

Aus der Klinik für Neurologie der Medizinischen  
Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

**Untersuchung des oberen zervikalen Rückenmarks bei Patienten  
mit Amyotropher Lateralsklerose - eine 3T MRT Studie**

**D i s s e r t a t i o n**

**zur Erlangung des Doktorgrades**

**Dr. med.**

**(doctor medicinae)**

an der Medizinischen Fakultät  
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

vorgelegt von Thomas Michael Wimmer

aus Mönchengladbach

Magdeburg 2021

## Bibliographische Beschreibung:

Wimmer, Thomas Michael:

Untersuchung des oberen zervikalen Rückenmarks bei Patienten mit Amyotropher Lateralsklerose - eine 3T MRT Studie. - 2021. - 76Bl., 6 Abb., 6 Tab., 6 Anl.

## Kurzreferat

In dieser Dissertation wurde die zervikale Rückenmarksquerschnittsfläche anhand von kranialen 3T MRT Bildern auf der Höhe der Halswirbelkörper C1-C3 in einer Kohorte von 158 ALS Patienten und 84 gesunden Kontrollen vermessen. Bei 103 ALS Patienten wurden nach einem medianen Abstand von 5,5 Monaten und bei 26 Probanden nach einem medianen Abstand von 6,5 Monaten eine zweite MRT Aufnahme durchgeführt und der zervikale Rückenmarksquerschnitt erneut vermessen. Die ALS Gruppe zeigte im Vergleich zu den Kontrollen eine Atrophie des Rückenmarks, welche über die Zeit zunahm und am stärksten in den kaudaleren Rückenmarks-Segmenten ausgeprägt war. Die Rückenmarksatrophie war in der ALS Gruppe mit einem spinalen Krankheitsbeginn stärker ausgeprägt als in der Gruppe mit einem bulbären Beginn; weitere signifikante Unterschiede der Rückenmarksquerschnittsfläche zwischen verschiedenen ALS Phänotypen und Subgruppen konnten jedoch nicht gezeigt werden. Die Rückenmarksquerschnittsfläche korrelierte mit dem ALSFRS-R, der Krankheitsdauer, dem Alter, der Dicke des Gyrus präzentralis sowie dem Gesamtvolumen der grauen Hirnsubstanz. Die Ergebnisse zeigen, dass die in-vivo MRT basierte Vermessung des oberen zervikalen Rückenmarks bei ALS zukünftig als quantitativer Biomarker eine Rolle spielen könnte, auch um den Krankheitsverlauf zu evaluieren.

## Schlüsselwörter

ALS

Rückenmark

MRT

Querschnittsfläche

# Inhaltsverzeichnis

Kurzreferat .....	i
Abkürzungsverzeichnis.....	v
1. Einführung .....	1
1.1 Übersicht über die ALS und ihre Subtypen.....	1
Abbildung 1. Krankheitsspektrum der ALS.....	4
1.2 Aufbau des zervikalen Rückenmarks und die Bedeutung der Querschnittsfläche als Biomarker bei ALS.....	4
1.3 Vorteile von Bildgebungsstudien des Rückenmarks bei ALS .....	5
1.4 Stand der Forschung .....	6
Tabelle 1. Übersicht der Bildgebungsstudien, welche die Querschnittsfläche des zervikalen Rückenmarks bei ALS untersucht haben .....	8
1.5 Hypothesen .....	12
2. Material und Methoden.....	14
2.1 ALS Kohorte - Querschnittsdaten.....	14
2.2 ALS Kohorte - Längsschnittdaten.....	16
2.3 Kontrollgruppe - Quer- und Längsschnittdaten .....	17
2.4 MRT Protokoll.....	17
2.5 Vermessung der Querschnittsfläche des zervikalen Rückenmarks.....	17
2.6 Berechnung des Gehirnvolumens und der Kortex-Dicke.....	19
Abbildung 2. Vermessung der Rückenmarksquerschnittsfläche mittels Spineseg .....	20
2.7 Statistische Verfahren .....	21
2.8 Tests auf Normalverteilung und fehlende Daten.....	23
Tabelle 2. Verteilung der Daten und Übersicht über fehlende Daten.....	24
3. Ergebnisse .....	25
3.1 Charakterisierung der Kohorten.....	25
3.1.1 Vergleich von demografischen und MRT Parametern des Gehirns zwischen ALS Patienten und Kontrollen .....	25
3.1.2 Vergleich der klinischen Variablen Krankheitsdauer und ALSFRS-R zwischen verschiedenen ALS Subtypen .....	25
Tabelle 3. Demografische und klinische Daten der Stichprobe.....	26
Tabelle 4. Vergleich der klinischen Variablen Krankheitsdauer und ALSFRS-R zwischen verschiedenen ALS Subgruppen.....	27
3.1.3 Vergleich von demografischen und klinischen Parametern zwischen ALS Patienten mit genetischer Testung vs. ohne genetische Testung und zwischen ALS Patienten mit Folge-MRT vs. ohne Folge-MRT.....	28
3.2 Zusammenhang zwischen Rückenmarksquerschnittsfläche der ersten MRT und demografischen Parametern und MRT Parametern des Gehirns.....	28

3.3 Zusammenhang zwischen Rückenmarksquerschnittsfläche der ersten MRT und klinischen Parametern bei ALS Patienten .....	29
Tabelle 5. Korrelation demografischer und klinischer Variablen mit der zervikalen Rückenmarksquerschnittsfläche der ersten MRT bei ALS Patienten und Kontrollen.....	30
Abbildung 3. Zusammenhang zwischen der durchschnittlichen Rückenmarksquerschnittsfläche der ersten MRT und verschiedenen Variablen bei ALS .....	31
3.4 Vergleich der Rückenmarksquerschnittsfläche der ersten MRT zwischen Kontrollen und ALS Patienten und zwischen den ALS Subgruppen .....	32
Tabelle 6. Vergleich der Rückenmarksquerschnittsfläche der ersten MRT zwischen ALS und Kontrollen sowie zwischen verschiedenen ALS Subgruppen.....	33
Abbildung 4. Vergleich der Rückenmarksquerschnittsfläche der ersten MRT zwischen ALS und Kontrollen sowie zwischen ALS Patienten mit spinalem und bulbärem Krankheitsbeginn .....	34
3.5 Vergleich der Rückenmarksquerschnittsfläche der ersten MRT entlang unterschiedlicher Höhen der Wirbelsäule .....	35
Abbildung 5. Querschnittsflächen entlang verschiedener Höhen des zervikalen Rückenmarks bei ALS und Kontrollen.....	36
3.6 Ergebnisse der Longitudinaldaten.....	37
Abbildung 6. Vergleich der durchschnittlichen Rückenmarksquerschnittsfläche und des ALSFRS-R bei ALS Patienten zwischen erster und zweiter MRT .....	38
4. Diskussion .....	39
4.1 Überblick über die Ergebnisse .....	39
4.2 Überprüfung der Hypothesen.....	39
4.3 Weitere Ergebnisse .....	48
4.4 Methodische und technische Aspekte .....	49
4.5 Schwächen der Studie .....	50
4.6 Ausblick .....	50
5. Zusammenfassung.....	51
Literaturverzeichnis .....	52
Hinweis zu der weiteren Veröffentlichung der Ergebnisse.....	59
Danksagungen .....	60
Ehrenerklärung.....	62
Darstellung des Bildungsweges .....	63
Anhang .....	64
Tabelle S1. Vergleich der ALS Gruppen mit genetischer Testung und ohne genetischer Testung.....	64
Tabelle S2. Vergleich der ALS Gruppen mit Folge-MRT und ohne Folge-MRT.....	65
Tabelle S3. ALSFRS-R bulbäre Teilpunktzahl.....	66
Tabelle S4. ALSFRS-R Feinmotorik Teilpunktzahl .....	67

Tabelle S5. ALSFRS-R Grobmotorik Teilpunktzahl .....	68
Tabelle S6. ALSFRS-R respiratorische Funktion Teilpunktzahl.....	69

## Abkürzungsverzeichnis

ALS	Amyotrophe Lateralsklerose
ALSFRS-R	ALS functional rating scale-revised - revidierte ALS Funktionsbewertungsskala
ANOVA	Analysis of covariance - Varianzanalyse
BiPAP	Bilevel positive airway pressure
C9orf72	chromosome 9 open reading frame 72
DT-MRT	Diffusions-Tensor-Magnetresonanztomografie
FA	Fraktionelle Anisotropie
FSL	Functional magnetic resonance imaging of the brain software library - Software Bibliothek für funktionale MRT Bildgebung des Gehirns
FTD	Frontotemporale Demenz
HWK	Halswirbelkörper
ICC	Intraclass correlation coefficient - Intraklassenkorrelationskoeffizient
IQA	Interquartilsabstand
Kon	Kontrollpersonen
LMND ALS	Lower motor neuron dominant - untere Motoneuron dominante ALS
MD	Mean diffusivity - Mittlere Diffusivität
MMA	Monomele Spinale Muskelatrophie
MMN	Multifokale Motorische Neuropathie
MMT	Manual muscle testing - manuelle Muskeltests
MPRAGE	Magnetization prepared rapid gradient echo - T1 gewichteter 3D-Gradientenecho-Datensatz
MRT	Magnetresonanztomografie
N	Number - Anzahl
NIV	Non-invasive ventilation - Nicht invasive Beatmung
nv	nicht verfügbar
PBP	Progressive Bulbärparalyse
PEG	Perkutane endoskopische Gastrostomie
PLS	Primäre Lateralsklerose
PMA	Progressive Spinale Muskelatrophie

PNS	Peripheres Nervensystem
QF	Querschnittsfläche
RM	Rückenmark
SD	Standard deviation - Standardabweichung
SOD1	Kupfer-Zink-Superoxid-Dismutase 1
T	Tesla
TI	Inversion time - Inversionszeit
TR	Repetition time - Repetitionszeit
UMND ALS	upper motor neuron dominant - obere Motoneuron dominante ALS
ZNS	Zentrales Nervensystem
ZWS	Zwischenwirbelscheibe

*Hinweis: In dieser Arbeit wird aus Gründen der besseren Lesbarkeit das generische Maskulinum verwendet, es werden dabei jedoch ausdrücklich alle Geschlechter mitgemeint.*

## 1. Einführung

### 1.1 Übersicht über die ALS und ihre Subtypen

Die Amyotrophe Lateralsklerose (ALS, oder auch Charcot-Krankheit, Lou-Gehrig's disease) ist eine Krankheit, die dem Spektrum der neurodegenerativen Erkrankungen und der Motoneuronerkrankungen zugeordnet wird. Charakteristisch für die ALS ist die Degeneration des ersten und des zweiten Motoneurons (Hardiman et al. 2017). Jean-Martin Charcot prägte als erster den Begriff der Amyotrophen Lateralsklerose: Der Untergang des ersten Motoneurons im Gyrus präzentralis führt zur Degeneration bzw. Sklerosierung des Tractus corticospinalis („Lateralsklerose“) und zur spastischen Lähmung. Die Degeneration des zweiten Motoneurons, welches im Hirnstamm und im Vorderhorn des Rückenmarks lokalisiert ist, führt zur Muskelatrophie („Amyotroph“) und zu einer schlaffen Lähmung (Goetz 2000).

Die ALS wurde lange Zeit als reine Motoneuronerkrankung angesehen, neuere Forschungsergebnisse deuten jedoch daraufhin, dass es sich um eine sehr heterogene Systemerkrankung handelt, welche viele extramotoneurale Bereiche des zentralen Nervensystems (ZNS) (Grosskreutz et al. 2006), u.a. kognitive Fähigkeiten (Phukan et al. 2012), aber auch das periphere Nervensystem (PNS) und sensorische System betreffen kann (Iglesias et al. 2015). So weisen ca. 50 % der ALS Patienten eine milde kognitive Beeinträchtigung und Verhaltensstörungen auf, ca. 15 % erfüllen die diagnostischen Kriterien einer frontotemporalen Demenz mit ausgeprägten Persönlichkeitsveränderungen sowie im Verlauf auch starken kognitiven Einschränkungen (Ringholz et al. 2005).

Einer aktuellen Meta-Analyse zufolge liegt die durchschnittliche weltweite Prävalenz bei 4,42 ALS Erkrankten pro 100.000 Einwohner, die Inzidenz bei 1,59 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohnern pro Jahr. Es gibt jedoch starke geographische Schwankungen; die höchste Prävalenz und Inzidenz ist in Westeuropa zu finden (Prävalenz: 9,62 pro 100.000 Einwohner; Inzidenz: 2,76 pro 100.000 Einwohner pro Jahr), die niedrigste in Südasien (Prävalenz: 1,57 pro 100.000 Einwohner; Inzidenz: 0,42 pro 100.000 Einwohner pro Jahr). Als Ursachen für diese Unterschiede werden Lebensstil-Faktoren, unterschiedliche Bevölkerungsstrukturen und genetische Unterschiede verantwortlich gemacht (Xu et al. 2020). Aber auch die unterschiedliche Qualität des Gesundheitssystems, aufgrund der ALS Erkrankungen

## 1. Einführung

zum einen sehr früh, zum anderen sehr spät bis gar nicht diagnostiziert werden, könnten zu den regionalen Unterschieden beitragen.

Ca. 90 % der ALS Fälle treten sporadisch auf (sporadische ALS), ca. 10 % der ALS Neuerkrankungen sind familiär gehäuft, das heißt mindestens ein Verwandter ist ebenfalls an ALS erkrankt (familiäre ALS) (Swinnen und Robberecht 2014). Der genaue Pathomechanismus der ALS ist immer noch unbekannt, jedoch wurden mittlerweile einige Genmutationen identifiziert, welche mit der ALS assoziiert sind. Darunter finden sich Veränderungen im C9orf72-Gen, im TDP-43-Gen und im Kupfer-Zink-Superoxid-Dismutase-Gen (SOD1). In ca. 2/3 der familiären ALS Fälle ist die genetische Mutation bekannt (Renton et al. 2014).

Die Krankheit tritt am häufigsten im fünften oder sechsten Lebensjahrzehnt auf, generell ist jedoch ein Erkrankungsbeginn in jedem Alter möglich. Eine Sonderform der ALS, die juvenile ALS, ist definiert durch einen Erkrankungsbeginn vor dem 25. Lebensjahr und ist häufig durch einen langsameren Krankheitsprogress gekennzeichnet (Swinnen und Robberecht 2014)

Es sind mittlerweile viele verschiedene Phänotypen der ALS bekannt, welche sich anhand der variierenden Beteiligung des ersten oder zweiten Motoneurons einteilen lassen (siehe **Abbildung 1**). Die klassische ALS befällt von Krankheitsbeginn an sowohl das erste als auch das zweite Motoneuron. Während die Primäre Lateralsklerose (PLS) und die progressive spinale Muskelatrophie (PMA), welche ausschließlich das erste Motoneuron bzw. zweite Motoneuron betreffen, früher als eigene Entitäten angesehen wurden, werden beide Subtypen inzwischen dem ALS Spektrum zugeordnet. Bei der oberen Motoneuron dominanten ALS (UMND ALS) ist vorrangig das erste Motoneuron betroffen; sie lässt sich somit phänotypisch zwischen PLS und klassischer ALS einordnen. Die untere Motoneuron dominante ALS (LMND ALS) liegt phänotypisch zwischen der PMA und klassischen ALS; bei dieser Variante ist vorrangig das zweite Motoneuron betroffen (Chiò et al. 2011).

Außerdem lässt sich die ALS in die progressive Bulbärparalyse (PBP) unterklassifizieren, dann wenn schwerpunktmäßig die bulbären (zweiten) Motoneurone des Hirnstamms betroffen sind. Bezüglich des Krankheitsbeginns wird die bulbäre ALS („bulbar onset“) von der „Extremitäten“ Variante („limb onset“) mit spinalem Beginn, unterschieden. Zudem gibt es noch eine sehr seltene Form der ALS,

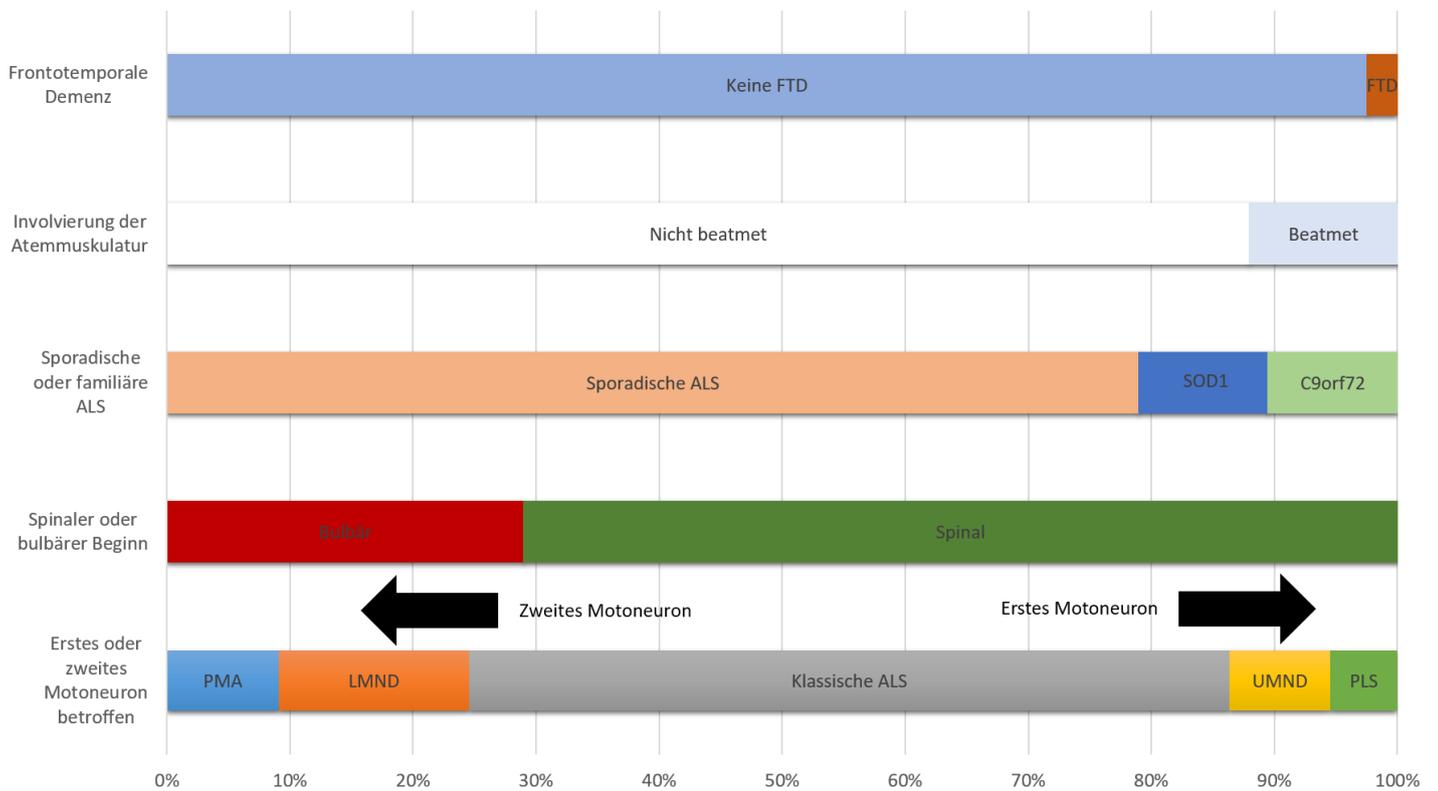
## 1. Einführung

bei der die Krankheit zu Beginn hauptsächlich die Atemmuskulatur betrifft (respiratory onset) (Chiò et al. 2011).

Patienten mit ALS überleben nach Symptombeginn im Median 20-48 Monate, ca. 10-20 % leben jedoch länger als 10 Jahre nach Symptombeginn (Chiò et al. 2009). Patienten mit progressiver spinaler Muskelatrophie haben eine etwas bessere Prognose als diejenigen mit klassischer ALS; eine große Studie an einer Kohorte von 962 Patienten dokumentierte eine mediane Überlebensrate von 4 Jahren für PMA Patienten und von 3 Jahren für Patienten mit klassischer ALS (Kim et al. 2009). Patienten mit PLS weisen sogar eine mediane Lebenserwartung von über 10 Jahren auf. (Tartaglia et al. 2007; Floeter und Mills 2009; Finegan et al. 2019) Ein bulbärer Symptombeginn stellt höchstwahrscheinlich einen negativen prognostischen Faktor dar; die meisten Studien zeigen in diesem Fall kürzere Überlebenszeiträume von ca. 1 bis 2 Jahren (del Aguila et al. 2003; Rosenbohm et al. 2017). Auch eine Mutation im C9orf72-Gen ist mit einer schnelleren Krankheitsprogression, einem kürzeren Überleben (Byrne et al. 2012) sowie einer ausgeprägten Hirnatrophie mit stärkerer Beteiligung von extra-motorischen Hirnarealen assoziiert, eine FTD tritt hier ebenso häufiger auf (Rohrer et al. 2015). Mutationen im SOD1-Gen zeigen hingegen ein heterogenes Bild; so ist die A4V-Mutation im SOD1-Gen mit einem kürzeren Überleben assoziiert, die D90A-Mutation hingegen mit einem längeren (Renton et al. 2014).

## 1. Einführung

Abbildung 1. Krankheitsspektrum der ALS



Dargestellt sind in der Ordinate fünf verschiedene Achsen, anhand derer die ALS eingeteilt werden kann. Auf der Abszisse ist der prozentuale Anteil der jeweiligen Subgruppe an der gesamten hier vorliegenden ALS Kohorte dargestellt. ALS, Amyotrophe Lateralsklerose; C9orf72, chromosome 9 open reading frame 72; FTD, Frontotemporale Demenz; LMND, untere Motoneuron-dominante ALS; PLS, Primäre Lateralsklerose; PMA, Progressive Spinale Muskelatrophie; SOD1, Kupfer-Zink-Superoxid-Dismutase 1; UMND, obere Motoneuron-dominante ALS.

### 1.2 Aufbau des zervikalen Rückenmarks und die Bedeutung der Querschnittsfläche als Biomarker bei ALS

Das zervikale Rückenmark besteht in den kranialen Segmenten C1/C2/C3 zu ca. 85 % aus weißer Substanz. Die Gesamtquerschnittsfläche des Rückenmarks steigt in den weiter kaudal gelegenen Bereichen bis C8 an; die absolute Fläche der weißen Substanz bleibt dabei konstant (ca. 80 % des kaudalen zervikalen Rückenmarks im Rückenmarkssegment C8), während die absolute Fläche und der relative Anteil der grauen Substanz zunimmt (Kameyama et al. 1996; Fradet et al. 2014; Taso et al. 2016). Die Zunahme der grauen Substanz betrifft vor allem die Intumescentia

cervicalis (Rückenmarkssegment C3-Th2), in deren Bereich viele Motoneurone des Plexus cervicalis und Plexus brachialis liegen. Der motorische Anteil der Fasern der weißen Substanz beträgt etwa 40 % und umfasst die Pyramidenbahn (Tractus corticospinalis lateralis und Tractus corticospinalis anterior) sowie die Bahnen des extrapyramidalmotorischen Systems (Tractus rubrospinalis, Tractus vestibulospinalis, Tractus reticulospinalis, Tractus olivospinalis, Tractus tectospinalis) (Lévy et al. 2015). Zusammen mit den Motoneuronen der grauen Substanz macht das motorische System somit schätzungsweise 50 % der Querschnittsfläche des zervikalen Rückenmarks aus. Eine Atrophie der Querschnittsfläche des zervikalen Rückenmarks umfasst somit eine Degeneration des motorischen Systems, aber auch die nicht motorischen Anteile des ZNS.

Autoptische Studien zeigen, dass ca. 80 % der ALS Patienten eine moderate bis starke Degeneration der Vorderhornzellen der grauen Substanz aufweisen, welche entlang der Rückenmarkssegmente C2-S3 nach kaudal hin zunimmt (Brettschneider et al. 2014). Die kaudale Zunahme der Atrophie ist durch den oben erwähnten höheren Anteil der grauen Substanz an der Rückenmarksquerschnittsfläche in den kaudalen Bereichen zu erklären. Diese Atrophie der grauen Substanz ist auch assoziiert mit einer Atrophie der weißen Substanz der Pyramidenbahn (Geser et al. 2011). Bildgebende Studien zeigen vergleichbare Ergebnisse (Paquin et al. 2018). Diese Rückenmarksatrophie betrifft auch das sensorische System (Nair et al. 2010; Iglesias et al. 2015).

Die gleichzeitige Atrophie der grauen und weißen Substanz im Rückenmark zeigt sich auch gleichermaßen bei den klinischen ALS Phänotypen: So konnte bei der PLS eine Atrophie der grauen Substanz (obwohl hier klinisch hauptsächlich das erste Motoneuron betroffen ist) und bei der PMA eine Involvierung der weißen Substanz (obwohl hier klinisch hauptsächlich das zweite MN betroffen ist) nachgewiesen werden (Olney et al. 2018).

### 1.3 Vorteile von Bildgebungsstudien des Rückenmarks bei ALS

Aufgrund der zentralen Rolle in der Pathophysiologie der ALS ist das Rückenmark ein wichtiger Gegenstand der ALS Forschung. Während frühere MRT Studien hauptsächlich die Degeneration des ersten Motoneurons im Motorkortex anhand der Vermessung der Kortexdicke untersucht haben, ist in den letzten Jahren nun auch die bildgebende Untersuchung des Rückenmarks stärker in den Fokus der MRT

Forschung gerückt. Dies liegt v.a. an den verbesserten technischen Möglichkeiten der Bildgebung (Stroman et al. 2014). Aus klinischer Sicht sind in-vivo Bildgebungsstudien zur Etablierung neuer diagnostischer Biomarker der ALS obligat. Die Diagnosefindung basiert bisher immer noch weitestgehend auf klinischen Kriterien (El Escorial Kriterien) (Brooks et al. 2000; Brooks 1994); Laborparameter, elektrophysiologische und bildgebende Untersuchungen werden im Wesentlichen zur Ausschlussdiagnostik von Differentialdiagnosen herangezogen (Carvalho et al. 2008; Agosta et al. 2015). Eine Verzögerung der Diagnosestellung mit nachfolgend späterem Therapiebeginn, verspätetem Einschluss in (Therapie-) Studien und fehlender Planungssicherheit für den Patienten und seine Familie sind häufig die Folgen (Turner et al. 2010; Querin et al. 2018).

Biomarker können zudem bei der prognostischen Stratifizierung von ALS Patienten helfen. Diese fehlende Stratifizierung bzw. der Mangel an Markern für dieselbe stehen im Verdacht mehrere Medikamentenstudien scheitern haben zu lassen (Turner und Verstraete 2015). So zeigt das aktuell zum Einsatz kommende ALS Medikament Riluzol einen stärkeren Effekt auf ALS Patienten in späten Krankheitsstadien (Fang et al. 2018; Thakore et al. 2020), das Medikament Edaravone hingegen zeigt eine bessere Wirksamkeit auf ALS Patienten in frühen Krankheitsstadien (Abe et al. 2014; Abe et al. 2017).

MRT Aufnahmen des Rückenmarks lassen zudem nicht nur eine Korrelation zwischen Bildgebung und klinischen Variablen zu, sondern können auch den zeitlichen Verlauf des Krankheitsprogress abbilden, was wiederum zum objektiveren Monitoring bei klinischen Medikamentenstudien genutzt werden könnte.

### 1.4 Stand der Forschung

**Tabelle 1** zeigt eine Übersicht des aktuellen Standes der MRT Bildgebungsstudien des zervikalen Rückenmarks bei ALS.

Fast alle Studien kamen zu dem Ergebnis, dass die gesamte Querschnittsfläche des zervikalen Rückenmarks bei ALS Patienten kleiner ist als bei gesunden Probanden. Arbeiten, die dies nicht zeigen konnten, verwendeten geringere magnetische Feldstärken und erzielten somit eine geringere Bildauflösung (Wang et al. 2014), bzw. es wurde anstatt der Querschnittsfläche der anteriore-posteriore Durchmesser gemessen (Sperfeld et al. 2005). Neben dem Durchmesser zeigte auch die

## 1. Einführung

Exzentrizität des zervikalen Rückenmarks als Marker der Rückenmarksabflachung keinen Unterschied zwischen ALS Patienten und Kontrollen (Branco et al. 2014; Albuquerque et al. 2017).

Zwei bildgebende Studien (Rasoanandrianina et al. 2017; Querin et al. 2018) konnten außerdem autoptische Befunde (Brettschneider et al. 2014) bestätigen, dass die Atrophie in den kaudalen Bereichen des zervikalen Rückenmarks am stärksten ausgeprägt ist. Eine weitere Studie zeigte, dass die Kombination von verschiedenen radiologischen Parametern (zervikale Rückenmarksquerschnittsfläche und 4 Diffusion-Tensor-Parameter des zervikalen Rückenmarks) ALS Patienten mit einer Sensitivität von 88 % und einer Spezifität von 85 % von Kontrollen abgrenzen kann; die zervikale Rückenmarksquerschnittsfläche allein erreichte diese Unterscheidung mit einer 80 %igen Sensitivität und 72 %igen Spezifität (Querin et al. 2018).

Im Hinblick auf die Korrelation der zervikalen Rückenmarksatrophie mit klinischen Parametern, wie der Krankheitsdauer und der Krankheitsschwere sind die Ergebnisse heterogen (siehe **Tabelle 1**). Dies ist vermutlich auch auf die Unterschiede zwischen den Kohorten bezüglich der durchschnittlichen Krankheitsdauer, Krankheitsschwere und des mittleren Alters zurückzuführen.

Phänotypische Unterschiede und Unterschiede im Symptombeginn wurden zumeist nicht berücksichtigt. Dies ist auf die geringen Fallzahlen von in der Regel 10 bis 63 Patienten zurückzuführen, die keine Subgruppenanalysen zulassen.

Bisher analysierten auch nur zwei Studien die Unterschiede in der zervikalen Rückenmarksquerschnittsfläche zwischen sporadischer und familiärer ALS: ALS Patienten mit einer SOD1-Mutation zeigten eine geringere Querschnittsfläche des zervikalen Rückenmarks als diejenigen mit einer sporadischen ALS (Agosta et al. 2018). Die Rückenmarksatrophie von ALS Patienten mit und ohne C9orf72-Mutation war hingegen in einer anderen Studie vergleichbar (van der Burgh et al. 2019).

Des Weiteren haben bisher nur vergleichsweise wenige Studien Gebrauch von Längsschnittdaten gemacht, um die Atrophie des zervikalen Rückenmarks über die Zeit zu analysieren (siehe **Tabelle 1**).

In Anbetracht dieses noch in vielen Bereichen unklaren Forschungsstandes werden die nun im folgenden Kapitel aufgeführten Hypothesen in dieser Studie an einer großen ALS Kohorte mit Quer- und Längsschnittdaten untersucht.

## 1. Einführung

Tabelle 1. Übersicht der Bildgebungsstudien, welche die Querschnittsfläche des zervikalen Rückenmarks bei ALS untersucht haben

Studie	RM Segment	Tesla	Wichtung	Messprogramm	Fallzahl ALS (N)	Ø Alter der ALS Kohorte (Jahre)	Ø Krankheitsdauer (Monate)	Ø ALSFRS-R
(Sperfeld et al. 2005) <sup>1</sup>	C2/T4	1,5	T1	Siemens Magic View 300	39	62	36	nv
(Valsasina et al. 2007) <sup>2</sup>	C2/C3	1,5	T1	Lossef	28	55	26	27
(Agosta et al. 2009) <sup>3</sup>	C2/C3	1,5	T1/T2	Lossef	28	56	24	28
(Cohen-Adad et al. 2013) <sup>4</sup>	C4-C7	3	T1	Lossef	29	53	17	38
(Branco et al. 2014) <sup>5</sup>	C2/C3	3	T1	Spineseg	25	53	34	27
(El Mendili et al. 2014) <sup>6</sup>	C2-T6	3	T2	Lossef	29	53	27	37
(Wang et al. 2014) <sup>7</sup>	C2-C4	1,5	T1/T2	FuncTool	24	45	42	21-38
(Albuquerque et al. 2017) <sup>8</sup>	C2/C3	3	T1	Spineseg	63	57	18	34
(Rasoanandrianina et al. 2017) <sup>9</sup>	C1-C7	3	T2	PropSeg	10	56	16	41
(Querin et al. 2017) <sup>10</sup>	C2-C7	3	T2	Lossef	49	56	28	38
(Querin et al. 2018) <sup>11</sup>	C2-C7	3	T2	Lossef	60	55	30	38
(Olney et al. 2018) <sup>12</sup>	C2-T1	3	T1	Xinapse	10	59	44	35
(Paquin et al. 2018) <sup>13</sup>	C3-C6	3	T2	PropSeg, Spinal Cord Toolbox	29	53	nv	38
(Agosta et al. 2018) <sup>14</sup>	C2-C7	1,5	T1	Horsfield	31	53	28	38
(van der Burgh et al. 2019) <sup>15</sup>	C1-C4	3	T1	PropSeg, Spinal Cord Toolbox	218	65 (Median)	14 (Median)	40 (Median)
(Wimmer et al. 2020)	C1-C3	3	T1	Spineseg	158	61 (Median)	16 (Median)	39 (Median)

Tabelle 1. Fortsetzung

Studie	Ø RM QF der ALS Kohorte (mm <sup>2</sup> )	Ø Atrophie (%) zu Kontrollen	RM QF * Alter	RM QF * Krankheitsdauer	RM QF * Schwere der Krankheit	RM QF * Gehirns substanz	Unterschied bei ALS Phänotypen	% Atrophie im zeitlichen Verlauf
(Sperfeld et al. 2005) <sup>1</sup>	nv	nein	nein	nein	nv	nv	nein	nv
(Valsasina et al. 2007) <sup>2</sup>	70	13	nv	nv	nein	nv	nv	nv
(Agosta et al. 2009) <sup>3</sup>	71	nv	nv	nv	nv	nv	nv	2,5
(Cohen-Adad et al. 2013) <sup>4</sup>	76	8	nv	nv	ja	nv	nv	nv
(Branco et al. 2014) <sup>5</sup>	60	12	nein	ja	ja	nv	nv	nv
(El Mendili et al. 2014) <sup>6</sup>	60	nv	nv	nv	ja	nv	nv	2,8
(Wang et al. 2014) <sup>7</sup>	66 (C2)	nein	nv	nv	nv	nv	nv	nv
(Albuquerque et al. 2017) <sup>8</sup>	62	9	nv	nv	ja	nv	nv	4,4
(Rasoanandrianina et al. 2017) <sup>9</sup>	63	Bis zu 39 (C4-C6)	nein	nv	ja	nv	nv	nv
(Querin et al. 2017) <sup>10</sup>	70	nv	nv	nv	nv	nv	nv	nv
(Querin et al. 2018) <sup>11</sup>	71 (C3)	10	nv	nv	nv	nv	nv	nv
(Olney et al. 2018) <sup>12</sup>	71 (C2/C3)	17	nv	nv	nein	nv	ja	nv
(Paquin et al. 2018) <sup>13</sup>	79	4	nv	nv	ja	nv	nv	nv
(Agosta et al. 2018) <sup>14</sup>	86 (C2)	nv	nv	ja	ja	nv	ja	nv
(van der Burgh et al. 2019) <sup>15</sup>	71	6	nv	ja	teilweise	nein	ja	ja
(Wimmer et al. 2020) <sup>16</sup>	61	5	ja	ja	ja	ja	ja	1,7

Dargestellt sind verschiedene Bildgebungs-Parameter, demografische und klinische Parameter der jeweiligen Kohorte sowie die Ergebnisse aller Studien, welche die Querschnittsfläche des zervikalen Rückenmarks bei ALS vermessen haben. ALS, Amyotrophe Lateralsklerose; ALSFRS-R, revidierte ALS Funktionsbewertungsskala; N, Anzahl; nv, nicht verfügbar; RM, Rückenmark; QF, Querschnittsfläche.

## 1. Einführung

### Anmerkungen und Besonderheiten zu Tabelle 1:

<sup>1</sup> Statt der Querschnittsfläche wurde hier der anteriore-posteriore Durchmesser des Rückenmarks gemessen. Neben den 39 ALS Patienten und 96 Kontrollen wurden auch 19 Patienten mit LMND ALS und 19 mit Kennedy-Syndrom untersucht, die Patienten mit Kennedy-Syndrom wiesen eine niedrigere Rückenmarksquerschnittsfläche auf.

<sup>2</sup> Der DT-MRT Parameter des Rückenmarks fraktionelle Anisotropie (FA) als Marker für Schäden an der weißen Substanz, nicht jedoch der Parameter der mittleren Diffusivität (MD), korrelierte mit dem ALSFRS-R. Des Weiteren korrelierten die FA des Rückenmarks und des Gehirns miteinander. Die mittlere Diffusivität quantifiziert die Diffusion von Wassermolekülen im Gewebe wohingegen die FA als ein Maß der Isotropie, also der Richtung der Diffusion dient (Giannelli et al. 2009), FA kann als Marker der Integrität der weißen Substanz gesehen werden (Alexander et al. 2007).

<sup>3</sup> Von den 28 ALS Patienten durchliefen 17 nach durchschnittlich 9 Monaten noch einmal eine MRT. Die Veränderung der Rückenmarksquerschnittsfläche korrelierte nicht mit der Veränderung des ALSFRS-R über die Zeit. Des Weiteren korrelierten keine zeitlichen Veränderungen der DT-MRT Parameter des Gehirns mit denen des Rückenmarks.

<sup>4</sup> In der Studie lagen weitere DT-MRT Parameter vor.

<sup>5</sup> Die Exzentrizität des Rückenmarks zeigte keinen Unterschied zwischen ALS Patienten und Kontrollen.

<sup>6</sup> Von den 29 ALS Patienten durchliefen 14 nach durchschnittlich 11 Monaten noch einmal eine MRT Untersuchung. Die Querschnittsfläche des Rückenmarks korrelierte mit dem Subwert für die Feinmotorik (der oberen Extremität) des ALSFRS-R sowie mit dem MMT-Wert (Manual Muscle Testing). Des Weiteren korrelierte die Veränderung der Rückenmarksquerschnittsfläche über die Zeit ebenfalls mit der Veränderung des ALSFRS-R und des MMT-Werts. In der Studie lagen außerdem weitere DT-MRT Parameter vor.

<sup>7</sup> In der Studie lagen weitere DT-MRT Parameter vor.

<sup>8</sup> Von den 63 ALS Patienten durchliefen 27 nach durchschnittlich 8 Monaten eine weitere MRT Untersuchung. Die Veränderung der Rückenmarksquerschnittsfläche über die Zeit korrelierte mit der Veränderung des ALSFRS-R. Die Rückenmarks-Exzentrizität zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen der ALS Kohorte und Kontrollen. In der Studie lagen außerdem weitere DT-MRT Parameter vor.

<sup>9</sup> Die Atrophie war in den kaudaleren Bereichen des Rückenmarks am stärksten ausgeprägt. In der Studie lagen außerdem weitere DT-MRT Parameter vor.

<sup>10</sup> Die Rückenmarksquerschnittsfläche eignete sich als Variable für ein statistisches Modell zur Überlebensvorhersage.

<sup>11</sup> Die Rückenmarksatrophie zeigte sich erst ab C3 und in den weiter kaudal gelegenen Segmenten.

<sup>12</sup> Zwei ALS Patienten mit einem bulbären Symptombeginn zeigten keine Rückenmarksatrophie. Kein Unterschied in der Atrophie konnte zwischen einem PLS Patienten und zwei PMA Patienten festgestellt werden.

<sup>13</sup> Neben der gesamten Rückenmarksquerschnittsfläche wurde auch die Querschnittsfläche der grauen und weißen Substanz separat gemessen, bei der grauen Substanz zeigten sich noch deutlichere Unterschiede zwischen Patienten und Kontrollen. Die Rückenmarksquerschnittsfläche der grauen und weißen Substanz korrelierte außerdem mit dem ALSFRS-R Wert ein Jahr nach der MRT Aufnahme.

<sup>14</sup> Die demografischen Angaben aus der Tabelle beziehen sich auf die Kohorte von 11 ALS Patienten ohne Mutation im SOD1-Gen. Diese Patienten wiesen eine signifikant größere

## 1. Einführung

Rückenmarksquerschnittsfläche als die 20 ALS Patienten mit einer Mutation im SOD1-Gen auf. In der Studie lagen außerdem weitere DT-MRT Parameter vor.

<sup>15</sup>Die Studienkohorte umfasste 108 C9orf72-negative (64 mit Folge-MRT) und 26 C9orf72-positive ALS Patienten (18 mit Folge-MRT), sowie 28 PLS Patienten (18 mit Folge-MRT), 56 PMA Patienten (41 mit Folge-MRT) und 114 Kontrollen (54 mit Folge-MRT). Der durchschnittliche Abstand zwischen den MRT Aufnahmen lag je nach Patientengruppe bei 5-7 Monaten. Die demografischen Angaben zur Kohorte aus der Tabelle beziehen sich nur auf die Gruppe der 108 C9orf72-negativen ALS Patienten. Aufgrund unterschiedlicher Krankheitsdauer und Krankheitsschwere wurden diese ALS Subgruppen nur mit Kontrollen und nicht direkt untereinander verglichen, außer die ALS Subtypen mit spinalem/bulbärem Beginn, welche im direkten Vergleich keinen Unterschied in der Rückenmarksquerschnittsfläche aufwiesen. Die durchschnittliche Querschnittsfläche des Rückenmarks in den Segmenten C1-C4 nahm nur in der Gruppe der C9orf72-negativen ALS Patienten und in der spinalen Gruppe signifikant ab, nicht in der Gruppe der C9orf72-positiven, der bulbären, der PLS oder PMA Gruppe. Der Ausgangs-ALSFERS-R Wert korrelierte nur in der PLS Gruppe mit der Ausgangs-Rückenmarksquerschnittsfläche. Die Veränderung der Rückenmarksquerschnittsfläche und des ALSFRS-R im zeitlichen Verlauf korrelierten nur in der C9orf72-positiven Gruppe nicht miteinander. Die Veränderung der Rückenmarksquerschnittsfläche wurde in der Studie in mm<sup>2</sup> pro Monat angegeben. In der Studie lagen außerdem weitere DT-MRT Parameter vor.

<sup>16</sup>Die Ergebnisse der hier vorliegenden Dissertation beruhen auf dieser Studie.

## 1.5 Hypothesen

Auf der Basis des bisherigen Forschungsstandes und aufgrund der dargestellten Überlegungen sollen die folgenden Hypothesen in dieser Studie überprüft werden.

1. **Die Querschnittsfläche des oberen zervikalen Rückenmarks bei Patienten mit ALS ist signifikant kleiner als bei gesunden Kontrollen. Diese Atrophie ist in den kaudalen Bereichen des oberen zervikalen Rückenmarks stärker ausgeprägt als in den kranialen Abschnitten.**

Die kaudale Zunahme der Atrophie ist vor allem aufgrund des höheren Anteils an Motoneuronen an der Gesamtquerschnittsfläche des kaudaleren zervikalen Rückenmarks, welche im Verlauf degenerieren, zu erwarten (siehe **Kapitel 1.2**).

2. **Die ALS Phänotypen mit einer stärkeren Beteiligung des ersten Motoneurons (PLS, UMND ALS) weisen eine stärkere Atrophie des oberen zervikalen Rückenmarks auf als die mit einer stärkeren Beteiligung des zweiten Motoneurons (PMA, LMND).**

Da die weiße Substanz ca. 80 % der kranialen zervikalen Rückenmarksquerschnittsfläche ausmacht, an der die Pyramidenbahn wiederum einen großen Anteil hat (siehe **Kapitel 1.2**), ist davon auszugehen, dass diejenigen ALS Phänotypen mit einer starken Atrophie des ersten Motoneurons und der damit zusammenhängenden Pyramidenbahn auch die stärkste Rückenmarksatrophie in diesem Bereich aufweisen.

3. **Die Querschnittsfläche des oberen zervikalen Rückenmarks ist bei ALS Patienten mit einem spinalen Symptombeginn kleiner als bei denen mit einem bulbären.**

Da die spinalen Anteile der Pyramidenbahn von ALS Patienten mit einem bulbären Beginn weniger betroffen sind, ist auch von einer geringeren Rückenmarksatrophie auszugehen.

4. **ALS Patienten mit einer Mutation im SOD1-Gen haben eine kleinere Rückenmarksquerschnittsfläche als Patienten mit einer sporadischen ALS. ALS Patienten mit einer C9orf72-Mutation hingegen weisen eine größere Rückenmarksquerschnittsfläche als Patienten mit einer sporadischen ALS auf.**

Die stärkere Rückenmarksatrophie von ALS Patienten mit einer SOD1-Mutation ist aufgrund voriger Studienergebnisse zu erwarten, die darauf hinweisen, dass diese Gruppe eine stärkere spinale Beteiligung aufweist (Agosta et al. 2018). C9orf72

Patienten weisen hingegen eine starke Hirnatrophie auf, zumal in Bereichen, die nicht direkt mit dem motorischen System in Verbindung stehen. Das motorische System macht jedoch ca. 50 % der Gesamtquerschnittsfläche des oberen zervikalen Rückenmarks aus (siehe **Kapitel 1.2**), somit ist bei C9orf72 Patienten von einer geringeren Rückenmarksatrophie auszugehen.

**5. ALS Patienten, die zum Zeitpunkt der MRT eine Beatmung benötigen, haben eine kleinere Rückenmarksquerschnittsfläche als die ALS Patienten, welche keine Beatmung benötigen.**

Da der Nervus phrenicus, welcher das Zwerchfell als wichtigsten Atemmuskel innerviert, aus den zervikalen Rückenmarkssegmenten C3/C4/C5 entspringt, ist anzunehmen, dass ALS Patienten, die in diesen Segmenten eine starke Atrophie aufweisen, auch eher eine Beatmung benötigen.

**6. Die Querschnittsfläche des Rückenmarks korreliert mit der Dicke des Motorkortex und dem Gesamtvolumen der grauen Gehirnsubstanz.**

Aufgrund des sehr hohen Anteils an weißer Substanz der Querschnittsfläche des oberen zervikalen Rückenmarks (siehe **Kapitel 1.2**) führt eine Atrophie der kortikalen Motoneurone und anderweitigen Neurone auch zu einer Atrophie von deren Axonen im Rückenmark.

**7. Die Querschnittsfläche des Rückenmarks korreliert mit dem ALSFRS-R und spiegelt somit die Schwere der Krankheit wider.**

Da entsprechend der vorigen Hypothese angenommen wird, dass die Rückenmarksatrophie ein Marker der Degeneration kortikaler (Moto-) Neuronen ist, führt somit eine Zunahme der Degeneration vor allem zu einem Verlust an motorischen Funktionen, dies kann durch den ALSFRS-R als klinischem Parameter gemessen werden.

**8. Die Querschnittsfläche des Rückenmarks nimmt mit zunehmender Krankheitsdauer ab.**

Die Zunahme der Atrophie ist durch die mit längerer Krankheitsdauer fortschreitende Neurodegeneration begründet.

## 2. Material und Methoden

### 2.1 ALS Kohorte - Querschnittsdaten

In dieser retrospektiven Studie wurden 3T MRT Bilder des Gehirns von 158 ALS Patienten ausgewertet. Alle MRT Aufnahmen erfassten dabei auch die kranialen Anteile des zervikalen Rückenmarks. Die Magnetresonanztomografien entstanden im Zeitraum zwischen dem 08.04.2011 und 26.11.2014 im Rahmen einer noch laufenden longitudinalen multizentrischen Studie an den Universitätskliniken Magdeburg und Rostock. Die Patienten wurden in den Universitätskliniken Magdeburg, Rostock und Hannover rekrutiert. Zum ersten Untersuchungszeitpunkt lagen 141 MRT Aufnahmen aus Magdeburg und 17 aus Rostock vor.

Die ALS Diagnose wurde anhand der überarbeiteten El Escorial Kriterien gestellt (Brooks 1994; Brooks et al. 2000). Neben Patienten mit klassischer ALS wurden auch solche mit einer UMND und LMND ALS sowie PLS und PMA mit in die Studie eingeschlossen. Die Unterscheidung dieser Phänotypen der ALS basierte auf den gängigen klinischen Definitionen (Gordon et al. 2009; Sorarù et al. 2010; Schreiber et al. 2015).

Alle Patienten mit einer UMND ALS hatten klinische Zeichen einer Degeneration des ersten Motoneurons und zeigten eine Atrophie des zweiten Motoneurons in lediglich einer Region (bulbär, zervikal oder lumbosakral). Elektromyographische Hinweise auf eine Beteiligung des zweiten Motoneurons wie positive Spontanaktivität, Fibrillationen oder gelichtetes Aktivitätsmuster mit hoher Amplitude waren in maximal 2 Muskeln innerhalb der ersten 12 Monate nach Symptombeginn festzustellen (Gordon et al. 2009; Sorarù et al. 2010).

Neun Patienten mit einer PLS wurden außerdem mit in die Studie aufgenommen. Für die Diagnose PLS durften zum Zeitpunkt der ersten MRT Aufnahme lediglich klinische Zeichen einer Beteiligung des ersten Motoneurons vorliegen, welche für mindestens vier Jahre isoliert bestehen mussten (Gordon et al. 2006; Tartaglia et al. 2007; Gordon et al. 2009). Zum Zeitpunkt der ersten MRT, zwischen 2011 und 2014, lag aufgrund einer Krankheitsdauer von noch unter vier Jahren bei 4 der später 9 (gesicherten) PLS Patienten noch keine definitive PLS vor. Zum Zeitpunkt der retrospektiven Datenanalyse, zwischen Januar 2018 und Dezember 2019, hatten alle 9 PLS

Patienten eine gesicherte PLS Diagnose. Demzufolge wurden alle 9 Fälle als PLS Patienten in die Analyse der initialen MRT Daten aufgenommen.

Patienten, die klinische oder elektromyographische Hinweise (siehe oben) für eine Beteiligung des zweiten Motoneurons aufwiesen, solche mit einer positiven Familienanamnese für eine hereditäre spastische Paraplegie oder mit einer Mutation in einem mit dieser Krankheit assoziierten Gen (SPG3A, SPG4, SPG7, SPG10 und SPG11) (Shribman et al. 2019), sowie Patienten, die bei Symptombeginn jünger als 40 Jahre alt waren, wurden aus der PLS Kategorie ausgeschlossen.

Die LMND und PMA Patienten wurden in einer Gruppe zusammengefasst, um diese Gesamtgruppe in den statistischen Analysen zu vergrößern. Bei separater Betrachtung der PMA und LMND Patienten zeigten diese in den nachfolgend aufgeführten statistischen Berechnungen keinen Unterschied (Daten nicht im Detail gezeigt). Definitionsgemäß hatten diese Patienten einen klinischen oder elektrophysiologischen Nachweis einer progressiven Degeneration des zweiten Motoneurons in einer oder mehreren Region(en) ohne klinischen Anhalt einer Beteiligung des ersten Motoneurons. Diese Beteiligung des zweiten Motoneurons musste in den ersten 12 Monaten nach Symptombeginn überwiegen. Andere, sich klinisch vergleichbar präsentierende Erkrankungen, wie die Multifokale Motorische Neuropathie (MMN), das Postpoliomyelitis-Syndrom, Formen der Spinalen Muskelatrophie (SMA) und die Spinobulbäre Muskelatrophie (Kennedy-Syndrom) oder die Monomele Spinale Muskelatrophie (MMA, Hirayama-Disease) wurden anhand klinischer und labormedizinischer Untersuchungen ausgeschlossen (van den Berg-Vos et al. 2003a; van den Berg-Vos et al. 2003b).

2,5 % (N = 4) aller Patienten erfüllten außerdem die diagnostischen Kriterien für eine frontotemporale Demenz (Rascovsky et al. 2011). Sie wurden aufgrund der geringen Fallzahl statistisch nicht separat betrachtet.

Die Studie wurde von der Ethik-Kommission der Otto-von-Guericke-Universität in Magdeburg, der Ethik-Kommission der Medizinischen Hochschule Hannover sowie der Ethik-Kommission an der Medizinischen Fakultät der Universität Rostock genehmigt (Zustimmungsnummer 150/09, 07/17, 16/17). Alle Patienten gaben ihr schriftliches Einverständnis.

Der individuelle Progress der Krankheit wurde anhand der revidierten ALS functional rating scale (ALSFRS-R) gemessen. Der ALSFRS-R ist ein weit verbreiteter und etablierter klinischer Parameter, mittels dessen anhand von 12 Kategorien, für die jeweils 0-4 Punkte vergeben werden, der Krankheitsfortschritt objektiv, reliabel und valide evaluiert werden kann (siehe **Anhang Tabellen S3-6**) (Cedarbaum et al. 1999).

Die Krankheitsdauer wurde definiert als Zeitspanne zwischen dem Beginn der ersten Symptome und dem Zeitpunkt der ersten MRT Aufnahme.

Von 138 der 158 ALS Patienten (87 %) war der Beatmungsstatus bekannt, von welchen wiederum 16 (12 %) eine nicht-invasive Beatmung (NIV) zum Zeitpunkt der ersten MRT benötigten. Keiner der Patienten benötigte eine invasive Beatmung (TIV) zum Zeitpunkt der ersten oder zweiten MRT. Die Indikations-Kriterien für eine NIV waren Dyspnoe, eine forcierte Vitalkapazität von < 75 % der Norm sowie eine Hyperkapnie > 45 mmHg pCO<sub>2</sub> tagsüber (Vogt et al. 2019).

Von 67 der ALS Patienten (42 %) lag eine genetische Testung auf eine Mutation im SOD1-Gen und auf eine Expansion des Hexanukleotid-Repeats im C9orf72-Gen vor. Von diesen hatten jeweils 7 (11 %) Mutationen im SOD1-Gen und 7 (11 %) im C9orf72-Gen.

### 2.2 ALS Kohorte - Längsschnittdaten

Zum Stand des 26.11.2014 haben von den insgesamt 158 ALS Patienten 43 Patienten lediglich eine zweite MRT Untersuchung erhalten, 39 ALS Patienten eine dritte MRT, 17 durchliefen vier MRT-Untersuchungen, 2 ALS Patienten erhielten fünf MRT und 2 ALS Patienten insgesamt sechs MRT Untersuchungen, somit lagen bei insgesamt 103 der ALS Patienten (65 %) Folge-MRT Aufnahmen vor. Aufgrund des stark variierenden Zeitabstandes zwischen den Untersuchungen und zur besseren Vergleichbarkeit mit den Folge-MRT Aufnahmen der gesunden Kontrollen wurden nur jeweils eine Folge-MRT Aufnahme in die Analyse einbezogen, und zwar diejenige, welche am nächsten zu einem Abstand von 6,5 Monaten zur ersten MRT Untersuchung lag (wie in der Kontrollgruppe, siehe **Kapitel 2.3**). Die mediane Zeitspanne zwischen der ersten MRT und Folge-MRT bei ALS Patienten, welche in die Analyse einbezogen wurde, betrug letztendlich 5,5 (1,5-9,5) Monate. Somit wurden insgesamt 103 Folge-MRT Aufnahmen für die Längsschnittanalysen der Rückenmarksatrophie bei ALS Patienten herangezogen.

Zur Untersuchung des klinischen Verlaufs im Längsschnitt wurden der ALSFRS-R Wert der ersten MRT Aufnahme sowie der, der zeitlich am nächsten am Folge-MRT lag, herangezogen. Der mediane Abstand zwischen den ALSFRS-R Messungen betrug 5 (1,5-9) Monate.

### 2.3 Kontrollgruppe - Quer- und Längsschnittdaten

Als Kontrollgruppe wurden durch Aushänge 86 Teilnehmer aus der Bevölkerung in Magdeburg (N = 69) und Rostock (N = 17) rekrutiert. Keiner der Teilnehmer litt unter einer neuromuskulären Erkrankung, Polyneuropathie, einem Schädel-Hirn-Trauma, einer Epilepsie oder psychiatrischen Vorerkrankung, noch zeigten sie Auffälligkeiten in der klinischen neurologischen Untersuchung (Schreiber et al. 2018; Machts et al. 2015). Die Kontrollen erhielten eine 3T MRT mit dem gleichen MRT Protokoll wie die ALS Patienten, 26 Kontrollen erhielten außerdem noch eine zweite MRT, der mediane zeitliche Abstand zur ersten MRT betrug 6,5 (3-8,5) Monate.

### 2.4 MRT Protokoll

Sowohl in Magdeburg als auch in Rostock wurden die 3D-MPRAGE (T1 gewichteter 3D-Gradientenecho-Datensatz) Aufnahmen des Gehirns und des oberen zervikalen Rückenmarks mit einem MAGNETOM Verio 3T MRT Gerät (Siemens, Erlangen) angefertigt. Dabei wurden 32-Kanal Kopfspulen verwendet. Das MRT Protokoll war sowohl an den beiden Standorten Magdeburg und Rostock als auch bei ALS Patienten und Kontrollen exakt gleich und wies für die 3D-MPRAGE Sequenz folgende Parameter auf: Echozeit = 4,82 ms, TR (Wiederholungszeit) = 2500 ms, TI (Inversionszeit) = 1100 ms, flip angle = 7°, Voxel Größe = 1 x 1 x 1 mm<sup>3</sup>, Matrix = 256 x 256 x 192. Es wurden noch weitere Sequenzen gemessen, die für die vorliegende Studie allerdings nicht herangezogen wurden. Die MRT Aufnahmedauer betrug jeweils 52 Minuten.

### 2.5 Vermessung der Querschnittsfläche des zervikalen Rückenmarks

Auf allen MRT Bildern wurde visuell/qualitativ eine zervikale Myelopathie ausgeschlossen. Die Querschnittsfläche des zervikalen Rückenmarks wurde mittels der Software Spineseg vermessen. Diese von Bergo et al. entwickelte Software ist frei verfügbar (Bergo et al. 2012). In der Sagittalebene wurde zunächst eine Referenzlinie entlang des Umriss des Rückenmarks angelegt (siehe **Abbildung 2a**). Daraufhin wurde der MRT Datensatz in Schichten horizontal zur Referenzlinie neu unterteilt (siehe **Abbildung 2b**). Das Rückenmark konnte dann semi-automatisch mittels eines

tree-pruning Verfahren (Bergo et al. 2007) in den neu unterteilten Schichten in der Transversalebene vermessen werden (siehe **Abbildung 2c, 2d**). Da die Spinalnerven auf den T1 gewichteten Bildern nicht abzugrenzen waren, diente die obere Grenze des Dens axis dem Vermesser als anatomischer Leitpunkt für die kraniale Grenze des Segments C1. Die untere Grenze war die Mitte der zweiten zervikalen Zwischenwirbelscheibe, was dem unteren Ende des Segments C3 entspricht. MRT Aufnahmen, auf denen die zweite zervikale Zwischenwirbelscheibe nicht abgrenzbar war, wurden aus der Analyse ausgeschlossen. Dies traf auf die erste MRT Aufnahme von N = 2 Kontrollen zu. Alle folgenden Angaben und Analysen beziehen sich daher auch nur auf die Kohorte der 84 Probanden, deren MRT Aufnahmen in dieser Studie auch vermessen wurden.

Die durchschnittliche Anzahl an vermessenen Schichten in den Segmenten C1-C3 betrug 52 [5] und diese Anzahl unterschied sich nicht zwischen ALS Patienten und Kontrollen ( $t_{(240)} = -0,79$ ,  $p = 0,43$ ; Zweistichproben-t-Test). Alle Vermessungen wurden zweimal vom selben Untersucher (Thomas Wimmer) durchgeführt, der gegenüber der klinischen Diagnose verblindet war. Die Intrarater-Reliabilität war sehr hoch (Intraklassenkorrelationskoeffizient (ICC) = 0,99). Bei 33 zufällig ausgewählten ALS Patienten und 26 Kontrollen wurde die Vermessung noch einmal von einem zweiten unabhängigen Untersucher (Frank Schreiber) durchgeführt, auch hier war die Reliabilität exzellent (ICC = 0,98).

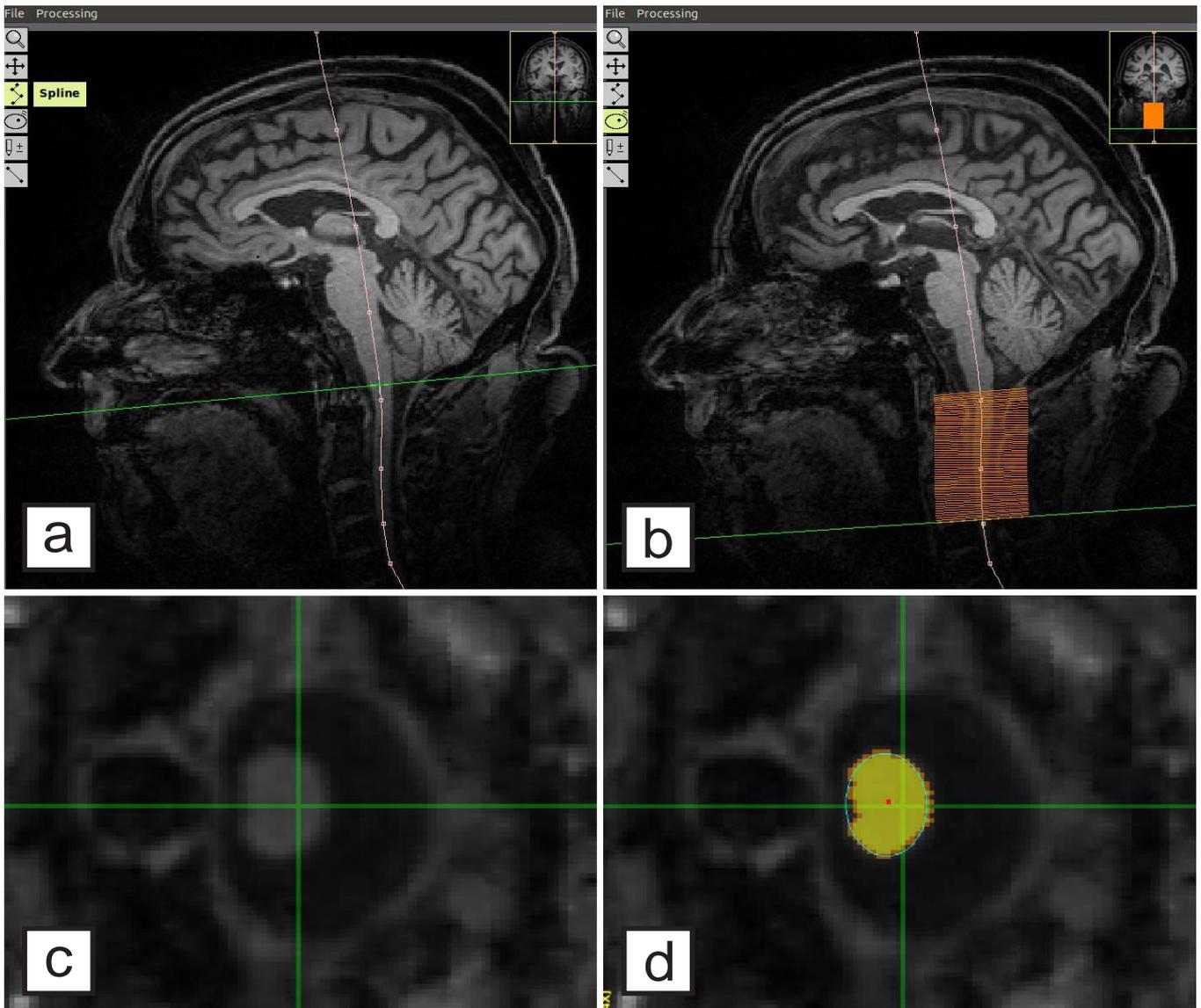
Für die statistischen Analysen wurde für jeden ALS Patienten und jede Kontrolle die mittlere Querschnittsfläche des Rückenmarks der Rückenmarkssegmente C1-C3 aller vermessenen Schichten herangezogen.

Zum zusätzlichen Vergleich des Verlaufs der Rückenmarksquerschnittsfläche entlang der zervikalen Wirbelsäule von kranial nach kaudal wurden 5 intermediäre Positionen mit einem medianen Abstand von 5 (4-6) mm zwischen dem Dens axis und der ersten Zwischenwirbelscheibe sowie 2 intermediäre Positionen zwischen der ersten und zweiten Zwischenwirbelscheibe festgelegt (siehe **Abbildung 5a**). Die Querschnittsflächen der Schichten, welche jeweils am nächsten an den Positionen lagen, wurden für die weitere Analyse verwendet.

### 2.6 Berechnung des Gehirnvolumens und der Kortex-Dicke

Um die Querschnittsfläche des Rückenmarks mit der intrazerebralen Degeneration in Beziehung zu setzen, wurde für jeden ALS Patienten und jede Kontrolle die Dicke des Kortex des Gyrus präzentralis für beide Hemisphären separat bestimmt. Dies geschah mit Hilfe des frei verfügbaren Softwarepakets Freesurfer 6.0 (Fischl et al. 2002). Sowohl bei den ALS Patienten als auch bei den Kontrollen war der rechte Gyrus präzentralis signifikant dünner als der linke (ALS: 2,36 mm vs. 2,47 mm,  $Z_{(157)} = 8,8$ ,  $p < 0,001$ ; Kontrollen: 2,44 mm vs. 2,49 mm,  $Z_{(82)} = 6,6$ ,  $p < 0,001$ ; Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test). Daher wurden für die statistischen Analysen der rechte und linke Gyrus präzentralis separat betrachtet (siehe auch **Tabelle 3**). Das auf den Kopfumfang normierte Volumen der grauen Hirnsubstanz wurde mittels des SIENAX Algorithmus aus dem SIENA-Paket der FMRIB Software Bibliothek (Smith et al. 2004) berechnet.

Abbildung 2. Vermessung der Rückenmarksquerschnittsfläche mittels Spineseg



(a) bildet die zerebrale 3T MRT in einem Sagittalschnitt ab, welches auch die oberen Segmente des zervikalen Rückenmarks einschließt. Eine Referenzlinie (in Pink) wurde entlang des Rückenmarks in der Sagittalebene platziert, (b) anschließend wurde der Datensatz in neue Schichten horizontal zur Referenzlinie eingeteilt. In den Schichten von der kranialen Grenze des Dens axis bis zur zweiten Zwischenwirbelscheibe wurde die Rückenmarksquerschnittsfläche semi-automatisch mittels eines Tree-Pruning Verfahrens segmentiert. (c) Eine transversale Ansicht des Rückenmarks ist vor und (d) nach der Segmentierung zu sehen. (d) Segmentierungskern in Rot, Segmentierung in Gelb.

### 2.7 Statistische Verfahren

Die statistische Analyse wurde mit dem Programm IBM SPSS Statistik (Version 22.0) durchgeführt.

Die Normalverteilung der Daten wurde mittels Shapiro-Wilk-Test überprüft (siehe **Kapitel 2.8** und **Tabelle 2**).

Der Vergleich der Anzahl an vermessenen Schichten im zervikalen Rückenmark zwischen ALS Patienten und Kontrollen wurde mittels Zweistichproben-t-Test berechnet. (siehe **Kapitel 2.5**).

Der Vergleich der Dicke des rechten und linken Gyrus präzentralis bei jeweils ALS Patienten und Kontrollen wurde mittels Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test berechnet (siehe **Kapitel 2.6**).

Die demografischen Parameter zwischen den ALS Patienten und Kontrollen wurden wie folgt verglichen: Für das Alter wurde ein Mann-Whitney-U-Test verwendet, für das Geschlecht ein Chi-Quadrat-Test, und für die Größe und das Gewicht ein Zweistichproben-t-Test. Der Vergleich des Gesamtvolumens der grauen Hirnsubstanz zwischen ALS Patienten und Kontrollen wurde mittels Zweistichproben-t-Test und der der Motorkortexdicke mittels Mann-Whitney-U-Test berechnet (siehe **Kapitel 3.1.1** und **Tabelle 3**).

Der Vergleich der klinischen Variablen ALSFRS-R und Krankheitsdauer zwischen (i) Patienten mit spinalem vs. bulbärem Symptombeginn, (ii) verschiedenen klinischen Phänotypen der ALS (z.B. klassische ALS) vs. die anderen Phänotypen, (iii) Patienten mit sporadischer ALS vs. Patienten mit SOD1-Mutation, (iv) Patienten mit sporadischer ALS vs. ALS Patienten mit C9orf72-Mutation und (v) nicht beatmete Patienten vs. Patienten, die eine Beatmung benötigen wurde mittels Mann-Whitney-U-Test berechnet (siehe **Kapitel 3.1.2** und **Tabelle 4**).

Der Vergleich von Variablen der ALS Gruppe mit genetischer Testung vs. ohne genetische Testung sowie der ALS Patienten mit Folge-MRT vs. ohne Folge-MRT wurde folgendermaßen durchgeführt: Das Alter wurde mittels Mann-Whitney-U-Test verglichen, das Geschlecht mittels Chi-Quadrat-Test, für die Größe und das Gewicht wurde ein Zweistichproben-t-Test verwendet. Der Unterschied der klinischen Variablen Krankheitsdauer und ALSFRS-R zwischen den Gruppen wurde mittels Mann-Whitney-U-Test berechnet. Der Vergleich des Anteils an Patienten mit einem spinalen/bulbären

Krankheitsbeginn, der Vergleich des Anteils an Patienten mit klassischer ALS/LMND ALS/UMND ALS/PLS sowie der Vergleich des Anteils an Patienten welche eine Beatmung benötigten und welche nicht wurde mittels Chi-Quadrat-Test berechnet. Zusätzlich wurde der Anteil an ALS Patienten mit sporadischer vs. familiärer ALS zwischen den Gruppen mit und ohne Folge-MRT mittels Chi-Quadrat-Test verglichen (siehe **Kapitel 3.1.3** sowie **Tabelle S1/S2**).

Der Zusammenhang zwischen der Querschnittsfläche des Rückenmarks der ersten MRT Aufnahme und den demografischen Parametern und MRT Parametern des Gehirns (Motorkortexdicke, Volumen der grauen Hirnsubstanz) der ALS Patienten und der Kontrollen wurde mittels bivariater Korrelation (Pearson-Korrelationskoeffizient und Spearman'scher Rangkorrelationskoeffizient) und bei der Variable Geschlecht mittels Mann-Whitney-U-Test berechnet (siehe **Kapitel 3.2** sowie **Tabelle 5**).

Die Beziehung zwischen Rückenmarksquerschnittsfläche der ersten MRT und klinischen Parametern der ALS Patienten (ALSFRS-R Wert, dessen Unterkategorien sowie der Krankheitsdauer) wurde ebenso mittels bivariater Korrelation bestimmt (siehe **Kapitel 3.3**, **Tabelle 5** sowie **Abbildung 3**).

Der Vergleich der Rückenmarksquerschnittsfläche der ersten MRT Aufnahme zwischen (i) ALS vs. Kontrollen, (ii) Patienten mit spinalem vs. bulbärem Symptombeginn, (iii) verschiedenen klinischen Phänotypen der ALS (z.B. klassische ALS) vs. die jeweils anderen Phänotypen, (iv) Patienten mit sporadischer ALS vs. Patienten mit SOD1-Mutation, (v) Patienten mit sporadischer ALS vs. ALS Patienten mit C9orf72-Mutation und (vi) nicht beatmete Patienten vs. Patienten, die eine Beatmung benötigen wurde mittels univariater Varianzanalyse (ANOVA) berechnet (siehe **Kapitel 3.4**, **Tabelle 6** und **Abbildung 4**).

Zusätzliche Gruppenvergleiche zwischen ALS Patienten und Kontrollen entlang der unterschiedlichen Höhen des zervikalen Rückenmarks wurden ebenso mittels univariater ANOVA berechnet (siehe **Kapitel 3.5** sowie **Abbildung 5b**).

Der Unterschied der Querschnittsfläche des Rückenmarks zwischen der ersten und zweiten MRT wurde für ALS Patienten (gesamt ALS Kohorte sowie spinaler Beginn und bulbärer Beginn separat) und Kontrollen mittels Messwiederholungs-ANOVA berechnet. Mittels Messwiederholungs-ANOVA wurde auch die zeitliche Entwicklung des ALSFRS-R Wertes zwischen der ersten und zweiten MRT Aufnahme bestimmt

(siehe **Kapitel 3.6** sowie **Abbildung 6**). Der Vergleich der Rückenmarksquerschnittsfläche zwischen erster vs. Folge-MRT entlang der unterschiedlichen zervikalen Höhen wurde ebenso anhand einer Messwiederholungs-ANOVA bestimmt (siehe **Kapitel 3.6** sowie **Abbildung 5c**).

Die Differenz der Rückenmarksquerschnittsfläche zwischen erster und zweiter MRT wurde mit der Differenz des ALSFRS-R zwischen erster und zweiter MRT mittels Spearman'schem Rangkorrelationskoeffizient korreliert (siehe **Kapitel 3.6**).

Da die Ausgangs-Querschnittsfläche des Rückenmarks bei ALS Patienten und Kontrollen vom Alter abhängig war (siehe **Kapitel 3.2**), wurde das Alter als Kovariate in alle Gruppenvergleiche aufgenommen.

P-Werte  $\leq 0,05$  wurden als statistisch signifikant erachtet.

### 2.8 Tests auf Normalverteilung und fehlende Daten

Die mittlere Rückenmarksquerschnittsfläche der ersten MRT Aufnahme war bei Betrachtung der gesamten Kohorte nicht normalverteilt ( $W_{(242)} = 1, p = 0,034$ ). Bei separater Analyse der ALS- und Kontrollkohorte war die Rückenmarksquerschnittsfläche der ALS Patienten normalverteilt ( $W_{(158)} = 1, p = 0,49$ ), bei den Kontrollen hingegen nicht ( $W_{(84)} = 1, p = 0,003$ ) (siehe **Tabelle 2** und **Abbildung 4a**). **Tabelle 2** zeigt die Ergebnisse des Shapiro-Wilk-Test auf Normalverteilung für alle Variablen sowie eine Übersicht über fehlende Daten. Des Weiteren fehlte bei 3 ALS Patienten die Angabe, ob der Krankheitsbeginn spinal oder bulbär war, bei 20 Patienten fehlte die Angabe, ob eine Beatmung zum Zeitpunkt der MRT durchgeführt wurde und bei 91 fehlte eine genetische Testung auf eine Mutation im C9orf72-Gen und SOD1-Gen.

## 2. Material und Methoden

Tabelle 2. Verteilung der Daten und Übersicht über fehlende Daten

Variable	ALS	Fehlend (N)	Kon	Fehlend (N)	Gesamt
Alter in Jahren	$W_{(158)}=1$ , <b><math>p=0,006</math></b>	0	$W_{(84)}=1$ , <b><math>p=0,027</math></b>	0	$W_{(242)}=1$ , <b><math>p&lt;0,001</math></b>
Gewicht in kg	$W_{(117)}=1$ , $p=0,44$	41	$W_{(11)}=1$ , $p=0,99$	73	$W_{(128)}=1$ , $p=0,41$
Größe in cm	$W_{(127)}=1$ , $p=0,71$	31	$W_{(15)}=0,9$ , $p=0,48$	69	$W_{(142)}=1$ , $p=0,58$
Rückenmarksquerschnittsfläche der ersten MRT gesamt	$W_{(158)}=1$ , $p=0,49$	0	$W_{(84)}=1$ , <b><math>p=0,003</math></b>	0	$W_{(242)}=1$ , <b><math>p=0,034</math></b>
Rückenmarksquerschnittsfläche der 1. MRT nur von denjenigen, die auch eine 2. MRT erhielten	$W_{(103)}=1$ , $p=0,55$	nv	$W_{(26)}=0,9$ , <b><math>p=0,006</math></b>	nv	$W_{(129)}=1$ , $p=0,26$
Rückenmarksquerschnittsfläche der zweiten MRT	$W_{(103)}=1$ , $p=0,71$	nv	$W_{(26)}=0,9$ , <b><math>p=0,024</math></b>	nv	$W_{(129)}=1$ , $p=0,41$
Dicke linker Gyrus präzentralis	$W_{(157)}=1$ , <b><math>p&lt;0,001</math></b>	1	$W_{(82)}=1$ , $p=0,65$	2	$W_{(239)}=1$ , <b><math>p&lt;0,001</math></b>
Dicke rechter Gyrus präzentralis	$W_{(157)}=1$ , <b><math>p=0,01</math></b>	1	$W_{(82)}=0,9$ , <b><math>p=0,002</math></b>	2	$W_{(239)}=1$ , <b><math>p&lt;0,001</math></b>
Gesamtvolumen graue Hirnsubstanz	$W_{(158)}=1$ , $p=0,15$	0	$W_{(84)}=1$ , $p=0,07$	0	$W_{(242)}=1$ , <b><math>p=0,03</math></b>
Krankheitsdauer in Monaten	$W_{(156)}=0,6$ <b><math>p&lt;0,001</math></b>	2	nv	nv	nv
ALSFRS-R Gesamtpunktzahl	$W_{(158)}=0,9$ , <b><math>p&lt;0,001</math></b>	0	nv	nv	nv
ALSFRS-R Grobmotorikpunktzahl	$W_{(136)}=0,9$ , <b><math>p&lt;0,001</math></b>	22	nv	nv	nv
ALSFRS-R Feinmotorikpunktzahl	$W_{(136)}=0,9$ , <b><math>p&lt;0,001</math></b>	22	nv	nv	nv
ALSFRS-R Atmungspunktzahl	$W_{(136)}=0,7$ , <b><math>p&lt;0,001</math></b>	22	nv	nv	nv
ALSFRS-R bulbäre Punktzahl	$W_{(139)}=0,8$ , <b><math>p&lt;0,001</math></b>	22	nv	nv	nv

Dargestellt sind die Ergebnisse des Shapiro-Wilk-Test der jeweiligen Variable für die Gruppen ALS, Kontrollen, sowie für die gesamte Kohorte aus ALS Patienten und Kontrollen. Zusätzlich sind bei ALS Patienten und Kontrollen die Anzahl der fehlenden Werte bei der jeweiligen Variable angegeben. P-Werte  $\leq 0,05$  wurden als statistisch signifikant erachtet und sind fett markiert. ALS, Amyotrophe Lateralsklerose; ALSFRS-R, revidierte ALS functional rating scale; Kon, Kontrollpersonen; MRT, Magnetresonanztomografie; N, Anzahl; nv, nicht verfügbar.

## 3. Ergebnisse

### 3.1 Charakterisierung der Kohorten

#### 3.1.1 Vergleich von demografischen und MRT Parametern des Gehirns zwischen ALS Patienten und Kontrollen

Es gab keine Unterschiede hinsichtlich Alter, Geschlecht, Größe oder Gewicht zwischen ALS Patienten und Kontrollen. ALS Patienten wiesen eine signifikant geringere Dicke des linken (2,47 vs. 2,49 mm,  $Z_{(239)} = -2,5$ ,  $p = 0,012$ ) und rechten Gyrus präzentralis (2,36 vs. 2,44 mm,  $Z_{(239)} = -3,11$ ,  $p = 0,002$ ) im Vergleich zu den gesunden Probanden auf, es bestand jedoch kein signifikanter Unterschied in dem Gesamtvolumen der grauen Hirnsubstanz (581140 vs. 587092 mm<sup>3</sup>,  $t_{(240)} = -0,73$ ,  $p = 0,47$ ). Für genauere demografische und klinische Daten der gesamten ALS Kohorte und der Kontrollen siehe **Tabelle 3**.

#### 3.1.2 Vergleich der klinischen Variablen Krankheitsdauer und ALSFRS-R zwischen verschiedenen ALS Subtypen

Der Vergleich der klinischen Variablen Krankheitsdauer und ALSFRS-R zwischen den einzelnen ALS Subgruppen ist in **Tabelle 4** gezeigt. Die ALS Gruppe mit einem spinalen Krankheitsbeginn wies eine signifikant längere Krankheitsdauer zum Zeitpunkt der ersten MRT auf als die Gruppe mit einem bulbären Beginn (17 vs. 10 Monate,  $Z_{(153)} = 2,25$ ,  $p = 0,025$ ; siehe **Tabelle 4**). Die LMND ALS Gruppe hatte einen höheren ALSFRS-R Wert als die anderen ALS Phänotypen (41 vs. 39,  $Z_{(158)} = -2,46$ ,  $p = 0,014$ ; siehe **Tabelle 4**). Die PLS Gruppe wies zudem einen signifikant geringeren ALSFRS-R (36 vs. 41,  $Z_{(158)} = 2,51$ ,  $p = 0,012$ ; siehe **Tabelle 4**) sowie eine signifikant längere Krankheitsdauer (93 vs. 15 Monate,  $Z_{(156)} = -3,74$ ,  $p < 0,001$ ; siehe **Tabelle 4**) als die restlichen ALS Phänotypen auf.

### 3. Ergebnisse

Tabelle 3. Demografische und klinische Daten der Stichprobe

Variable	ALS N=158	Kontrollen N=84	Statistik
Alter	61 (31-82)	62 (33-82)	$Z_{(242)}=-0,36$ , $p=0,72^a$
Männliches Geschlecht, n (%)	100 (63)	52 (62)	$\chi^2_{(1)}=0,05$ , $p=0,89^b$
Größe in cm	172 [10]	174 [9]	$t_{(140)}=-0,67$ , $p=0,51^c$
Gewicht in kg	75 [14]	79 [14]	$t_{(126)}=-0,96$ , $p=0,34^c$
Gesamtvolumen graue Hirnsubstanz in mm <sup>3</sup>	581140 [62472]	587092 [56871]	$t_{(240)}=-0,73$ , $p=0,47^c$
Dicke linker Gyrus präzentralis in mm	2,47 (1,91-2,74)	2,49 (2,15-2,85)	$Z_{(239)}=-2,5$ , <b><math>p=0,012^a</math></b>
Dicke rechter Gyrus präzentralis in mm	2,36 (1,85-2,68)	2,44 (1,85-2,74)	$Z_{(239)}=-3,11$ , <b><math>p=0,002^a</math></b>
Bestätigte ALS <sup>1</sup> / Wahrscheinliche ALS <sup>1</sup> / Mögliche ALS <sup>1</sup> / Vermutete ALS <sup>1</sup> / PLS, n (%)	12 (8) / 66 (42) / 43 (27) / 28 (18) / 9 (6)	nv	nv
Klassische ALS / LMND ALS / UMND ALS / PLS, n (%)	108 (68) / 27 (17) / 14 (9) / 9 (6)	nv	nv
Spinaler / bulbärer Beginn, n (%)	110 (71) / 45 (29)	nv	nv
Krankheitsdauer in Monaten	16 (3-272)	nv	nv
ALSFRS-R Gesamt Wert	39 (14-48)	nv	nv
Sporadische- / C9orf72- / SOD1-ALS, n (%)	53 (79) / 7 (11) / 7 (11)	nv	nv
Keine NIV / NIV, n (%)	122 (88) / 16 (12)	nv	nv

Dargestellt sind verschiedene demografische und klinische Variablen der ALS- und Kontroll-Kohorte sowie der statistische Vergleich zwischen diesen beiden Gruppen. Insofern nicht anders angegeben, ist der Mittelwert [Standardabweichung] oder der Median (Spannbreite) dargestellt. P-Werte  $\leq 0,05$  wurden als statistisch signifikant erachtet und sind fett markiert. Für Gruppenvergleiche wurden ein Mann-Whitney-U-Test<sup>a</sup>, Chi-Quadrat-Test<sup>b</sup>, oder ein Zweistichproben-t-Test<sup>c</sup> durchgeführt. <sup>1</sup>In Übereinstimmung mit den El Escorial Kriterien und ihren Revisionen (Brooks 1994; Brooks et al. 2000). ALS, Amyotrophe Lateralsklerose; ALSFRS-R, revidierte ALS functional rating scale; C9orf72, chromosome 9 open reading frame 72; LMND, untere Motoneuron-dominante ALS; N, Anzahl; nv, nicht verfügbar; NIV, nicht-invasive Beatmung; PLS, Primäre Lateralsklerose; SOD1, Kupfer-Zink-Superoxid-Dismutase 1; UMND, obere Motoneuron-dominante ALS.

### 3. Ergebnisse

Tabelle 4. Vergleich der klinischen Variablen Krankheitsdauer und ALSFRS-R zwischen verschiedenen ALS Subgruppen

Gruppe	N	Krankheitsdauer (Monate)	Statistik	ALSFRS-R	Statistik
Spinaler Beginn	110	17 (3-272)	$Z_{(153)}=2,25$ , <b><math>p=0,025</math></b>	39 (22-48)	$Z_{(155)}=-1,17$ , $p=0,24$
Bulbärer Beginn	45	10 (3-127)		41 (22-46)	
Klassisch	108	15 (3-127)	$Z_{(156)}=1,58$ , $p=0,11$	39 (14-48)	$Z_{(158)}=0,88$ , $p=0,38$
LMND	27	16 (4-100)	$Z_{(156)}=0,03$ , $p=0,97$	41 (26-46)	$Z_{(158)}=-2,46$ , <b><math>p=0,014</math></b>
UMND	14	14 (4-36)	$Z_{(156)}=0,42$ , $p=0,67$	40 (30-46)	$Z_{(158)}=-0,22$ , $p=0,83$
PLS	9	93 (13-272)	$Z_{(156)}=-3,74$ , <b><math>p&lt;0,001</math></b>	36 (28-41)	$Z_{(158)}=2,51$ , <b><math>p=0,012</math></b>
SOD1-positiv*	7	36 (4-78)	$Z_{(59)}=1,28$ , $p=0,21$	38 (29-46)	$Z_{(60)}=-0,35$ , $p=0,74$
C9orf72-positiv*	7	15 (4-23)	$Z_{(59)}=-1,19$ , $p=0,24$	41 (32-45)	$Z_{(60)}=0,38$ , $p=0,72$
Sporadische ALS	53	17 (3-104)	nv	38 (40-48)	nv
Keine NIV	122	15 (3-272)	$Z_{(137)}=-0,37$ , $p=0,72$	41 (26-46)	$Z_{(138)}=-0,18$ , $p=0,86$
NIV	16	15 (4-74)		40 (22-48)	

Dargestellt ist der statistische Vergleich der klinischen Variablen Krankheitsdauer und ALSFRS-R zwischen verschiedenen ALS Subgruppen. Wenn nicht anders angegeben, ist der Mittelwert [Standardabweichung] oder der Median (Spannbreite) angegeben. Für alle Gruppenvergleiche wurde ein Mann-Whitney-U-Test durchgeführt. P-Werte  $\leq 0,05$  wurden als statistisch signifikant erachtet und sind fett markiert. \*SOD1- und C9orf72-positive Patienten wurden nicht miteinander, sondern nur jeweils mit ALS Patienten mit sporadischer ALS verglichen. ALS, Amyotrophe Lateralsklerose; ALSFRS-R, revidierte ALS functional rating scale; C9orf72, chromosome 9 open reading frame 72; LMND, untere Motoneuron-dominante ALS; N, Anzahl; NIV, nicht-invasive Beatmung; PLS, Primäre Lateralsklerose; SOD1, Kupfer-Zink-Superoxid-Dismutase 1; UMND, obere Motoneuron-dominante ALS.

#### 3.1.3 Vergleich von demografischen und klinischen Parametern zwischen ALS Patienten mit genetischer Testung vs. ohne genetische Testung und zwischen ALS Patienten mit Folge-MRT vs. ohne Folge-MRT

Die Patientengruppe, welche eine genetische Testung erhalten hatte, war signifikant jünger als die Gruppe, welche nicht genetisch getestet wurde (59 vs. 63 Jahre,  $Z_{(158)} = -2,32$ ,  $p = 0,02$ , siehe **Anhang Tabelle S1**). Dies war nicht unerwartet, da viele Studien zeigen, dass Patienten mit einer Mutation im C9orf72-Gen (Byrne et al. 2012) oder SOD1-Gen (Cudkowicz et al. 1997) bereits in einem früheren Lebensalter erkranken und jüngere ALS Patienten folglich auch häufiger auf das Vorliegen dieser Mutationen getestet werden. Es gab keine weiteren Unterschiede zwischen der Patientengruppe mit und ohne genetische Testung im Hinblick auf Geschlecht, Größe, Gewicht, Krankheitsdauer, ALSFRS-R, klinischem Phänotyp oder spinalem oder bulbärem Beginn (siehe **Anhang Tabelle S1**).

Patienten mit mindestens einem Folge-MRT vs. Patienten ohne Folge-MRT zeigten einen signifikant höheren ALSFRS-R Wert zum Zeitpunkt der ersten MRT (41 vs. 37,  $Z_{(158)} = 2,34$ ,  $p = 0,019$ , siehe **Anhang Tabelle S2**). Dies spiegelt das typische ALS Patientenkontinuum wider, das in longitudinale MRT Studien eingeschlossen wird und durch einen initial weniger schweren Verlauf gekennzeichnet ist. Auch der Anteil familiärer ALS Fälle war signifikant höher in der Gruppe mit Folge- vs. ohne Folge-MRT (28 vs. 25 %,  $\chi^2_{(1)} = 4,98$ ,  $p = 0,026$ , siehe **Anhang Tabelle S2**). Patienten mit familiärer ALS zeigten hier eine höhere Compliance bei der Teilnahme an derartigen longitudinalen Bildgebungsstudien. Es gab keine weiteren Unterschiede zwischen Patienten mit und ohne Folge-MRT im Hinblick auf demografische (Alter, Geschlecht, Größe, Gewicht) oder klinische Variablen (Krankheitsdauer, klinischer Phänotyp, spinaler/bulbärer Beginn, siehe **Anhang Tabelle S2**).

#### 3.2 Zusammenhang zwischen Rückenmarksquerschnittsfläche der ersten MRT und demografischen Parametern und MRT Parametern des Gehirns

Bei Betrachtung der gesamten Stichprobe war die mittlere Rückenmarksquerschnittsfläche negativ mit dem Alter korreliert ( $r = -0,19$ ,  $p = 0,003$ ; siehe **Tabelle 5**). Bei separater Betrachtung der ALS- und Kontroll-Kohorte zeigte sich in der ALS Gruppe ein sehr starker Trend zu einer signifikanten negativen Korrelation zwischen Querschnittsfläche und Alter ( $r = -0,15$ ,  $p = 0,053$ , siehe **Tabelle 5** und **Abbildung 3a**), die Kontrollpersonen wiesen eine signifikante Korrelation auf

( $r = -0,27$ ,  $p = 0,012$ ; siehe **Tabelle 5**). Somit ist ein höheres Lebensalter mit einer geringeren mittleren zervikalen Rückenmarksquerschnittsfläche assoziiert, folglich wurden alle Gruppenvergleiche für das Alter bei der ersten MRT Aufnahme kontrolliert (siehe **Kapitel 2.7**).

Die mittlere Rückenmarksquerschnittsfläche war hingegen weder mit dem Geschlecht (gesamte Kohorte: Männer  $62,2 \text{ mm}^2$  vs. Frauen  $61,2 \text{ mm}^2$ ,  $Z_{(242)} = -0,71$ ,  $p = 0,475$ ; ALS Kohorte: Männer:  $60,8 \text{ mm}^2$  vs. Frauen  $60,8 \text{ mm}^2$ ,  $t_{(156)} = -0,3$ ,  $p = 0,976$ ; Kontroll-Kohorte: Männer:  $65 \text{ mm}^2$  vs. Frauen  $61,9 \text{ mm}^2$ ,  $Z_{(84)} = -1,372$ ,  $p = 0,17$ , nicht in **Tabelle 5** gezeigt) noch der Größe oder dem Gewicht assoziiert (siehe **Tabelle 5**); sowohl bei Betrachtung der gesamten Kohorte, als auch bei separater Analyse der ALS Patienten und Kontrollen.

Die Rückenmarksquerschnittsfläche war in der gesamten Kohorte positiv mit der Dicke des Gyrus präzentralis (links:  $r = 0,3$ ,  $p < 0,001$ ; rechts:  $r = 0,22$ ,  $p = 0,001$ ) sowie dem Gesamtvolumen der grauen Hirnsubstanz korreliert ( $r = 0,26$ ,  $p < 0,001$ ; siehe **Tabelle 5**). Bei separater Betrachtung der ALS Kohorte ergaben sich ebenfalls signifikante Korrelationen zwischen der Rückenmarksquerschnittsfläche und der Dicke des Gyrus präzentralis (links:  $r = 0,35$ ,  $p < 0,001$ ; rechts:  $r = 0,16$ ,  $p = 0,042$ ) sowie mit dem Gesamtvolumen der grauen Gehirnsubstanz ( $r = 0,26$ ,  $p = 0,001$ ; siehe **Abbildung 3d, 3e** und **Tabelle 5**). Bei separater Betrachtung der Kontrollgruppe ergab sich eine Korrelation zwischen der Rückenmarksquerschnittsfläche und der Dicke des rechten Gyrus präzentralis ( $r = 0,22$ ,  $p = 0,043$ ) sowie dem Gesamtvolumen der grauen Hirnsubstanz ( $r = 0,33$ ,  $p = 0,002$ , siehe **Tabelle 5**). Somit ist eine größere Rückenmarksquerschnittsfläche sowohl bei ALS Patienten als auch bei gesunden Probanden mit einem größeren Gesamtvolumen der grauen Hirnsubstanz bzw. einer größeren Dicke des Gyrus präzentralis assoziiert.

#### 3.3 Zusammenhang zwischen Rückenmarksquerschnittsfläche der ersten MRT und klinischen Parametern bei ALS Patienten

In der ALS Kohorte war die mittlere Rückenmarksquerschnittsfläche positiv mit dem Gesamt-ALSFRS-R ( $r = 0,16$ ,  $p = 0,04$ ; siehe **Abbildung 3b** und **Tabelle 5**) sowie der ALSFRS-R Teilpunktzahl für Grobmotorik ( $r = 0,19$ ,  $p = 0,031$ ; siehe **Tabelle 5**) korreliert. Eine negative Korrelation bestand zwischen der Krankheitsdauer und der Rückenmarksquerschnittsfläche ( $r = -0,3$ ,  $p < 0,001$ ; siehe **Abbildung 3c** und **Tabelle**

### 3. Ergebnisse

5). Somit ist bei ALS Patienten eine geringere Rückenmarksquerschnittsfläche mit einer größeren Krankheitsschwere und einer längeren Krankheitsdauer assoziiert.

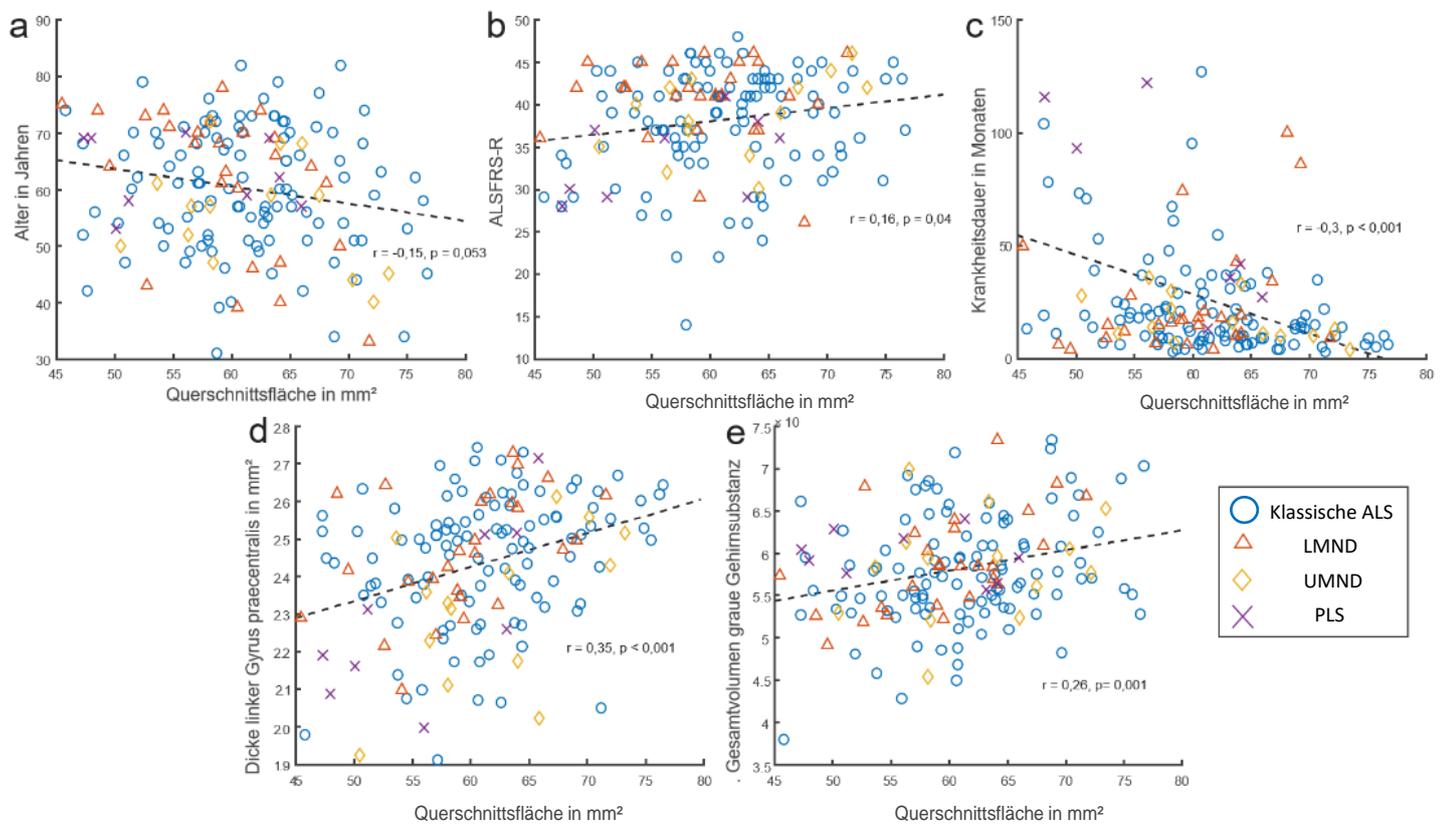
Tabelle 5. Korrelation demografischer und klinischer Variablen mit der zervikalen Rückenmarksquerschnittsfläche der ersten MRT bei ALS Patienten und Kontrollen

Variable	Korrelation ALS	Korrelation Kon	Korrelation gesamt
Alter in Jahren	$r=-0,15$ , $p=0,053^a$	$r=-0,27$ , <b><math>p=0,012^a</math></b>	$r=-0,19$ , <b><math>p=0,003^a</math></b>
Gewicht in kg	$r=-0,05$ , $p=0,62^b$	$r=-0,26$ , $p=0,44^b$	$r=-0,06$ , $p=0,53^b$
Größe in cm	$r=-0,04$ , $p=0,68^b$	$r=0,03$ , $p=0,92^b$	$r=-0,03$ , $p=0,7^b$
Dicke linker Gyrus präzentralis	$r=0,35$ , <b><math>p&lt;0,001^a</math></b>	$r=0,13$ , $p=0,23^b$	$r=0,3$ , <b><math>p&lt;0,001^a</math></b>
Dicke rechter Gyrus präzentralis	$r=0,16$ , <b><math>p=0,042^a</math></b>	$r=0,22$ , <b><math>p=0,043^a</math></b>	$r=0,22$ , <b><math>p=0,001^a</math></b>
Gesamtvolumen graue Hirnsubstanz	$r=0,26$ , <b><math>p=0,001^b</math></b>	$r=0,33$ , <b><math>p=0,002^b</math></b>	$r=0,26$ , <b><math>p&lt;0,001^a</math></b>
Krankheitsdauer in Monaten	$r=-0,3$ , <b><math>p&lt;0,001^a</math></b>	nv	nv
ALSFRS-R Gesamtpunktzahl	$r=0,16$ , <b><math>p=0,04^a</math></b>	nv	nv
ALSFRS-R Grobmotorikpunktzahl	$r=0,19$ , <b><math>p=0,031^a</math></b>	nv	nv
ALSFRS-R Feinmotorikpunktzahl	$r=0,16$ , $p=0,07^a$	nv	nv
ALSFRS-R Atmungspunktzahl	$r=0,1$ , $p=0,23^a$	nv	nv
ALSFRS-R bulbäre Punktzahl	$r=-0,02$ , $p=0,8^a$	nv	nv

Dargestellt ist die Korrelation zwischen der zervikalen Rückenmarksquerschnittsfläche der ersten MRT Aufnahme und verschiedenen demografischen und klinischen Variablen in der ALS Gruppe, der Kontroll Gruppe sowie in der gesamten Kohorte aus ALS Patienten und gesunden Kontrollen. P-Werte  $\leq 0,05$  wurden als statistisch signifikant erachtet und sind fett markiert. <sup>a</sup>Spearman-Rangkorrelationskoeffizient, <sup>b</sup>Pearson-Korrelationskoeffizient. ALS, Amyotrophe Lateralsklerose; ALSFRS-R, revidierte ALS functional rating scale; Kon, Kontrollpersonen.

### 3. Ergebnisse

Abbildung 3. Zusammenhang zwischen der durchschnittlichen Rückenmarksquerschnittsfläche der ersten MRT und verschiedenen Variablen bei ALS



Die Rückenmarksquerschnittsfläche der ersten MRT ist korreliert mit **(a)** dem Alter, **(b)** dem Gesamt ALSFRS-R Wert, **(c)** der Krankheitsdauer, **(d)** der Dicke des linken Gyrus präzentralis und **(e)** dem Gesamtvolumen der grauen Hirns substanz. **(c)** Einige PLS Patienten erfüllten nicht das Kriterium einer Periode von mindestens 4 Jahren mit Zeichen einer ausschließlichen Beteiligung des ersten Motoneurons zum Zeitpunkt der ersten MRT, aber zum Zeitpunkt der Datenauswertung war dieses Kriterium bei allen erfüllt. P-Werte  $\leq 0,05$  wurden als statistisch signifikant erachtet. ALS, Amyotrophe Lateralsklerose; ALSFRS-R, revidierte ALS functional rating scale; LMND, untere Motoneuron-dominante ALS; UMND, obere Motoneuron-dominante ALS; PLS, Primäre Lateralsklerose.

#### 3.4 Vergleich der Rückenmarksquerschnittsfläche der ersten MRT zwischen Kontrollen und ALS Patienten und zwischen den ALS Subgruppen

Die durchschnittliche Rückenmarksquerschnittsfläche war bei den ALS Patienten signifikant geringer als bei den Kontrollen (60,8 mm<sup>2</sup> vs. 63,8 mm<sup>2</sup>,  $F_{(1, 240)} = 10,68$ ,  $p = 0,001$ ; siehe **Abbildung 4a, Tabelle 6**).

Des Weiteren wiesen die ALS Patienten mit einem spinalen Beginn eine signifikant geringere Rückenmarksquerschnittsfläche auf, als die ALS Patienten mit einem bulbären Beginn (60,2 mm<sup>2</sup> vs. 62,5 mm<sup>2</sup>,  $F_{(1, 153)} = 5,37$ ,  $p = 0,022$ ; siehe **Abbildung 4b, Tabelle 6**). Auch nach Adjustierung des Gruppenvergleichs für Krankheitsdauer (die für Patienten mit spinalem vs. bulbärem Symptombeginn signifikant länger war, siehe **Tabelle 4**), wiesen die Patienten mit einem spinalen Symptombeginn weiterhin eine starke Tendenz zu einer signifikant kleineren Rückenmarksquerschnittsfläche auf ( $F_{(1,151)} = 3,72$ ,  $p = 0,056$ ).

Die PLS Subgruppe wies eine Tendenz zu einer signifikant kleineren Rückenmarksquerschnittsfläche im Vergleich zu den anderen Phänotypen auf (56,4 mm<sup>2</sup> vs. 61,1 mm<sup>2</sup>,  $F_{(1, 156)} = 3,6$ ,  $p = 0,06$ , siehe **Tabelle 6**). Nach Adjustierung für Krankheitsdauer und ALSFRS-R (die PLS Gruppe wies eine signifikant längere Krankheitsdauer und einen signifikant geringeren ALSFRS-R Wert auf, siehe **Tabelle 4**), war jedoch kein Trend mehr zu einer signifikant geringeren Rückenmarksquerschnittsfläche festzustellen ( $F_{(1, 154)} = 0,32$ ,  $p = 0,57$ ).

Es gab keine signifikanten Unterschiede in der Rückenmarksquerschnittsfläche beim Vergleich der ALS Phänotypen klassische ALS, LMND ALS und UMND ALS mit den jeweils anderen Phänotypen (siehe **Tabelle 6**).

Die vergleichende Analyse der Rückenmarksquerschnittsflächen zwischen Patienten mit sporadischer ALS vs. SOD1-positive ALS Patienten und zwischen Patienten mit sporadischer ALS vs. C9orf72-positive Patienten zeigte ebenfalls keine signifikanten Unterschiede (siehe **Tabelle 6**).

Zwischen beatmeten und nicht beatmeten Patienten waren ebenso keine Unterschiede in der Rückenmarksquerschnittsfläche zu verzeichnen (siehe **Tabelle 6**).

### 3. Ergebnisse

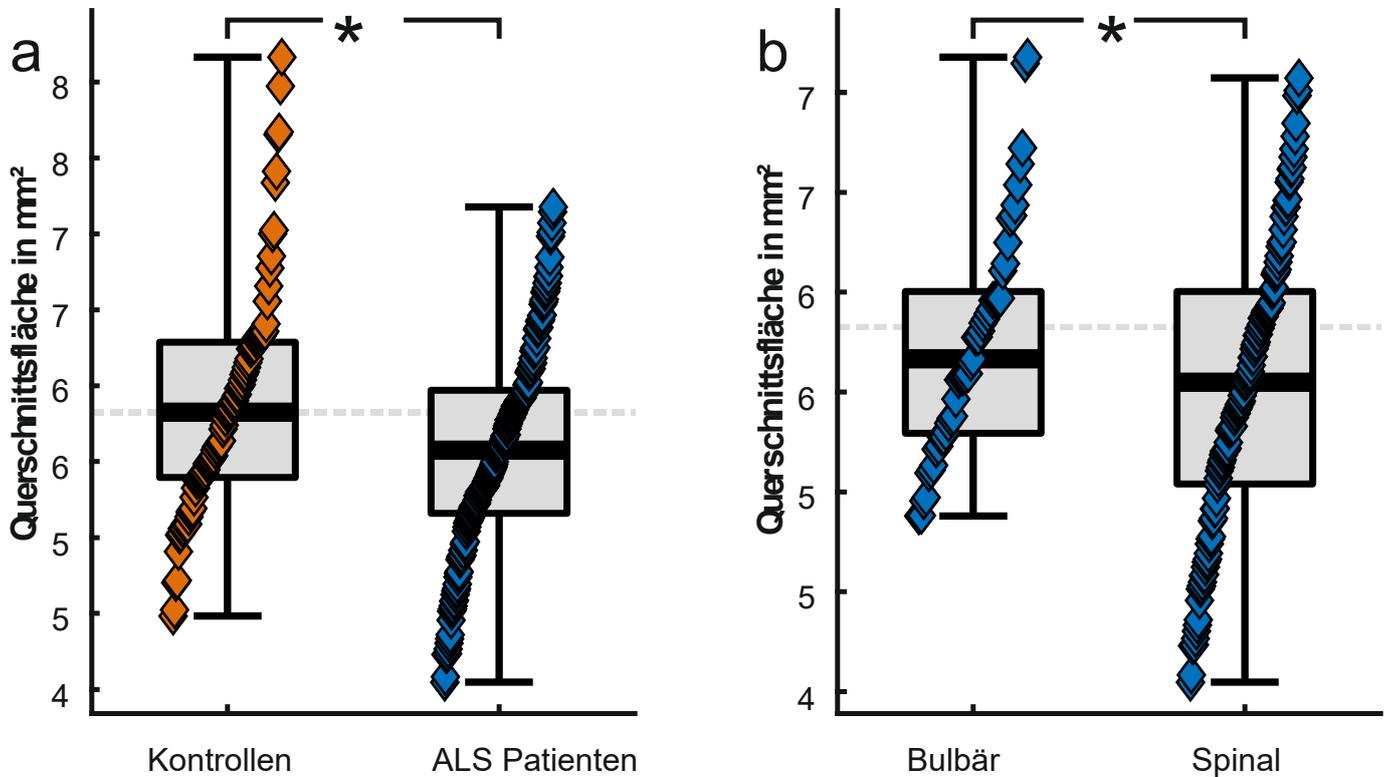
Tabelle 6. Vergleich der Rückenmarksquerschnittsfläche der ersten MRT zwischen ALS und Kontrollen sowie zwischen verschiedenen ALS Subgruppen

Gruppe	N	RM QF (mm <sup>2</sup> )	Statistik*
ALS	158	60,8 [7]	<b>F<sub>(1,240)</sub>=10,68, p=0,001</b>
Kontrollen	84	63,8 [7]	
Spinaler Beginn	110	60,2 [7]	<b>F<sub>(1,153)</sub>=5,37, p=0,022</b>
Bulbärer Beginn	45	62,5 [6]	
Klassisch	108	61,4 [7]	F <sub>(1,156)</sub> =2,19, p=0,14
LMND	27	59,4 [6]	F <sub>(1,156)</sub> =0,97, p=0,33
UMND	14	62,1 [7]	F <sub>(1,156)</sub> =0,18, p=0,68
PLS	9	56,4 [7]	F <sub>(1,156)</sub> =3,6, p=0,06
SOD1 positiv	7	61,3 [7]	F <sub>(1,58)</sub> =0,02, p=0,89
C9orf72 positiv	7	64,5 [9]	F <sub>(1,58)</sub> =1,96, p= 0,17
Sporadische ALS	53	61,2 [7]	nv
Keine NIV	122	61 [7]	<b>F<sub>(1,136)</sub>=0,03, p=0,86</b>
NIV	16	60,7 [6]	

Dargestellt ist der statistische Vergleich der Rückenmarksquerschnittsfläche der ersten MRT zwischen ALS Patienten und Kontrollen sowie zwischen verschiedenen ALS Subgruppen. Wenn nicht anders angegeben, ist der Mittelwert [Standardabweichung] angegeben. Für Gruppenvergleiche wurde eine ANOVA\* durchgeführt und für das Alter bei der ersten MRT adjustiert. P-Werte ≤ 0,05 wurden als statistisch signifikant erachtet und sind fett markiert. ALS, Amyotrophe Lateralsklerose; ALSFRS-R, revidierte ALS functional rating scale; C9orf72, chromosome 9 open reading frame 72; LMND, untere Motoneuron-dominante ALS; N, Anzahl; NIV, nicht-invasive Beatmung; PLS, Primäre Lateralsklerose; RM QF, Rückenmarksquerschnittsfläche; SOD1, Kupfer-Zink-Superoxid-Dismutase 1; UMND, obere Motoneuron-dominante ALS.

### 3. Ergebnisse

Abbildung 4. Vergleich der Rückenmarksquerschnittsfläche der ersten MRT zwischen ALS und Kontrollen sowie zwischen ALS Patienten mit spinalem und bulbärem Krankheitsbeginn



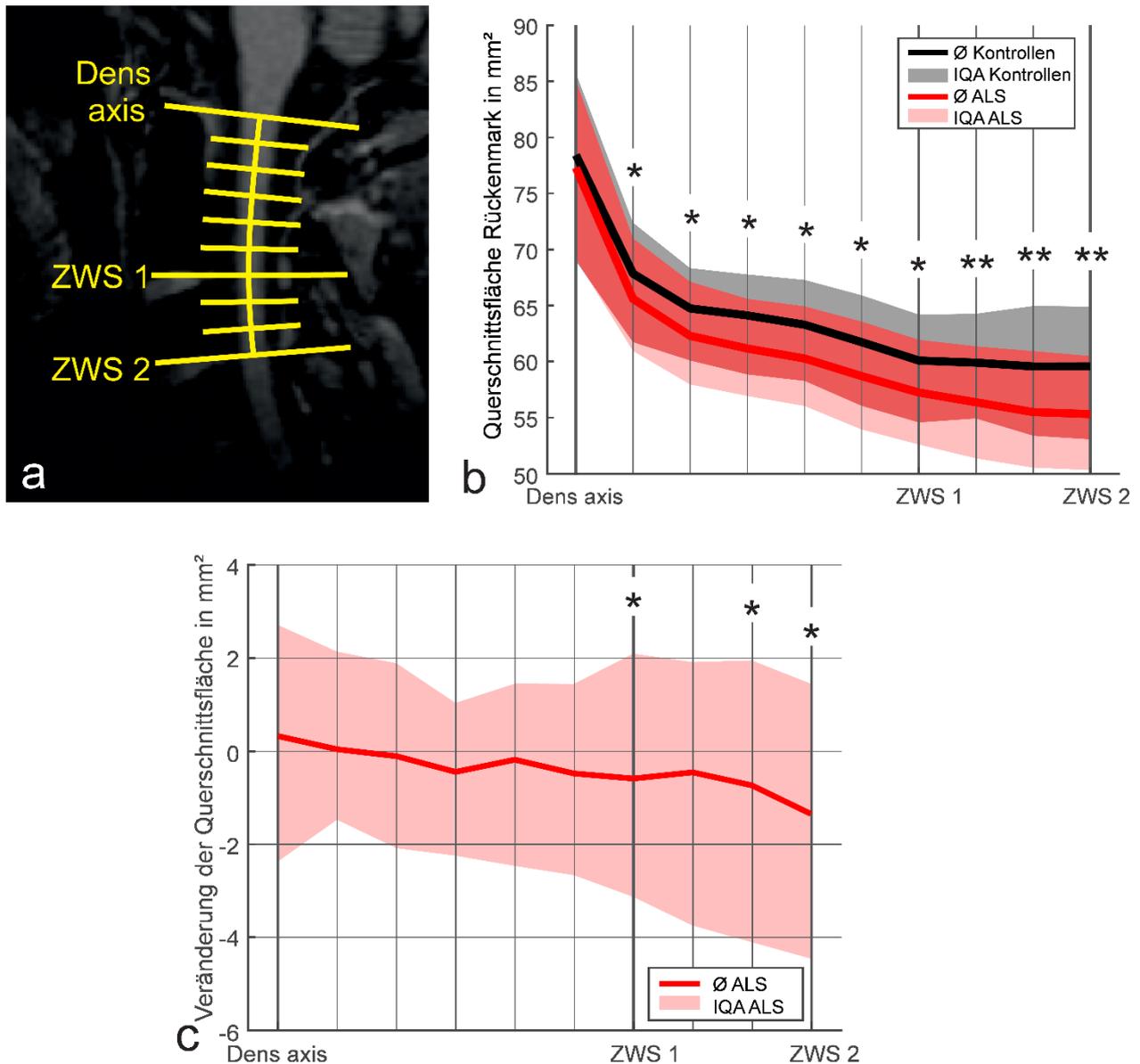
Dargestellt ist der statistische Vergleich der Rückenmarksquerschnittsfläche der ersten MRT zwischen (a) ALS Patienten und Kontrollen sowie zwischen (b) ALS Patienten mit einem spinalen Beginn und mit einem bulbären Beginn. \* $p \leq 0,05$ , \*\* $p \leq 0,001$ . Alle statistischen Modelle sind für das Alter bei der ersten MRT adjustiert. ALS, Amyotrophe Lateralsklerose.

#### 3.5 Vergleich der Rückenmarksquerschnittsfläche der ersten MRT entlang unterschiedlicher Höhen der Wirbelsäule

Der Vergleich der zervikalen Rückenmarksquerschnittsfläche zwischen ALS Patienten und Kontrollen entlang unterschiedlicher Höhen der Wirbelsäule ist in **Abbildung 5b** dargestellt. Auf Höhe des Dens axis waren keine signifikanten Unterschiede in der Querschnittsfläche zwischen Patienten und Kontrollen zu verzeichnen, während alle weiter kaudal gelegenen Punkte bis zur ersten Zwischenwirbelscheibe signifikante Unterschiede aufwiesen ( $p < 0,05$ ). Die weiter kaudal gelegenen Flächen von der ersten bis zur zweiten Zwischenwirbelscheibe wiesen dabei Unterschiede zwischen ALS Patienten und der Kontrollgruppe mit einer stärkeren Signifikanz auf ( $p < 0,001$ ). Die Rückenmarksatrophie bei ALS war im Rückenmarkssegment C3 stärker ausgeprägt als in den weiter kranialen gelegenen Bereichen C1/C2 (siehe **Abbildung 5b**).

### 3. Ergebnisse

Abbildung 5. Querschnittsflächen entlang verschiedener Höhen des zervikalen Rückenmarks bei ALS und Kontrollen.



Für die Analyse der Rückenmarksquerschnittsfläche entlang unterschiedlicher Höhen der Wirbelsäule wurden die Querschnittsflächen von fünf intermediären Positionen zwischen dem Dens axis und der Mitte der ersten Zwischenwirbelscheibe (ZWS) und von zwei Positionen zwischen der ersten und zweiten Zwischenwirbelscheibe vermessen, wie in **(a)** gezeigt. Der Vergleich der Querschnittsflächen der ersten MRT Aufnahme zwischen ALS und Kontrollen wird in **(b)** gezeigt, mit Angabe des Interquartilsabstandes (IQA). Signifikant kleinere Querschnittsflächen wurden bei ALS in allen Positionen unterhalb des Dens axis, aber ausgeprägter in den kaudalen Segmenten gemessen. Die zeitliche Entwicklung der Rückenmarksquerschnittsfläche zwischen erster und zweiter MRT entlang verschiedener Höhen bei ALS ist in **(c)** gezeigt, signifikante longitudinale Unterschiede in der Querschnittsfläche wurden nur in den kaudalen Bereichen zwischen der ersten und zweiten Zwischenwirbelscheibe gemessen. \* $p \leq 0,05$ , \*\* $p \leq 0,001$ . Alle statistischen Modelle sind für das Alter bei der ersten MRT adjustiert. ALS, Amyotrophe Lateralsklerose; IQA, Interquartilsabstand; ZWS, Zwischenwirbelscheibe.

#### 3.6 Ergebnisse der Longitudinaldaten

Die longitudinale Analyse der Rückenmarksquerschnittsfläche bei ALS Patienten zeigte eine Tendenz zu einer signifikanten Zunahme der Atrophie in der Zeit (im Median 5,5 Monate) von der ersten zur zweiten MRT (61,4 mm<sup>2</sup> vs. 60,6 mm<sup>2</sup>,  $F_{(1, 101)} = 3,73$ ,  $p = 0,056$ ; siehe **Abbildung 6a**). Diese Atrophie war in den kaudalen Segmenten des zervikalen Rückenmarks hin zur zweiten Zwischenwirbelscheibe am stärksten ausgeprägt (siehe **Abbildung 5c**). Bei separater Betrachtung der ALS Patienten mit einem spinalen und bulbären Beginn wies nur die Gruppe mit einem spinalen Beginn eine signifikante Rückenmarksatrophie über die Zeit auf (60,6 mm<sup>2</sup> vs. 59,6 mm<sup>2</sup>,  $F_{(1, 75)} = 4,79$ ,  $p = 0,032$ ), die Gruppe mit einem bulbären Beginn hingegen nicht (63,9 mm<sup>2</sup> vs. 63,6 mm<sup>2</sup>,  $F_{(1, 23)} = 0,15$ ,  $p = 0,71$ ; siehe **Abbildung 6a**).

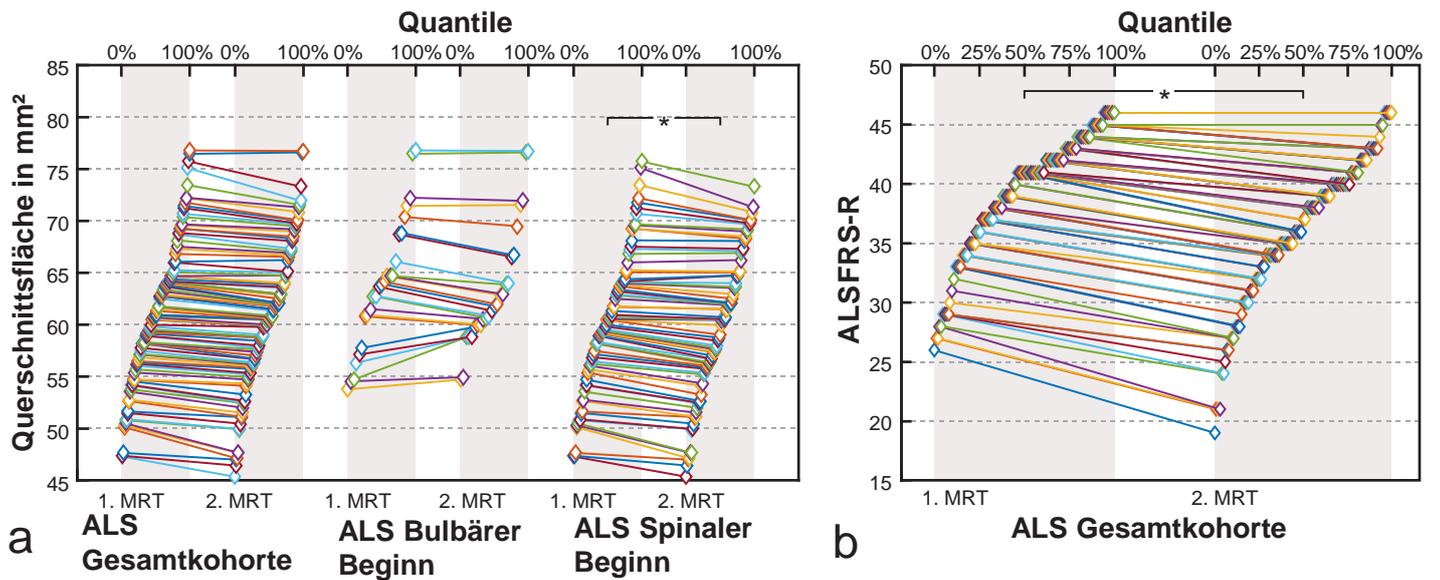
Ebenso war eine signifikante Abnahme des ALSFRS-R in der gesamten ALS Kohorte vom Zeitpunkt der ersten zur zweiten MRT zu verzeichnen (39,2 vs. 35,9,  $F_{(1, 100)} = 70,76$ ,  $p < 0,001$ , siehe **Abbildung 6b**). Bei separater Betrachtung wies sowohl die Gruppe mit spinalem Beginn (38,9 vs. 35,8,  $F_{(1, 74)} = 62,55$ ,  $p < 0,001$ ) als auch die Gruppe mit bulbärem Beginn (40 vs. 35,9,  $F_{(1, 24)} = 13,69$ ,  $p = 0,001$ ) eine signifikante Abnahme des ALSFRS-R auf.

Die Abnahme des ALSFRS-R über der Zeit korrelierte positiv mit der Abnahme der Rückenmarksquerschnittsfläche über der Zeit ( $r = 0,2$ ,  $p = 0,03$ ). Die prozentuale Reduktion des ALSFRS-R war größer als die der Rückenmarksquerschnittsfläche.

Die Kontrollgruppe wies eine signifikante Zunahme der Rückenmarksquerschnittsfläche von der ersten zur zweiten MRT auf (63,6 mm<sup>2</sup> vs. 65,7 mm<sup>2</sup>,  $F_{(1, 24)} = 5,4$ ,  $p = 0,029$ ).

### 3. Ergebnisse

Abbildung 6. Vergleich der durchschnittlichen Rückenmarksquerschnittsfläche und des ALSFRS-R bei ALS Patienten zwischen erster und zweiter MRT



Dargestellt ist die Rückenmarksquerschnittsfläche und der ALSFRS-R bei ALS Patienten bei der ersten und zweiten MRT Aufnahme. Bei der Rückenmarksquerschnittsfläche sind zusätzlich noch die Werte bei ALS Patienten mit spinalem und bulbärem Krankheitsbeginn separat angegeben. Die Punkte sind verstreut, um Quantile, wie in der oberen x-Achse angegeben, zu zeigen. \* $p \leq 0,05$ . Alle statistischen Modelle sind für das Alter bei der ersten MRT adjustiert. ALS, Amyotrophe Lateralsklerose; ALSFRS-R, revidierte ALS functional rating scale; MRT, Magnetresonanztomografie.

## 4. Diskussion

### 4.1 Überblick über die Ergebnisse

Diese große multizentrische bildgebende Studie zeigte eine Atrophie des an das Gehirn angrenzenden zervikalen Rückenmarks sowie eine Tendenz zu einem signifikanten Rückgang der Rückenmarksquerschnittsfläche über einen medianen Zeitraum von 5,5 Monaten bei ALS Patienten. Die Atrophie zeigte sich insbesondere in den kaudaleren Segmenten des oberen zervikalen Rückenmarks sowie bei ALS Patienten mit einem spinalen Symptombeginn. Die durchschnittliche Querschnittsfläche des oberen zervikalen Rückenmarks war darüber hinaus mit weiteren demografischen, klinischen und bildgebenden Parametern assoziiert, wie dem Alter, der allgemeinen motorischen Funktion, der Krankheitsdauer sowie der Motorkortexdicke und dem Gesamtvolumen der grauen Gehirnschicht. Die in einer in-vivo MRT des Gehirns gemessene Atrophie des zervikalen Rückenmarks kann somit als ein aufschlussreicher Biomarker angesehen werden, der die Krankheitslast zu reflektieren scheint. Die Querschnittsfläche des zervikalen Rückenmarks, welche in einer Gehirn MRT vermessen wird, könnte perspektivisch als Marker in der ALS Forschung, zum Beispiel als Prognosemarker oder für die Erfolgskontrolle von Therapiestudien, eingesetzt werden.

Fünf der acht in **Kapitel 1.5** angeführten Hypothesen konnten somit bestätigt werden, was nun detaillierter ausgeführt werden soll.

### 4.2 Überprüfung der Hypothesen

**1. Die Querschnittsfläche des oberen zervikalen Rückenmarks bei Patienten mit ALS ist signifikant kleiner als bei gesunden Kontrollen. Diese Atrophie ist in den kaudalen Bereichen des oberen zervikalen Rückenmarks stärker ausgeprägt als in den kranialen Abschnitten.**

Die erste Hypothese, dass die Querschnittsfläche des zervikalen Rückenmarks bei ALS Patienten kleiner ist als bei Kontrollen, konnte bestätigt werden. Die von uns bei ALS Patienten im Vergleich zu Gesunden gefundene Atrophie im oberen zervikalen Rückenmark betrug ca. 5 %, einen ähnlichen Wert fanden zwei weitere Studien (Paquin et al. 2018; van der Burgh et al. 2019), obwohl sie ein anderes Messprogramm verwendeten (jeweils PropSeg und Spinal Cord Toolbox; siehe **Tabelle 1**). Der ALSFRS-R, das vermessene Rückenmarkssegment (bei Paquin war das Segment etwas kaudaler) und die Krankheitsdauer (bei Paquin nicht angegeben) der Kohorten

dieser Studien waren tatsächlich auch mit der hier vorliegenden ALS Kohorte vergleichbar.

Die einzige weitere Studie die mit dem Programm PropSeg arbeitete, fand Atrophie Werte von bis zu 39 % in den Rückenmarksegmenten C4-C6 (Rasoanandrianina et al. 2017). Dies erscheint jedoch wenig plausibel, die Kohorte dieser Studie bestand lediglich aus 10 ALS Patienten, was die externe Validität dieser Werte zweifelhaft erscheinen lässt. Diese Werte sind also am ehesten durch eine sehr ungewöhnliche ALS Stichprobe begründet, auch wenn die sonstigen klinischen Parameter der Studienkohorte vergleichbar mit anderen Kohorten waren.

Alle anderen Studien zeigten eine Atrophie in der Spanne von 8-17 %. Diese Unterschiede zwischen den Studien sind durch verschiedene Faktoren zu erklären. Als wichtig ist die Tatsache zu erachten, dass die Kohorten dieser Studien eine längere Krankheitsdauer und einen niedrigeren ALSFRS-R Wert als die Kohorte der hier vorliegenden Arbeit aufwiesen (Valsasina et al. 2007; Branco et al. 2014; Albuquerque et al. 2017; Olney et al. 2018). Tatsächlich hatte die Studie mit der stärksten gefundenen Atrophie von 17 % (abgesehen von Rasoandrianina et al. 2017, siehe oben) auch die Kohorte mit der längsten Krankheitsdauer (44 Monate) und einem relativ niedrigen ALSFRS-R von 35 (Olney et al. 2018). Zudem maßen diese beiden Studien (Rasoanandrianina et al. 2017; Olney et al. 2018) einen relativ kleinen Abschnitt des Rückenmarks auf den benachbarten Höhen der Zwischenwirbelscheibe C2/C3 (bei Olney et al. auch in kaudaleren Bereichen). Die hier vorliegende Studie und die von van der Burgh et al. haben das Rückenmark hingegen entlang der gesamten Höhen C1-C3 bzw. C1-4 (van der Burgh et al. 2019) vermessen und den Mittelwert all dieser Segmentierungen verwendet, was als ein robusteres Vorgehen hinsichtlich der Abschätzung der Atrophie angesehen werden kann. Da wie erwartet die Atrophie in den kaudalen Segmenten am stärksten war (siehe **Abbildung 5b, 5c**), könnte die ungleichmäßige Abnahme der Rückenmarksquerschnittsfläche entlang des zervikalen Rückenmarks aufgrund der unterschiedlichen Messhöhen somit auch zu diesem Unterschied in der gefundenen Atrophie beigetragen haben. Tatsächlich zeigen andere Studien, dass die stärkste Atrophie in den noch weiter kaudal gelegenen zervikalen Segmenten C4-C6 vorliegt (Nair et al. 2010; Rasoanandrianina et al. 2017; Querin et al. 2018).

Unterschiedliche MRT Sequenzen (T1, T2) oder Feldstärken (1,5 Tesla vs. 3 Tesla) könnten ebenso wie auch verschiedene Messprogramme (siehe **Kapitel 4.4**) eine Rolle in den Unterschieden der gemessenen Rückenmarksquerschnittsflächen zwischen den Studien spielen. Des Weiteren könnte man aufgrund des hohen Anteils an weißer Substanz im oberen zervikalen Rückenmark (siehe **Kapitel 1.2**) davon ausgehen, dass Studienkohorten mit einem hohen Anteil an PLS und UMND ALS Patienten eine größere Rückenmarksatrophie aufweisen. Da aber nur zwei weitere Studien die Phänotypen ihrer ALS Kohorte angegeben haben (Olney et al. 2018; van der Burgh et al. 2019), und der Einfluss dieser Phänotypen auf die Rückenmarksquerschnittsfläche unklar bleibt (siehe **Hypothese 2**), kann nur spekuliert werden, inwiefern diese unterschiedlichen Kohortenzusammensetzungen zu einem Unterschied in der gefundenen Atrophie beigetragen haben.

## **2. Die ALS Phänotypen mit einer stärkeren Beteiligung des ersten Motoneurons (PLS, UMND ALS) weisen eine stärkere Atrophie des oberen zervikalen Rückenmarks auf als die mit einer stärkeren Beteiligung des zweiten Motoneurons (PMA, LMND).**

Dies ist aufgrund der Tatsache zu vermuten, dass das obere zervikale Rückenmark zu ca. 80 % aus weißer Substanz besteht (Kameyama et al. 1996; Fradet et al. 2014; Taso et al. 2016), von denen sich wiederum ca. 40 % dem motorischen System zuordnen lassen (Lévy et al. 2015). Somit wird vermutet, dass die ALS Subtypen, bei denen vorrangig das erste Motoneuron und die damit zusammenhängenden kortikospinalen Bahnen betroffen sind, auch die stärkste Reduktion der weißen Substanz im Rückenmark aufweisen (siehe auch **Kapitel 1.2**). Verglichen mit den meisten vorherigen Studien war unsere ALS Kohorte fast fünfmal so groß, was Raum für diese Subgruppenanalysen entlang des Spektrums dieser Motoneuronenerkrankung zuließ.

Die stärkste Atrophie wurde wie vermutet in der PLS Gruppe gefunden, diese Beobachtung erreichte jedoch nur einen Trend zu statistischer Signifikanz, und nach Adjustierung für Krankheitsdauer und ALSFRS-R war dieser Trend auch verschwunden. Die stärkere Atrophie in der PLS Gruppe könnte somit auch durch die wesentlich längere Krankheitsdauer getrieben sein (93 vs. 15 Monate, siehe **Tabelle 4**), tatsächlich wiesen in der vorliegenden Studie die PLS Patienten mit einer Krankheitsdauer, die nahe am Durchschnitt der gesamten ALS Kohorte lag, auch eher

durchschnittliche Atrophie Werte auf (Analysen nicht im Detail gezeigt). Hingegen zeigten die 4 PLS Patienten mit einer Krankheitsdauer zwischen 10 und 22 Jahren auch eine sehr starke Rückenmarksatrophie (Analysen nicht im Detail gezeigt).

Tatsächlich fand auch eine weitere Studie eine stärkere Atrophie bei PLS Patienten als bei ALS Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen; die PLS Gruppe war mit 27 Patienten mehr als dreimal so groß wie unsere PLS Kohorte (van der Burgh et al. 2019). Jedoch muss bei den Ergebnissen von van der Burgh et al. berücksichtigt werden, dass die ALS Phänotypen nur mit gesunden Kontrollen, nicht aber direkt untereinander verglichen wurden (van der Burgh et al. 2019). Auch sind diese Ergebnisse mit Vorsicht zu betrachten, da diese PLS Kohorte ebenfalls wie die PLS Kohorte der hier vorliegenden Studie eine signifikant längere Krankheitsdauer als die anderen ALS Subtypen aufwies.

Eine stärkere Atrophie der UMND ALS Kohorte verglichen mit den anderen Phänotypen konnte hier nicht gezeigt werden; tatsächlich wiesen die UMND ALS Patienten die größte Rückenmarksquerschnittsfläche auf, aber ohne einen signifikanten Unterschied im Vergleich zu den übrigen Phänotypen (siehe **Tabelle 6**). Die mediane Krankheitsdauer von 14 Monaten dieser Subkohorte war jedoch die kürzeste, verglichen mit den anderen Subgruppen und auch der ALSFRS-R war relativ hoch (40, siehe **Tabelle 4**); dies könnte die relativ gering ausgeprägte Rückenmarksatrophie der UMND ALS Patienten in dieser Studie erklären.

Auch die vermutete geringere Rückenmarksatrophie des LMND ALS Phänotyps konnte nicht bestätigt werden, tatsächlich wies diese Gruppe im Vergleich zu den anderen Phänotypen eine statistisch nicht signifikante stärkere Atrophie auf (siehe **Tabelle 6**), obwohl diese Subgruppe einen statistisch signifikant höheren ALSFRS-R Wert als die anderen Gruppen aufwies (siehe **Tabelle 4**).

Insgesamt konnte die zweite Hypothese nicht bestätigt werden, es bleibt unklar, ob der Phänotyp oder doch die Krankheitsdauer und Krankheitsschwere die hier gezeigten nicht signifikanten Unterschiede zwischen den ALS Phänotypen verursachen. Weitere Studien mit größerer Fallzahl sind somit zur weiteren Untersuchung dieser Fragestellung nötig.

### **3. Die Querschnittsfläche des oberen zervikalen Rückenmarks ist bei ALS Patienten mit einem spinalen Symptombeginn kleiner als bei denen mit einem bulbären.**

Die Patientengruppe mit einem spinalen Beginn zeigte eine signifikant kleinere Rückenmarksquerschnittsfläche als die Gruppe mit einem bulbären Beginn, die dritte Hypothese konnte damit bestätigt werden. Eine Autopsie- (Brettschneider et al. 2014) und eine MRT-basierte Fallserienstudie (Olney et al. 2018) konnten ebenso wie diese Studie zeigen, dass die Atrophie des zervikalen Rückenmarks bei ALS Patienten mit einem spinalen Beginn stärker ausgeprägt ist als bei denen mit einem bulbären. Die Erkenntnis, dass das Rückenmark bei ALS Patienten mit bulbärem Beginn weniger atrophiert, ist auch im Einklang mit klinischen Beobachtungen, dass die Extremitäten bei diesen Patienten erst in nachfolgenden Krankheitsstadien betroffen sind (Turner et al. 2010; Brettschneider et al. 2014).

Eine weitere MRT Studie an einer sehr großen Kohorte von ALS Patienten konnte keine signifikanten Unterschiede zwischen spinalem/bulbärem Krankheitsbeginn feststellen, wenn diese beiden Gruppen direkt verglichen wurden. Jedoch zeigte die Gruppe mit spinalem Krankheitsbeginn eine Atrophie über die Zeit, im Gegensatz zu denen mit bulbärem Beginn (van der Burgh et al. 2019).

Bei Betrachtung der vorliegenden Ergebnisse gilt es jedoch den Aspekt zu beachten, dass die Krankheitsdauer der ALS Patienten mit einem bulbären Symptombeginn signifikant kürzer war als die der Patienten mit einem spinalen Beginn. Das statistische Modell mit Adjustierung für die Variable Krankheitsdauer blieb jedoch auf Trendniveau signifikant für den Gruppenunterschied zwischen spinalem vs. bulbärem Beginn ( $p = 0,056$ ; siehe **Kapitel 3.4**). Eine mögliche Erklärung für die längere Krankheitsdauer der ALS Kohorte mit spinalem Symptombeginn ist, dass der Krankheitsverlauf bei bulbären ALS Patienten generell rascher und die damit einhergehende Prognose schlechter und die Krankheitsdauer somit kürzer ist (Chiò et al. 2009). Zudem tolerieren Patienten mit bulbärem Beginn nur in frühen Krankheitsstadien, also zum Zeitpunkt einer noch kurzen Krankheitsdauer, MRT Messungen. Somit ist unsere Kohorte von ALS Patienten mit einem bulbären Symptombeginn mit großer Wahrscheinlichkeit als repräsentativ anzusehen.

**4. ALS Patienten mit einer Mutation im SOD1-Gen haben eine kleinere Rückenmarksquerschnittsfläche als Patienten mit einer sporadischen ALS. ALS Patienten mit einer C9orf72-Mutation hingegen weisen eine größere Rückenmarksquerschnittsfläche als Patienten mit einer sporadischen ALS auf.**

Die vierte Hypothese konnte in dieser Studie nicht bestätigt werden. Es zeigte sich kein Unterschied der Rückenmarksquerschnittsfläche zwischen Patienten mit sporadischer ALS und solchen mit einer Mutation im SOD1-Gen. Eine vorherige MRT Studie konnte eine geringere zervikale Rückenmarksquerschnittsfläche bei 20 ALS Patienten mit einer SOD1-Mutation im Vergleich zu 11 Patienten mit sporadischer ALS aufzeigen (Agosta et al. 2018). Die C9orf72 Gruppe wies wie erwartet eine größere Rückenmarksquerschnittsfläche auf, jedoch erreichte dies keine statistische Signifikanz. Die fehlende statistische Signifikanz könnte in der hier vorliegenden Studie wieder in einer zu geringen Teststärke, bedingt durch die kleine Fallzahl der Subgruppen, zu suchen sein. Weitere Studien mit größeren Fallzahlen sind somit nötig.

**5. ALS Patienten, die zum Zeitpunkt der MRT eine Beatmung benötigen, haben eine kleinere Rückenmarksquerschnittsfläche als die ALS Patienten, welche keine Beatmung benötigen.**

Diese Hypothese konnte nicht bestätigt werden. Tatsächlich wiesen die beiden Gruppen aus beatmeten und nicht beatmeten ALS Patienten die gleiche durchschnittliche Querschnittsfläche auf. Zur endgültigen Beantwortung dieser Frage müssten jedoch vor allem auch tiefere Rückenmarkssegmente vermessen werden, da diese eine höhere Relevanz für die Atemmuskulatur haben: Der Nervus phrenicus entspringt nicht nur dem Segment C3, sondern auch den Segmenten C4/C5, welche in dieser Studie nicht abgebildet wurden. Auch die thorakalen Rückenmarkssegmente Th1-11, aus denen die Interkostalnerven entspringen, welche die restliche Atemmuskulatur innervieren (Musculi intercostales externi/interni/intimi, Musculi Subcostales, Musculus transversus thoracis), wurden in den hier vorliegenden MRT Aufnahmen nicht abgebildet. Die einzigen beiden Studien, welche auch etwas tiefere Rückenmarkssegmente abbildeten (Sperfeld et al. 2005; El Mendili et al. 2014) unterschieden nicht zwischen beatmeten und nicht beatmeten Patienten. Somit sind hier vor allem Untersuchungen mit großen Kohorten von beatmeten und nicht beatmeten ALS Patienten notwendig, die auch das kaudalere zervikale und thorakale Rückenmark abdecken. Beachtenswert ist jedoch, dass unsere ALS Kohorte

insgesamt 10 % NIV Patienten enthielt, die aufgrund der flachen Lagerung und der längeren Liegedauer im MRT Gerät ansonsten eher selten in derartige Bildgebungsstudien eingeschlossen werden können.

#### **6. Die Querschnittsfläche des Rückenmarks korreliert mit der Dicke des Motorkortex und dem Gesamtvolumen der grauen Gehirnschubstanz.**

Es wurde eine Korrelation der zervikalen Rückenmarksquerschnittsfläche mit der Dicke des Gyrus präzentralis und dem Gesamtvolumen der grauen Gehirnschubstanz gefunden, somit konnte die sechste Hypothese durch die hier vorliegenden Daten bestätigt werden. Diese Korrelation zeigte sich sowohl bei ALS Patienten als auch bei Kontrollen (hier jedoch nur mit der Dicke des rechten Gyrus präzentralis und dem Gesamtvolumen der grauen Hirnschubstanz). Dies ist eine neue Erkenntnis, da die einzige Studie, die den Zusammenhang zwischen zervikaler Rückenmarksquerschnittsfläche und Motorkortexdicke bei ALS untersucht hat, keine Korrelation aufzeigen konnte (van der Burgh et al. 2019). Diese Studie untersuchte diesen Zusammenhang jedoch anhand einzelner ALS Subgruppen mit einer Fallzahl von maximal 108 Patienten, sodass durch die hier vorliegende große Fallzahl von N = 158 davon auszugehen ist, dass dieses Ergebnis durch weitere Studien mit noch größeren Fallzahlen bestätigt werden kann. Dieser gefundene Zusammenhang bekräftigt die Einschätzung, dass es sich bei der Querschnittsfläche des oberen zervikalen Rückenmarks aufgrund des sehr hohen Anteils an weißer Substanz (Kameyama et al. 1996) vor allem um einen Marker für die Degeneration des ersten Motoneurons handelt und fügt sich somit gut in die restlichen vorliegenden Daten ein. Jedoch zeigt die Korrelation zwischen dem Gesamtvolumen der grauen Hirnschubstanz und der Rückenmarksquerschnittsfläche, dass letztere auch als holistischer Marker für die Neurodegeneration geeignet sein könnte.

#### **7. Die Querschnittsfläche des Rückenmarks korreliert mit dem ALSFRS-R und spiegelt somit die Schwere der Krankheit wider.**

Wir konnten den Zusammenhang zwischen zervikaler Rückenmarksquerschnittsfläche und ALSFRS-R, der auch bei ca. 3/4 der Studien, die dies untersucht haben, vorlag (siehe **Tabelle 1**), an der bisher zweitgrößten Kohorte bestätigen. Zudem konnte eine Korrelation zwischen der Veränderung des ALSFRS-R und der Veränderung der Rückenmarksquerschnittsfläche über die Zeit gezeigt werden; 3 von 4 longitudinalen Studien konnten diesen Zusammenhang ebenfalls nachweisen (El Mendili et al. 2014;

Albuquerque et al. 2017; van der Burgh et al. 2019). Der Unterschied in der Effektstärke der Abnahme des ALSFRS-R und Rückenmarksquerschnittsfläche könnte auf der Tatsache beruhen, dass der ALSFRS-R ein zusammengesetzter Wert ist, der die Ebenen Feinmotorik, Grobmotorik, Atmung und bulbären Status miteinschließt. Die Abnahme des ALSFRS-R sagt somit nicht nur etwas über die Abnahme von motorischen Extremitätenfunktionen aus. Die Atrophie des Rückenmarks wird hingegen vermutlich eher durch die Degeneration der weißen Substanz getrieben, was sowohl die Degeneration der efferenten motorischen Fasern als auch der afferenten sensiblen Fasern miteinschließt (siehe **Kapitel 1.2**). Sowohl die Korrelation zwischen ALSFRS-R und Rückenmarksquerschnittsfläche als auch die Korrelation der Abnahme über die Zeit der beiden Variablen zeigen jedoch, dass die Rückenmarksatrophie als Verlaufsparemeter für die Krankheitschwere und die neuronale Gesamtdegeneration bei ALS geeignet sein könnte. Klinische Studien sollten somit den zusätzlichen Wert dieses Biomarkers in Betracht ziehen.

#### **8. Die Querschnittsfläche des Rückenmarks nimmt mit zunehmender Krankheitsdauer ab.**

Eine große Stärke dieser Studie war die Verfügbarkeit von Querschnitts- und Längsschnitt MRT Daten, mittels derer die achte Hypothese bestätigt werden konnte. Es zeigte sich zum einen eine Korrelation zwischen der Krankheitsdauer bei der ersten MRT und der Querschnittsfläche des zervikalen Rückenmarks der ersten MRT Aufnahme. Zum anderen nahm die Rückenmarksquerschnittsfläche im Verlauf zur zweiten MRT weiter ab, dies erreichte jedoch nur in der Gruppe mit einem spinalen Krankheitsbeginn statistische Signifikanz (siehe **Abbildung 6**). Tatsächlich konnten zwei weitere Studien, die anhand von Querschnittsdaten den Zusammenhang zwischen Rückenmarksquerschnittsfläche und Krankheitsdauer untersucht haben, diesen auch bestätigen (Branco et al. 2014; Agosta et al. 2018). Die anhand der longitudinalen Daten in unserer Kohorte gefundene Atrophie von -1,7 % über im Median 5,5 Monate war etwas geringer als in 3 vergleichbaren Studien, bei denen die Atrophie -2,5 % (über 9 Monate) (Agosta et al. 2009), -2,8 % (über 11 Monate) (El Mendili et al. 2014) und -4,4 % (über 8 Monate) (Albuquerque et al. 2017) betrug. Unterschiedliche Krankheitsstadien, Zeitintervalle und unterschiedliche Zusammensetzungen der Kohorte von ALS Patienten haben hier jedoch auch mit großer Wahrscheinlichkeit zu einem Unterschied in der gefundenen Atrophie über die Zeit beigetragen.

Des Weiteren zeigte sich, dass nur die ALS Gruppe mit einem spinalen Symptombeginn eine signifikante Atrophie über die Zeit aufwies und damit auch der Treiber der gefundenen zeitlichen Atrophie in der gesamten ALS Kohorte war. Dies deckt sich mit der dritten Hypothese, dass ALS Patienten mit einem bulbären Symptombeginn generell eine geringe Rückenmarksatrophie aufweisen, somit scheint dies auch noch in späteren Krankheitsstadien der Fall zu sein. Eine andere Studie konnte dies ebenso zeigen, es wurde eine Rückenmarksatrophie im zeitlichen Verlauf bei C9orf72-negativen ALS Patienten sowie bei ALS Patienten mit einem spinalen Krankheitsbeginn, nicht jedoch bei C9orf72-positiven ALS Patienten oder bei ALS Patienten mit einem bulbären Beginn gefunden (van der Burgh et al. 2019). Jedoch sind die dort gemessenen Werte nur bedingt mit den Atrophie Werten der anderen Studien vergleichbar, da sowohl eine Atrophie der ALS Gruppen als auch der Kontrollgruppen gefunden wurde und nur der Unterschied der Atrophie über die Zeit zwischen den Gruppen berechnet wurde (van der Burgh et al. 2019).

Auffällig in den hier gezeigten Ergebnissen ist jedoch, dass die Kontrollgruppe eine signifikante Zunahme der Rückenmarksquerschnittsfläche von der ersten zur zweiten MRT aufwies, es ist schwer für dies eine Erklärung zu finden. Eine Zunahme der Rückenmarksquerschnittsfläche über die Zeit ist bisher nicht beschrieben, viel mehr fanden andere Studien ebenso wie die hier vorliegende Arbeit eine Atrophie mit zunehmendem Alter (Fradet et al. 2014; Taso et al. 2016) (siehe auch **Kapitel 4.3**) Angenommen es handelt sich dabei jedoch um ein technisches Artefakt der MRT Aufnahmen, welches auch die longitudinalen MRT Aufnahmen der ALS Kohorte betrifft, so muss davon ausgegangen werden, dass die Atrophie über die Zeit in der ALS Gruppe in dieser Studie unterschätzt wurde und eigentlich noch größer hätte ausfallen müssen.

Insgesamt ist jedoch davon auszugehen, dass sich das obere zervikale Rückenmark als Verlaufsparemeter über ein halbes Jahr eignet, vorausgesetzt, die Kohorten sind groß genug.

### 4.3 Weitere Ergebnisse

Ein Nebenbefund dieser Studie war, dass die Querschnittsfläche des Rückenmarks sowohl bei gesunden Kontrollen als auch bei ALS Patienten vom Alter abhing, was eine andere Studie bei einer Kohorte von 32 Gesunden bestätigen konnte, welche darüber hinaus eine signifikant kleinere Rückenmarksquerschnittsfläche bei Frauen im Vergleich zu Männern feststellen konnte (Papinutto et al. 2015). Eine weitere Studie zeigte interessanterweise, dass nur die graue Substanz, nicht jedoch die weiße Substanz mit dem Alter atrophiert und sich somit der relative Anteil der weißen Substanz erhöht (Fradet et al. 2014). Eine andere Studie konnte eine altersabhängige Atrophie sowohl der grauen als auch der weißen Substanz nachweisen, jedoch war diese Atrophie in der grauen Substanz stärker ausgeprägt (Taso et al. 2016). Somit könnte es auch sein, dass bei der hier vorliegenden Studie die altersabhängige Atrophie vor allem durch die Atrophie der grauen Substanz im Rückenmark getrieben wird.

Diese und zwei weitere Studien (Fradet et al. 2014; Taso et al. 2016) konnten im Gegensatz zu Papinutto et al. keinen Unterschied in der Querschnittsfläche des zervikalen Rückenmarks zwischen den Geschlechtern feststellen. Es ist aufgrund der hier vorliegenden großen Fallzahl von insgesamt 242 davon auszugehen, dass diese Ergebnisse eher repräsentativ für die gesamte Bevölkerung sind, weshalb auch nur das Alter und nicht das Geschlecht als Kovariate in die statistischen Modelle mit aufgenommen wurde. Die Berücksichtigung des Alters ist somit für zukünftige Kohorten- oder Fall-Kontroll-Studien, welche das Rückenmark als Biomarker bei verschiedenen neurodegenerativen Erkrankungen untersuchen, von Bedeutung. Jedoch sollte in Studien mit größerer Fallzahl genauer zwischen der altersbedingten Atrophie der grauen und weißen Substanz differenziert werden.

### 4.4 Methodische und technische Aspekte

Die Querschnittsfläche ist das am häufigsten verwendete Maß um die Atrophie des Rückenmarks mit sehr hoher Reliabilität zu erfassen (Bergo et al. 2012). Andere Maße wie der anteriore-posteriore Durchmesser (Sperfeld et al. 2005) oder die Exzentrizität des Rückenmarks (als ein Maß der Abflachung des Rückenmarks von anterior nach posterior) (Branco et al. 2014; Albuquerque et al. 2017), scheinen weniger geeignete Biomarker zu sein.

Eine Reihe von verschiedenen Methoden ist bisher verwendet worden, um die Querschnittsfläche des Rückenmarks in bildgebenden ALS Studien zu erfassen. In dieser Studie wurde das Rückenmark anhand des Programms Spineseg mittels eines semi-automatischen Verfahrens (Bergo et al. 2012) vermessen. Das Verfahren ist valide, mittlerweile gut etabliert und zeigt eine hohe Intra- und Interrater Reliabilität (Bergo et al. 2012; Branco et al. 2014; Albuquerque et al. 2017). Die Vermessung der Rückenmarksquerschnittsfläche in einer MRT Aufnahme dauert ca. 10-15 Minuten, was zeitlich vermutlich mit manuellen Messverfahren wie z.B. dem von Losseff (Losseff et al. 1996) vergleichbar ist. Aufgrund der hohen Reliabilität und Validität dieses semi-automatischen Messverfahrens könnten nun komplett automatisierte Messmethoden hiermit verglichen werden.

Ähnlich wie vorherige Untersuchungen fokussierte sich diese Studie auf das obere zervikale Rückenmark (Branco et al. 2014; Albuquerque et al. 2017; van der Burgh et al. 2019). Der große Vorteil dieses Ansatzes besteht darin, dass keine zusätzlichen MRT Aufnahmen der Wirbelsäule benötigt werden, welche zeitaufwendig sind (was bei vielen ALS Patienten aufgrund der Unfähigkeit länger zu liegen besonders problematisch ist) und besondere Nacken-Spulen, spezielle MRT Sequenzen, Protokolle oder respiratorische und kardiale Synchronisierung anwenden müssten. Durch diese zusätzlichen Maßnahmen wären sie aufgrund der Probleme mit der Standardisierung auch weniger geeignet für multizentrische Studien. Stattdessen kann das obere zervikale Rückenmark leicht auf Gehirn MRT Aufnahmen mit abgebildet werden; dies ist außerdem differentialdiagnostisch hilfreich bei ALS Patienten mit einem spinalen Beginn, um eine zervikale Myelopathie auszuschließen.

In der hier vorliegenden Studie wurde das obere zervikale Rückenmark in T1 gewichteten MRT Sequenzen vermessen. Diese erreichen eine hohe räumliche Auflösung, vermögen jedoch nicht wie bestimmte T2 gewichtete Sequenzen oder

diffusionengewichtete MRT Aufnahmen zwischen grauer und weißer Substanz innerhalb des Rückenmarks zu unterscheiden (Tanitame et al. 2017). Eine vorige Studie konnte mittels T2 gewichteter MRT Aufnahmen zeigen, dass die Querschnittsfläche der grauen Substanz im Rückenmark bei ALS Patienten eine prozentual stärkere Atrophie als die gesamte Rückenmarksquerschnittsfläche aufweist. Jedoch wurde dort aufgrund der recht niedrigen Fallzahl nicht zwischen Patienten mit LMND ALS und UMND ALS differenziert (Paquin et al. 2018), dies sollten zukünftige Studien mit T2 gewichteten Sequenzen und DT-MRT Sequenzen in Betracht ziehen.

### 4.5 Schwächen der Studie

Eine Schwäche dieser Studie liegt darin, dass das zervikale Rückenmark in Gehirn MRT Bildern oft an der Grenze des Untersuchungsfeldes liegt und die Maße des Rückenmarks dadurch zwischen den Aufnahmen variieren können, worunter die Präzision der Messungen dementsprechend leiden kann. Zudem ist die Untersuchung des unteren zervikalen Rückenmarks bei ALS hoch relevant - auch wenn die MRT Aufnahme und Vermessung technisch anspruchsvoller ist - da die Atrophie des Rückenmarks am stärksten die kaudalen zervikalen Segmente betrifft, wie hier und auch in anderen Studien gezeigt werden konnte (Brettschneider et al. 2014; Rasoanandrianina et al. 2017; Querin et al. 2018). Zudem konnte keine hinreichende Erklärung gefunden werden, warum die Querschnittsfläche des zervikalen Rückenmarks der gesunden Probanden in der hier vorliegenden Kohorte über die Zeit zunimmt.

### 4.6 Ausblick

Besonders mit Hinblick auf die Analyse von bestimmten ALS Phänotypen wie der PLS sollten zukünftige Studien mit größeren Fallzahlen untersuchen, inwiefern eine variierende Beteiligung des ersten oder zweiten Motoneurons im Krankheitsprozess auch zu unterschiedlicher Atrophie der weißen oder der grauen Substanz führt. Hierzu wären weitere MRT basierte Verfahren wie die DT-MRT zur Vermessung der Rückenmarksquerschnittsfläche und zur genaueren Differenzierung zwischen grauer und weißer Substanz notwendig. Auch eine mögliche Atrophie des sensorischen Systems und deren Verhältnis zur Atrophie des motorischen Systems im Rückenmark bei ALS sollte durch entsprechende Studien weiter untersucht werden.

## 5. Zusammenfassung

In dieser Studie wurde die Querschnittsfläche des oberen zervikalen Rückenmarks auf Höhe der Halswirbelkörper C1-C3 anhand von kranialen 3T MRT Bildern in einer Kohorte von 158 ALS Patienten und 84 gesunden Kontrollen mithilfe des Programms Spineseg semi-automatisch vermessen. Bei 103 ALS Patienten und 26 Kontrollen wurde nach einem medianen zeitlichen Abstand von 5,5 Monaten in der ALS Gruppe und 6,5 Monaten in der Kontrollgruppe eine zweite MRT Aufnahme durchgeführt, der zervikale Rückenmarksquerschnitt erneut vermessen und der ALSFRS-R bei den ALS Patienten ein zweites Mal erhoben.

Die ALS Gruppe zeigte im Vergleich zu den gesunden Kontrollen eine Atrophie des Rückenmarks, welche am stärksten in den kaudalen Segmenten des oberen zervikalen Rückenmarks ausgeprägt war. Die Rückenmarksatrophie zeigte sich in der ALS Gruppe mit einem spinalen Krankheitsbeginn stärker als in der Gruppe mit einem bulbären Beginn. Weitere signifikante Unterschiede der Rückenmarksquerschnittsfläche zwischen den Phänotypen klassische ALS, LMND ALS, UMND ALS und PLS; zwischen beatmeten und nicht beatmeten Patienten sowie zwischen Patienten mit SOD1-/C9orf72-Mutation und sporadischer ALS konnten jedoch nicht gezeigt werden.

Die Rückenmarksquerschnittsfläche korrelierte sowohl in der Gruppe der ALS Patienten als auch der Kontrollen mit dem Alter, der Dicke des Gyrus präzentralis sowie dem Gesamtvolumen der grauen Hirnsubstanz. Es zeigte sich kein Zusammenhang zwischen Rückenmarksquerschnittsfläche und Geschlecht, Größe oder Gewicht. In der ALS Gruppe korrelierte die Querschnittsfläche mit dem ALSFRS-R, der ALSFRS-R Grobmotorik-Teilpunktzahl sowie mit der Krankheitsdauer.

Die Rückenmarksquerschnittsfläche der gesamten ALS Gruppe zeigte eine Abnahme über die Zeit von 5,5 Monaten, wiederum insbesondere in den kaudalen Segmenten und in der Gruppe mit einem spinalen Krankheitsbeginn. Die Abnahme der Rückenmarksquerschnittsfläche über die Zeit korrelierte zudem schwach mit der Abnahme des ALSFRS-R über die Zeit.

Die Ergebnisse zeigen, dass die in-vivo MRT basierte Vermessung des zervikalen Rückenmarks bei ALS in Zukunft als quantitativer Biomarker eine Rolle spielen könnte, auch um den Krankheitsverlauf über die Zeit zu beurteilen.

## Literaturverzeichnis

1. Abe, Koji; Aoki, Masashi; Tsuji, Shoji; Itoyama, Yasuto; Sobue, Gen; Togo, Masanori et al. (2017): Safety and efficacy of edaravone in well defined patients with amyotrophic lateral sclerosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. In: *The Lancet Neurology* 16 (7), S. 505–512. DOI: 10.1016/S1474-4422(17)30115-1.
2. Abe, Koji; Itoyama, Yasuto; Sobue, Gen; Tsuji, Shoji; Aoki, Masashi; Doyu, Manabu et al. (2014): Confirmatory double-blind, parallel-group, placebo-controlled study of efficacy and safety of edaravone (MCI-186) in amyotrophic lateral sclerosis patients. In: *Amyotrophic lateral sclerosis & frontotemporal degeneration* 15 (7-8), S. 610–617. DOI: 10.3109/21678421.2014.959024.
3. Agosta, F.; Rocca, M. A.; Valsasina, P.; Sala, S.; Caputo, D.; Perini, M. et al. (2009): A longitudinal diffusion tensor MRI study of the cervical cord and brain in amyotrophic lateral sclerosis patients. In: *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 80 (1), S. 53–55. DOI: 10.1136/jnnp.2008.154252.
4. Agosta, Federica; Al-Chalabi, Ammar; Filippi, Massimo; Hardiman, Orla; Kaji, Ryuji; Meininger, Vincent et al. (2015): The El Escorial criteria: strengths and weaknesses. In: *Amyotrophic lateral sclerosis & frontotemporal degeneration* 16 (1-2), S. 1–7. DOI: 10.3109/21678421.2014.964258.
5. Agosta, Federica; Spinelli, Edoardo Gioele; Marjanovic, Ivan V.; Stevic, Zorica; Pagani, Elisabetta; Valsasina, Paola et al. (2018): Unraveling ALS due to SOD1 mutation through the combination of brain and cervical cord MRI. In: *Neurology* 90 (8), e707-e716. DOI: 10.1212/WNL.0000000000005002.
6. Albuquerque, Milena de; Branco, Lucas Melo T.; Rezende, Thiago Junqueira R.; Andrade, Helen Maia Tavares de; Nucci, Anamarli; França, Marcondes Cavalcante (2017): Longitudinal evaluation of cerebral and spinal cord damage in Amyotrophic Lateral Sclerosis. In: *NeuroImage. Clinical* 14, S. 269–276. DOI: 10.1016/j.nicl.2017.01.024.
7. Alexander, Andrew L.; Lee, Jee Eun; Lazar, Mariana; Field, Aaron S. (2007): Diffusion tensor imaging of the brain. In: *Neurotherapeutics : the journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics* 4 (3), S. 316–329. DOI: 10.1016/j.nurt.2007.05.011.
8. Bergo, F. P. G.; França, M. C.; Chevis, C. F.; Cendes, F. (2012): SpineSeg: A segmentation and measurement tool for evaluation of spinal cord atrophy. In: 7th Iberian Conference on Information Systems and Technologies (CISTI 2012), S. 1–4.
9. Bergo, Felipe P. G.; Falcão, Alexandre X.; Miranda, Paulo A. V.; Rocha, Leonardo M. (2007): Automatic Image Segmentation by Tree Pruning. In: *J Math Imaging Vis* 29 (2-3), S. 141–162. DOI: 10.1007/s10851-007-0035-4.
10. Branco, Lucas M. T.; Albuquerque, Milena de; Andrade, Helen Maia T. de; Bergo, Felipe P. G.; Nucci, Anamarli; França, Marcondes C. (2014): Spinal cord atrophy correlates with disease duration and severity in amyotrophic lateral sclerosis. In: *Amyotrophic lateral sclerosis & frontotemporal degeneration* 15 (1-2), S. 93–97. DOI: 10.3109/21678421.2013.852589.
11. Brettschneider, Johannes; Arai, Kimihito; Del Tredici, Kelly; Toledo, Jon B.; Robinson, John L.; Lee, Edward B. et al. (2014): TDP-43 pathology and neuronal loss in amyotrophic lateral sclerosis spinal cord. In: *Acta neuropathologica* 128 (3), S. 423–437. DOI: 10.1007/s00401-014-1299-6.
12. Brooks, B. R.; Miller, R. G.; Swash, M.; Munsat, T. L. (2000): El Escorial revisited: revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. In: *Amyotrophic lateral sclerosis*

*and other motor neuron disorders : official publication of the World Federation of Neurology, Research Group on Motor Neuron Diseases* 1 (5), S. 293–299. DOI: 10.1080/146608200300079536.

13. Brooks, Benjamin Rix (1994): El escorial World Federation of Neurology criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. In: *Journal of the Neurological Sciences* 124, S. 96–107. DOI: 10.1016/0022-510X(94)90191-0.
14. Byrne, Susan; Elamin, Marwa; Bede, Peter; Shatunov, Aleksey; Walsh, Cathal; Corr, Bernie et al. (2012): Cognitive and clinical characteristics of patients with amyotrophic lateral sclerosis carrying a C9orf72 repeat expansion: a population-based cohort study. In: *The Lancet Neurology* 11 (3), S. 232–240. DOI: 10.1016/S1474-4422(12)70014-5.
15. Carvalho, Mamede de; Dengler, Reinhard; Eisen, Andrew; England, John D.; Kaji, Ryuji; Kimura, Jun et al. (2008): Electrodiagnostic criteria for diagnosis of ALS. In: *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* 119 (3), S. 497–503. DOI: 10.1016/j.clinph.2007.09.143.
16. Cedarbaum, Jesse M.; Stambler, Nancy; Malta, Errol; Fuller, Cynthia; Hilt, Dana; Thurmond, Barbara; Nakanishi, Arline (1999): The ALSFRS-R: a revised ALS functional rating scale that incorporates assessments of respiratory function. In: *Journal of the Neurological Sciences* 169 (1-2), S. 13–21. DOI: 10.1016/S0022-510X(99)00210-5.
17. Chiò, Adriano; Calvo, Andrea; Moglia, Cristina; Mazzini, Letizia; Mora, Gabriele (2011): Phenotypic heterogeneity of amyotrophic lateral sclerosis: a population based study. In: *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 82 (7), S. 740–746. DOI: 10.1136/jnnp.2010.235952.
18. Chiò, Adriano; Logroscino, Giancarlo; Hardiman, Orla; Swingler, Robert; Mitchell, Douglas; Beghi, Ettore; Traynor, Bryan G. (2009): Prognostic factors in ALS: A critical review. In: *Amyotrophic lateral sclerosis : official publication of the World Federation of Neurology Research Group on Motor Neuron Diseases* 10 (5-6), S. 310–323. DOI: 10.3109/17482960802566824.
19. Cohen-Adad, Julien; El Mendili, Mohamed-Mounir; Morizot-Koutlidis, Régine; Lehericy, Stéphane; Meininger, Vincent; Blancho, Sophie et al. (2013): Involvement of spinal sensory pathway in ALS and specificity of cord atrophy to lower motor neuron degeneration. In: *Amyotrophic lateral sclerosis & frontotemporal degeneration* 14 (1), S. 30–38. DOI: 10.3109/17482968.2012.701308.
20. Cudkovicz, M. E.; McKenna-Yasek, D.; Sapp, P. E.; Chin, W.; Geller, B.; Hayden, D. L. et al. (1997): Epidemiology of mutations in superoxide dismutase in amyotrophic lateral sclerosis. In: *Annals of neurology* 41 (2), S. 210–221. DOI: 10.1002/ana.410410212.
21. del Aguila, M. A.; Longstreth, W. T.; McGuire, V.; Koepsell, T. D.; van Belle, G. (2003): Prognosis in amyotrophic lateral sclerosis: A population-based study. In: *Neurology* 60 (5), S. 813–819. DOI: 10.1212/01.WNL.0000049472.47709.3B.
22. El Mendili, Mohamed-Mounir; Cohen-Adad, Julien; Pelegriani-Issac, Mélanie; Rossignol, Serge; Morizot-Koutlidis, Régine; Marchand-Pauvert, Véronique et al. (2014): Multi-parametric spinal cord MRI as potential progression marker in amyotrophic lateral sclerosis. In: *PLoS one* 9 (4), e95516. DOI: 10.1371/journal.pone.0095516.
23. Fang, Ton; Al Khleifat, Ahmad; Meurgey, Jacques-Henri; Jones, Ashley; Leigh, P. Nigel; Bensimon, Gilbert; Al-Chalabi, Ammar (2018): Stage at which riluzole treatment prolongs survival in patients with amyotrophic lateral sclerosis: a retrospective analysis of data from a

- dose-ranging study. In: *The Lancet Neurology* 17 (5), S. 416–422. DOI: 10.1016/S1474-4422(18)30054-1.
24. Finegan, Eoin; Chipika, Rangariroyashe H.; Shing, Stacey Li Hi; Hardiman, Orla; Bede, Peter (2019): Primary lateral sclerosis: a distinct entity or part of the ALS spectrum? In: *Amyotrophic lateral sclerosis & frontotemporal degeneration*, S. 1–13. DOI: 10.1080/21678421.2018.1550518.
  25. Fischl, Bruce; Salat, David H.; Busa, Evelina; Albert, Marilyn; Dieterich, Megan; Haselgrove, Christian et al. (2002): Whole Brain Segmentation. In: *Neuron* 33 (3), S. 341–355. DOI: 10.1016/S0896-6273(02)00569-X.
  26. Floeter, Mary Kay; Mills, Reversa (2009): Progression in primary lateral sclerosis: a prospective analysis. In: *Amyotrophic lateral sclerosis : official publication of the World Federation of Neurology Research Group on Motor Neuron Diseases* 10 (5-6), S. 339–346. DOI: 10.3109/17482960903171136.
  27. Fradet, Léo; Arnoux, Pierre-Jean; Ranjeva, Jean-Philippe; Petit, Yvan; Callot, Virginie (2014): Morphometrics of the entire human spinal cord and spinal canal measured from in vivo high-resolution anatomical magnetic resonance imaging. In: *Spine* 39 (4), E262-9. DOI: 10.1097/BRS.000000000000125.
  28. Geser, Felix; Stein, Beth; Partain, Michael; Elman, Lauren B.; McCluskey, Leo F.; Xie, Sharon X. et al. (2011): Motor neuron disease clinically limited to the lower motor neuron is a diffuse TDP-43 proteinopathy. In: *Acta neuropathologica* 121 (4), S. 509–517. DOI: 10.1007/s00401-011-0797-z.
  29. Giannelli, Marco; Cosottini, Mirco; Michelassi, Maria Chiara; Lazzarotti, Guido; Belmonte, Gina; Bartolozzi, Carlo; Lazzeri, Mauro (2009): Dependence of brain DTI maps of fractional anisotropy and mean diffusivity on the number of diffusion weighting directions. In: *Journal of applied clinical medical physics* 11 (1), S. 2927. DOI: 10.1120/jacmp.v11i1.2927.
  30. Goetz, Christopher G. (2000): Amyotrophic lateral sclerosis: Early contributions of Jean-Martin Charcot. In: *Muscle Nerve* 23 (3), S. 336–343. DOI: 10.1002/(SICI)1097-4598(200003)23:3<336::AID-MUS4>3.0.CO;2-L.
  31. Gordon, P. H.; Cheng, B.; Katz, I. B.; Mitsumoto, H.; Rowland, L. P. (2009): Clinical features that distinguish PLS, upper motor neuron-dominant ALS, and typical ALS. In: *Neurology* 72 (22), S. 1948–1952. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181a8269b.
  32. Gordon, P. H.; Cheng, B.; Katz, I. B.; Pinto, M.; Hays, A. P.; Mitsumoto, H.; Rowland, L. P. (2006): The natural history of primary lateral sclerosis. In: *Neurology* 66 (5), S. 647–653. DOI: 10.1212/01.wnl.0000200962.94777.71.
  33. Grosskreutz, Julian; Kaufmann, Jörn; Frädrich, Julia; Dengler, Reinhard; Heinze, Hans-Jochen; Peschel, Thomas (2006): Widespread sensorimotor and frontal cortical atrophy in Amyotrophic Lateral Sclerosis. In: *BMC neurology* 6, S. 17. DOI: 10.1186/1471-2377-6-17.
  34. Hardiman, Orla; Al-Chalabi, Ammar; Chio, Adriano; Corr, Emma M.; Logroscino, Giancarlo; Robberecht, Wim et al. (2017): Amyotrophic lateral sclerosis. In: *Nature reviews. Disease primers* 3, S. 17071. DOI: 10.1038/nrdp.2017.71.
  35. Iglesias, Caroline; Sangari, Sina; El Mendili, Mohamed-Mounir; Benali, Habib; Marchand-Pauvert, Véronique; Pradat, Pierre-François (2015): Electrophysiological and spinal imaging evidences for sensory dysfunction in amyotrophic lateral sclerosis. In: *BMJ open* 5 (2), e007659. DOI: 10.1136/bmjopen-2015-007659.

36. Kameyama, T.; Hashizume, Y.; Sobue, G. (1996): Morphologic features of the normal human cadaveric spinal cord. In: *Spine* 21 (11), S. 1285–1290.
37. Kim, W-K; Liu, X.; Sandner, J.; Pasmantier, M.; Andrews, J.; Rowland, L. P.; Mitsumoto, H. (2009): Study of 962 patients indicates progressive muscular atrophy is a form of ALS. In: *Neurology* 73 (20), S. 1686–1692. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181c1dea3.
38. Lévy, S.; Benhamou, M.; Naaman, C.; Rainville, P.; Callot, V.; Cohen-Adad, J. (2015): White matter atlas of the human spinal cord with estimation of partial volume effect. In: *NeuroImage* 119, S. 262–271. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2015.06.040.
39. Losseff, N. A.; Webb, S. L.; O’Riordan, J. I.; Page, R.; Wang, L.; Barker, G. J. et al. (1996): Spinal cord atrophy and disability in multiple sclerosis. A new reproducible and sensitive MRI method with potential to monitor disease progression. In: *Brain* 119 (Pt 3), S. 701–708.
40. Machts, Judith; Loewe, Kristian; Kaufmann, Joern; Jakubiczka, Sibylle; Abdulla, Susanne; Petri, Susanne et al. (2015): Basal ganglia pathology in ALS is associated with neuropsychological deficits. In: *Neurology* 85 (15), S. 1301–1309. DOI: 10.1212/WNL.0000000000002017.
41. Nair, Govind; Carew, John D.; Usher, Sharon; Lu, Debbie; Hu, Xiaoping P.; Benatar, Michael (2010): Diffusion tensor imaging reveals regional differences in the cervical spinal cord in amyotrophic lateral sclerosis. In: *NeuroImage* 53 (2), S. 576–583. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2010.06.060.
42. Olney, Nicholas T.; Bischof, Antje; Rosen, Howard; Caverzasi, Eduardo; Stern, William A.; Lomen-Hoerth, Catherine et al. (2018): Measurement of spinal cord atrophy using phase sensitive inversion recovery (PSIR) imaging in motor neuron disease. In: *PLoS one* 13 (11), e0208255. DOI: 10.1371/journal.pone.0208255.
43. Papinutto, Nico; Schlaeger, Regina; Panara, Valentina; Zhu, Alyssa H.; Caverzasi, Eduardo; Stern, William A. et al. (2015): Age, gender and normalization covariates for spinal cord gray matter and total cross-sectional areas at cervical and thoracic levels: A 2D phase sensitive inversion recovery imaging study. In: *PLoS one* 10 (3), e0118576. DOI: 10.1371/journal.pone.0118576.
44. Paquin, M-È; El Mendili, M. M.; Gros, C.; Dupont, S. M.; Cohen-Adad, J.; Pradat, P-F (2018): Spinal Cord Gray Matter Atrophy in Amyotrophic Lateral Sclerosis. In: *AJNR. American journal of neuroradiology* 39 (1), S. 184–192. DOI: 10.3174/ajnr.A5427.
45. Phukan, Julie; Elamin, Marwa; Bede, Peter; Jordan, Norah; Gallagher, Laura; Byrne, Susan et al. (2012): The syndrome of cognitive impairment in amyotrophic lateral sclerosis: a population-based study. In: *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 83 (1), S. 102–108. DOI: 10.1136/jnnp-2011-300188.
46. Querin, G.; El Mendili, M. M.; Lenglet, T.; Delphine, S.; Marchand-Pauvert, V.; Benali, H.; Pradat, P-F (2017): Spinal cord multi-parametric magnetic resonance imaging for survival prediction in amyotrophic lateral sclerosis. In: *European journal of neurology* 24 (8), S. 1040–1046. DOI: 10.1111/ene.13329.
47. Querin, Giorgia; El Mendili, Mohamed-Mounir; Bede, Peter; Delphine, Sébastien; Lenglet, Timothée; Marchand-Pauvert, Véronique; Pradat, Pierre-François (2018): Multimodal spinal cord MRI offers accurate diagnostic classification in ALS. In: *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 89 (11), S. 1220–1221. DOI: 10.1136/jnnp-2017-317214.
48. Rascovsky, Katya; Hodges, John R.; Knopman, David; Mendez, Mario F.; Kramer, Joel H.; Neuhaus, John et al. (2011): Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural

variant of frontotemporal dementia. In: *Brain : a journal of neurology* 134 (Pt 9), S. 2456–2477. DOI: 10.1093/brain/awr179.

49. Rasoanandrianina, Henitsoa; Grapperon, Aude-Marie; Taso, Manuel; Girard, Olivier M.; Duhamel, Guillaume; Guye, Maxime et al. (2017): Region-specific impairment of the cervical spinal cord (SC) in amyotrophic lateral sclerosis: A preliminary study using SC templates and quantitative MRI (diffusion tensor imaging/inhomogeneous magnetization transfer). In: *NMR in biomedicine* 30 (12). DOI: 10.1002/nbm.3801.
50. Renton, Alan E.; Chiò, Adriano; Traynor, Bryan J. (2014): State of play in amyotrophic lateral sclerosis genetics. In: *Nature neuroscience* 17 (1), S. 17–23. DOI: 10.1038/nn.3584.
51. Ringholz, G. M.; Appel, S. H.; Bradshaw, M.; Cooke, N. A.; Mosnik, D. M.; Schulz, P. E. (2005): Prevalence and patterns of cognitive impairment in sporadic ALS. In: *Neurology* 65 (4), S. 586–590. DOI: 10.1212/01.wnl.0000172911.39167.b6.
52. Rohrer, Jonathan D.; Isaacs, Adrian M.; Mizielinska, Sarah; Mead, Simon; Lashley, Tammaryn; Wray, Selina et al. (2015): C9orf72 expansions in frontotemporal dementia and amyotrophic lateral sclerosis. In: *The Lancet Neurology* 14 (3), S. 291–301. DOI: 10.1016/S1474-4422(14)70233-9.
53. Rosenbohm, Angela; Peter, Raphael S.; Erhardt, Siegfried; Lulé, Dorothee; Rothenbacher, Dietrich; Ludolph, Albert C.; Nagel, Gabriele (2017): Epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis in Southern Germany. In: *Journal of neurology* 264 (4), S. 749–757. DOI: 10.1007/s00415-017-8413-3.
54. Schreiber, Stefanie; Abdulla, Susanne; Debska-Vielhaber, Grazyna; Machts, Judith; Dannhardt-Stieger, Verena; Feistner, Helmut et al. (2015): Peripheral nerve ultrasound in amyotrophic lateral sclerosis phenotypes. In: *Muscle & nerve* 51 (5), S. 669–675. DOI: 10.1002/mus.24431.
55. Schreiber, Stefanie; Spotorno, Nicola; Schreiber, Frank; Acosta-Cabronero, Julio; Kaufmann, Jörn; Machts, Judith et al. (2018): Significance of CSF NfL and tau in ALS. In: *Journal of neurology* 265 (11), S. 2633–2645. DOI: 10.1007/s00415-018-9043-0.
56. Shribman, Samuel; Reid, Evan; Crosby, Andrew H.; Houlden, Henry; Warner, Thomas T. (2019): Hereditary spastic paraplegia: from diagnosis to emerging therapeutic approaches. In: *The Lancet Neurology* 18 (12), S. 1136–1146. DOI: 10.1016/S1474-4422(19)30235-2.
57. Smith, Stephen M.; Jenkinson, Mark; Woolrich, Mark W.; Beckmann, Christian F.; Behrens, Timothy E. J.; Johansen-Berg, Heidi et al. (2004): Advances in functional and structural MR image analysis and implementation as FSL. In: *NeuroImage* 23 Suppl 1, S208-19. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2004.07.051.
58. Sorarù, Gianni; Ermani, Mario; Logroscino, Giancarlo; Palmieri, Arianna; Ascenzo, Carla d'; Orsetti, Valeria et al. (2010): Natural history of upper motor neuron-dominant ALS. In: *Amyotrophic lateral sclerosis : official publication of the World Federation of Neurology Research Group on Motor Neuron Diseases* 11 (5), S. 424–429. DOI: 10.3109/17482960903300867.
59. Sperfeld, Anne-Dorte; Bretschneider, Volker; Flaith, Leonie; Unrath, Alexander; Hanemann, C. Oliver; Ludolph, Albert C.; Kassubek, Jan (2005): MR-pathologic comparison of the upper spinal cord in different motor neuron diseases. In: *European neurology* 53 (2), S. 74–77. DOI: 10.1159/000084650.

60. Stroman, P. W.; Wheeler-Kingshott, C.; Bacon, M.; Schwab, J. M.; Bosma, R.; Brooks, J. et al. (2014): The current state-of-the-art of spinal cord imaging: methods. In: *NeuroImage* 84, S. 1070–1081. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2013.04.124.
61. Swinnen, Bart; Robberecht, Wim (2014): The phenotypic variability of amyotrophic lateral sclerosis. In: *Nature reviews. Neurology* 10 (11), S. 661–670. DOI: 10.1038/nrneurol.2014.184.
62. Tanitame, Nobuko; Tanitame, Keizo; Awai, Kazuo (2017): Clinical utility of optimized three-dimensional T1-, T2-, and T2\*-weighted sequences in spinal magnetic resonance imaging. In: *Japanese journal of radiology* 35 (4), S. 135–144. DOI: 10.1007/s11604-017-0621-3.
63. Tartaglia, Maria Carmela; Rowe, Ann; Findlater, Karen; Orange, J. B.; Grace, Gloria; Strong, Michael J. (2007): Differentiation between primary lateral sclerosis and amyotrophic lateral sclerosis: examination of symptoms and signs at disease onset and during follow-up. In: *Archives of neurology* 64 (2), S. 232–236. DOI: 10.1001/archneur.64.2.232.
64. Taso, Manuel; Girard, Olivier M.; Duhamel, Guillaume; Le Troter, Arnaud; Feiweier, Thorsten; Guye, Maxime et al. (2016): Tract-specific and age-related variations of the spinal cord microstructure: a multi-parametric MRI study using diffusion tensor imaging (DTI) and inhomogeneous magnetization transfer (ihMT). In: *NMR in biomedicine* 29 (6), S. 817–832. DOI: 10.1002/nbm.3530.
65. Thakore, Nimish J.; Lapin, Brittany R.; Piro, Erik P. (2020): Stage-specific riluzole effect in amyotrophic lateral sclerosis: a retrospective study. In: *Amyotrophic lateral sclerosis & frontotemporal degeneration* 21 (1-2), S. 140–143. DOI: 10.1080/21678421.2019.1655060.
66. Turner, Martin R.; Scaber, Jakub; Goodfellow, John A.; Lord, Melanie E.; Marsden, Rachael; Talbot, Kevin (2010): The diagnostic pathway and prognosis in bulbar-onset amyotrophic lateral sclerosis. In: *Journal of the Neurological Sciences* 294 (1-2), S. 81–85. DOI: 10.1016/j.jns.2010.03.028.
67. Turner, Martin R.; Verstraete, Esther (2015): What does imaging reveal about the pathology of amyotrophic lateral sclerosis? In: *Current neurology and neuroscience reports* 15 (7), S. 45. DOI: 10.1007/s11910-015-0569-6.
68. Valsasina, P.; Agosta, F.; Benedetti, B.; Caputo, D.; Perini, M.; Salvi, F. et al. (2007): Diffusion anisotropy of the cervical cord is strictly associated with disability in amyotrophic lateral sclerosis. In: *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 78 (5), S. 480–484. DOI: 10.1136/jnnp.2006.100032.
69. van den Berg-Vos, R. M.; van den Berg, L. H.; Visser, J.; Visser, M. de; Franssen, H.; Wokke, J. H. J. (2003a): The spectrum of lower motor neuron syndromes. In: *Journal of neurology* 250 (11), S. 1279–1292. DOI: 10.1007/s00415-003-0235-9.
70. van den Berg-Vos, R. M.; Visser, J.; Franssen, H.; Visser, M. de; Jong, J. M. B. V. de; Kalmijn, S. et al. (2003b): Sporadic lower motor neuron disease with adult onset: classification of subtypes. In: *Brain* 126 (Pt 5), S. 1036–1047. DOI: 10.1093/brain/awg117.
71. van der Burgh, Hannelore K.; Westeneng, Henk-Jan; Meier, Jil M.; van Es, Michael A.; Veldink, Jan H.; Hendrikse, Jeroen et al. (2019): Cross-sectional and longitudinal assessment of the upper cervical spinal cord in motor neuron disease. In: *NeuroImage. Clinical* 24, S. 101984. DOI: 10.1016/j.nicl.2019.101984.
72. Vogt, Susanne; Schreiber, Stefanie; Heinze, Hans-Jochen; Dengler, Reinhard; Petri, Susanne; Vielhaber, Stefan (2019): The Dyspnea-ALS-Scale (DALS-15) optimizes individual treatment in

patients with amyotrophic lateral sclerosis (ALS) suffering from dyspnea. In: *Health and quality of life outcomes* 17 (1), S. 95. DOI: 10.1186/s12955-019-1167-0.

73. Wang, Yan; Liu, Li; Ma, Lin; Huang, Xusheng; Lou, Xin; Wang, Yulin et al. (2014): Preliminary study on cervical spinal cord in patients with amyotrophic lateral sclerosis using MR diffusion tensor imaging. In: *Academic radiology* 21 (5), S. 590–596. DOI: 10.1016/j.acra.2014.01.014.
74. Wimmer, Thomas; Schreiber, Frank; Hensiek, Nathalie; Garz, Cornelia; Kaufmann, Jörn; Machts, Judith et al. (2020): The upper cervical spinal cord in ALS assessed by cross-sectional and longitudinal 3T MRI. In: *Scientific Reports* 10 (1), S. 1783. DOI: 10.1038/s41598-020-58687-z.
75. Xu, Lu; Liu, Tanxin; Liu, Lili; Yao, Xiaoying; Chen, Lu; Fan, Dongsheng et al. (2020): Global variation in prevalence and incidence of amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review and meta-analysis. In: *Journal of neurology* 267 (4), S. 944–953. DOI: 10.1007/s00415-019-09652-y.

## Hinweis zu der weiteren Veröffentlichung der Ergebnisse

Die Ergebnisse, die im Rahmen dieser Dissertation entstanden sind, wurden in der wissenschaftlichen Fachzeitschrift „Scientific Reports“ unter dem Titel „The upper cervical spinal cord in ALS assessed by cross-sectional and longitudinal 3T MRI“ veröffentlicht (Wimmer et al. 2020).

Des Weiteren wurden Teile der Ergebnisse auf dem 24. Kongress des Medizinisch-Wissenschaftlichen Beirates der Deutschen Gesellschaft für Muskelkranke (DGM) e.V. am 09-10.05.2019 in Göttingen im Rahmen eines Posterbeitrages unter dem Titel „Untersuchung des zervikalen Rückenmarks bei ALS - eine 3T MRT Studie“ von Thomas Michael Wimmer vorgestellt.

## Danksagungen

Die Danksagung ist in der Version aus Datenschutzgründen nicht enthalten.

Die Danksagung ist in der Version aus Datenschutzgründen nicht enthalten.

## Ehrenerklärung

Ich erkläre, dass ich die der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität zur Promotion eingereichte Dissertation mit dem Titel

### **Untersuchung des oberen zervikalen Rückenmarks bei Patienten mit Amyotropher Lateralsklerose - eine 3T MRT Studie**

in der Klinik für Neurologie mit Unterstützung durch Prof. Dr. med. Stefanie Schreiber ohne sonstige Hilfe durchgeführt und bei der Abfassung der Dissertation keine anderen als die dort aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Bei der Abfassung der Dissertation sind Rechte Dritter nicht verletzt worden.

Ich habe diese Dissertation bisher an keiner in- oder ausländischen Hochschule zur Promotion eingereicht. Ich übertrage der Medizinischen Fakultät das Recht, weitere Kopien meiner Dissertation herzustellen und zu vertreiben.

Magdeburg, den

Thomas Michael Wimmer

## Darstellung des Bildungsweges

Der Lebenslauf ist in der Version aus Datenschutzgründen nicht enthalten.

## Anhang

Tabelle S1. Vergleich der ALS Gruppen mit genetischer Testung und ohne genetischer Testung

	Genetisch getestet N=67	Nicht genetisch getestet N=91	Statistiken
Alter	59 (31-82)	63 (39-82)	$Z_{(158)}=-2,32$ , <b>p=0,02<sup>a</sup></b>
Männliches Geschlecht, N (%)	39 (58)	61 (67)	$\chi^2_{(1)}=1,29$ , p=0,26 <sup>b</sup>
Größe in cm	170 [10]	172 [9]	$t_{(125)}=1,08$ p=0,28 <sup>c</sup>
Gewicht in kg	74 [16]	75 [13]	$t_{(74)}=0,11$ , p=0,92 <sup>c</sup>
Klassische ALS / LMND ALS / UMND ALS / PLS, N (%)	51 (76) / 8 (12) / 6 (9) / 2 (3)	57 (62) / 19 (21) / 8 (9) / 7 (8)	$\chi^2_{(3)}=4,33$ , p=0,23 <sup>b</sup>
Spinaler/ bulbärer Beginn, N (%)	47 (72) / 18 (28)	63 (70) / 27 (30)	$\chi^2_{(1)}=0,1$ , p=0,76 <sup>b</sup>
Krankheitsdauer in Monaten	17 (3-104)	15 (3-272)	$Z_{(156)}=0,32$ , p=0,75 <sup>a</sup>
ALSFRS-R Gesamt Wert	38 (14-48)	41 (22-46)	$Z_{(158)}=-0,62$ , p=0,53 <sup>a</sup>
Keine NIV / NIV, N (%)	42 (89) / 5 (11)	80 (88) / 11 (12)	$\chi^2_{(1)}=0,06$ , p=0,8 <sup>b</sup>

Dargestellt sind die statistischen Vergleiche von demografischen und klinischen Parametern zwischen ALS Patienten, welche eine genetische Testung durchliefen und welche keine erhielten. Wenn nicht anders angegeben, ist der Mittelwert [Standardabweichung] oder der Median (Spannbreite) gezeigt. Für Gruppenvergleiche wurden ein Mann-Whitney-U-Test<sup>a</sup>, Chi-Quadrat-Test<sup>b</sup>, oder ein Zweistichproben-t-Test<sup>c</sup> durchgeführt. P-Werte  $\leq 0,05$  wurden als statistisch signifikant erachtet und sind fett markiert. ALS, Amyotrophe Lateralsklerose; ALSFRS-R, revidierte ALS functional rating scale; LMND, untere Motoneuron-dominante ALS; N, Anzahl; NIV, nicht-invasive Beatmung; PLS, Primäre Lateralsklerose; UMND, obere Motoneuron-dominante ALS.

Tabelle S2. Vergleich der ALS Gruppen mit Folge-MRT und ohne Folge-MRT

	Mit Folge-MRT N=103	Ohne Folge- MRT N=55	Statistiken
Alter	60 (33-82)	63 (31-82)	$Z_{(158)}=-1,07$ $p=0,29^a$
Männliches Geschlecht, N (%)	65 (63)	35 (64)	$\chi^2_{(1)}=0,004$ , $p=0,95^b$
Größe in cm	172 [10]	173 [10]	$t_{(125)}=0,92$ , $p=0,38^c$
Gewicht in kg	75 [15]	74 [13]	$t_{(115)}=-0,46$ , $p=0,65^c$
Klassische ALS / LMND ALS / UMND ALS / PLS, N (%)	64 (62) / 22 (21) / 11 (11) / 6 (6)	44 (80) / 5 (9) / 3 (6) / 3 (6)	$\chi^2_{(3)}=5,95$ , $p=0,11^b$
Spinaler/ bulbärer Beginn, N (%)	77 (76) / 25 (24)	33 (62) / 20 (38)	$\chi^2_{(1)}=2,96$ , $p=0,09^b$
Krankheitsdauer in Monaten	17 (3-116)	14 (4-272)	$Z_{(156)}=0,62$ , $p=0,54^a$
ALSFRS-R Gesamt Wert	41 (26-46)	37 (14-48)	$Z_{(158)}=2,34$ , <b><math>p=0,019^a</math></b>
Sporadische / familiäre ALS, N (%)	28 (70) / 12 (30)	25 (93) / 2 (7)	$\chi^2_{(1)}=4,98$ , <b><math>p=0,026^b</math></b>
Keine NIV / NIV, N (%)	86 (89) / 11 (11)	36 (88) / 5 (12)	$\chi^2_{(1)}=0,02$ , $p=0,89^b$

Dargestellt sind die statistischen Vergleiche von demografischen und klinischen Parametern zwischen ALS Patienten mit und ohne Folge-MRT. Wenn nicht anders angegeben, ist der Mittelwert [Standardabweichung] oder der Median (Spannbreite) gezeigt. Für Gruppenvergleiche wurden ein Mann-Whitney-U-Test<sup>a</sup>, Chi-Quadrat-Test<sup>b</sup>, oder ein Zweistichproben-t-Test<sup>c</sup> durchgeführt. P-Werte  $\leq 0,05$  wurden als statistisch signifikant erachtet und sind fett markiert.

ALS, Amyotrophe Lateralsklerose; ALSFRS-R, revidierte ALS functional rating scale; LMND, untere Motoneuron-dominante ALS; N, Anzahl; NIV, nicht-invasive Beatmung; PLS, Primäre Lateralsklerose; UMND, obere Motoneuron-dominante ALS.

Tabelle S3. ALSFSR-R bulbäre Teilpunktzahl

Punktzahl	Beschreibung
<b>1. Sprache</b>	
4	Normales Sprechen
3	Wahrnehmbare Sprachstörungen
2	Nur verständlich bei Wiederholungen
1	Sprache kombiniert mit nonverbaler Kommunikation
0	Verlust der verständlichen Sprache
<b>2. Speichelfluss</b>	
4	Normal
3	Geringe, aber eindeutig übermäßige Speichelproduktion; evtl. nächtliches Sabbern
2	Mäßig vermehrt; evtl. geringes Sabbern
1	Deutlich erhöht, mit etwas Sabbern
0	Deutliches Sabbern; Taschentuch ständig erforderlich
<b>3. Schlucken</b>	
4	Normale Essgewohnheiten
3	Beginnende Essprobleme - gelegentliches Verschlucken
2	Änderung der Nahrungskonsistenz notwendig
1	Ergänzende Sondenernährung erforderlich
0	Keine orale Nahrungsaufnahme (ausschließlich parenterale oder Sondenernährung)

Dargestellt sind die Punktzahlen und die dazugehörigen Beschreibungen der ALSFRS-R bulbären Teilpunktzahl (Cedarbaum et al. 1999).

Tabelle S4. ALSFRS-R Feinmotorik Teilpunktzahl

<b>Punktzahl</b>	<b>Beschreibung</b>
<b>4. Handschrift</b>	
4	Normal
3	Langsam oder schlampig, alle Wörter sind lesbar
2	Nicht alle Wörter sind lesbar
1	Kann den Stift halten, aber nicht schreiben
0	Kann den Stift nicht halten
<b>5a. Essen schneiden und Besteck gebrauchen (ohne PEG)</b>	
4	Normal
3	Etwas langsam und unbeholfen, aber keine Hilfe erforderlich
2	Kann Essen selbst schneiden, aber langsam und unbeholfen; braucht teilweise Hilfe
1	Essen muss von jemand anderem geschnitten werden; kann langsam alleine essen
0	Muss gefüttert werden
<b>5b. Essen schneiden und Besteck gebrauchen (mit PEG)</b>	
4	Normal
3	Unbeholfen, kann jedoch alle Handgriffe selbstständig ausführen
2	Teilweise Hilfe erforderlich bei Verschlüssen und Deckeln
1	Kann den Pflegenden minimal unterstützen
0	Nicht in der Lage, diese Aufgabe auszuführen
<b>6. Ankleiden und Körperpflege</b>	
4	Normale Funktion
3	Mühsam, aber unabhängig und vollständig möglich
2	Zeitweise Hilfe oder Hilfsverfahren notwendig
1	Hilfpersonal erforderlich
0	Totale Abhängigkeit

Dargestellt sind die Punktzahlen und die dazugehörigen Beschreibungen der ALSFRS-R Feinmotorik Teilpunktzahl (Cedarbaum et al. 1999). PEG, perkutane endoskopische Gastrostomie.

Tabelle S5. ALSFRS-R Grobmotorik Teilpunktzahl

<b>Punktzahl</b>	<b>Beschreibung</b>
<b>7. Im Bett umdrehen und Bettzeug richten</b>	
4	Normal
3	Etwas langsam und unbeholfen, aber ohne Unterstützung möglich
2	Alleine möglich, aber mit großer Mühe
1	Kann die Aktivität beginnen, aber nicht alleine ausführen
0	Hilflos
<b>8. Gehen</b>	
4	Normal
3	Beginnende Schwierigkeiten beim Gehen
2	Kann mit Unterstützung gehen
1	Nicht gehfähig, aber anderweitige Beinbewegungen sind möglich
0	Keine zielgerichtete Beinbewegung möglich
<b>9. Treppensteigen</b>	
4	Normal
3	Langsam
2	Leichte Unsicherheit oder Ermüdung
1	Benötigt Unterstützung
0	Nicht möglich

Dargestellt sind die Punktzahlen und die dazugehörigen Beschreibungen der ALSFRS-R Grobmotorik Teilpunktzahl (Cedarbaum et al. 1999).

Tabelle S6. ALSFRS-R respiratorische Funktion Teilpunktzahl

Punktzahl	Beschreibung
<b>10. Dyspnoe</b>	
4	Keine
3	Tritt beim Gehen auf
2	Tritt bei Aktivitäten des täglichen Lebens auf: Essen, Baden, Anziehen
1	Tritt in Ruhe auf; Atemschwierigkeiten beim Sitzen oder Liegen
0	Erhebliche Schwierigkeiten; künstliche Beatmung wird in Betracht gezogen
<b>11. Orthopnoe</b>	
4	Keine
3	Durch Kurzatmigkeit Probleme beim nächtlichen Schlafen, benutzt normalerweise nicht mehr als 2 Kissen
2	Braucht mehr als 2 zusätzliche Kissen zum Schlafen
1	Kann lediglich im Sitzen schlafen
0	Nicht in der Lage zu schlafen
<b>12. Ateminsuffizienz</b>	
4	Keine
3	Intermittierender Gebrauch von BiPAP
2	Durchgehender nächtlicher Gebrauch von BiPAP
1	Durchgehender Gebrauch von BiPAP in der Nacht und am Tag
0	Invasive künstliche Beatmung durch Intubation oder Tracheotomie

Dargestellt sind die Punktzahlen und die dazugehörigen Beschreibungen der ALSFRS-R respiratorische Funktion Teilpunktzahl (Cedarbaum et al. 1999). BiPAP; bilevel positive airway pressure.