt wie die MD das Ausmaß der Wasserdiffusion, und war in der erwähnten Studie ebenfalls erhöht. (49) Die  $D_{AV}$  ist der Durchschnitt der direktionalen MD. Auch dieser Wert war in der durchgeführten Studie erhöht. (50)

Eine weitere Studie ergab eine unveränderte MD neben einer reduzierten FA. Grund dafür könnte der gleichzeitige Verlust der direktionalen Fasernorganisation und einer unveränderten Zelldichte sein. Graham et.al. nimmt daher an, dass in den anderen Studien die MD Erhöhung ein Zeichen für die Progression der UMN Pathologie der Patienten sein könnte. (59) Thivard et.al konnte in Regionen mit gemessenen MD Veränderungen ein vermindertes Volumen der grauen Substanz beobachten, und sieht daher die MD Veränderungen als Marker für einen Atrophie Prozess. (52)

Das Ergebnis der vorliegenden Untersuchung stimmt mit diesen Ergebnissen überein. Obgleich eine MD Reduktion im CST beobachtet wurde. Diese war jedoch nicht statistisch signifikant. Dafür können unterschiedlichste Gründe der Auslöser sein.

Da die Veränderungen der MD jedoch nicht in allen Studien eruiert wurden, und da es auch bei den früheren Studien inkonstante Ergebnisse gab, kommt Thivard et.al zu dem Schluss, dass der FA Wert ein zuverlässigerer Marker für die Degeneration der Axone sei. (52)

#### **4.2.1 Der Einfluss anatomischer Gegebenheiten auf den MD Wert**

Zusätzlich müssen bei der Bewertung der MD Veränderungen, die anatomischen Gegebenheiten und ihr Einfluss auf die Messwerte beachtet werden. So führt eine Expansion der extrazellulären Matrix zu einer besseren Wasserdiffusion und im weiteren Sinne zu einer Erhöhung der MD. Im Gegensatz dazu kommt es bei Vorliegen von interaxonaler Astrozytose, Zelltrümmern nach Axondegeneration, sowie kreuzenden und sich auffächernden Fasern des CST, zu einer Reduktion der freien Diffusion und damit zu einer verminderten MD. Im Bereich der Capsula interna, mit ihren dicht gepackten Fasern, ist die MD erhöht, wogegen caudal davon eine große Variabilität der Messwerte auftritt. Grund dafür sind die sich auffächernden Fasern des CST, die zu einem Partialvolumen-Effekt führen. In der Medulla oblongata, wo viele Fasern kreuzen, wurden erhöhte MD Werte beobachtet. (43, 56) Diese anatomischen Gegebenheiten könnten die Ursache für die MD Erhöhung im Putamen, und die MD Verminderung im CST bei den Patienten der vorliegenden Untersuchung sein.

#### **4.2.2 Der Einfluss des Alters auf den MD Wert**

In einer Studie von Pfefferbaum et.al. konnte der Effekt des Alterns auf DTI Messdaten nachgewiesen werden. Es kam in der weißen Substanz bei den älteren Personen zu einer FA Verminderung und einer MD Erhöhung. Im Gegensatz dazu kam es in den Strukturen der grauen Substanz zu einer altersbedingten Steigerung beider Messwerte, vor allem im Nucleus caudatus und

Putamen. (66) Von den 7 betrachteten Studien, in denen der MD Wert untersucht wurde, waren 3 ohne jegliche Berücksichtigung von Alter und Geschlecht. (43, 52, 56) In einer Studie waren die Gruppen hinsichtlich des Geschlechts (42), in einer anderen Studie hinsichtlich des Alters abgeglichen. (47) In zwei weiteren Studien waren die Untersuchungsgruppen sowohl hinsichtlich des Alter als auch des Geschlecht abgeglichen. (50, 59).

In der vorliegenden Arbeit konnte eine signifikante Korrelation der MD Werte mit dem Alter beobachtet werden. Bei den Kontrollpersonen wurde diese im Hippocampus und bei den Patienten im Ncl. accumbens nachgewiesen.

Wie bereits zuvor erwähnt, müssten zukünftige Studien ein standardisiertes Studiendesign aufweisen, um eine bessere Vergleichbarkeit der Daten der einzelnen Studien zu ermöglichen. Weiters könnte damit den Verfälschungen, bedingt durch das Alter, entgegengewirkt werden.

#### **4.2.3 Der Einfluss klinischer Variablen auf den MD Wert**

Bei den Werten der MD in der vorliegenden Untersuchung konnte kein Zusammenhang mit der Erkrankungsdauer, der Krankheitsprogression und der ALSFRS-R festgestellt werden. Wie bereits zuvor erwähnt, zeigten sich statistisch signifikante Korrelationen der MD Werte mit dem Alter sowohl bei den Patienten als auch den Kontrollpersonen.

In der aktuellen Literatur konnte bei 6 der 9 vidierten Studien keine Korrelation der MD mit klinischen Parametern beobachtet werden.(43, 49, 50, 52, 56, 59) Bei zwei Studien wurde eine Korrelation mit der Erkrankungsdauer beobachtet. (42, 47) Cosottini et.al ist der Meinung, dass der Grund für die Korrelation der MD mit der Erkrankungsdauer, der bei der ALS zugrunde liegende pathologische Prozess, der zu einem neuronalen Schaden führt, sei. (47) In einer Studie wurden die Korrelationen der MD Werte mit klinischen Parametern nicht beschrieben. (55) Da die Werte der FA und der MD mit unterschiedlichen Parametern korrelierten, kam Ellis et.al. zu dem Schluss, dass diese unterschiedliche pathologische Vorgänge repräsentieren. (42)

In Tabelle 8 sind alle Veränderungen der MD Werte, sowie Größe (Anzahl der ALS Patienten und Kontrollpersonen) und Matching der Studien in der aktuellen Literatur dargestellt.

**Tabelle 16:** Veränderungen der Mittleren Diffusivität in der aktuellen Literatur

ALS (peripher/bulbär)	Kont.	gematcht nach	MD	Region wo MD Veränderung	Korrelation MD mit	Ref.
13 (10/3)	19	-----	-----	-----	-----	35
22 (11/11)	20	Geschlecht	erhöht	PLIC (bulbär>peripher)	Erkrankungsdauer	42
21	14	-----	erhöht	CI	keine Korrelation	43
15	12	Alter	-----	-----	-----	44
7	11	Alter und Geschlecht	-----	-----	-----	45
16 (9/7)	9	Alter	-----	-----	-----	46
18 (18/0) / 8 PMA	12	Alter	erhöht	CST (keine Veränderung bei PMA)	Erkrankungsdauer	47
16	17	Alter	-----	-----	-----	48
15	10	-----	ADC erhöht	-----	keine Korrelation	49
28 (21/6/1 beides)	26	Alter und Geschlecht	DAV erhöht	Pons, Insel re, Hi bds	keine Korrelation	50
10	20	-----	-----	-----	-----	51
15	25	-----	erhöht	MC bds, ventrolaterale PMC/Insel, Hi re, superior temporaler Gyrus re	keine Korrelation	52
13	20	-----	-----	-----	-----	53
13/6 PLS	21	Alter	-----	-----	-----	53
18	20	-----	erhöht	CI	-----	55
17	20	-----	erhöht	CST (RM Teil)	keine Korrelation	56
13	13	Alter und Geschlecht	-----	-----	-----	58
16/4 PMA	16	Alter und Geschlecht	unverändert	in allen untersuchten Regionen	keine Korrelation	59

### **4.3 Eisen-Dysregulation**

Bei vielen neurodegenerativen Erkrankungen des ZNS, wie zum Beispiel Mb. Alzheimer, Mb. Parkinson, Mb. Huntington und der Multiplen Sklerose, wurde bei der Pathophysiologie bereits die Rolle von erhöhten Eisenakkumulationen nachgewiesen. (68-75) Die Pathogenese dieser Eisenakkumulationen ist noch nicht vollständig geklärt. Jedoch nimmt man an, dass die Eisen-Dysregulation zur Entstehung von oxidativen Stress führt, der zusammen mit Cytotoxin Protein Aggregaten neurodegenerative Prozesse bedingt. (69, 75)

Auch bei ALS Patienten konnten erhöhte Eisenakkumulationen in bestimmten Hirnarealen nachgewiesen werden. Oba et.al. konnte in hypointensen Arealen bei T2 gewichteten MR-Scans, durch post mortem Färbung Eisenablagerungen nachweisen. Aufgrund dieses Ergebnisses nahm man an, dass die abnormen Eisendepots zusammen mit degenerativen Prozessen zu einer verminderten Signalintensität des Motorkortex führen. (76) In einer anderen Studie wurde gezeigt, dass auch eine Störung der systemischen Transferrin Konzentration, eine entscheidende Rolle in der Pathogenese der ALS spielen könnte. (77) Goodall et.al. beobachtete eine erhöhte Serum Ferritin Konzentration im Blut von ALS Patienten. (78)

Als Auslösefaktor der abnormen Ablagerungen von Eisen im Gehirn von ALS Patienten wird eine Kombination von oxidativer Schädigung, Dysfunktion bestimmter Proteine, Exzitotoxizität sowie genetischen Faktoren angesehen. Bei Patienten die an fALS leiden, konnte gezeigt werden, dass die SOD1 Aktivität den Eisenmetabolismus in Gliazellen und neuronalen Zellen beeinflusst. Derzeit ist die genaue Rolle der erhöhten Eisenablagerungen in der Pathogenese der Erkrankung noch nicht nachgewiesen worden. Jedoch konnte sowohl bei Patienten mit fALS als auch sALS eine oxidative Schädigung der DNA, von Lipiden und Proteinen in frühen Krankheitsphasen nachgewiesen werden. Carrí et.al konnte somit zeigen, dass oxidativer Stress verursacht durch eine Missregulation von Eisen, teilweise eine Rolle bei der Pathogenese der ALS spielen könnte. (79)

### 4.3.1 Die Ergebnisse der Eisen Dysregulation in der vorliegenden Untersuchung

Zur Darstellung dieser abnormalen Eisenablagerungen im Gehirn von ALS Patienten, wurden bisher nur wenige bildgebende Verfahren verwendet. Die vorliegende Untersuchung verwendet erstmalig die DTI Technik in Kombination mit der  $R_2^*$  Relaxometrie zur Detektion vermehrter Eisenakkumulationen.

Es sollte gezeigt werden, ob es einen Zusammenhang zwischen den abnormen Eisenakkumulationen und der Faserdegeneration des CST gibt. In weiterer Folge sollte mit der vorliegenden Untersuchung nachgewiesen werden, ob die Degeneration bei der ALS nur auf den Tractus corticospinalis begrenzt ist, oder ob es sich um eine multisystemische degenerative Erkrankung handelt.

Durch Einsatz von verschiedenen Verfahren der MR Bildgebung können Veränderungen des Magnetfeldes, verursacht durch Eisen Ionen, gemessen und dargestellt werden. Eingesetzte Techniken wären etwa Korrelation mit der transversalen Relaxationsrate, Verwendung der in der Phase vorhandenen Information oder andere Techniken wie MFC (Magnetfeld Korrelation) (28, 74, 80-82). Es wurde daher die  $R_2^*$  Relaxometrie verwendet, um Eisendepots zu messen und diese mit den mikrostrukturellen Gewebsveränderungen die im DTI beobachtet wurden, zu vergleichen. Dabei wurden speziell der CST und Regionen der grauen Substanz mit der  $R_2^*$  Relaxationsrate analysiert.

Bei den ALS Patienten der durchgeführten Untersuchung, waren die  $R_2^*$  Werte im Vergleich zur Kontrollkohorte, im Nucleus caudatus und dem CST erhöht. Mit Hilfe der TBSS Analyse von DTI Daten, konnte gezeigt werden, dass diese Veränderungen besonders signifikant für den mesencephalen Teil des CST sind. Bei der TBSS Analyse konnten keine signifikanten Veränderungen der Eisenakkumulation in den anderen Faserverläufen der weißen Substanz nachgewiesen werden. In Regionen der grauen Substanz, die bei anderen neurodegenerativen Erkrankungen betroffen zu sein scheinen, konnten auch keine Unterschiede zu den Kontrollpersonen bezüglich der Eisenablagerungen festgestellt werden. Es konnte jedoch gezeigt werden, dass es im Nucleus caudatus zu einer Erhöhung des  $R_2^*$  Wertes bei den Patienten kommt. Dies ist die

erste Untersuchung die eine erhöhte Eisenablagerung im Nucleus caudatus bei der ALS beschreibt. Aufgrund der vorliegenden Ergebnisse muss angenommen werden, dass die erhöhte Eisenablagerung in den Regionen der grauen Substanz bei den ALS Patienten, unabhängig von der Degeneration der Motoneurone, erfolgt.

Auffällig ist das anatomische Überlappen der Regionen mit FA Reduktion und den Regionen mit  $R_2^*$  Wertsteigerung. Aufgrund der lokal erhöhten Eisenablagerungen und dem teilweise Überlappen der Regionen mit FA Veränderungen könnte man annehmen, dass ähnliche Regionen für die neurodegenerativen Veränderungen bei der ALS anfällig sind. Jedoch ist aus den vorliegenden Ergebnissen nicht ersichtlich, ob die Eisenakkumulation primär oder sekundär von der Axondegeneration erfolgt. In diesem Zusammenhang wären weiterführende Longitudinalstudien notwendig.

Die Steigerung der  $R_2^*$  Werte im CST war bei weitem deutlicher als die Veränderungen der FA und MD Werte. Demzufolge könnte der Nachweis solcher abnormer Eisenablagerungen im Gehirn von ALS Patienten genau so sensitiv bei der ALS Diagnostik von neurodegenerativen Prozessen sein, wie die FA Wert Veränderungen.

#### **4.3.2 Der Einfluss des Alters auf den $R_2^*$ Wert**

Bei der Bewertung dieser Ergebnisse muss die nachgewiesene altersbedingte Eisenablagerung in bestimmten Gehirnarealen berücksichtigt werden. Hallgren et.al. konnte in einer ex vivo Studie eine altersbedingte Vermehrung von Eisen in bestimmten Arealen des Gehirns nachweisen. Zu diesen Regionen zählten: die frontale weiße Substanz, Pallidum, Putamen, Nucleus caudatus, sowie einige Kortexareale. Den Ergebnissen dieser Studie zufolge, kommt es zwischen dem 2. und 3. Lebensjahrzehnt zu einem linearen Anstieg der Eisenkonzentration in den beschriebenen Arealen. (83) Pfefferbaum et.al. konnte in einer etwas aktuelleren Studie den Effekt des Alterns auf DTI Messdaten nachweisen. Es kam in der weißen Substanz bei den älteren Personen zu einer FA Verminderung und einer MD Erhöhung. Im Gegensatz dazu kam es in den Strukturen der grauen Substanz

zu einer altersbedingten Steigerung beider Messwerte, vor allem im Nucleus caudatus und Putamen. Als mögliche Ursache wird in dieser Studie der lokale Eisengehalt bei älteren Personen, im Putamen und den Basalganglien, diskutiert. (66) Weiters wurde in einer Studie als Ursache für die durch das Eisen bedingte Relaxations Steigerung, der normale Einfluss des steigenden Alters beschrieben. (84)

Bei den Patienten der vorliegenden Arbeit wurde eine Korrelation der  $R_2^*$  Werte mit dem Alter im Putamen, Pallidum, Amygdala und dem Ncl. caudatus nachgewiesen. Da dies die erste Untersuchung ist, die eine veränderte Eisenablagerung im bestimmten Gehirnarealen bei ALS Patienten nachweisen konnte, sind noch keine direkten Vergleichsdaten für die Diffusionsparameter vorhanden. In zukünftigen Untersuchungen sollte jedoch möglichst auf eine gute Abstimmung der Studiengruppen im Bezug auf das Alter geachtet werden.

### **4.3.3 Der Einfluss klinischer Variablen auf den $R_2^*$ Wert**

Auch für den Einfluss klinischer Parameter von ALS Patienten auf den  $R_2^*$  Wert gibt es derzeit noch keine Vergleichsstudien.

Bei den Patienten der vorliegenden Arbeit konnte jedoch eine signifikante Korrelation der  $R_2^*$  Werte mit der ALSFRS-R in der Amygdala nachgewiesen werden. Weiters wurde auch eine signifikante Korrelation der  $R_2^*$  Werte mit der Erkrankungsdauer im Ncl. caudatus beobachtet. Mit der DPR konnte keine signifikante Korrelation bei Patienten mit Werten über dem Mittelwert festgestellt werden.

### **4.3.4 Iron Mapping Vor-/Nachteile**

Im Vergleich mit anderen Techniken ist das  $R_2^*$  Mapping sehr robust und weist in hohen Feldstärkenbereichen ein niedriges SAR (specific absorption rate) Profil auf.

Es ist derzeit nicht sicher ob  $R_2^*$  einen erhöhten Eisengehalt oder mikrostrukturelle Gewebe Veränderungen darstellt.  $R_2^*$  setzt sich aus  $R_2$  und  $R_2'$  zusammen, wobei  $R_2$  Gewebe Eigenschaften repräsentiert.  $R_2'$  steht für lokale Magnet-Inhomogenitäten, die durch paramagnetische Materialien wie Eisen verursacht werden. Da in T2 gewichteten Bildern keine Veränderungen entlang des CST beobachtet wurden, ist es eher unwahrscheinlich, dass  $R_2^*$  mikrostrukturelle Veränderungen darstellt.

Bei den DTI und  $R_2^*$  Mapping kam es zu äußerst geringen räumlichen Differenzen, welche sich durch die Vorverarbeitung (Registrierung, Teilvolumseffekte) und Eigenschaften der verwendeten TBSS Analysemerode erklären lassen.

In der Literatur wird die Verwendung von  $R_2^*$  als Indikator für Eisenablagerungen im Gehirn, kontroversiell diskutiert. Bis dato wurde jedoch noch keine sensitivere Methode zur Darstellung abnormer Eisenablagerungen im Gehirn gefunden. Da aktuelle in vivo Studien generell die  $R_2^*$  Relaxometrie verwenden, ist ein Vergleich der Resultate möglich.

#### ***4.4 ALS-eine multisystemische degenerative Erkrankung?***

Bei der vorliegenden Untersuchung, konnte eine erhöhte Eisenablagerung sowohl im CST als auch im Nucleus caudatus nachgewiesen werden. Da es jedoch in keiner der anderen Regionen der grauen Substanz zu einer  $R_2^*$  Wertsteigerung kam, kann nicht definitiv bewiesen werden, dass die ALS nicht nur auf den CST beschränkt ist. Um nachzuweisen, dass die ALS eine Erkrankung ist, die mehrere Systeme angreift, sind weiter Analysen mit größeren Kohorten notwendig. In diesen Untersuchungen sollte die Beteiligung anderer Regionen der grauen Substanz detailliert untersucht werden.

In einigen früheren Studien konnten veränderte DTI Messwerte auch außerhalb des CST nachgewiesen werden. Diese Veränderungen in den extrapyramidalmotorischen Regionen konnten jedoch nicht sicher als primäre oder sekundäre Schädigung eingestuft werden. (42, 44, 50, 52, 53) Andere Studien wiederum konnten diese Ergebnisse nicht bestätigen. (45, 54)

Geser et.al konnte in seiner Studie die TDP-43 Pathologie in multiplen Gehirnarealen nachweisen, und kam daher auch zu dem Schluss, dass die ALS eine Multisystem-Erkrankung sei. (15) Phukan et.al. konnte in einer Studien über die kognitiven Defizite bei ALS Patienten nachweisen, dass es auch zu einem Befall der extramotorischen Systeme kommt. (85) Weiters konnten auch einige der DTI Studien einen Zusammenhang der ALS mit der Demenz bestätigen. (50, 53, 58) Somit wird in einigen Studien ein Befall außerhalb des motorischen Systems beschrieben. Jedoch konnten diese Ergebnisse nicht in allen Studien bestätigt werden. Ein Grund dafür könnten die unterschiedlichen verwendeten Techniken, als auch die unterschiedliche Auswahl an „regions of interest“ sein. Zukünftige Studien müssten zur Beantwortung dieser Hypothese noch exakter die DTI Messwert Veränderungen in extrapyramidalmotorischen Arealen untersuchen.

#### **4.5 Analyse der ALS Subtypen**

Es konnten keine signifikanten Veränderungen der Diffusionsparameter zwischen den einzelnen Subtypen in der vorliegenden Untersuchung, festgestellt werden. Ursache dafür könnten die geringe Patientenzahl, als auch die ungleiche Verteilung der Subtypen in der Gruppe sein.

Auch in der aktuellen Literatur finden sich nur in Einzelfällen beschriebene Unterschiede zwischen dem peripheren und bulbären Subtyp bei der DTI Bildgebung. So konnte Ellis et.al. in einer Studie eine stärkere FA Reduktion im PLIC, beim bulbären im Vergleich zum peripheren Subtyp nachweisen. (42) In einer anderen Studie konnte kein signifikanter Unterschied der FA Reduktion im CST zwischen den Subtypen gezeigt werden. Jedoch war der FA Wert im corticobulbären Trakt beim bulbären Subtyp deutlich geringer, als beim peripheren Subtyp oder den Kontrollen. (46) Die NAA/Cho Ration bei der Durchführung einer Spektroskopie wurden in einer Studie als robuster Parameter zur Differenzierung der Subgruppen beschrieben. (55)

Aufgrund der unterschiedlichen und wenigen Ergebnisse zur Unterscheidung der Subtypen, muss man annehmen, dass mit den derzeitig verwendeten technischen Möglichkeiten keine Differenzierung möglich ist.

## **4.6 Fallbeispiel von differenzialdiagnostischen Motorneuronenerkrankungen**

Man erhoffte sich mit den veränderten Messwerten bei der DTI, eine Methode zur leichteren Abgrenzung der ALS von der PLS, sowie anderen Differenzialdiagnosen gefunden zu haben.

In zwei Studien wurden Patienten mit einer progressiven Muskelatrophie evaluiert. Bei beiden kam es zu unterschiedlichen Ergebnissen.(47, 59).

Die komplizierte hereditäre familiäre Paraplegie war Mittelpunkt einer anderen Studie. Man beobachtete bei diesen Patienten auch eine FA Reduktion vor allem im Corpus callosum. (86)

Ciccarelli et.al. konnte eine unterschiedlich starke FA Reduktion in unterschiedlichen Arealen der weißen Substanz bei der ALS und PLS nachweisen. Da in dieser Studie auch eine Korrelation mit klinischen Parametern beobachtet wurde, kam man zu dem Schluss, dass es mit Hilfe der DTI Bildgebung und dem TBSS möglich ist, PLS und ALS zu unterscheiden. (53) In anderen Studien wurde gezeigt, dass Motorneuronen der Kortexregion bei der PLS stärker degenerieren als bei der ALS, und es zu einer stärkeren fokalen Atrophie im Bereich des Kortex kommt. (87, 88)

Bisher ist mit der DTI Bildgebung noch keine sichere Differenzierung der ALS von anderen Erkrankungen möglich. Die Zukunft wird zeigen, wie erfolgreich die Entwicklung der DTI Technik auf diesem Gebiet sein wird.

---

## **4.7 Einflussfaktoren der DTI Messwerte**

### **4.7.1 Alter**

Die in der aktuellen Literatur beschriebene Abhängigkeit der einzelnen DTI Messwerte vom Alter, wurde bei den einzelnen Messwerten gesondert diskutiert. Zusammenfassend kommt es mit steigendem Alter zu einer FA Reduktion. (53, 64, 65) Nur eine Studie beschrieb eine Steigerung des FA Wertes in der grauen Substanz. (66) Bei den MD Werten wird eine altersbedingte Steigerung in der weißen und grauen Substanz beschrieben. (66) Auch eine vermehrte Eisenablagerung in bestimmten Gehirnarealen konnte bei alternden Personen beobachtet werden. (66, 83, 84)

Bei der vorliegenden Untersuchung zeigte sich bei den Kontrollpersonen eine signifikante Korrelation der FA Werte mit dem Alter im Ncl. accumbens. Weiters kam es auch bei gesunden Probanden einer nicht hinsichtlich des Alters abgeglichenen Kontrollkohorte zu einer Reduktion der FA Werte. Die FA Reduktion bei diesen Probanden war weiter ausgebreitet und konnte auch im Corpus callosum beobachtet werden. Es wurde zusätzlich eine Vergleichsanalyse der Kontrollpersonen durchgeführt. Hier bei wurde eine Gruppe junger Probanden (20-30 Jahre) mit einer Gruppe älterer Probanden (30-70 Jahr) verglichen.

Das Alter korrelierte sowohl bei den Kontrollpersonen, als auch den Patienten in bestimmten Regionen mit den MD Werten.

Weiters konnte in beiden Gruppen eine große Korrelation zwischen dem Alter und der Eisenablagerung, vor allem im Putamen, Pallidum, Amygdala und Nucleus caudatus, beobachtet werden.

Die Ergebnisse bestätigten, dass bei Untersuchungen mit DTI Messwerten unbedingt auf eine gute Abstimmung des Alters der Vergleichsgruppen geachtet werden sollte.

Zukünftige Untersuchungen müssten zur besseren Vergleichbarkeit der Daten der einzelnen Arbeiten, das Alter immer berücksichtigen und standardisierte Studiendesigns einführen. In der vorliegenden Untersuchung wurden die beiden

Untersuchungsgruppen sowohl hinsichtlich des Alters als auch des Geschlechts abgeglichen, um solche Verfälschungen zu verhindern.

#### **4.7.2 Erkrankungsdauer**

In allen früheren Studien, die durchgesehen wurden, konnte in nur 2 Studien eine Korrelation mit der Erkrankungsdauer beobachtet werden. (49, 51)

Bei der Berücksichtigung der Erkrankungsdauer zeigte sich bei den Patienten der vorliegenden Untersuchung eine unterschiedlich starke Eisenablagerung im Nucleus caudatus. Weiters konnten stärker erhöhte  $R_2^*$  Werte bei Patienten mit einer Erkrankungsdauer von mehr als 12 Monaten im Vergleich zu Patienten mit einer Erkrankungsdauer mit weniger als 12 Monaten, beobachtet werden. Diese Korrelation der Dauer mit Veränderungen des  $R_2^*$  Wertes konnte aber in keiner der anderen Regionen nachgewiesen werden.

Bei den FA Werten konnte eine signifikante Korrelation mit der Erkrankungsdauer im Ncl. accumbens festgestellt werden. Für die MD Werte wurden keine signifikanten Korrelationen beobachtet.

In zukünftigen Untersuchungen sollte daher auch die Erkrankungsdauer, so weit es möglich ist, berücksichtigt werden.

#### **4.7.3 Progression beziehungsweise DPR**

Cicarelli et al konnte in einer Studie den Unterschied bei FA Werten zwischen rasch und mäßig progressiven Krankheitsverläufen nachweisen. (35) In einer anderen Studie konnte wiederum kein Unterschied zwischen rasch und mäßig progressiven Verläufen beobachtet werden. (56)

In der vorliegenden Arbeit konnte eine Korrelation der DPR/Progression lediglich für die FA Werte im Ncl. accumbens bei den Patienten nachgewiesen werden. Bei Unterteilung der Patienten in jene mit einem DPR kleiner als der Mittelwert und jene mit einem DPR größer als der Mittelwert, konnte in Regionen mit zuvor

nachgewiesenen Veränderungen der Diffusionsparameter, kein statistisch signifikanter Unterschied nachgewiesen werden.

In zukünftigen Untersuchungen müsste zusätzlich auf eine besser ausgewogene Verteilung der Progression der Erkrankung in der Gruppe der Patienten geachtet werden, um so auch diese Verfälschungen ausschließen zu können.

#### **4.7.4 ALSFRS-R/Schwere**

Wie bereits zuvor erwähnt, wurde bei einigen Studien eine Korrelation der DTI Messwerte mit der ALSFRS nachgewiesen. (32, 47, 49, 50, 52, 58, 59) Bei einer anderen Studie wurde nur eine negative Korrelation mit der ALSFRS beobachtet. (56) Wang et.al kam aufgrund der Ergebnisse seiner Studien zu dem Schluss, dass die ALSFRS kein spezifischer Marker für die Beteiligung/ den Befall des UMN sei. (48, 49)

In der vorliegenden Arbeit konnte eine signifikante Korrelation der ALSFRS-R der Patienten lediglich mit den  $R_2^*$  Werten in der Amygdala beobachtet werden.

Aufgrund der unterschiedlichsten Ergebnisse in der aktuellen Literatur, kann der Einfluss der ALSFRS-R nicht sicher gewertet werden. Jedoch zeigte sich eine Korrelation mit den  $R_2^*$  Werten in der vorliegenden Arbeit. Da im Rahmen dieser Arbeit erstmals die  $R_2^*$  Werte bei ALS Patienten untersucht und Unterschiede in der Eisenablagerung festgestellt wurden, sollte in zukünftigen Studien der Einfluss der ALSFRS-R auf diesen Parameter noch detaillierter untersucht werden.

#### **4.7.5 Asymmetrie/Händigkeit**

In einigen der zitierten Studien wurde eine asymmetrische Beteiligung der Strukturen beobachtet. Im Bereich der Capsula interna wurde zum Beispiel ein höherer Wert für die rechte Seite im Vergleich zur linken festgestellt. Der MD Wert wiederum war in diesem Bereich auf der linken Seite höher als rechts.(43) In einer anderen Studie wurde nur bei einem Anteil der Patienten ein asymmetrischer Befall beobachtet. (50) Auch Ciccarelli et.al. konnte in ihrer Studie eine stärkere

Reduktion der Messdaten auf der linken Seite beobachten. Weiters konnte eine signifikante Korrelation mit der DPR nur auf der linken Seite nachgewiesen werden. (35) Sie verweist in ihrer Arbeit auf eine Studie aus dem Jahre 1988, in der bereits eine asymmetrische Beteiligung des UMN und LMN bei der ALS beobachtet wurde.(89) Zusätzlich empfiehlt Ciccarelli et al. eine Überprüfung in zukünftigen Studien, ob die beobachtete Asymmetrie aufgrund einer veränderten Ausrichtung und Organisation der Fasern zustande kommt, oder ob sie von der Händigkeit der Studienteilnehmer abhängt. (35)

In einigen früheren Studien, welche das funktionelle MRI und die DTI Traktografie, als auch andere Techniken verwendeten, konnte ein Einfluss der Händigkeit auf die Resultate gezeigt werden. (90-92) Wogegen diese Ergebnisse in anderen Studien wiederum nicht bestätigt werden konnten. (93, 94)

Insgesamt befand sich die Mehrheit der signifikanten Veränderungen in der vorliegenden Arbeit, im Bereich der linken Hemisphäre. Man vermutet daher, dass dies auf die große Anzahl an Rechtshändern bei den Patienten, zurückzuführen sei. Aufgrund der variierenden Ergebnisse vorheriger Studien, kann dies jedoch nicht sicher bestätigt werden. Dazu wären weitere Studien notwendig, in denen der Einfluss der Händigkeit auf die untersuchten Diffusionsparameter genau untersucht werden sollte. Interessant wäre sicherlich eine Betrachtung der DTI Messwerte separat für jede der beiden Hemisphären, als auch des seitengetrenten CST.

#### ***4.8 Schwächen und Stärken der Studien***

Aufgrund der Verwendung unterschiedlicher Scanner, unterschiedlicher Puls-Sequenzen und Bildbearbeitungsprogramme in den einzelnen Studien, ist der direkter Vergleich mit der vorliegenden Untersuchung eingeschränkt.

Eine Schwäche der Untersuchung ist sicherlich die geringe Anzahl an ALS Patienten. Jedoch auch der Großteil der früheren Studien weist meist ähnlich kleine Patientenzahlen auf. Man sollte aber in diesen Zusammenhang die Inzidenz und Prävalenz der ALS nicht außer Acht lassen.

Im Vergleich zu anderen Analysetechniken ist TBSS relativ unabhängig von anatomischen interindividuellen Unterschieden, da die DTI Messwerte als Ausgangspunkt dienen. Dabei ist zu beachten, dass Veränderungen des Skeletts repräsentativ für den gesamten entsprechenden Trakt sind, wobei angrenzende Voxel beeinflusst durch den degenerativen Prozess der ALS, vernachlässigt werden.

## **4.9 Schlussfolgerung**

Die Veränderungen der FA- und MD-Werte bei ALS Patienten, stimmten mit früheren Studien überein. Erstmals nachgewiesen wurden jedoch die Veränderungen des  $R_2^*$  Wertes in bestimmten Gehirnarealen von ALS Patienten im Vergleich zu den Kontrollpersonen.

Die Dysregulation von Eisen und der in diesem Zusammenhang entstehende oxidative Stress, wurden in mehreren Studien als Schlüsselemente bei der Pathophysiologie der ALS nachgewiesen. Mit dem „ $R_2^*$  Mapping“ scheint man eine gute Möglichkeit zum in vivo Nachweis von neurodegenerativen Prozessen bei der ALS gefunden zu haben. In anderen Regionen der weißen Substanz und den Strukturen der grauen Substanz wurden keine abnormen Eisenwerte nachgewiesen. Der Nucleus caudatus ist dabei die einzige Ausnahme. Bei der ALS scheint somit der neurodegenerative Prozess nur auf den CST beschränkt zu sein. Anhand der vorliegenden Daten kann nicht sicher gezeigt werden, ob es primär oder sekundär von der axonalen Degeneration zu einer Eisenakkumulation kommt.

Zukünftige Untersuchungen müssten mit größeren Kohorten durchgeführt werden. Ergänzend wäre ein standardisiertes Verfahren für alle zukünftigen Studien notwendig, um eine bessere Vergleichbarkeit untereinander zu ermöglichen.

Man sollte auch auf eine gute Abstimmung der Gruppe hinsichtlich des Alters achten. Eine gute Verteilung der Subtypen, der Erkrankungsdauer, der ALSFRS-R und der Krankheitsprogression in den Studiengruppen sowie ein longitudinales Design sollte wenn möglich bevorzugt werden, um so Verfälschungen der

Ergebnisse durch diese Parameter gänzlich ausschließen zu können. Zusätzlich könnte man die Werte der beiden Hemisphären separat voneinander betrachten, um so den Einfluss von Asymmetrie und Händigkeit besser bewerten zu können. Für eine genauere Beurteilung der Multisystem-Hypothese müssten Veränderungen der DTI Messwerte in weiteren Analysen mit größeren Kohorten durchgeführt werden. In diesen Studien sollte die Beteiligung anderer Regionen der grauen Substanz noch exakter untersucht werden.

Die Pathophysiologie der ALS bleibt weiterhin immer noch ungeklärt. Jedoch scheint man mit neuen Methoden der Bildgebung und der Forschung auf Proteinebene (TDP 43) einer möglichen Erklärung immer näher zu kommen. Bisher gibt es immer noch keine kurative Therapie zur Behandlung der ALS Patienten. Daher ist die Weiterentwicklung auf diesen Forschungsgebieten in Zukunft enorm wichtig, um so mögliche Ansatzpunkte für eine Therapie zu entwickeln.

## 5 Literaturverzeichnis

1. Böcker W., Denk H., Heitz P. U. Pathologie. 2nd ed. München Jena (Germany): Urban & Fischer Verlag; 2001;309-310.
2. Brandt T., Dichgans., Diener H.C. Therapie und Verlauf neurologischer Erkrankungen. 5th ed. Stuttgart (Germany): Verlag W. Kohlhammer; 2007;1105-1110.
3. Zierz S., Jerusalem F. Muskelerkrankungen. 3rd ed. Stuttgart (Germany) New York: Georg Thieme Verlag; 2003;326-337.
4. Almer G. Amyotrophe Lateralsklerose: Überlegungen zu Ursprung und Pathophysiologie der Erkrankung. J Neurol Neurochir Psychiatr. 2003;4(4):6-12.
5. Berlit P. Klinische Neurologie. 2nd ed. Heidelberg (Germany): Springer Medizin Verlag; 2006;541-559.
6. Mumenthaler M., Mattle H. Neurologie. 12th ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2008;375-378.
7. Jaffré C. Die Epidemiologie der amyotrophen Lateralsklerose in Nordtirol [Diplomarbeit]. verfasst unter der Anleitung von Prof. Dr. Löscher W.;Innsbruck: Medizinische Universität Innsbruck; 2008.
8. Bufler J. Denken Sie an die amyotrophe Lateralsklerose. MMW Fortschr Med. 2007;149 Suppl 2:84-87.
9. Guerreiro R.J., Schymick J.C., Crews C., Singleton A., Hardy J., Traynor B.J. TDP-43 is not a common cause of sporadic amyotrophic lateral sclerosis. PLoS ONE. 2008;3(6):e2450.
10. Hasegawa M., Arai T., Nonaka T., Kametani F., Yoshida M., Hashizume Y., et al. Phosphorylated TDP-43 in frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis. Ann Neurol. 2008;64(1):60-70.
11. Wikipedia. TARDBP. [homepage on the internet].[updated 09.07.2008;cited 10.01.2009]. available from:<http://en.wikipedia.org/wiki/TARDBP>.
12. NCBI. NCBI-Entrez Gene. [homepage on the internet].[updated 10.01.2009;cited 14.01.2009]. available from:[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?Db=gene&Cmd=retrieve&dopt=full\\_report&list\\_uids=23435&log\\$=databasead&logdbfrom=protein](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?Db=gene&Cmd=retrieve&dopt=full_report&list_uids=23435&log$=databasead&logdbfrom=protein).
13. Neumann M., Kwong L.K., Lee E.B., Kremmer E., Flatley A., Xu Y., et al. Phosphorylation of S409/410 of TDP-43 is a consistent feature in all sporadic and familial forms of TDP-43 proteinopathies. [homepage on the internet].[updated 06.01.2009;cited 14.10.2009]. available from:[http://han.meduni-graz.at/han/822\\_0/www.springerlink.com/content/f6m25v1958x44035/?p=a09748520ee342dc8f675d31a70d9114&pi=7](http://han.meduni-graz.at/han/822_0/www.springerlink.com/content/f6m25v1958x44035/?p=a09748520ee342dc8f675d31a70d9114&pi=7).
14. Liscic R.M., Grinberg L.T., Zidar J., Gitcho M.A., Cairns N.J. ALS and FTL: two faces of TDP-43 proteinopathy. Eur J Neurol. 2008;15(8):772-780.
15. Geser F., Brandmeir N.J., Kwong L.K., Martinez-Lage M., Elman L., McCluskey L., et al. Evidence of multisystem disorder in whole-brain map of pathological TDP-43 in amyotrophic lateral sclerosis. Arch Neurol. 2008;65(5):636-641.
16. Mitchell J.D., Borasio G.D. Amyotrophic lateral sclerosis. Lancet. 2007;369(9578):2031-2041.

17. Mayer KC. Amyotrophe Lateralsklerose. [homepage on the internet].[updated 26.10.2008;cited 18.11.2008]. available from:<http://www.neuro24.de/>.
18. World Federation of Neurology. Amyotrophic Lateral Sclerosis. [homepage on the internet].[updated 16.01.2006;cited 18.11.2008]. available from:<http://www.wfnals.org/guidelines/1998elescorial/elescorial1998criteria.htm>.
19. Diener H.C., Putzki N., et.al. Leitlinien für Diagnose und Therapie in der Neurologie. 4 th ed. Stuttgart-New York: Georg Thieme Verlag; 2008;205-211.
20. Vignola A., Guzzo A., Calvo A., Moglia C., Pessia A., Cavallo E., et al. Anxiety undermines quality of life in ALS patients and caregivers. *Eur J Neurol.* 2008;15(11):1231-1236.
21. Sach M. Management of neuromuscular diseases-Bildgebung bei der Amyotrophen Lateralsklerose. [homepage on the internet].[updated 11.12.2008]. available from:<http://www.dgm.org/files/neuro29.pdf>.
22. Wikipedia. Difusions-Tensor Bildgebung. [homepage on the internet].[updated 25.11.2008;cited 15.12.2008]. available from:<http://de.wikipedia.org/wiki/Diffusions-Tensor-Bildgebung>.
23. Merget D., Loke F., Russakoff D. Diffusion Tensor Image Segmentation and Classification: Project Interim Report. [homepage on the internet].[updated 15.12.2008]. available from:[robots.stanford.edu/cs223b04/inter2/P15.doc](http://robots.stanford.edu/cs223b04/inter2/P15.doc).
24. Deppe M. Funktionelle Bildgebung der Klinik und Polyklinik für Neurologie. [homepage on the internet].[updated 13.12.2008;cited 15.12.2008]. available from:[http://neurologie.uni-muenster.de/cms/front\\_content.php?idart=422](http://neurologie.uni-muenster.de/cms/front_content.php?idart=422).
25. Schädler S., Kool J., Lüthi H., Marks D., Pfeffer A., Oesch P., et al. Assessments in der Neurorehabilitation: Verlag Hans Huber; 2006;94-97.
26. Jenkinson M., Smith S. A global optimisation method for robust affine registration of brain images. *Med Image Anal* 2001;5(2):143-156.
27. Jenkinson M., Bannister P., Brady M., Smith S. Improved Optimization for the Robust and Accurate Linear Registration and Motion Correction of Brain Images. *Neuroimage* 2002;17(2):825-841.
28. StPierre T.G. Deferiprone versus desferrioxamine in thalassaemia, and T2\* validation and utility. *Lancet.* 2003;361(9352):182.
29. StPierre T.G., Clark P.R., Chua-anusorn W. Single spin-echo proton transverse relaxometry of iron loaded liver. *NMR Biomed.* 2004;17(7):446-458.
30. He T, Gatehouse P.D., Smith G.C., Mohiaddin R.H., Pennell D.J., Firmin D.N., et al. Myocardial T2\* measurements in iron-overloaded thalassemia: An in vivo study to investigate optimal methods of quantification. *Magn Reson Med.* 2008;60(5):1082-1089.
31. Department of Clinical Neurology UoO. FMRIB Centre. [homepage on the internet].[updated regularly;cited 02.02.2009]. available from:<http://www.fmrib.ox.ac.uk/>.
32. Smith S.M., Jenkinson M., Johansen-Berg H., Rueckert D., Nichols T.E., Mackay C.E., et al. Tract based spatial statistics:Voxelwise analysis of multi-subject diffusion data. *Neuroimage.* 2006;31(4):1487-1505.

33. University of Oxford. TBSS - Tract-Based Spatial Statistics - v1.2. [homepage on the internet].[updated regularly;cited 02.02.2009]. available from:<http://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/tbss/>.
34. StatSoft Inc. Statistica. [homepage on the internet].[updated 15.12.2006;cited 02.02.2009]. available from:<http://www.statsoft.com/downloads/maintenance/download7.html>.
35. Ciccarelli O., Behrens T.E., Altman D.R., Orrell R.W., Howard R.S., Johansen-Berg H., et al. Probabilistic diffusion tractography:A potential tool to assess the rate of disease progression in amyotrophic lateral sclerosis. *Brain* 2006;129:1859-1871.
36. Mayer K.C. Primäre Lateralsklerose. [homepage on the internet].[updated 08.02.2009;cited 11.02.2009]. available from:[http://www.neuro24.de/show\\_glossar.php?id=995](http://www.neuro24.de/show_glossar.php?id=995).
37. Berlitz P. *Klinische Neurologie*. 2 nd. ed. Heidelberg (Germany): Springer Medizin Verlag; 2006;871-874.
38. Wüllner U., Klockgether T. Klinik und Therapie der Multisystematrophie. *Dtsch Arztl.* 2003;100(7):A 408-415.
39. Berlitz P. *Klinische Neurologie*. 2 nd ed. Heidelberg (Germany): Springer Medizin Verlag; 2006;550-553.
40. Sauter S., Neesen J., Paulus W., Engel W. Hereditäre spastische Paraplegie. *Dtsch Arztl.* 2002;99(7):A 434-440.
41. Berlitz P. *Klinische Neurologie*. 2 nd ed. Heidelberg (Germany): Springer Medizin Verlag; 2006;69-70.
42. Ellis C.M., Simmons A., Jones D.K., Bland J., Dawson J.M., Horsfield M.A., et al. Diffusion tensor MRI assesses corticospinal tract damage in ALS. *Neurology*. 1999;53(5):1051-1058.
43. Toosy A.T., Werring D.J., Orrell R.W., Howard R.S., King M.D., Barker G.J., et al. Diffusion tensor imaging detects corticospinal tract involvement at multiple levels in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003;74:1250-1257.
44. Sach M., Winkler G., Glauche V., Liepert J., Heimbach B., Koch M.A., et al. Diffusion tensor MRI of early upper motor neuron involvement in amyotrophic lateral sclerosis. *Brain*. 2004;127(2):340-350.
45. Abe O., Yamada H., Masutani Y., Aoki S., Kunimatsu A., Yamasue H., et al. Amyotrophic lateral sclerosis:diffusion tensor tractography and voxel-based analysis. *NMR Biomed*. 2004;17(6):411-416.
46. Aoki S., Iwata N.K., Masutani Y., Yoshida M., Abe O., Ugawa Y., et al. Quantitative Evaluation of the Pyramidal Tract Segmented by Diffusion Tensor Tractography:Feasibility Study in Patients with Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Radiat Med*. 2005;23(3):195-199.
47. Cosottini M., Giannelli M., Siciliano G., Lazzarotti G., Michelassi M.C., Del Corona A., et al. Diffusion-Tensor MR Imaging of Corticospinal Tract in Amyotrophic Lateral Sclerosis and Progressiv Muscular Atrophy. *Radiology*. 2005;237(1):258-264.
48. Wang S., Poptani H., Bilello M., Wu X., Woo J.H., Elman L.B., et al. Diffusion Tensor Imaging in Amyotrophic Lateral Sclerosis:Volumetric Analysis of the Corticospinal Tract. *Am J Neuroradiol*. 2006;27:1234-1238.
49. Wang S., Poptani H., Woo J.H., Desiderio L.M., Elman L.B., McCluskey L.F., et al. Amyotrophic Lateral Sclerosis:Diffusion-Tensor and Chemical Shift Imaging at 3.0 T1. *Radiology*. 2006;239:831-838.

50. Sage C.A., Peeters R.R., Görner A., Robberecht W., Sunaert S. Quantitative diffusion tensor imaging in amyotrophic lateral sclerosis. *Neuroimage*. 2007;34(2):486-499.
51. Schimrigk S.K., Bellenberg B., Schlüter M., Stieltjes B., Drescher R., Rexilius J., et al. Diffusion Tensor Imaging-Based Fractional Anisotropy Quantification in the Corticospinal Tract of Patients with Amyotrophic Lateral Sclerosis Using a Probabilistic Mixture Model. *Am J Neuroradiol*. 2007;28:724-730.
52. Thivard L., Pradat P.F., Lehericy S., Lacomblez L., Dormont D., Chiras J., et al. Diffusion tensor imaging and voxel based morphometry study in amyotrophic lateral sclerosis:relationship with motor disability. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007;78(8):889-892.
53. Ciccarelli O., Behrens T.E., Johansen-Berg H., Talbot K., Orrell R.W., Howard R.S., et al. Investigation of white matter pathology in ALS and PLS using tract-based spatial statistics. *Hum Brain Mapp*. 2009;30(2):615-624.
54. Yin H., Cheng S.H.T., Zhang J., Ma L., Gao Y., Li D., et al. Corticospinal Tract Degeneration in Amyotrophic Lateral Sclerosis:A Diffusion Tensor Imaging and Fibre Tractography Study. *Ann Acad Med Singapore*. 2008;37(5):411-415.
55. Nelles M., Block W., Träber F., Wüllner U., Schild H.H., Urbach H. Combined 3T Diffusion Tensor Tractography and 1H-MR Spectroscopy in Motro Neuron Disease. *Am J Neuroradiol*. 2008;29:1708-1714.
56. Agosta F., Rocca M.A., Valsasina P., Sala S., Caputo D., Perini M., et al. A longitudinal diffusion tensor MRI study of the cervical cord and brain in amyotrophic lateral sclerosis patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009;80:53-55.
57. Ciccarelli O., Catani M., Johansen-Berg H., Clark C., Thompson A. Diffusion-based tractography in neurological disorders:concepts, applications and future developments. *Lancet Neurol*. 2008;7(8):715-727.
58. Bartels C., Mertens N., Hofer S., Merboldt K.D., Dietrich J., Frahm J., et al. Callosal dysfunction in amyotrophic lateral sclerosis correlates with diffusion tensor imaging of the central motor system. *Neuromuscul Disord*. 2008;18(5):398-407.
59. Graham J.M., Papadakis N., Evans J., Widjaja E., Romanowski C.A.J., Paley M.N.J., et al. Diffusion tensor imaging for the assessment of upper motor neuron integrity in ALS. *Neurology*. 2004;63(11):2111-2119.
60. Song S.K., Sun S.W., Ramsbottom M.J., Chang C., Russel J., Cross A.H. Demyelination Revealed through MRI as Increased Radial (but unchanged Axial) Diffusion of Water. *Neuroimage*. 2002;17(3):1429-1436.
61. Song S.K., Yoshino J., Le T.Q., Lin S.J., Sun S.W., Cross A.H., et al. Demyelination increases radial diffusivity in corpus callosum of mouse brain. *Neuroimage*. 2005;26(1):132-140.
62. Sun S.W., Liang H.F., Trinkaus K., Cross A.H., Armstrong R.C., Song S.K. Noninvasive detection of cuprizone induced axonal damage and demyelination in mouse corpus callosum. *Magn Reson Med*. 2006;55(2):302-308.
63. Beaulieu C. The basis of anisotropic water diffusion in the nervous system-a technical review. *NMR Biomed*. 2002;15(7-8):435-455.
64. Sullivan E.V., Pfefferbaum A. Diffusion tensor imaging and aging. *Neurosci Biobehav*. 2006;30:749-761.

65. Salat D.H., Tuch D.S., Hevelone N.D., Fischl B., Corkin S., Rosas H.D., et al. Age-Related Changes in Prefrontal White Matter Measured by Diffusion Tensor Imaging. *Ann N Y Acad Sci.* 2005;1064:37-49.
66. Pfefferbaum A., Adalsteinsson E., Rohlfing T., Sullivan E.V. Diffusion tensor imaging of deep gray matter brain structures: Effects of age and iron concentration. *Neurobiol Aging.* 2008.
67. Yin H., Lim C.C., MA L., et.al. Combined MR spectroscopic imaging and diffusion tensor MRI visualizes corticospinal tract degeneration in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol.* 2004;251:1249-1254.
68. Stankiewicz S., Panter S.S., Neema M., Arora A., Batt C.E., Bakshi R. Iron in Chronic Brain Disorders: Imaging and Neurotherapeutic Implications. *Neurotherapeutics.* 2007;4(3):371-386.
69. Berg D., Youdim M.B.H. Role of Iron in Neurodegenerative Disorders. *Top Magn Reson Imaging.* 2006;17(1):5-17.
70. Moos T., Morgan E.H. The Metabolism of Neuronal Iron and Its Pathogenetic Role in Neurological Disease. *Ann N Y Acad Sci.* 2004;1012:14-26.
71. Qian Z.M., Wang Q. Expression of iron transport proteins and excessive iron accumulation in the brain in neurodegenerative disorders. *Brain Res Brain Res Rev.* 1998;27(3):257-267.
72. House M.J., StPierre T.G., Kowdley K.V., Montine T., Connor J., Beard J., et al. Correlation of Proton Transverse Relaxation Rates (R2) With Iron Concentrations in Postmortem Brain Tissue From Alzheimer's Disease Patients. *Magn Reson Med.* 2007;57:172-180.
73. House M.J., St Pierre T.G., McLean C. 1,4T Study of Proton Magnetic Relaxation Rates, Iron Concentrations, and Plaque Burden in Alzheimer's Disease and Control Postmortem Brain Tissue. *Magn Reson Med.* 2008;60:41-52.
74. Haacke E.M., Cheng N.Y.C., House M.J., Liu Q., Neelavalli J., Ogg R.J., et al. Imaging iron stores in the brain using magnetic resonance imaging. *Magn Reson Med.* 2005;23(1):1-25.
75. Götz M.E., Double K., Gerlach M., Youdim M.B.H., Riederer P. The Relevance of Iron in the Pathogenesis of Parkinson's Disease. *Ann N Y Acad Sci.* 2004;1012:193-208.
76. Oba H., Araki T., Ohtomo K., Monzawa S., Uchiyama G., Koizumi K., et al. Amyotrophic Lateral Sclerosis: T2 Shortening in Motor Cortex at MR Imaging. *Radiology.* 1993;189:843-846.
77. Mizuno Y., Amari M., Takatama M., Aizawa H., Mihara B., Okamoto K. Transferrin localizes in Bunina bodies in amyotrophic lateral sclerosis. *Acta Neuropathol.* 2006;112(5):597-603.
78. Goodall E.F., Haque M.S., Morrison K.E. Increased serum ferritin levels in amyotrophic lateral sclerosis (ALS) patients. *J Neurol.* 2008;255:1652-1656.
79. Carrí M.T., Ferri A., Cozzolino M., Calabrese L., Rotilio G. Neurodegeneration in amyotrophic lateral sclerosis: the role of oxidative stress and altered homeostasis of metals. *Brain Res Bull.* 2003;61(4):365-374.
80. Schenk J.F., Zimmerman E.A. High-field magnetic resonance imaging of brain iron: birth of a biomarker? *NMR Biomed.* 2004;17:433-445.

81. Jensen J.H., Chandra R., Ramani A., Lu H., Johnson G., Lee S.P., et al. Magnetic Field Correlation Imaging. *Magn Reson Med.* 2006;55(6):1350-1361.
82. Ge Y., Jensen J.H., Lu H., Helpert J.A., Miles L., Inglese M., et al. Quantitative Assessment of Iron Accumulation in Deep Grey Matter of Multiple Sclerosis by Magnetic Field Correlation Imaging. *Am J Neuroradiol.* 2007;28(9):1639-1644.
83. Hallgren B., Sourander P. The effect of age on the non-haemin iron in the human brain. *J Neurochem.* 1958;3(1):41-51.
84. Jara H., Sakai O., Mankal P., Irving R.P., Norbash A.M. Multispectral Quantitative Magnetic Resonance Imaging of Brain Iron Stores:A Theoretical Perspective. *Top Magn Reson Imaging.* 2006;17(1):19-30.
85. Phukan J., Pender N.P., Hardiman O. Cognitive impairment in amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet Neurol.* 2007;6(11):994-1003.
86. Müller H.P., Unrath A., Sperfeld A.D., Ludolph A.C., Riecker A., Kassubek J. Diffusion tensor imaging and tractwise fractional anisotropy statistics:quantitative analysis in white matter pathology. [homepage on the internet].[updated 09.11.2007;cited 24.2.2009]. available from:<http://www.biomedical-engineering-online.com/content/6/1/42>.
87. Hudson A.J., Kiernan J.A., Munoz D.G., Pringle C.E., Brown W.F., Ebers G.C. Clinicopathological features of primary lateral sclerosis are different from amyotrophic lateral sclerosis. *Brain Res Bull.* 1993;30(3-4):359-364.
88. Kuipers-Upmeijer J., DeJager A.E.J., Hew J.M., Snoek J.W., VanWeerden T.W. Primary lateral sclerosis:clinical, neurophysiological, and magnetic resonance findings. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2001;71:615-620.
89. Swash M., Scholtz C.L., Vowels G., Ingram D.A. Selective and asymmetric vulnerability of corticospinal and spinocerebellar tract in motor neuron disease. *J Neurol Neurosurg Psych.* 1988;51:785-789.
90. Eluvavathingal T.J., Hasan K.M., Kramer L., Fletcher J.M., Ewing-Cobbs L. Quantitative diffusion tensor tractography of association and projection fibers in normally developing children and adolescents. *Cereb Cortex.* 2007;17(12):2760-2768.
91. Guye M., Parker G.J., Symms M., Boulby P., Wheeler-Kingshott C.A.M., Salek-Haddadi A., et al. Combined functional MRI and tractography to demonstrate the connectivity of the human primary motor cortex in vivo. *Neuroimage.* 2003;19(4):1349-1360.
92. Vernooij M.W., Smits M., Wielopolski P.A., Houston G.C., Krestin G.P., van der Lugt A. Fiber density asymmetry of the arcuate fasciculus in relation to functional hemispheric language lateralization in both right- and left-handed healthy subjects: a combined fMRI and DTI study. *Neuroimage.* 2007;35(3):1064-1076.
93. Peled S., Gudbjartsson H., Westin C.F., Kikinis R., Jolesz F.A. Magnetic resonance imaging shows orientation and asymmetry of white matter fibre tracts. *Brain Res.* 1998;780:27-33.
94. Westerhausen R., Huster R.J., Kreuder F., Wittling W., Schweiger E. Cortico spinal tract asymmetries at the level of the internal capsule: is there an association with handedness? *Neuroimage.* 2007;37(2):379-386.

## 6 Anhang

- 1) Langkammer C., Enzinger C., Quasthoff S., Grafenauer P., Fazekas F., Ropele S. Brain Iron Deposition and Neuronal Fiber Integrity in Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS). Proceedings of the 25<sup>th</sup> Annual Meeting ESMRMB 2008; ESMRMB Congress; Oct 2-4, 2008; Valencia, SPAIN.
- 2) Langkammer C., Enzinger C., Quasthoff S., Grafenauer P., Soellinger M., Ropele S., Fazekas F. An investigation of iron accumulation in Amyotrophic Lateral Sclerosis using DTI and R2\* Mapping. Neurologisch 2009; X. Neuroscience Wintermeeting; Mar 5-6, 2009; Kitzbühel, AUSTRIA.
- 3) Langkammer C., Enzinger C., Quasthoff S., Grafenauer P., Soellinger M., Ropele S., Fazekas F. An investigation of iron accumulation in Amyotrophic Lateral Sclerosis using Diffusion Tensor Imaging and R2\* Mapping. Neurologisch 2009; 2: 7. Jahrestagung der Österreichischen Gesellschaft für Neurologie und Jahrestagung der Österreichischen Gesellschaft für Neurorehabilitation; Mar 25-28; 2009; Villach; AUSTRIA. Posterpräsentation im Rahmen der Tagung: Grafenauer P.
- 4) Langkammer C., Enzinger C., Quasthoff S., Grafenauer P., Soellinger M., Fazekas F., Ropele S. Quantification of Neurodegeneration in Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) using DTI and Iron Mapping. Proceedings of the ISMRM 17th Scientific Meeting and Exhibition 2009; ISMRM 17th Scientific Meeting and Exhibition; Apr 18-24; 2009; Honolulu, USA.
- 5) Langkammer C., Enzinger C., Quasthoff S., Grafenauer P., Soellinger M., Fazekas F., Ropele S. Mapping of iron deposition in conjunction with assessment of nerve fibre tract integrity in Amyotrophic Lateral Sclerosis. Submitted Manuscript.

## 7 Curriculum vitae

**Paula Grafenauer**

**Moserhofgasse 20/21  
8010 Graz  
Österreich**

**E-mail: liberty19@gmx.at**



### **Persönliche Daten:**

Geboren am: 29.06.1984 in Villach/Kärnten  
Staatsangehörigkeit: Österreich  
Religion: römisch-katholisch  
Familienstand: ledig

### **Hochschulausbildung:**

02/2003 Studienbeginn Humanmedizin an der Medizinischen Universität Graz  
09/2002-02/2003 Studienbeginn an der Karl Franzens Universität Graz  
Lehramtstudium: Biologie und Umweltkunde; Geschichte, Sozialkunde und politische Bildung; Mathematik;

### **Schulbildung:**

09/1998- 06/2002 Bundesoberstufenrealgymnasium Hermagor

### **Famulaturen:**

- Auslandsfamulatur Innere Medizin (Gastroenterologie) am „University Medical Centre Ljubljana“ (4 Wochen)
- Pflichtfamulatur Neurologie und Psychiatrie am LKH Villach (2 Wochen)
- Pflichtfamulatur Innere Medizin am LKH Villach (2 Wochen)
- Pflichtfamulatur Gynäkologie am LKH Villach (3 Wochen)
- Pflichtfamulatur Radiologie am LKH Villach (3 Wochen)
- Pflichtfamulatur Anästhesie am LKH Villach (4 Wochen)
- Pflichtfamulatur Unfallchirurgie am LKH Villach (3 Wochen)

**Sonderstudienmodule:**

- Klinisch-topografische Anatomie der Extremitäten
- Klinisch-topografische Anatomie der Eingeweide
- Klinisch-topografische Anatomie der Kopf-Hals Region
- Modernste Methoden zur Messung der Body Composition
- Cased-based Learning in Klinik und Praxis

**Praktisches Jahr:**

10 Wochen an der Universitätsklinik Graz –klinische Abteilung für Thoraxchirurgie

10 Wochen an der Universitätsklinik Graz –klinische Abteilung für Neurologie

5 Wochen an der Universitätsklinik Graz –klinische Abteilung für Psychiatrie

5 Wochen Allgemeinmedizin in der Ordination von Herrn Dr. Gstirner (Graz)

**Kongressteilnahmen:**

03/2009 Teilnahme an der 7. Jahrestagung der ÖGN in Villach

09/2008 Teilnahme am „Symposium on Amyotrophic Lateral Sclerosis with the 24th Dr. Janez Faganel Memorial Lecture“ in Ljubljana/ Slowenien

**Studienbegleitende Tätigkeiten:**

2004-2007 3 x Erstsemestrigentutorin und 2 x Erstsemestrigen-beratung der ÖH an der Medizinischen Universität Graz

09/2007-07/2009 Akupunktur Ausbildung bei der ÖGKA Graz mit dem Ärztekammerdiplom für Akupunktur (07/2009)

2002-2009 diverse Studenten-/Ferialjobs

**Besondere Kenntnisse:**

Sprachen: Deutsch, Englisch, Italienisch, Slowenisch

EDV: ECDL

**Hobbys:**

Wandern, Reiten, Laufen, Mountainbiken, Klettern, Reisen, Lesen, Musik