



FAKULTÄT FÜR  
NATURWISSENSCHAFTEN

# **Strukturelle und funktionelle Veränderungen bei der Amyotrophen Lateralsklerose**

**Dissertation**

**zur Erlangung des akademischen Grades**

**doctor rerum naturalium**

**(Dr. rer. nat.)**

genehmigt durch die Fakultät für Naturwissenschaften  
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

von Tierarzt Johannes Thorns

geb. am 03.08.1976 in Hannover

Gutachter: Prof. Dr. Thomas F. Münte

Prof. Dr. Michael Jöbges

eingereicht am 20.05.2010

verteidigt am 30.09.2010

## **Danksagung**

Ich danke meiner Frau Beena, meinen Eltern und meinen Geschwistern, die immer für mich da waren, wenn ich sie gebraucht habe.

Ich danke Thomas Münte, der mir die Möglichkeit zu dieser Dissertation gegeben hat und mich stets verständnisvoll mit Rat und Tat unterstützt hat.

Besonders möchte ich auch Henk Jansma danken, der während der ganzen Zeit ein Rettungsanker war und ohne den diese Dissertation nicht zustande gekommen wäre.

Für meine Eltern

## **Inhalt:**

<b>Zusammenfassung</b> .....	<b>005</b>
<b>1. Einleitung</b> .....	<b>007</b>
1.1 Untersuchungsgegenstand: Amyotrophe Lateralsklerose (ALS).....	007
1.2 Klinik und Epidemiologie der ALS.....	008
1.3 Ziele der Arbeit.....	011
<b>2. Vermessung der kortikalen Dicke (CTH) mittels der cortical thickness analysis (CTA)</b> .....	<b>012</b>
2.1 Material und Methode.....	014
2.2 Ergebnisse.....	027
2.3 Diskussion.....	043
<b>3. Diffusion Tensor Imaging (DTI)</b> .....	<b>048</b>
3.1 Material und Methode.....	049
3.2 Ergebnisse.....	052
3.3 Diskussion.....	055
<b>4. Bewegungsinitiation und –inhibition bei der Amyotrophen Lateralsklerose</b> .....	<b>058</b>
4.1 Material und Methode.....	060
4.2 Ergebnisse.....	064
4.3 Diskussion.....	069
<b>5. Spatale und figurale Arbeitsgedächtnisaufgaben</b> .....	<b>072</b>
5.1 Material und Methode.....	074
5.2 Ergebnisse.....	078
5.3 Diskussion.....	084
<b>6. Nachwort: Wenn die Kräfte schwinden</b> .....	<b>087</b>
<b>7. Literaturliste</b> .....	<b>089</b>
<b>8. Lebenslauf</b> .....	<b>106</b>
<b>9. Publikation</b> .....	<b>106</b>

## Zusammenfassung

Die Amyotrophe Lateralsklerose (ALS) ist eine progressive neurodegenerative Erkrankung ungeklärter Genese. Sie betrifft in erster Linie das obere und untere Motoneuron, schädigt aber auch extramotorische Strukturen. ALS ist nicht heilbar und endet immer tödlich.

Die vorliegende Arbeit möchte strukturelle und funktionelle Veränderungen bei der ALS verbessert darstellen und verschiedene Methoden auf ihre Eignung als klinisch praktikable diagnostische Hilfsmittel hin untersuchen. Jeder der vier Studien liegt ein eigenes Patientenkollektiv zugrunde.

Die erste Studie befasst sich mit der kortikalen Dicke. Anhand von T1-gewichteten MRT-Daten wurde mittels der cortical thickness analysis (CTA) die kortikale Dicke (CTH) von ALS-Patienten untersucht. Die CTA lässt eine Untersuchung auf Einzelfallniveau zu, was für den klinischen Einsatz als diagnostisches Hilfsmittel interessant sein könnte. Es zeigten sich bei den ALS-Patienten der motorischen Hauptsymptomatik entsprechend signifikante Reduktionen der CTH im Bereich des Gyrus präcentralis und auch des Gyrus postcentralis. Außerdem fanden sich breit gestreut multiple Areale kortikalen Dickenverlustes, was den multisystemischen Charakter der Erkrankung unterstreicht. Leider erwies sich die semimanuelle CTA mittels Brainvoyager QX (Version 1.8-1.10) als sehr schwierig und zeitaufwändig, sodass ein klinischer Einsatz für diagnostische Zwecke zu diesem Zeitpunkt nicht sinnvoll erscheint.

Die zweite Studie befasst sich mit Hilfe der Methode des Diffusion Tensor Imaging (DTI) mit mikrostrukturellen Veränderungen der weißen Substanz. Vorangegangene Studien konnten bei ALS-Patienten anhand einer Reduktion der fraktionellen Anisotropie Veränderungen der Pyramidenbahnen nachweisen. In dieser Studie, die sich auf einen vier Schichten umfassenden Bereich im Crus posterius der Capsula interna links und rechts konzentriert, wurden ALS-Patienten individuell mit einer Kontrollgruppe verglichen. Es sollten Referenzwerte als diagnostisches Hilfsmittel für die Praxis ermittelt werden. Nur bei zwei von 26 Patienten wies die fraktionelle Anisotropie im untersuchten Bereich einen signifikanten Unterschied zur Kontrollgruppe auf. Dieses Ergebnis kann als durch eine individuelle Verteilung der Schädigung bedingt gewertet werden und schließt unseren Ansatz, auf Einzelfallniveau eine diagnostische Aussage zu treffen, aus.

Die dritte Studie befasst sich mit der Bewegungsinitiation und –inhibition. Frühere Studien, die exekutive Funktionen überprüften stellten fest, dass der cerebrale Blutfluss bei ALS-Patienten in prämotorischen und supplementär motorischen Arealen verändert war. Dies ließ vermuten, dass bei ALS-Patienten die Initiation, Koordination und Inhibition von Bewegungen beeinträchtigt sein könnte. Um dies näher zu untersuchen, wurden in dieser Studie ereigniskorrelierte Hirnpotentiale (EKP) in einer Wahlreaktionsaufgabe mit Hinweisreiz registriert. Um die Vorbereitung der Bewegung über die Erfassung des lateralisierten Bereitschaftspotentials erfassen zu können, wurden Antworten mit der linken und rechten Hand gefordert. Außerdem wurde in 25% der Fälle eine Stopp-Manipulation eingefügt, so dass auch die Inhibition von Bewegungen erfasst werden konnte. Bei den ALS-Patienten war die Reaktionszeit verlängert und der Prozentsatz erfolgloser Stopps erhöht. Das LRP wies bei den Patienten eine reduzierte Amplitude auf, was eine Beeinträchtigung der Bewegungsvorbereitung anzeigt. Durch eine Reduktion der Amplitude der rechten frontalen Negativität nach Beginn des Stopp-Signals zeigten die Patienten Defizite im Inhibitionsprozess. Außerdem konnte bei den Patienten eine nur geringe Differenz zwischen erfolglosen und erfolgreichen Stopp-Versuchen und eine fehlende Anpassung des Verhaltens nach einem Stopp-Versuch festgestellt werden, was auf eine beeinträchtigte Kontrolle schließen lässt. Es konnten bei den ALS-Patienten also Defizite bei der Initiation, Inhibition und Kontrolle von Bewegungen nachgewiesen werden.

Die vierte Studie dieser Arbeit beschäftigt sich mit dem Arbeitsgedächtnis. Vorangegangene Studien berichteten über ein signifikant reduziertes Arbeitsgedächtnis bei ALS-Patienten. Dies soll in der vorliegenden Studie unter Zuhilfenahme der ereigniskorrelierten Hirnpotentiale näher untersucht werden. Um eventuelle Beeinträchtigungen des Arbeitsgedächtnisses näher einzugrenzen und gegebenenfalls Material-spezifische Einschränkungen für figurale vs. spatiale Informationen aufzudecken, bedienten wir uns einer 2-back Aufgabe. Außerdem wurden zur Abgrenzung der Arbeitsgedächtnis- von Zielreizentdeckungsprozessen figurale und spatiale GoNogo Aufgaben durchgeführt. Die Stimuli dieser vier Bedingungen waren identisch. Es unterschieden sich lediglich die Instruktionen. Viele Patienten waren nicht in der Lage die 2-back Aufgaben (besonders die spatiale Aufgabe) zu bewältigen. Auch die 11 von 20 Patienten, die diese Aufgabe durchführen konnten, zeigten bei der spatialen Arbeitsgedächtnisaufgabe eine schlechtere Leistung. Bei der figuralen Aufgabe dagegen zeigten die Patienten annähernd identische Ergebnisse wie die Kontrollen. Es konnten keine qualitativen oder quantitativen Veränderungen der Hirnpotentiale in den Arbeitsgedächtnisaufgaben festgestellt werden.

# 1. Einleitung

## 1.1 Untersuchungsgegenstand: Amyotrophe Lateralsklerose (ALS)

Die Amyotrophe Lateralsklerose (ALS) ist eine progressive neurodegenerative Erkrankung, deren Ursache bis heute nicht geklärt ist. Sie betrifft in erster Linie das obere und untere Motoneuron (Armon & Moses, 1998; Chio et al., 2002; Czaplinski, Yen, Simpson, & Appel, 2006; Czaplinski, Yen, & Appel, 2006; del Aguila, Longstreth, Jr., McGuire, Koepsell, & van Belle, 2003; Haverkamp, Appel, & Appel, 1995; Kollwe et al., 2008; Louwerse, Visser, Bossuyt, & Weverling, 1997; Magnus et al., 2002). Darüber hinaus kann sie aber auch zu kognitiven Veränderungen führen (Abrahams, Leigh, & Goldstein, 2005; Ringholz et al., 2005; Wheaton et al., 2007; Frank, Haas, Heinze, Stark, & Munte, 1997; Schreiber et al., 2005; Abrahams et al., 1997; Hanagasi et al., 2002; Lakerveld, Kotchoubey, & Kubler, 2008; Massman et al., 1996; Murphy et al., 2007), die auf ein Übergreifen des neurodegenerativen Prozesses auf extramotorische, vor allem frontale Areale zurückgeführt werden, was auch neuropathologisch belegt ist (Maekawa et al., 2004). Eine Heilung ist nicht möglich. ALS endet durch die Beeinträchtigung der Schluck- und Atemmuskulatur immer tödlich. Durch die gegenseitige Überlagerung der beiden Hauptsymptomkomplexe des oberen und unteren Motoneurons ist eine klinische Diagnosestellung nicht immer einfach, da für diese eine Beteiligung des oberen und unteren Neurons zu fordern ist, eine ausgeprägte Läsion des unteren Neurons aufgrund der daraus resultierenden schlaffen Parese und Reflexlosigkeit eine Beteiligung des oberen Motoneurons jedoch maskieren kann. Bekannte ALS- Patienten waren der Baseballspieler Lou Gehrig, Mao Tsetung und der Maler Jörg Immendorff.

Ziel dieser Arbeit ist es mit modernen neurowissenschaftlichen Methoden strukturelle und funktionelle Veränderungen bei der Amyotrophen Lateralsklerose zu erfassen, um einerseits das Ausmaß von Schädigungen motorischer und extramotorischer Areale zu charakterisieren und andererseits auch Hinweise für Möglichkeiten einer verbesserten Frühdiagnose zu finden.

In Kapitel 2 wird die Dicke der grauen Substanz mittels „cortical thickness analysis“ (CTA) vermessen. Es soll das Ausmaß der kortikalen Schädigung erfasst werden. Die CTA wird auf ihre klinische Tauglichkeit hin betrachtet.

In Kapitel 3 wird die Integrität der weißen Substanz der Pyramidenbahnen mithilfe der Methode des Diffusion Tensor Imaging (DTI) und dem aus dieser extrahierten Wert fraktionelle Anisotropie (FA) bestimmt. Dies soll Auskunft über die Schädigung der Pyramidenbahnen geben und eine Einschätzung darüber ermöglichen, ob die Bestimmung der fraktionellen Anisotropie als diagnostisches Hilfsmittel in Betracht kommt.

In Kapitel 4 wird die funktionelle Beeinträchtigung der ALS mit Hilfe von ereigniskorrelierten Gehirnpotentialen (EKP) und lateralisierten Bereitschaftspotentialen (LRP) betrachtet. Mit einem Stopp-Paradigma soll das Ausmaß der Beeinträchtigung hinsichtlich der Initiation und Inhibition von Bewegungen erfasst werden.

In Kapitel 5 werden potentielle Defizite des Arbeitsgedächtnisses bei ALS-Patienten in Form spatial- und figural ausgerichteter GoNogo- und 2-back Aufgaben detailliert unter Zuhilfenahme der ereigniskorrelierten Hirnpotentiale (EKP) untersucht.

## **1.2 Klinik und Epidemiologie der ALS**

Die Inzidenz der ALS liegt zwischen 1,06 und 3,3 / 100.000 (Anonymus, 2001; Abhinav et al., 2007; Beghi et al., 2001; Fang et al., 2009; Logroscino et al., 2005; McGuire, Longstreth, Jr., Koepsell, & van Belle, 1996; Murphy, Quinn, Young, Parkin, & Taylor, 2008; O'Toole et al., 2008; Sorenson, Stalker, Kurland, & Windebank, 2002; Tysnes, Vollset, & Aarli, 1991).

Die Prävalenz liegt zwischen 1,9 und 7,89 / 100.000 (Abhinav et al., 2007; Chio et al., 2009; Mandrioli, Faglioni, Merelli, & Sola, 2003; Traynor et al., 1999; Turabelidze et al., 2008; Vazquez et al., 2008). Das mittlere Erkrankungsalter beträgt etwa 53 bis 63 Jahre (Czaplinski, Yen, Simpson, & Appel, 2006; Chio et al., 2002), wobei Männer häufiger betroffen sind als Frauen (Czaplinski, Yen, Simpson, & Appel, 2006).

Die meisten Fälle von ALS treten sporadisch auf und sind ungeklärter Genese. Etwa 10% der Fälle haben einen familiären Hintergrund (Haverkamp, Appel, & Appel, 1995), wobei 20 % der familiär bedingten Fälle amyotropher Lateralsklerose auf eine Mutation der Kupfer-Zink-Superoxid-Dismutase (SOD1) zurückgehen (Gaudette, Hirano, & Siddique, 2000), für die mittlerweile eine Reihe von Mutationen beschrieben sind (Seetharaman et al., 2009).

In ca. 80 % der Fälle beginnt die Erkrankung mit limbären (d.h. die Gliedmaßen betreffenden) Symptomen, in ca. 20 % der Fälle stehen anfangs bulbäre (d.h. den Zungen-Schlund-Bereich betreffende) Symptome im Vordergrund (Kollewe et al., 2008). Die Schädigung des bulbären Systems kann zu Sprech- und Schluckstörungen mit dadurch bedingter Sialorrhoe, sowie Zungenrandatrophie und Zungenfaszikulation führen. Die Schädigung des ersten Motoneurons führt zu gesteigerten Reflexen, Spastik, Babinski-Zeichen und erhöhtem Muskeltonus. Die Schädigung des zweiten Motoneurons kann sich in Muskelschwäche, Muskelatrophie, Krämpfen und Faszikulationen zeigen. Der Onuf's nucleus ist nur leicht betroffen, (Okamoto, Hirai, Ishiguro, Kawarabayashi, & Takatama, 1991) und der Analsphinkter gut erhalten (Mannen, Iwata, Toyokura, & Nagashima, 1982).

Es werden auch kognitive Beeinträchtigungen beschrieben. In etwa 3 % der Fälle von sporadischer ALS entwickelt sich eine Demenz. In den meisten Fällen ist diese vom frontotemporalen Typ (Abrahams et al., 1996). Es werden auch subklinische kognitive Beeinträchtigungen bei nicht dementen Patienten beschrieben (Hanagasi et al., 2002; Ogawa, Tanaka, & Hirata, 2009). Bei bis zu 50 % der ALS-Patienten kommt es zu einer Affektlabilität mit Kontrollverlust über Lachen, Weinen und Gähnen (Gallagher, 1989).

Wenngleich die charakteristische Überlagerung von Symptomen des oberen und unteren Motoneurons die Diagnose an sich einfach macht, kann diese dennoch dann schwierig sein, wenn sich die Symptome mitunter gegenseitig verdecken. Die durchschnittliche Zeitspanne vom Beginn der ersten Symptome bis zur Diagnosestellung beträgt zwischen 12 und 17 Monaten (Chio, 1999; Chio, 2000). Zur Diagnosestellung der ALS wurden von der „World Federation of Neurology“ (WFN) 1990 die international gültigen El- Escorial-Kriterien entwickelt und im April 1998 neu überarbeitet (Tabelle 1.2-1) (Meininger, 1999).

Das Voranschreiten der Erkrankung variiert individuell stark. Eine verlässliche Prognose bei Krankheitsbeginn ist daher derzeit nicht möglich (Armon & Moses, 1998). Allerdings gibt es Faktoren, die sich für die Überlebensdauer der Patienten statistisch als förderlich erwiesen haben. So wirken sich ein jüngeres Alter und ein limbärer Krankheitsbeginn positiv auf die Überlebenszeit aus. Auch überleben Männer länger als Frauen (Kollewe et al., 2008; Magnus et al., 2002; Czaplinski, Yen, & Appel, 2006; Czaplinski, Yen, Simpson, & Appel, 2006; del Aguila, Longstreth, Jr., McGuire, Koepsell, & van Belle, 2003). Allerdings führt die Amyotrophe Lateralsklerose immer zum Tode. Die mediane Überlebenszeit beträgt zwischen 2,5 und 3,5 Jahren (Forsgren, Almay, Holmgren, & Wall, 1983; Armon & Moses, 1998; Chio

et al., 2002; Czaplinski, Yen, & Appel, 2006; Kollewe et al., 2008). Etwa 12% der Patienten überleben die Erkrankung 5-10 Jahre, ca. 2% mehr als 10 Jahre (Kollewe et al., 2008).

El-Escorial-Kriterien	Beschreibung
Definitive/sichere ALS	Schädigungszeichen des 1. und 2. Motoneurons in 3 von 4 Regionen (bulbär, zervikal, thorakal, lumbosakral)
Wahrscheinliche ALS	Schädigungszeichen des 1. und 2. Motoneurons in 2 von 4 Regionen, wobei die Schädigungszeichen des 2. Motoneurons rostral der Schädigung des 2. Motoneurons liegen müssen
Wahrscheinliche, laborunterstützte ALS	Schädigungszeichen des 1. und 2. Motoneurons in einer von 4 Regionen (oder nur des 1. Motoneurons in einer Region) und Denervierungszeichen im EMG in mindestens zwei Extremitäten
Mögliche ALS	Schädigungszeichen des 1. und 2. Motoneurons in einer von 4 Regionen
Die Diagnose einer ALS erfordert das Vorhandensein von:	Zeichen der Läsion des 1. Motoneurons Zeichen der Läsion des 2. Motoneurons (inklusive EMG-Veränderungen in klinisch nicht betroffenen Muskeln) Progredienz
Die Diagnose einer ALS erfordert das Fehlen von:	Gefühlsstörungen, Sphinkterstörungen, Sehstörungen, Autonomer Dysfunktion Parkinson-Syndrom, Alzheimer-Demenz oder Syndromen, die der ALS ähnlich sind
Die Diagnose einer ALS wird gestützt durch:	Faszikulationen in einer oder mehreren Regionen, neurogene Veränderungen im EMG, normale motorische und sensible Nervenleitgeschwindigkeiten, Fehlen von Leitungsblöcken
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Schädigungs-Zeichen des oberen oder 1. Motoneurons:</b> pathologische Reflexe oder gesteigerte Eigenreflexe, Kloni, spastische Tonuserhöhung, erhaltene Reflexe trotz Atrophie der Gliedmaße,</li> <li>• <b>Schädigungs-Zeichen des unteren oder 2. Motoneurons:</b> Schwäche, Atrophie, Faszikulationen</li> </ul>

**Tabelle 1.2-1: El Escorial Kriterien zur standardisierten Diagnostik von ALS**

Bezüglich der Therapie unterscheidet man zwischen neuroprotektiver und symptomatischer Therapie. Zugelassen für eine neuroprotektive Therapie ist das Präparat Riluzol. Es handelt sich dabei um einen antiglutamatergen Wirkstoff, der gut vertragen wird und der das Voranschreiten der Erkrankung verlangsamen und die Überlebenszeit um einige Monate verlängern kann. Empfohlen wird eine Initiierung der Gabe baldmöglichst nach der Diagnose, da der Erfolg der Riluzol-Therapie in fortgeschrittenem Stadium der Erkrankung rapide abnimmt und nur noch geringe Erfolge erzielt werden können (Bensimon, Lacomblez, &

Meininger, 1994; Traynor, Alexander, Corr, Frost, & Hardiman, 2003; Miller, Mitchell, Lyon, & Moore, 2007; Lacomblez, Bensimon, Leigh, Guillet, & Meininger, 1996).

Eine symptomatische Therapie erfolgt nach Bedarf. Symptome wie Siallorhoe, bronchiale Sekretion, pseudobulbäre emotionale Labilität, Krämpfe, Spastiken, Depressionen, Schlafstörungen, Angstzustände, Schmerzen und Venenthrombose können zum Teil allopathisch oder physikalisch gelindert werden. Durch die Schwäche der Atemmuskulatur und der bulbären Muskulatur kommt es zu einer respiratorischen Insuffizienz, die im Verlauf der Erkrankung eine nicht-invasive oder invasive Beatmung über Tracheostomie erforderlich machen kann. Durch Atrophie der bulbären Muskulatur wird eine eigenständige orale Nahrungsaufnahme unmöglich und die Ernährung via Tubus wird nötig (Andersen et al., 2007).

### **1.3 Ziele der Arbeit**

Die in dieser Arbeit beschriebenen Studien lassen sich in zwei Teile gliedern.

1. Mit zwei unterschiedlichen Methoden, der Messung der Dicke der grauen Substanz und der Bestimmung der Integrität der Faserstränge der Pyramidenbahn in der Capsula interna mithilfe der Methode des Diffusion Tensor Imaging (Parameter fraktionelle Anisotropie) sollen die strukturellen Schädigungen bei der ALS besser als bisher beschrieben werden. Es soll auch überprüft werden, ob mithilfe solcher Maße möglicherweise die Diagnostik der ALS verbessert werden kann, immer dann, wenn bei einem Patienten aufgrund von im Vordergrund stehenden Symptomen des unteren Motoneurons eine sichere Beurteilung des oberen Motoneurons nicht möglich ist.

2. Mit Hilfe von kognitiv-elektrophysiologischen Verfahren soll die funktionelle Beeinträchtigung der ALS besser erfasst werden. Es kommen dabei verschiedene Paradigmen zur Anwendung. Über eine Wahlreaktionszeitaufgabe mit Stopp-Manipulation sollen Parameter der Bewegungsplanung und Bewegungsinhibition beschrieben werden. Über den Vergleich von Aufgaben, bei denen Zielreize fest oder über eine Arbeitsgedächtnisaufgabe definiert werden, soll die Beeinträchtigung des Arbeitsgedächtnisses bei der ALS erfasst werden.

## **2. Vermessung der kortikalen Dicke (CTH) mittels der cortical thickness analysis (CTA)**

Die Amyotrophe Lateralsklerose (ALS) ist eine neurodegenerative Erkrankung, deren klinisches Hauptmerkmal die Beeinträchtigung des oberen und des unteren Motoneurons darstellt. Frühe Beobachtungen zeigten, dass bis zu fünf Prozent der ALS-Patienten an einer Demenz leiden. Dies ließ den Schluss zu, dass es bei ALS auch zur Beeinträchtigung des extramotorischen Systems kommen kann. Neuropsychologische Untersuchungen (Abrahams et al., 2005; Hanagasi et al., 2002; Lomen-Hoerth et al., 2003; Murphy et al., 2007; Ringholz et al., 2005; Rippon et al., 2006; Strong et al., 1999; Wheaton et al., 2007) und bildgebende Verfahren (Chang et al., 2005; Mezzapesa et al., 2007) konnten belegen, dass diese extramotorische Beeinträchtigung nicht die Ausnahme, sondern die Regel darstellt. Daraus ergibt sich die Frage in welchem Ausmaß sich die nicht-motorischen Beeinträchtigungen in Veränderungen der kortikalen Strukturen widerspiegeln.

Tatsächlich konnten primäre motorische- und extramotorische Beeinträchtigungen mit Hilfe von Voxel-basierter-Morphometrie (VBM) nachgewiesen werden (Chang et al., 2005; Agosta et al., 2007), wohingegen es anderen Studien nicht gelang atrophische Veränderungen im Bereich des Motor-Kortexes zu lokalisieren (Ellis et al., 2001; Abrahams et al., 2005).

Im Gegensatz zu definitiven abnormen Befunden entlang des Corticospinaltraktes ergaben Studien zur kortikalen Atrophie bei ALS, wie sie mit der strukturellen Magnet-Resonanz-Tomographie (MRI) gefunden werden kann, uneinheitliche Ergebnisse. Der in konventionellen Magnet-Resonanz-Bildern oft gefundene abnorm vergrößerte Sulcus centralis kann als indirekter Hinweis auf eine Atrophie des Gyrus präcentralis gewertet werden (Chan, Shungu, Douglas-Akinwande, Lange, & Rowland, 1999). Ferner konnten mit Hilfe von Computertomografie (CT) und MRI-Untersuchungen sowohl im frontalen Bereich, als auch im Bereich des limbischen Systems bei ALS-Patienten Atrophien nachgewiesen werden (Kato, Hayashi, & Yagishita, 1993). MR-spektroskopische Untersuchungen wiesen bei ALS-Patienten ein abnormes Verhältnis von N-Acetylaspartat (NAA) zu Kreatin (CR) nach, welches als Zeichen für einen neuronalen Verlust im Motorkortex gewertet wird (Chan, Shungu, Douglas-Akinwande, Lange, & Rowland, 1999; Ellis et al., 1998; Suhy et al., 2002). Andere Verfahren wie die ((11) C) Flumazenil Position Emissions Tomografie (PET) (Lloyd, Richardson, Brooks, Al Chalabi, & Leigh, 2000) zeigten eine reduzierte Bindung von GABA-A im frontalen und parietalen Bereich. Diese Ergebnisse werden histochemisch durch den

Nachweis von einer reduzierten Expression von alpha 1- Untereinheiten der GABA-A-Rezeptoren im Motorkortex von ALS- Patienten untermauert (Petri et al., 2003).

Voxel-basierte Analysen der Protonen-Dichte-Bilder im MRI konnten bei ALS-Patienten eine prädominante frontale Kortexatrophie, allerdings keine Atrophie des Motorkortexes nachweisen (Ellis et al., 2001; Abrahams et al., 2005), wohingegen andere Autoren primäre motorische und extramotorische Beeinträchtigungen unterschiedlichen Grades mit der VBM-Methode nachweisen konnten (Kassubek et al., 2005; Chang et al., 2005). VBM ist eine Technik bei der das Gehirn bedienerunabhängig vollautomatisch und schnell analysiert wird. Dieses Verfahren ermöglicht einen Voxel-weisen Vergleich der segmentierten grauen und weißen Substanz zwischen zwei Probandenkohorten (Ashburner & Friston, 2000). Es hat den Vorteil, dass interindividuelle makroskopische Unterschiede durch eine Normalisation der Gehirne in einen Standardraum ausgeglichen und Strukturen in der grauen und weißen Substanz erkannt werden können, ohne dass manuell speziell interessierende Regionen (Regions of Interest, ROI) definiert werden müssten. Weiterhin ist nicht von vornherein eine Hypothese über die Lokalisation eventueller Gruppenunterschiede von Nöten. VBM wurde immer wieder verbessert und konnte erfolgreich für die Erforschung von Korrelationen von Gehirnstrukturen und Alterung sowie Volumenänderungen von grauer und weißer Substanz bei verschiedenen neurodegenerativen Erkrankungen eingesetzt werden (Good et al., 2001; Karas et al., 2003; Kassubek et al., 2004; Brenneis et al., 2003). Auf der anderen Seite können verschiedene Schritte der Analyse (räumliche Glättung, Normalisierung) zu einem Sensitivitätsverlust führen, wodurch feinere Unterschiede verloren gehen können.

Daher wird aktuell versucht eine Alternative zur VBM, die Analyse der kortikalen Dicke (cortical thickness analysis; CTA) zu etablieren. Die CTA basiert auf einer semiautomatischen, interaktiven Segmentation der grauen und weißen Substanz, der eine Bestimmung der kortikalen Dicke folgt. Die Werte der kortikalen Dicke werden abschließend in einer Gruppenstatistik ausgewertet.

Um die Hypothese zu untermauern, dass CTA gegenüber kortikalen Veränderungen bei ALS-Patienten sensitiver ist als VBM, haben wir eine CTA mit ALS- Patienten und Kontrollen durchgeführt, die zuvor mittels VBM analysiert worden waren (Grosskreutz et al., 2006).

## 2.1 Material und Methode

### *Probanden*

Es wurden 17 Patienten der ALS-Ambulanz der Neurologischen Klinik der Medizinischen Hochschule Hannover untersucht. Von diesen konnten 14 bei der endgültigen Analyse berücksichtigt werden. Die Datenqualität der MRT-Aufnahmen der übrigen 3 Patienten war nicht ausreichend, um einen ausreichenden Kontrast zwischen der grauen und der weißen Substanz für die Analyse der kortikalen Dicke zu erzielen.

Die Diagnosen der Patienten wurden anhand der revidierten El Escorial Kriterien gestellt, wobei sowohl definitive, wahrscheinliche und mögliche Diagnosesicherheit als Eingangskriterium akzeptiert wurde, da Untersuchungen gezeigt haben, dass auch „mögliche“ Diagnosen im Verlauf nahezu stets zutreffend sind.

Bis auf einen der Patienten zeigten alle bei einer Kontrolluntersuchung eine Progression zu definitiver bzw. wahrscheinlicher ALS. Für die 17 Patienten ergab sich zum Zeitpunkt der MRT-Untersuchung eine durchschnittliche Zeit seit dem Auftreten erster Symptome von  $24 \pm 9$  Monaten, das mittlere Alter betrug  $61 \pm 13$  (Spanne 34–77) Jahre und die Krankheitsschwere gemessen mit der „revised ALS functional rating scale“ (ALSFRS-R) betrug  $40 \pm 6$  Punkte. Männer waren in der Überzahl (14/17). Bei den meisten Patienten traten die ersten Symptome an den Extremitäten auf (11), 6 Patienten hatten einen bulbären Beginn.

Es wurden 17 Kontrollprobanden herangezogen (mittleres Alter  $58 \pm 9.4$ , Spanne 38–68, 10 Männer), von denen ebenfalls 14 Probanden für die Messung der kortikalen Dicke qualitativ ausreichende MRT-Bilder hatten.

Sowohl für die Patienten als auch für die Kontrollprobanden wurden zerebrovaskuläre Erkrankungen, ein langdauernder Bluthochdruck oder entzündliche Erkrankungen des Nervensystems als Ausschlusskriterien beachtet. Wie bei ALS-Patienten üblich, erhielten alle Patienten den NMDA-Antagonisten Riluzol. Psychopharmaka wurden von den Probanden und Patienten nicht eingenommen. Alle Patienten gaben ihr schriftliches Einverständnis zu der Untersuchung.

### *Klinischer Status der Patienten*

Es wurde die ALSFRS-R Progressionsrate pro Monat für die gesamte Krankheitsdauer [PR/M(t)] und für den 6-Monats-Abschnitt vor der MRT-Untersuchung berechnet [PR/M(6)]. Es wurden entsprechend den Vorgaben der Medical Research Council (MRC) Kraftskala

Summenwerte für die Muskelkraft der oberen Extremitäten (Abduktion, Innen- u. Außenrotation der Schulter; Ellbogenbeugung und -streckung; Pronation und Supination des Unterarmes; Flexion und Extension im Handgelenk; Fingerbeugung, -streckung, -abduktion, -adduktion; Abduktion des Kleinfingers und Opposition des Daumens; höchstmöglicher Score 75) sowie der unteren Extremitäten (Kraft im Hüftgelenk; Kniebeugung und -streckung; Fußbeugung, -streckung, -einwärtsdrehung, -auswärtsdrehung; Zehenbeugung und -streckung; höchstmöglicher Score 45 Punkte) erhoben. Eine bulbäre Beteiligung wurde über einen Summenscore beschrieben, der sich wie folgt zusammensetzte: Dysarthrie (0 = nicht vorhanden, 1 = vorhanden), Dysphagie (0 = nicht vorhanden, 1 = vorhanden), Schließen der Augenlider, Mundschluss, Zungenbewegung, Anheben des Gaumensegels (0 = normal, 1 = reduziert, 2 = schwach, 3 = fehlend) mit einem maximalen (=klinisch negativsten) Score von 14. In gleicher Weise wurden Muskelfaszikulationen (Oberarm, Unterarm, Hand, Oberschenkel, Unterschenkel, Fuß, für beide Seiten separat; Rumpf, Zunge; maximal möglicher, klinisch negativster Score: 42) und Muskelatrophien (Oberarm, Unterarm, Hand, Oberschenkel, Unterschenkel für beides Seiten getrennt; maximaler Score von 30) bewertet (0 = normal, 1 = leicht, 2 = moderat, 3 = ausgeprägt) bewertet.

Die Reflexe wurden bewertet, indem die Muskeln, die einen Score von 3 oder 4 auf der NINDS Reflexskala erreichten, bewertet wurden (M. biceps brachii, M. triceps brachii, M. brachioradialis, Fingerbeuger, M. quadriceps, M. gastrocnemius, separat für beide Körperhälften und der Massetermuskel). Es ergab sich als maximaler Score 13 (klinisch negativster Score). Eine Muskelspastik wurde wie folgt bewertet: normaler Tonus (0), leichte Spastik (1), ausgeprägte Spastik (2), kaum überwindbare Spastik (3), nicht überwindbare Spastik (4). Es ergab sich ein maximaler Score von 32. Als Zeichen der Pyramidenbahnschädigung wurde das Babinski-Zeichen separat für die linke und rechte Seite (max. Score 2) bewertet. Die klinischen Charakteristika sind in Tabelle 2.1-1 und 2.1-2 dargestellt.

Patient	Alter	Geschlecht	Dauer (Mon.)	Typ	ALSFRS-R	Diagnose
1	59	m	30	Extr.	43	Möglich
2	59	m	13	Extr.	37	Wahrscheinlich
3	31	m	17	Extr.	42	Wahrscheinlich
4	68	m	22	Bulbär	40	Sicher
5	65	m	25	Extr.	37	Wahrscheinlich
6	66	w	41	Extr.	28	Sicher
7	53	m	38	Extr.	43	Möglich
8	34	w	18	Bulbär	39	Wahrscheinlich
9	75	m	14	Extr.	44	Möglich
10	62	m	18	Bulbär	40	wahrscheinlich
11	49	m	19	Extr.	41	Möglich
12	73	m	24	Bulbär	33	Sicher
13	60	m	30	Extr.	33	wahrscheinlich
14	77	m	34	Extr.	33	wahrscheinlich
15	63	w	12	Bulbär	45	wahrscheinlich
16	66	m	23	Extr.	48	möglich
17	72	m	25	Bulbär	48	wahrscheinlich

**Tabelle 2.1-1: Demographische Angaben zu den Patienten**

**Anmerkung:** die Kernspintomographien der grau unterlegten Patienten wiesen eine unzureichende Qualität auf und konnten bei der Bestimmung der kortikalen Dicke nicht verwendet werden.

#	ROE (75)	LOE (75)	RUE (45)	LUE (45)	OE (150)	UE (90)	Alle (240)
1	68	69	41	41	137	82	219
2	75	64	31	27	139	58	197
3	64	62	45	45	126	90	216
4	75	73	45	42	148	87	235
5	72	75	26	16	147	42	189
6	67	59	14	13	126	27	153
7	74	75	26	23	149	49	198
8	70	71	45	45	141	90	231
9	60	60	36	39	120	75	195
10	63	73	45	45	136	90	226
11	54	55	45	45	109	90	199
12	58	43	38	38	101	76	177
13	58	57	45	45	115	90	205
14	70	71	22	37	141	59	200
15	75	75	45	45	150	90	240
16	61	71	44	44	132	88	220
17	69	71	40	41	140	81	221
Mittel	66,6	66,1	37,2	37,1	132,8	74,4	207,1

**Tabelle 2.1-2 A: Klinische Scores**

**Erläuterung:** ROE: rechte obere Extremität, LOE: linke obere Extremität, RUE: rechte untere Extremität, LUE: linke untere Extremität, OE: Obere Extremitäten, UE: untere Extremitäten, Alle: Summenscore alle Extremitäten

#	Fasz, (0–42)	Atrophie (0–30)	Bulbär (0–14)	Babinski (0–2)	Spastik (0–32)	Reflexe (0–13)	ALSFRS-R PR/M6	ALSFRS-R PR/M(t)
1	5	7	2	0	0	0	0,5	0,2
2	7	4	0	0	0	0	1,8	0,8
3	15	8	0	2	0	12	1,2	0,4
4	10	2	2	2	4	4	0,7	0,4
5	15	8	0	1	0	6	0,7	0,4
6	4	6	0	0	0	6	1,2	0,5
7	12	2	0	0	0	0	0,2	0,1
8	1	2	4	2	0	12	1,0	0,5
9	17	6	0	0	0	0	1,0	0,3
10	6	5	4	0	0	12	0,7	0,4
11	4	6	0	2	0	0	0,3	0,4
12	11	10	3	2	0	6	0,5	0,6
13	8	7	2	2	0	5	1,5	0,5
14	7	6	0	2	2	12	1,7	0,4
15	1	0	3	0	0	11	0,2	0,3
16	9	8	0	1	0	0	0,0	0,0
17	6	4	3	2	4	6	1,0	0,3
Mittel	<b>8,1</b>	<b>5,4</b>	<b>1,4</b>	<b>1,1</b>	<b>0,6</b>	<b>5,4</b>	<b>0,82</b>	<b>0,38</b>

**Tabelle 2.1-2B: Klinische Scores**

**Erläuterungen: Fasz.: Faszikulationen, ALSFRS-R: ALS functional rating scale- revised, PR/M6 Progressionsrate pro Monat für die 6 Monate vor der MRT-Untersuchung , PR/M(t) Progressionsrate pro Monat für die gesamte Krankheitsdauer**

### *Datenaufnahme*

Die Daten wurden an einem 1,5 Tesla Kernspintomographen (neuro-optimized 1,5-T GE Signa Horizon LX, General Electric Company, Milwaukee, WI, USA) mithilfe einer 3-dimensionalen T1-gewichteten “spoiled gradient recalled echo” (SPGR) Sequenz erhoben. Es wurden 124 sagittale Schichten aufgezeichnet (TR 24 ms; TE 8 ms; flip angle 30°, 2 averages, Akquisitionszeit 13 Minuten und 10 Sekunden, „in plane“ Auflösung  $0,97 \times 0,97 \times 1,5 \text{ mm}^3$ ). Während der Untersuchung wurde der Kopf der Probanden mit speziellen Kissen innerhalb der Kopfspule fixiert. Alle Probanden wurden auch mit zusätzlichen T2-gewichteten Sequenzen untersucht, um zerebrovaskuläre bzw. entzündliche Veränderungen auszuschließen. Die T2-Bilder waren sämtlich ohne pathologischen Befund.

### *Verarbeitungskette*

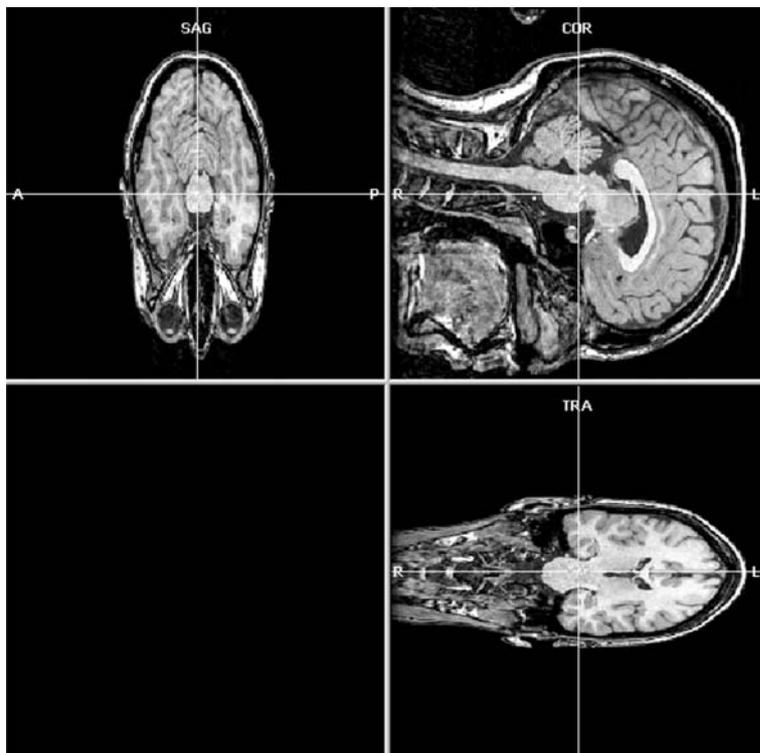
Die Datensätze wurden mit dem von Brain-Innovation entwickelten Spezialprogramm Brainvoyager QX Version 1.8 (bis 1.10) bearbeitet. Die Bearbeitung der Datensätze erfolgte in drei Hauptabschnitten.

Im ersten Arbeitsabschnitt wurden als Voraussetzung für die weiteren Arbeiten die Scans standardisiert ausgerichtet und von allen nicht zum Großhirn gehörenden Strukturen befreit. Im zweiten Arbeitsabschnitt wurde die weiße Substanz der getrennten Hemisphären aller Probanden segmentiert, dreidimensional rekonstruiert und anhand einer Standard-Sphäre aneinander angeglichen. Im dritten Arbeitsabschnitt wurde die graue Substanz segmentiert und die kortikale Dicke vermessen.

### *Erster Arbeitsabschnitt*

#### *Vorbereitung*

Die Gehirne wurden sowohl in einem 8 Bit, als auch zur besseren rechnerischen Erfassung der Graustufen in einem 16 Bit Format vorbereitet. Für die Rohdaten (Abb. 2.1-1) wurden die Verhältnisse von Kontrast und Helligkeit in Bezug auf die Abgrenzbarkeit von grauer zu weißer Substanz optimiert und die Datensätze zur Entzerrung auf eine Größe der Volumeneinheiten (Voxel) von 1x1x1 mm interpoliert.

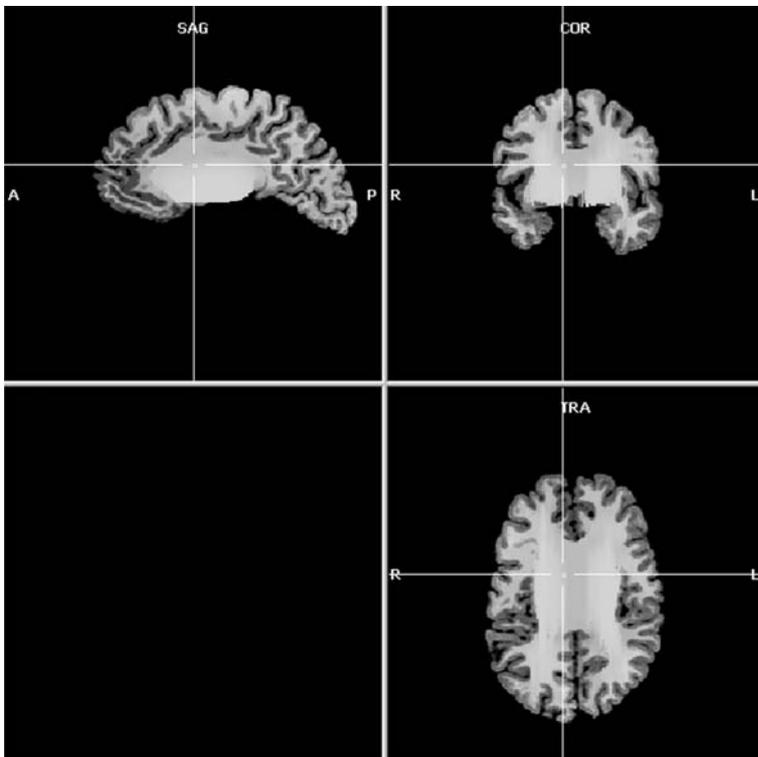


**Abb. 2.1-1: Dieser Rohdatensatz ist noch nicht auf 1x1x1 mm interpoliert und anhand der anterioren und posterioren Kommissur standardisiert ausgerichtet worden.**

Die Gehirne wurden auf dem Bildschirm einheitlich positioniert und in standardisierten Ebenen anhand der anterioren und posterioren Kommissur sagittal und anhand der Fissura cerebri frontal ausgerichtet.

### *Segmentierung der Gehirne*

Um später mit den Gehirnen arbeiten und den Kortex vermessen zu können, bedurfte es der reinen Großhirne. Die Graustufen der Gehirne waren mit Nummern von 0 bis 225 kodiert, wobei 0 absolutes Schwarz und 225 reines Weiß darstellte. Mit Hilfe einer Markierungsfunktion wurden anhand dieser Werte die Gehirne semimanuell zunächst von allen sie umgebenden knöchernen, bindegewebigen und zerebellären Strukturen befreit. Anschließend wurden die Ventrikel und subkortikalen Ganglien via Markierungsfunktion als „weiße“ Substanz markiert, da für diese Studie nur der Neocortex von Interesse war und störende Strukturen entfernt werden sollten (Abb. 2.1-2).



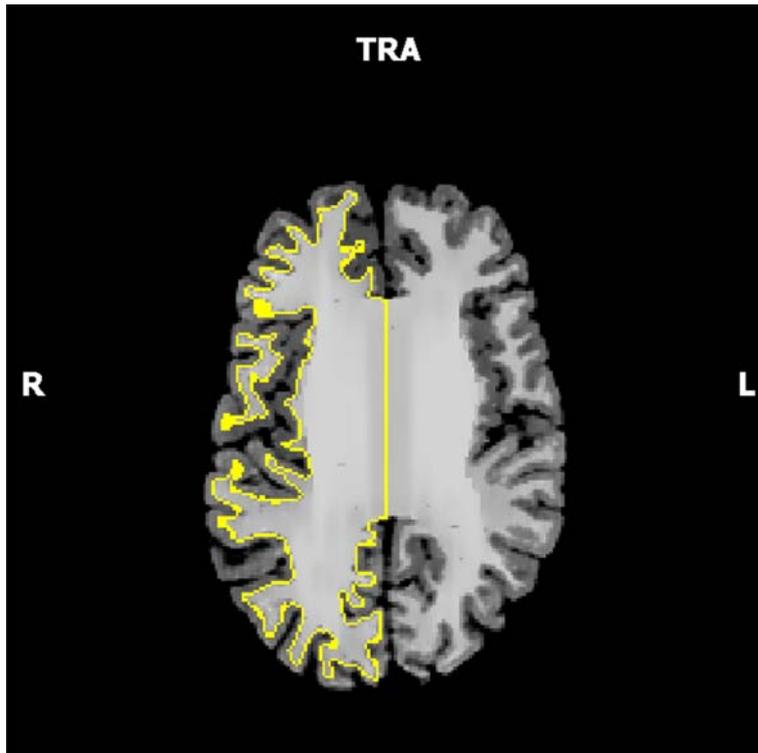
**Abb 2.1-2: Dieser Datensatz wurde auf eine Voxelgröße von 1x1x1 mm interpoliert, innerhalb der Darstellung im Koordinatenkreuz standardisiert positioniert und anhand der anterioren und posterioren Kommissur ausgerichtet. Kleinhirn, Medulla oblongata und störende knöchernen und bindegewebigen Strukturen sind entfernt, und die Ventrikel mit einer der weißen Substanz entsprechenden Graustufe ausgefüllt worden.**

### *Zweiter Arbeitsabschnitt*

#### *Segmentierung der weißen Substanz*

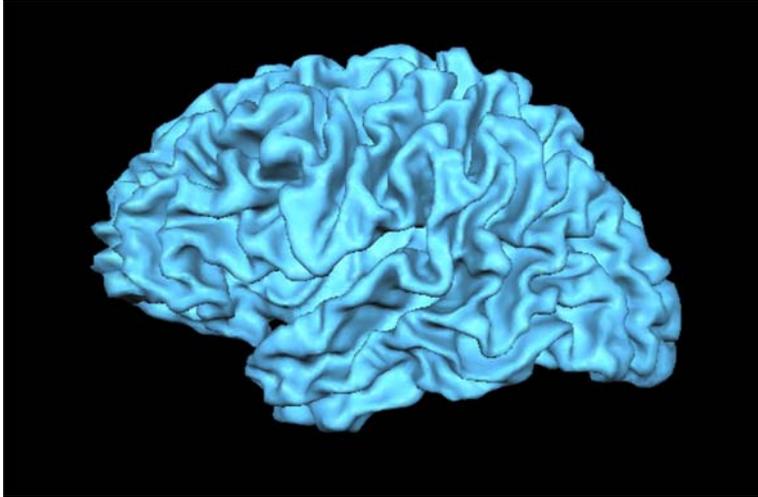
Da die Gehirnhälften der einzelnen Probanden anhand ihrer weißen Substanz aneinander angeglichen werden sollten, bedurfte es einer Segmentierung derselben. Mit Hilfe von zwei Histogrammen über die Intensitätsverteilung und den Homogenitätsverlauf der grauen und

weißen Substanz wurde eine Grenze zwischen grauer und weißer Substanz bei dem Intensitätswert gezogen, an dem sich die Intensitäten der grauen und weißen Substanz maximal unterschieden. Anhand dieser Grenze wurde die weiße Substanz automatisch von der grauen Substanz segmentiert. Die beiden Hemisphären wurden im gleichen Schritt getrennt und die weiße Substanz mit einer Ausdehnung von einem Millimeter in die graue Substanz hinein dargestellt (Abb. 2.1-3).



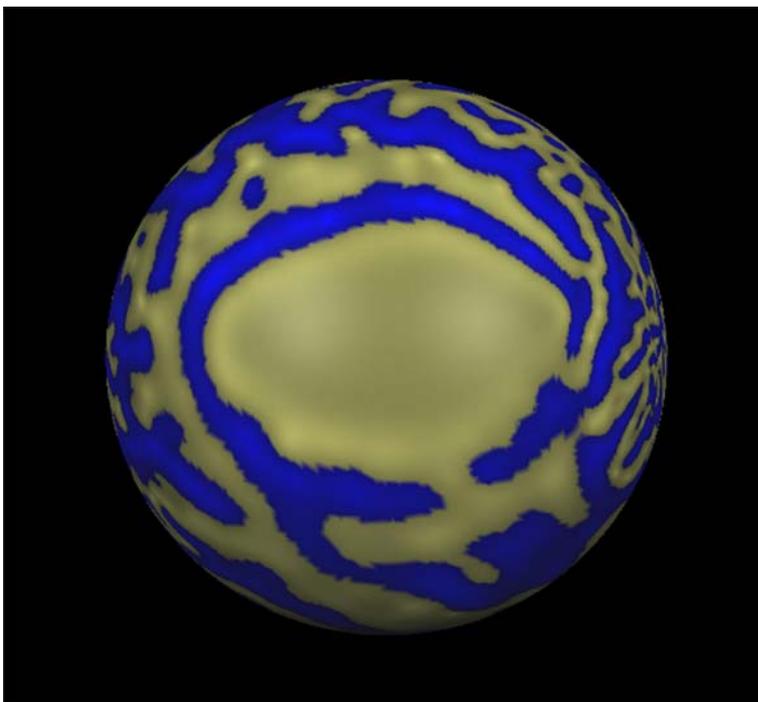
**Abb. 2.1-3: Die weiße Substanz wurde von der grauen Substanz segmentiert und mit einer Ausdehnung von einem Millimeter in Richtung der grauen Substanz als gelber Umriss dargestellt.**

Die um einen Millimeter ausgedehnte weiße Substanz der einzelnen Hemisphären wurde als Oberflächenmodell rekonstruiert. Dabei wurde jedes Voxel durch mehrere Gitterpunkte, sogenannte Vertices dargestellt. Dann wurde diese dreidimensionale Oberflächenrekonstruktion der weißen Substanz geglättet (Abb. 2.1-4).



**Abb. 2.1-4: Geglättete Rekonstruktion der weißen Substanz einer linken Hemisphäre von lateral betrachtet.**

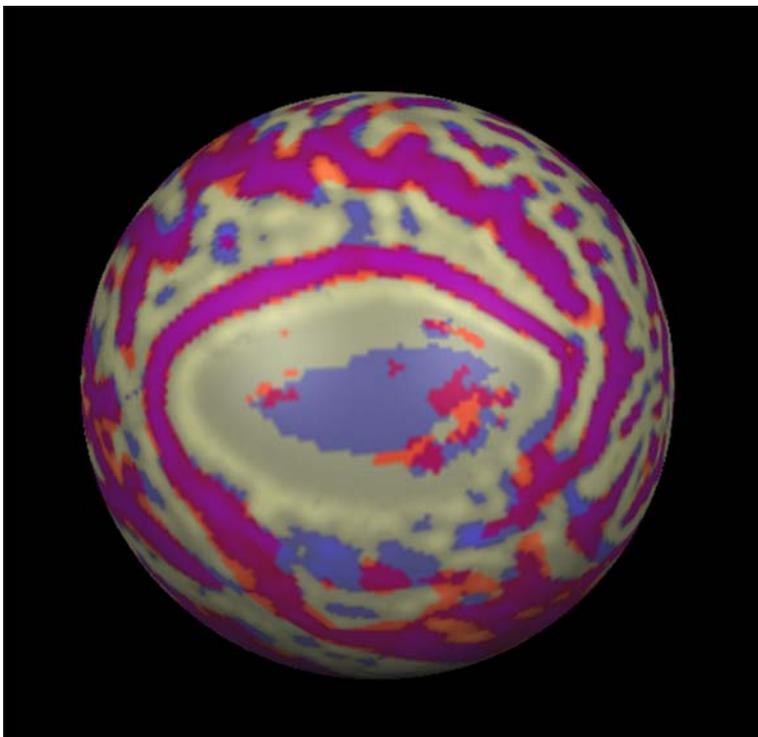
Von dieser Oberflächenrekonstruktion ausgehend wurden nun eventuell aufgetretene Fehler, an der segmentierten und ausgedehnten weißen Substanz manuell korrigiert und erneut rekonstruiert. Nach der farblichen Markierung der Gyri und Sulci, wurde die korrigierte Oberflächenrekonstruktion der weißen Substanz in 1000 Schritten zu einer Kugel ausgedehnt. Da die von Natur aus eher ellipsoiden Hemisphären in eine Kugelform gebracht wurden, kam es vor allem sowohl lateral und medial als auch frontal und occipital zu erheblichen Verzerrungen. Diese wurden anschließend durch die sogenannte Distortion correction mit 3000 Schritten minimiert (Abb.2.1-5).



**Abb. 2.1-5: Zur Sphäre ausgedehnte Hemisphäre. Die Gyri sind gelb, die Sulci blau dargestellt.**

Die entstandene Kugel wurde mit einer standardisierten Sphäre hinterlegt. Dabei wurden die genau in Anzahl und Lage definierten Vertices der Standard-Sphäre mit denen der zuvor entstandenen in Beziehung gesetzt. Dadurch konnte jeder Punkt auf der Hemisphäre mit nur zwei Koordinaten im sphärischen Koordinatensystem, nämlich Längen- und Breitengrad, genau bestimmt werden. Danach wurde diese Sphäre wieder zu der in Gyri und Sulci gefalteten, nun aber Punkt für Punkt durch nur zwei Koordinaten beschreibbaren Oberflächenrekonstruktion der weißen Substanz zurückgeformt. Dadurch dass die zurückgeformte Oberflächenrekonstruktion der weißen Substanz mit dem Vertexgitter der Standard-Sphäre hinterlegt war, wurde jeder einzelne Vertex jeder Hemisphäre mit dem korrespondierenden Vertex in jeder anderen Hemisphäre vergleichbar.

Im folgenden wurden jeweils die linken und die rechten zu Kugeln ausgedehnten Gehirnhälften aller Probanden mit dem Verfahren des Cortex based Alignment aneinander angeglichen. Dies geschah von den größten Strukturen (den prominentesten Gyri und Sulci) ausgehend und sich schrittweise den feineren Strukturen annähernd. Dadurch wurden die einzelnen Hemisphären im Groben aneinander angeglichen, feinere individuelle Unterschiede blieben aber bestehen. So konnten die einzelnen Probanden, beziehungsweise Probandengruppen in späteren Schritten zueinander in Beziehung gesetzt und miteinander verglichen werden (Abb. 2.1-6).



**Abb 2.1-6: Angleichung der Hemisphären aller Probanden mittels Cortex based Alignment. Ansicht von medial.**

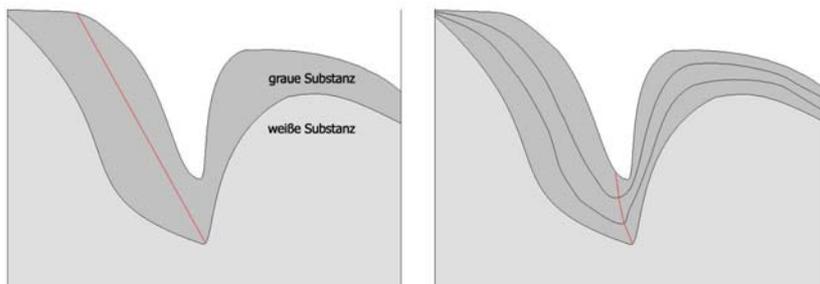
### *Dritter Arbeitsabschnitt*

#### *Segmentierung der grauen Substanz*

Für die automatische Vermessung der kortikalen Dicke war es notwendig, dass die dafür verwendeten Bilder komplett binär waren. Um bei der Identifizierung und manuellen Markierung der Grenzen zwischen grauer und weißer Substanz und grauer Substanz und Cerebrospinalflüssigkeit ein genaueres Ergebnis zu erzielen, wurde die Voxelgröße von 1 x 1 x 1 mm auf 0,5 x 0,5 x 0,5 mm hochinterpoliert.

#### *Vermessung der kortikalen Dicke*

Im folgenden Schritt wurde die kortikale Dicke anhand der binären Volumenkarte (vmr) automatisch vermessen und in unterschiedlichen Farben kodiert direkt auf der Gehirnrinde angezeigt. Zur Vermessung der kortikalen Dicke bediente sich das Programm der Laplace-Methode, bei der die Vermessung des Kortexes nicht einstufig linear, sondern anhand von zwei durch den Kortex gezogenen Meridianen, an denen die Messachse gebrochen wurde, durchgeführt wurde (Abb. 2.1-7).



**Abb. 2.1-7: Darstellung des Prinzips der Laplace-Methode**

**Links: einstufig lineare , dadurch ungenaue Kortexvermessung**

**Rechts: dreistufige, genauere Kortexvermessung anhand zweier Meridiane im Zuge der Laplace- Methode**

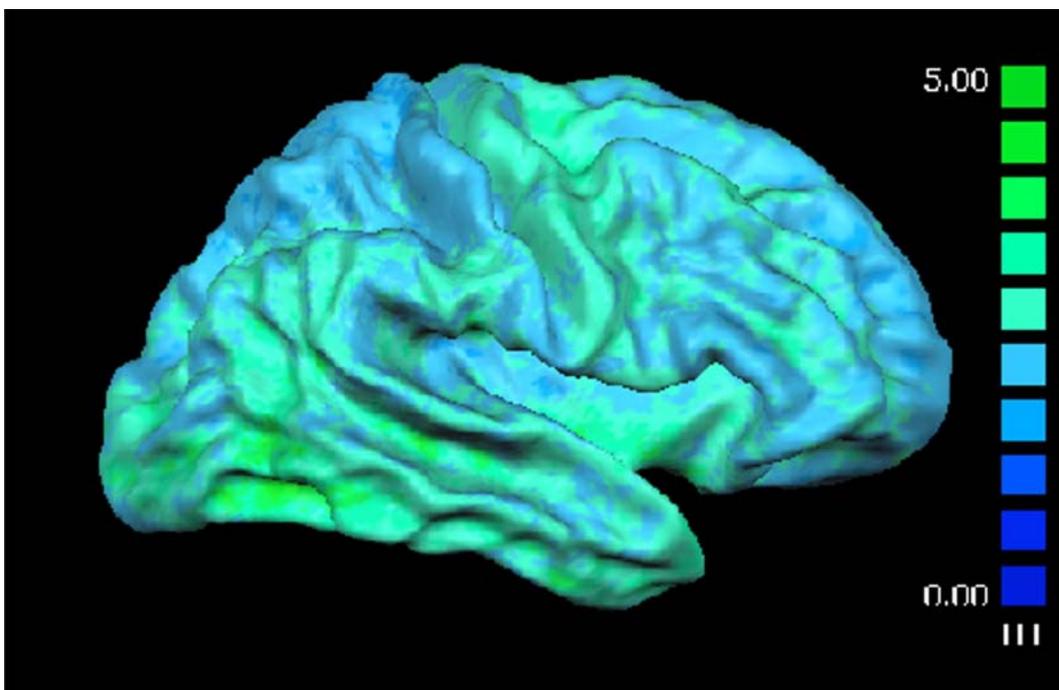
$$\nabla^2\varphi = \frac{\partial^2\varphi}{\partial x^2} + \frac{\partial^2\varphi}{\partial y^2} + \frac{\partial^2\varphi}{\partial z^2} = 0$$

**Laplace-Gleichung zur Berechnung der kortikalen Dicke**

Es trat das Problem auf, dass es bei einzelnen eventuell nicht segmentierten, schwarzen Voxeln in der grauen Substanz der binären Volumenkarte zu Auslöschungen im Kortex der farbkodierten Volumenkarte kam. Dies konnte durch eine manuelle Nachsegmentation behoben werden.

Zur Veranschaulichung wurde diese farbkodierte Volumenkarte nun als farbkodierte Oberflächenkarte auf die im zweiten Arbeitsabschnitt erstellte dreidimensionale Rekonstruktion der weißen Substanz projiziert (Abb. 2.1-8), wodurch die Dickenkodierung dreidimensional durch nur zwei Koordinaten beschreibbar und mit der Dickenkodierung aller entsprechenden Hemisphären vergleichbar wurde.

Mit Hilfe der von der Kugel zurück geformten Rekonstruktion der weißen Substanz und der ausgerichteten Oberflächenkarte (Surface Map) der einzelnen linken und rechten Hemisphären aller Probanden wurde je eine gemittelte linke und rechte Hemisphäre erstellt. Diese diente später als Projektionsfläche der statistischen Karte.



**Abb. 2.1-8: Oberflächenkarte mit Kodierung der kortikalen Dicke**

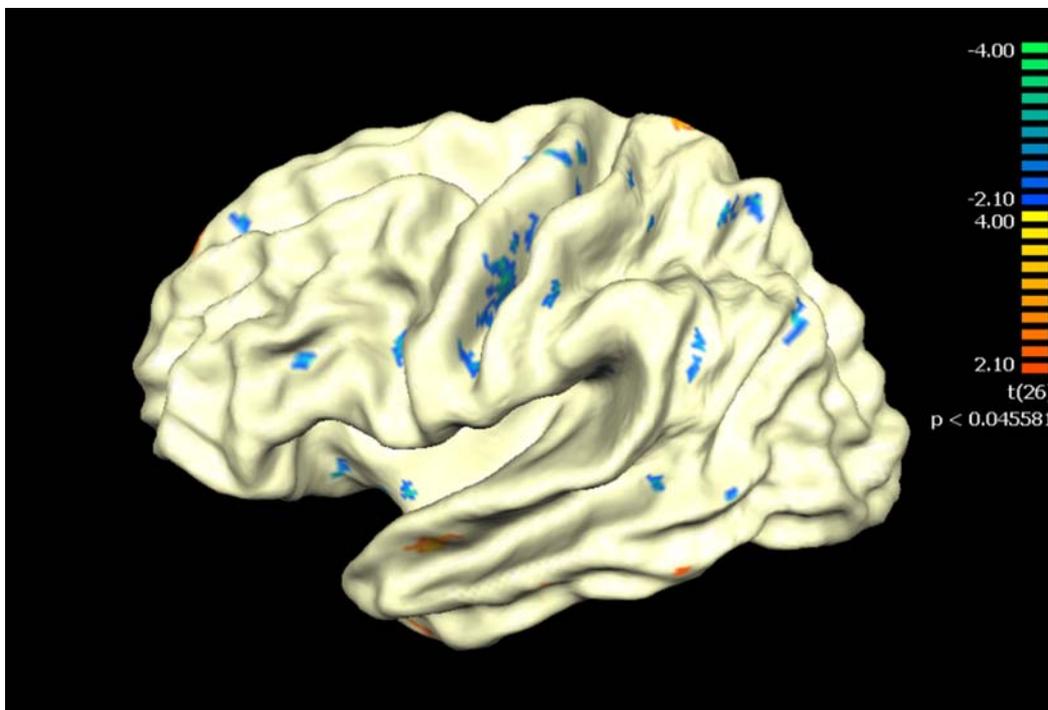
Da die Oberflächenkarten in einem eigenen Arbeitsschritt aus der Segmentation der weißen Substanz entstanden waren, stimmten sie nicht vollständig mit den danach separat semimanuell erstellten Segmentationen der Volumenkarten überein. Dies hatte zur Folge, dass

es bei der Übertragung der farbkodierten Volumenkarten auf die Oberflächenkarten zu Löchern in der farbkodierten Oberflächenkarte kam. Dies konnte behoben werden, indem die Oberflächenkarte an die segmentierte weiße Substanz der Volumenkarte angeglichen wurde.

### *Statistische Analyse*

Zum Vergleich wurden die Daten der Probanden in Form der farbkodierten Oberflächenkarte und der ausgerichteten Karte der Rekonstruktion der weißen Substanz in zwei Gruppen (ALS vs. Kontrollen) geladen und mit Hilfe eines t-Testes miteinander verglichen. Dabei wurde für jeden einzelnen Gitterpunkt die von ihm ausgehende durchschnittliche Kortexdicke einer Probandengruppe ermittelt und mit der des entsprechenden Gitterpunktes der zu vergleichenden Probandengruppe verglichen.

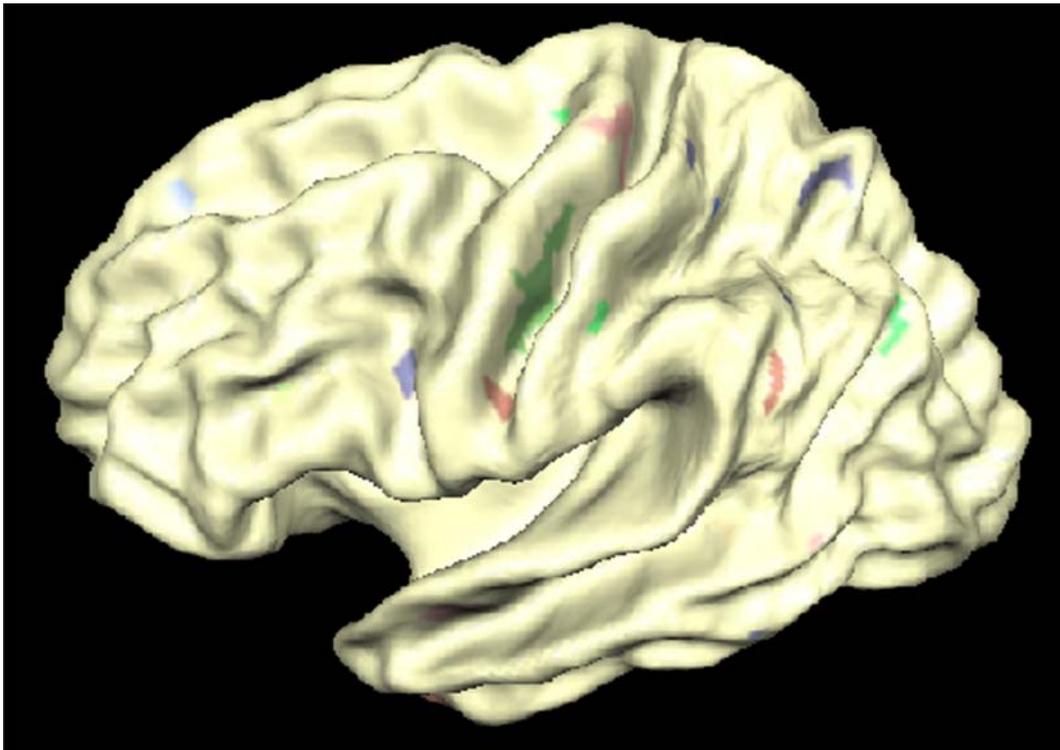
Als Ergebnis dieses t-Testes wurde die Differenz der kortikalen Dicke der verglichenen Gruppen mit einem p-Wert von 0,045581 und einer Clusterschwelle von 1 mm<sup>2</sup> farblich kodiert als statistische Karte auf der jeweiligen gemittelten Hemisphäre dargestellt (Abb. 2.1-9).



**Abb. 2.1-9: t-Test linke Hemisphäre**

Um die gemittelte Dicke der einzelnen als farbliche Flecken dargestellten Ergebnisse des t-Testes zu ermitteln und zwischen einzelnen Probanden vergleichen zu können, wurden diese

Bereiche des Interesses als „Patches of Interest“ (POIs) definiert (Abb. 2.1-10) und für die weitere Analyse einzeln benannt. Dies geschah auf den beiden gemittelten Hemisphäreoberflächen. Dabei wurde angestrebt, die Grenzen der POIs möglichst eng um die T-Wert Maxima zu ziehen. Da die POIs, die auf dem gemittelten Gehirn erstellt wurden nicht ohne weiteres für die Einzelanalyse auf die individuellen Hemisphären zu übertragen waren, wurden sie an die Besonderheiten der Einzelhemisphären angeglichen.



**Abb. 2.1-10: Patches of Interest linke Hemisphäre**

Im Folgenden wurde für jeden Probanden und für jeden Patch of Interest die Details ermittelt. Diese gaben Auskunft über Anzahl der von dem einzelnen POI erfassten Vertices und die von diesen ausgehend ermittelte jeweilige kortikale Dicke. Die so gewonnenen Daten wurden in Excel transferiert und dort pro POI und pro Proband gemittelt. Anhand dieser individuellen Mittelwerte der einzelnen POIs wurden Vergleiche zwischen Probandengruppen mit Hilfe des Programms GraphPad Prism durchgeführt. Ferner wurden auch korrelative Zusammenhänge zu klinischen Scores ermittelt.

## 2.2 Ergebnisse

Durch einen t-Test zwischen Patienten und Kontrollen wurden zahlreiche Bereiche ermittelt, in denen sich die kortikalen Dicken der beiden benannten Gruppen signifikant unterschieden. In den meisten Arealen wiesen die ALS-Patienten einen signifikant verdünnten Kortex auf. Es zeigten sich aber auch Bereiche, in denen der Patienten-Kortex signifikant verdickt war.

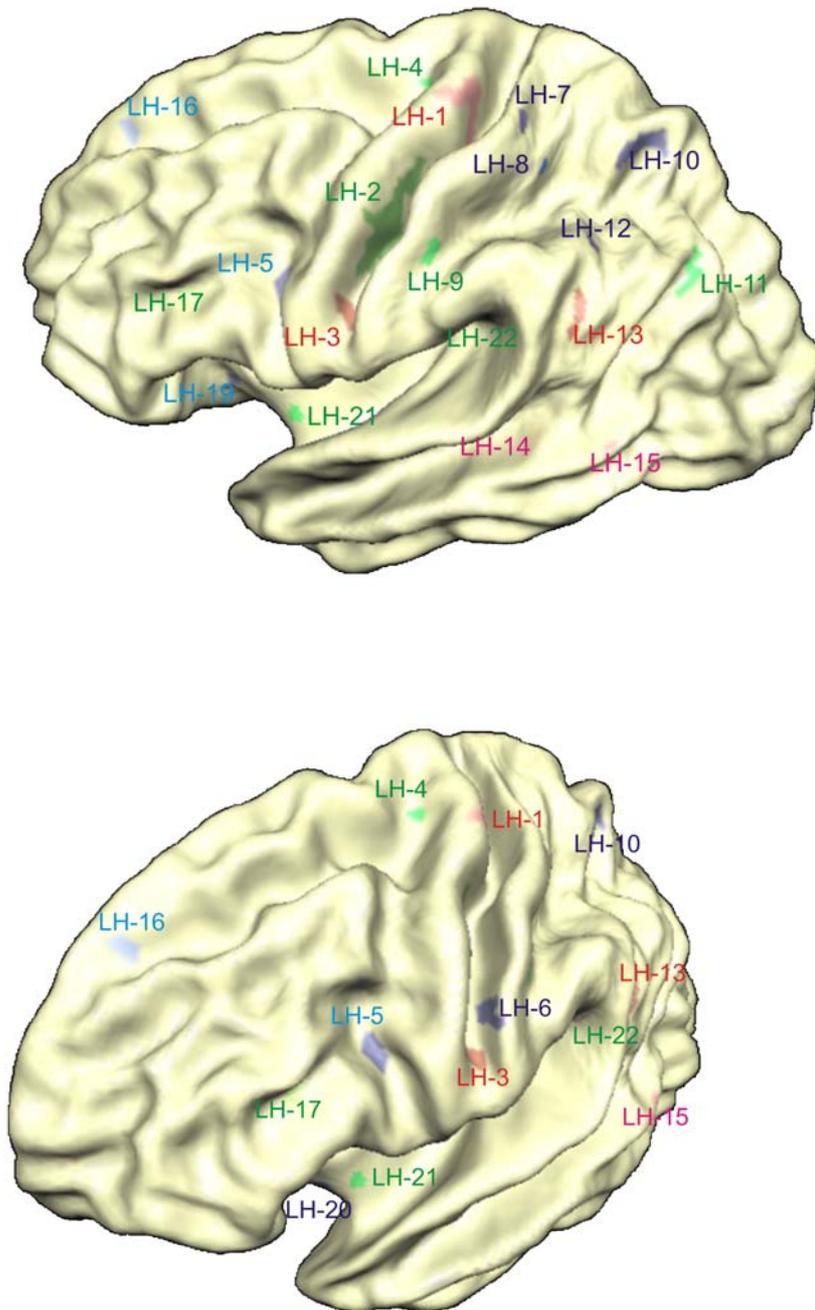
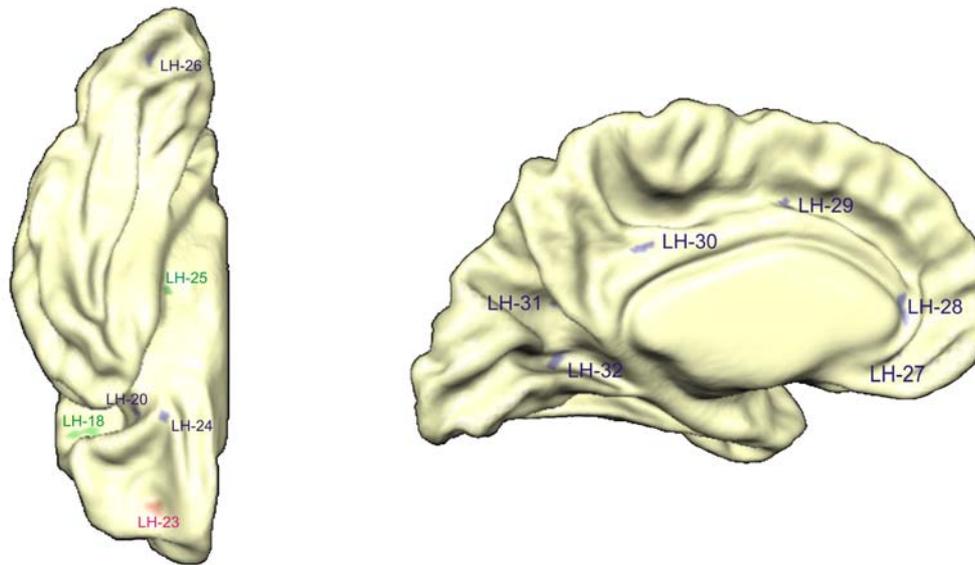


Abb. 2.2-1: Linke Hemisphäre (LH) mit Patches of Interest (POI) verminderter kortikaler Dicke (-) bei Patienten mit Amyotropher Lateralsklerose im lateralen Bereich.

LH POI	LH – POI – Position	Anzahl Vertices	Nummer Vertex	BV X	BV Y	BV Z	BA
LH-1	LH Gyrus präcentralis	51	30255	156,2	70,2	155,4	4
LH-2	LH Gyrus präcentralis	132	7509	142,8	91,4	169,1	4
LH-3	LH Gyrus präcentralis	24	7961	137,1	104,4	177,4	6
LH-4	LH Sulcus präcentralis	5	28933	147,9	72,6	147,0	4
LH-5	LH Sulcus präcentralis	23	30468	124,1	104,7	167,6	6
LH-6	LH Gyrus postcentralis	43	7932	141,8	98,5	176,7	1
LH-7	LH Gyrus postcentralis	17	27991	165,4	74,4	159,1	7
LH-8	LH Gyrus postcentralis	12	27754	169,4	82,3	159,5	7
LH-9	LH Gyrus postcentralis	21	8232	151,0	92,6	176,2	40
LH-10	LH Lobulus parietalis superior	39	28075	186,2	80,2	152,2	7
LH-11	LH Lobulus parietalis inferior	17	19218	196,2	99,7	162,6	39
LH-12	LH Gyrus angularis	17	34659	178,3	92,8	169,3	39
LH-13	LH Gyrus angularis	27	33840	176,7	102,4	176,5	39
LH-14	LH Gyrus temporalis medius	10	17382	170,0	126,2	176,8	37
LH-15	LH Gyrus temporalis medius	4	17820	182,3	127,7	178,7	37
LH-16	LH Gyrus frontalis superior	7	9274	91,4	86,1	141,5	9
LH-17	LH Sulcus frontalis inferior	6	9016	106,1	106,2	168,4	44
LH-18	LH Sulcus lateralis	10	2280	105,1	118,9	170,1	44
LH-19	LH Insula	12	12243	110,9	131,2	153,9	kA
LH-20	LH Insula	12	779	119,3	134,5	158,6	kA
LH-21	LH Insula	20	12358	124,7	133,1	162,5	kA
LH-22	LH Gyrus supramarginalis	16	33153	160,9	106,5	172,6	40

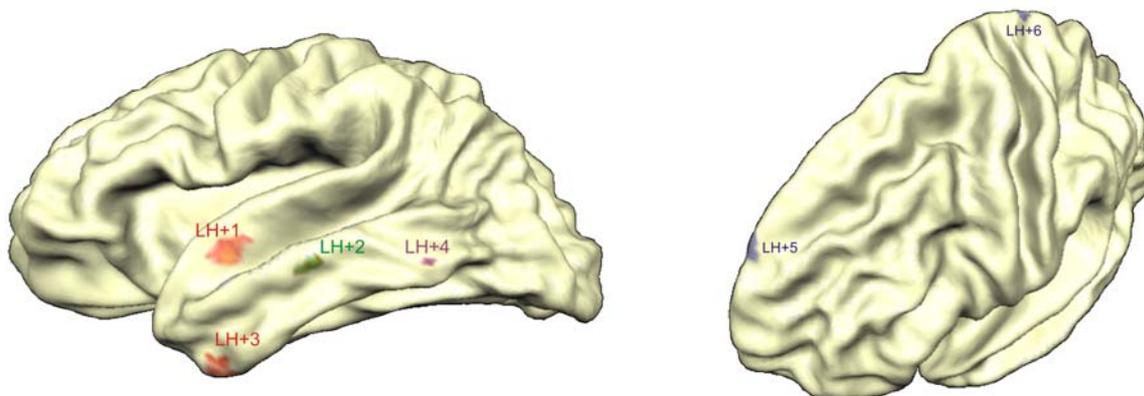
**Tabelle 2.2-1: Patches of Interest (POI) verminderter kortikaler Dicke (-) im lateralen Bereich der linken Hemisphäre (LH). Größenangabe durch Anzahl der Vertices innerhalb der einzelnen POIs und Lagebeschreibung durch Angabe eines zentralen Vertexes mit durch Brain Voyager (BV) definierten Koordinaten (X, Y, Z) innerhalb jeden POIs und Angabe des entsprechenden Brodmann Areals (BA).**



**Abb. 2.2-2: Linke Hemisphäre (LH) mit Patches of Interest (POI) verminderter kortikaler Dicke (-) im basalen und medialen Bereich.**

LH POI	LH – POI – Position	Anzahl Vertices	Nummer Vertex	BV X	BV Y	BV Z	BA
LH-23	LH Gyrus orbitalis	3	36810	83,7	130,7	148,0	47
LH-24	LH Gyrus orbitalis	6	38062	109,3	139,5	146,5	11
LH-25	LH Uncus	13	38776	144,5	139,2	145,6	kA
LH-26	LH Gyrus occipitalis inferior	3	21908	208,3	141,5	150,8	18
LH-27	LH Sulcus cinguli	11	37338	98,8	128,6	133,4	11
LH-28	LH Gyrus cinguli	13	37611	96,7	116,0	134,5	24
LH-29	LH Sulcus cinguli	14	40060	129,0	88,1	137,6	24
LH-30	LH Gyrus cinguli	17	25234	168,8	97,1	134,1	23
LH-31	LH Sulcus parietalis occipitalis	4	20207	187,3	111,5	146,2	19
LH-32	LH Sulcus calcarinus	12	22417	186,8	127,0	151,0	17

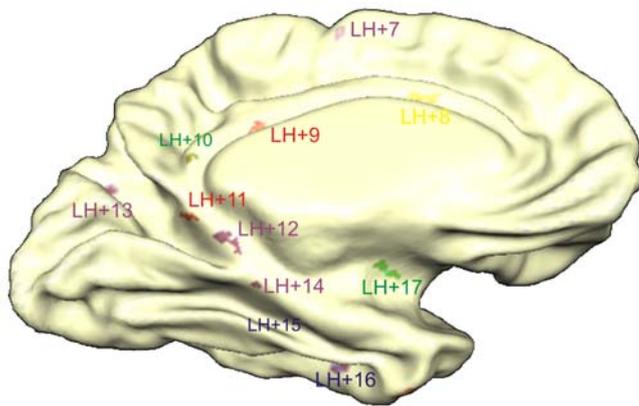
**Tabelle 2.2-2: Patches of Interest (POI) verminderter kortikaler Dicke (-) im basalen und medialen Bereich der linken Hemisphäre (LH). Größenangabe durch Anzahl der Vertices innerhalb der einzelnen POIs und Lagebeschreibung durch Angabe eines zentralen Vertexes mit durch Brain Voyager (BV) definierten Koordinaten (X, Y, Z) innerhalb jeden POIs und Angabe des entsprechenden Brodmann Areals (BA).**



**Abb. 2.2-3: Linke Hemisphäre (LH) mit Patches of Interest (POI) gesteigerter kortikaler Dicke (+) bei Patienten mit Amyotropher Lateralsklerose im lateralen und dorsalen Bereich.**

LH POI +	LH + POI - Position	Anzahl Vertices	Nummer Vertex	BV X	BV Y	BV Z	BA
LH+1	LH Gyrus temporalis superior	34	2693	129,7	137,9	177,8	38
LH+2	LH Gyrus temporalis medius	14	16528	147,6	143,4	186,0	20
LH+3	LH Gyrus temporalis inferior	22	14419	126,9	162,3	164,5	38
LH+4	LH Gyrus temporalis inferior	4	17719	173,9	141,0	181,8	20
LH+5	LH Gyrus frontalis superior	11	37020	81,9	89,2	135,0	9
LH+6	LH Lobulus parietalis superior	19	27475	176,0	66,1	139,2	5

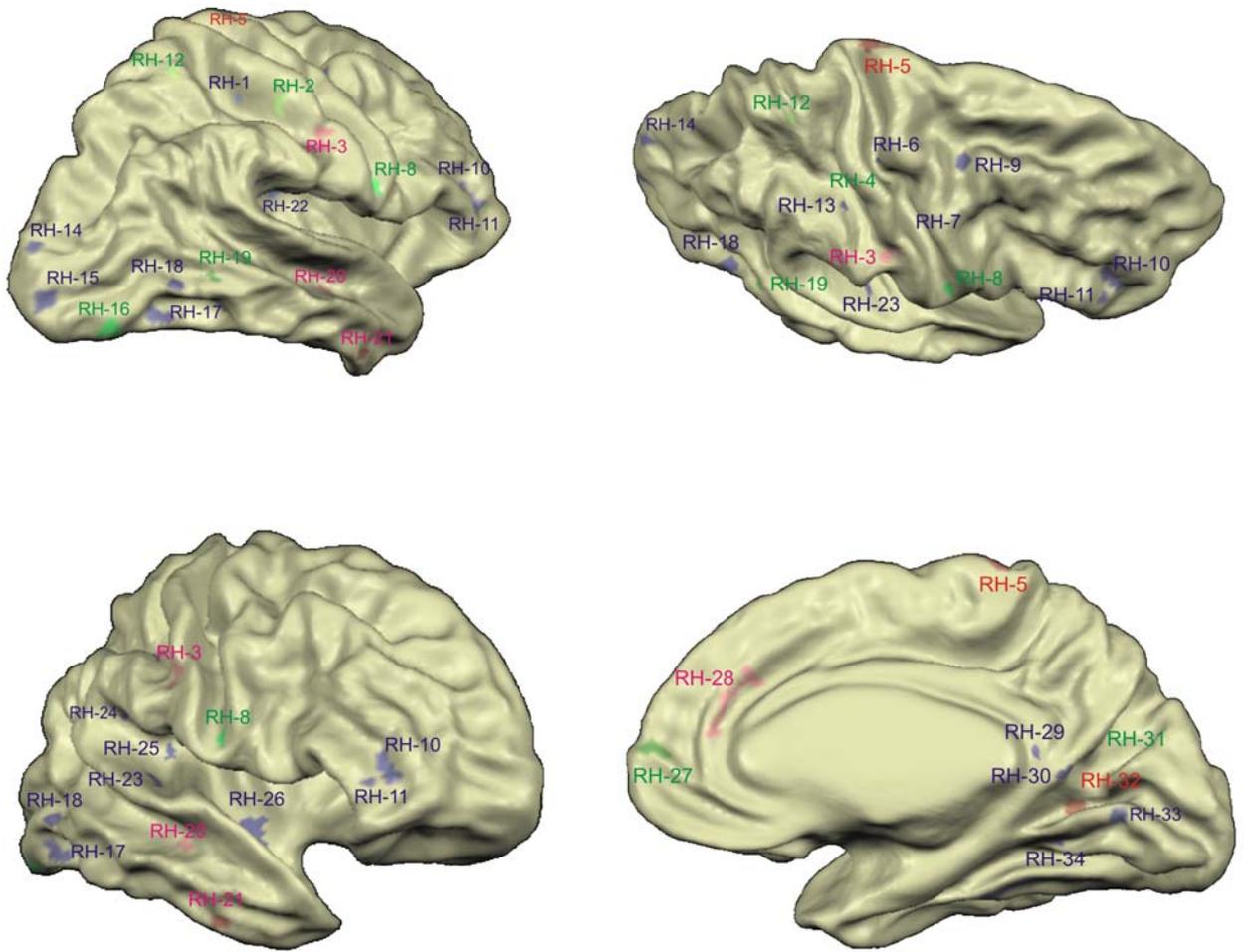
**Tabelle 2.2-3: Patches of Interest (POI) gesteigerter kortikaler Dicke (+) im lateralen und dorsalen Bereich der linken Hemisphäre (LH). Größenangabe durch Anzahl der Vertices innerhalb der einzelnen POIs und Lagebeschreibung durch Angabe eines zentralen Vertex mit durch Brain Voyager (BV) definierten Koordinaten (X, Y, Z) innerhalb jeden POIs und Angabe des entsprechenden Brodmann Areals (BA).**



**Abb. 2.2-4: Linke Hemisphäre (LH) mit Patches of Interest (POI) gesteigerter kortikaler Dicke (+) im basalen und medialen Bereich.**

LH POI +	LH + POI - Position	Anzahl Vertices	Nummer Vertex	BV X	BV Y	BV Z	BA
LH+7	LH Gyrus frontalis superior	8	39834	138,5	72,5	132,5	4
LH+8	LH Gyrus cinguli	14	39937	118,3	98,4	133,0	24
LH+9	LH Gyrus cinguli	23	25129	158,7	102,3	132,9	23
LH+10	LH Gyrus cinguli	6	6282	176,0	109,8	131,3	23
LH+11	LH precuneus	17	21857	177,7	123,3	137,1	17
LH+12	LH Gyrus cinguli	31	22280	167,9	129,8	140,3	30
LH+13	LH Sulcus parietalis occipitalis	5	5230	201,1	109,3	144,0	19
LH+14	LH Gyrus occipitotemporalis medius	8	21181	161,8	139,5	147,1	37
LH+15	LH Gyrus parahippocampalis	9	15676	149,9	148,8	153,3	38
LH+16	LH Gyrus temporalis inferior	10	15069	145,4	152,0	171,0	20
LH+17	LH Hippokampus	39	13505	130,4	136,9	150,0	kA

**Tabelle 2.2-4: Patches of Interest (POI) gesteigerter kortikaler Dicke (+) im basalen und medialen Bereich der linken Hemisphäre (LH). Größenangabe durch Anzahl der Vertices innerhalb der einzelnen POIs und Lagebeschreibung durch Angabe eines zentralen Vertexes mit durch Brain Voyager (BV) definierten Koordinaten (X, Y, Z) innerhalb jeden POIs und Angabe des entsprechenden Brodmann Areal (BA).**



**Abb. 2.2-5: Rechte Hemisphäre (RH) mit Patches of Interest (POI) verminderter kortikaler Dicke (-) im lateralen und medialen Bereich.**

RH POI	RH – POI -Position	Anzahl Vertices	Nummer Vertex	BV X	BV Y	BV Z	BA
RH-1	RH Gyrus postcentralis	8	1742	167,4	84,0	94,6	5
RH-2	RH Gyrus postcentralis	19	1638	160,1	85,3	86,0	7
RH-3	RH Gyrus postcentralis	56	24668	152,6	94,7	78,2	40
RH-4	RH Gyrus postcentralis	5	29174	155,6	86,2	93,0	2
RH-5	RH Gyrus precentralis	23	6950	166,0	64,9	122,5	4
RH-6	RH Gyrus precentralis	10	29105	158,3	82,9	97,2	4
RH-7	RH Gyrus precentralis	5	39673	143,8	91,4	85,6	4
RH-8	RH Gyrus precentralis	10	40633	135,9	108,3	75,7	6
RH-9	RH Sulcus precentralis	17	29332	136,2	80,8	100,8	4
RH-10	RH Sulcus frontalis inferior	15	37703	94,7	115,1	89,2	44
RH-11	RH Gyrus frontalis inferior	3	37706	96,9	117,7	83,2	44
RH-12	RH Lobus parietalis superior	15	1788	183,9	76,5	103,2	7
RH-13	RH Sulcus postcentralis	9	25862	166,0	91,1	86,9	7
RH-14	RH Gyrus occipitalis superior	5	4561	223,4	121,5	111,4	17
RH-15	RH Gyrus occipitalis medius	10	18044	222,9	136,7	106,6	17
RH-16	RH Gyrus occipitalis inferior	10	19554	211,4	145,3	92,1	18
RH-17	RH Gyrus occipitotemporalis lateralis	16	21928	198,1	140,5	88,1	37
RH-18	RH Gyrus temporalis inferior	15	22236	196,8	132,1	83,1	20
RH-19	RH Sulcus temporalis inferior	9	22161	187,3	130,2	79,2	37
RH-20	RH Sulcus temporalis superior	14	21134	149,6	135,8	79,0	21
RH-21	RH Gyrus temporalis inferior	9	3477	138,2	153,7	77,8	38
RH-22	RH Insula	31	5792	155,4	109,9	94,8	kA
RH-23	RH Sulcus lateralis	19	6021	160,5	120,7	80,3	42
RH-24	RH Sulcus lateralis	11	25291	170,9	105,4	80,5	40
RH-25	RH Sulcus lateralis	14	23138	164,4	113,9	91,1	42
RH-26	RH Sulcus lateralis	67	39268	138,9	132,5	91,0	kA
RH-27	RH Gyrus frontalis superior	10	36425	76,1	113,9	120,6	10
RH-28	RH Gyrus frontalis superior	48	2234	95,3	99,8	120,4	8/9/10
RH-29	RH Gyrus cinguli	11	11154	175,3	114,5	122,5	30
RH-30	RH Precuneus	21	17430	182,7	120,3	120,9	31
RH-31	RH Sulcus parietalis occipitalis	6	19142	194,6	105,6	115,1	7
RH-32	RH Sulcus calcarinus	17	17781	185,8	125,9	104,8	17
RH-33	RH Gyrus occipitotemporalis medialis	15	1082	197,2	131,8	118,9	19
RH-34	RH Gyrus occipitotemporalis medialis	24	17728	178,6	135,0	105,4	19
RH-35	RH Gyrus occipitotemporalis medialis	5	17211	198,2	141,2	107,0	19
RH-36	RH Gyrus occipitotemporalis lateralis	45	16368	168,8	145,6	95,5	20/37
RH-37	RH Gyrus parahippocampalis	8	3770	163,9	139,1	102,3	37

Tabelle 2.2-5 (vorige Seite): Patches of Interest (POI) verminderter kortikaler Dicke (-) der rechten Hemisphäre (RH). Größenangabe durch Anzahl der Vertices innerhalb der einzelnen POIs und Lagebeschreibung durch Angabe eines zentralen Vertices mit durch Brain Voyager (BV) definierten Koordinaten (X, Y, Z) innerhalb jeden POIs und Angabe des entsprechenden Brodmann Areal (BA).

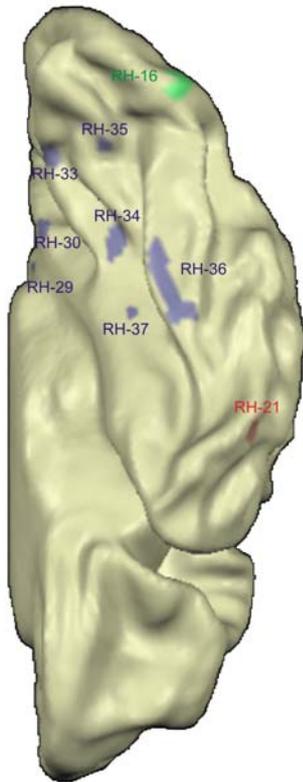


Abb. 2.2-6: Rechte Hemisphäre (RH) mit Patches of Interest (POI) verminderter kortikaler Dicke (-) im basalen Bereich.

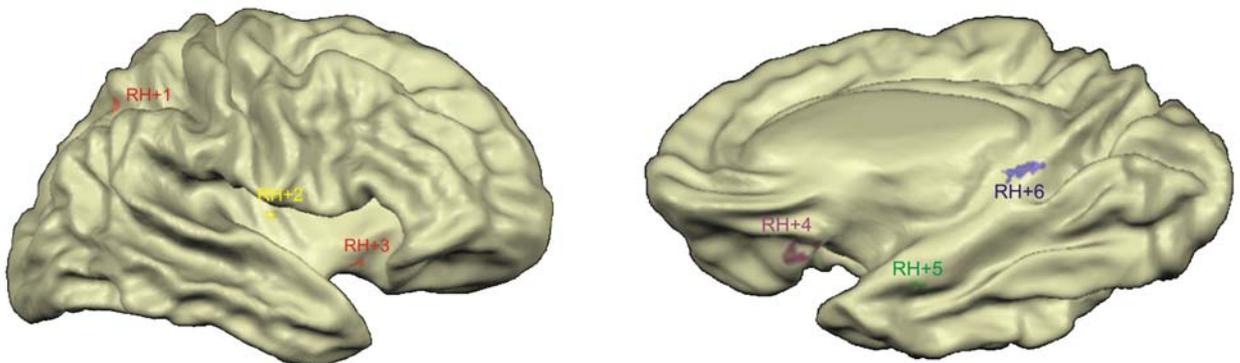


Abb. 2.2-7: Rechte Hemisphäre (RH) mit Patches of Interest (POI) vermehrter kortikaler Dicke (+)

RH POI +	RH + POI -Position	Anzahl Vertices	Nummer Vertex	BV X	BV Y	BV Z	BA
RH+1	RH Lobus parietalis superior	10	18400	192,2	88,1	103,9	7
RH+2	RH Insula	10	38669	143,1	118,9	94,4	kA
RH+3	RH Insula	12	38050	119,0	132,1	97,3	kA
RH+4	RH Gyrus orbitalis	20	34931	106,5	137,6	101,2	11
RH+5	RH Gyrus parahippocampalis	8	14398	141,1	152,5	99,4	38
RH+6	RH Gyrus cinguli	79	17828	170,9	128,0	116,6	30

Tabelle 2.2-6: Patches of Interest (POI) vermehrter kortikaler Dicke (+) der rechten Hemisphäre (RH). Größenangabe durch Anzahl der Vertices innerhalb der einzelnen POIs und Lagebeschreibung durch Angabe eines zentralen Vertexes mit durch Brain Voyager (BV) definierten Koordinaten (X, Y, Z) innerhalb jeden POIs und Angabe des entsprechenden Brodmann Areals (BA).

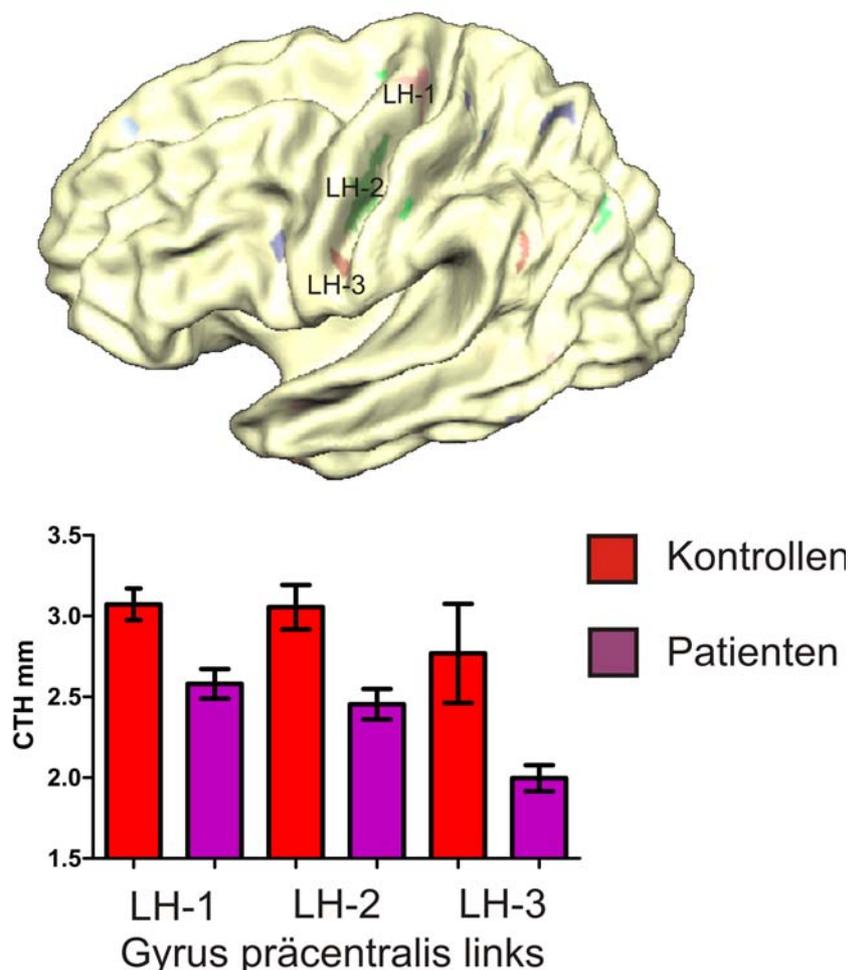
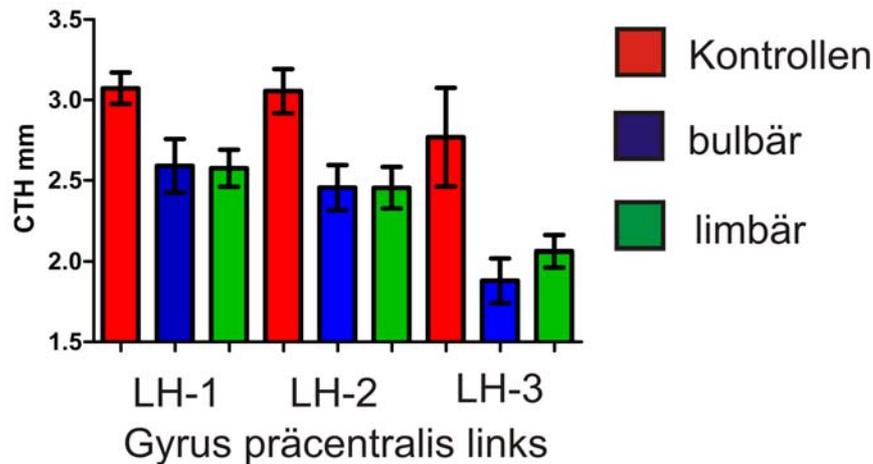


Abb. 2.2-8: POIs LH-1 – LH-3 des linken Gyrus präcentralis.

Es wurde die CTH der POIs LH-1 – LH-3 des linken Gyrus präcentralis analysiert (Abb.2.2-8). Im Gyrus präcentralis links fand sich beim Vergleich mit dem Kontrollkollektiv sowohl für LH-1 ( $t(26)= 3,674$ ;  $p= 0,0011$ ), als auch für LH-2 ( $t(26)= 3,610$ ;  $p= 0,0013$ ) und LH-3 ( $t(26)=2,435$ ;  $p=0,0221$ ) ein signifikanter Unterschied.



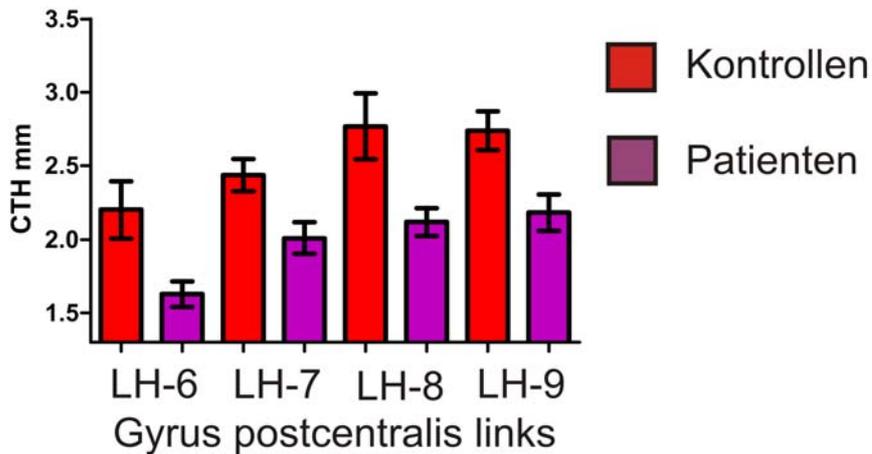
**Abb. 2.2-9: POIs LH-1 – LH-3 des linken Gyrus präcentralis. CTH aufgegliedert in Kontrollen und Patienten mit bulbärem und limbärem Krankheitsbeginn**

Es wurde die CTH der POIs LH-1 – LH-3 des linken Gyrus präcentralis nach der Art des Krankheitsbeginns getrennt voneinander analysiert (Abb. 2.2-9).

Für LH-1 des Gyrus präcentralis links fand sich bei Vergleich mit dem Kontrollkollektiv sowohl für die Patienten mit bulbärem Krankheitsbeginn ( $t(17)= 2,52$ ;  $p= 0,0222$ ) als auch für den Patienten mit limbärem Krankheitsbeginn ( $t(21)= 3,24$ ;  $p= 0,0039$ ) ein signifikanter Unterschied.

Ähnlich verhielt es sich bei LH-2, wo ebenfalls sowohl die Patienten mit bulbärem Krankheitsbeginn ( $t(17)= 2,43$ ;  $p= 0,0266$ ), als auch die Patienten mit einem limbärem Krankheitsbeginn ( $t(21)= 2,99$ ;  $p= 0,007$ ) einen signifikanten Unterschied zu der Kontrollgruppe aufwiesen.

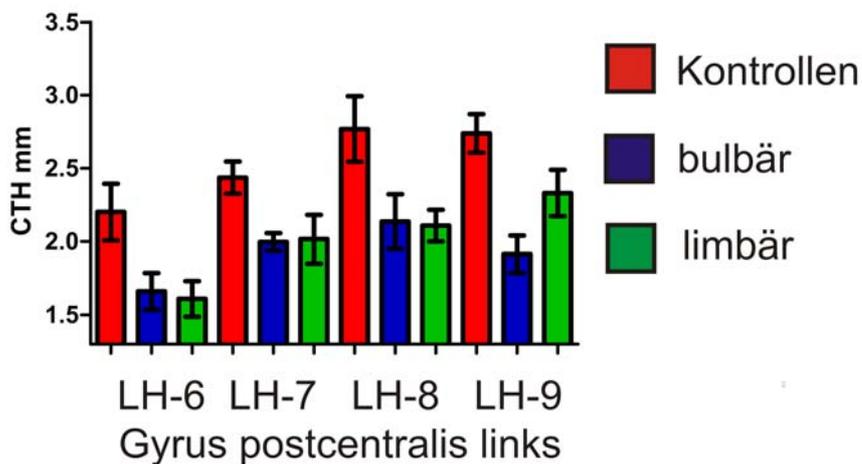
Bei LH-3 fiel auf, dass die CTH der Patienten mit bulbärem Krankheitsbeginn geringer war als bei den Patienten mit limbärem Krankheitsbeginn. Dies ist insofern von besonderem Interesse, als dass sich LH-3 im temporal gelegenen Bereich des Gyrus präcentralis befindet, wo die bulbäre Muskulatur repräsentiert ist. Allerdings ergaben sich für diese Region im Vergleich zur Kontrollgruppe sowohl für die bulbäre Gruppe ( $t(17)= 1,68$ ;  $p= 0,1108$ ) als auch für die limbäre Gruppe ( $t(21)= 1,8$ ;  $p= 0,0866$ ) lediglich statistische Trends. Die beiden ALS Gruppen unterschieden sich nicht signifikant von einander.



**Abb. 2.2-10: Die CTH der einzelnen POIs LH-6 – LH-9 des Gyrus postcentralis links**

Die auf dem Gyrus postcentralis links gelegenen POIs LH-6 – LH-9 wurden auf die CTH hin überprüft (Abb. 2.2-10).

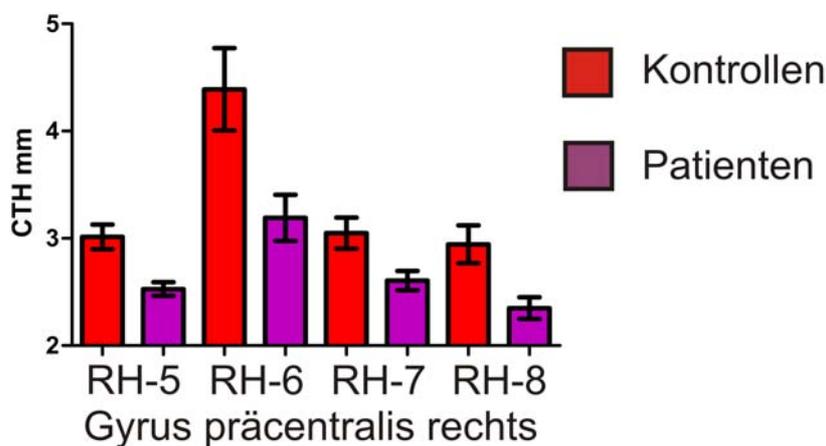
Signifikante Unterschiede finden sich bei LH-6 ( $t(26)= 2,696$ ,  $p= 0,0121$ ), LH-7 ( $t(26)= 2,803$ ;  $p= 0,0094$ ), LH-8 ( $t(26)=2,688$ ;  $p= 0,0124$ ) und LH-9 ( $t(26)= 3,101$ ;  $p=0,0046$ ).



**Abb. 2.2-11: Die CTH der einzelnen POIs des Gyrus postcentralis links wurde nach Kontrollen und Patienten mit bulbärem und limbärem Krankheitsbeginn getrennt dargestellt.**

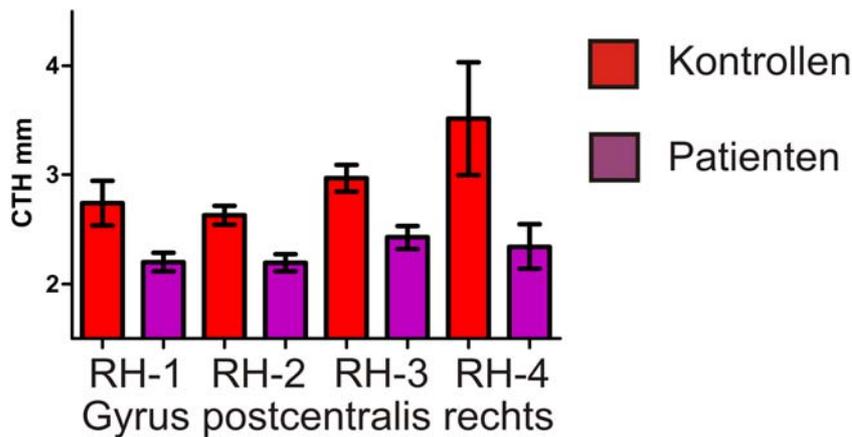
Es wurde die CTH der POIs LH-6 – LH-9 des linken Gyrus postcentralis nach der Art des Krankheitsbeginns getrennt voneinander analysiert (Abb. 2.2-11). Für LH-6 fand sich bei Patienten mit bulbärem Krankheitsbeginn kein signifikanter Unterschied ( $t(17)=1,6$ ;

p=0,1284). Bei Patienten mit limbärem Krankheitsbeginn dagegen fand sich ein signifikanter Unterschied ( $t(21)= 2,26$ ;  $p=0,0348$ ). Ein signifikanter Unterschied für LH-7 fand sich bei Patienten sowohl mit bulbärem Krankheitsbeginn ( $t(17)= 2,31$ ;  $p=0,0335$ ) als auch mit limbärem Krankheitsbeginn ( $t(21)=2,21$ ;  $p=0,0384$ ). Für LH-8 fand sich bei Patienten mit bulbärem Krankheitsbeginn kein signifikanter Unterschied zu den Kontrollen ( $t(17)= 1,6$ ;  $p=0,1287$ ). Bei Patienten mit limbärem Krankheitsbeginn dagegen wurde ein solcher deutlich ( $t(21)=2,24$ ;  $p=0,0357$ ). Für LH-9 fand sich bei Patienten mit bulbärem Krankheitsbeginn ein signifikanter Unterschied ( $t(17)= 3,49$ ;  $p=0,0028$ ). Dagegen fand sich für denselben POI bei Patienten mit limbärem Krankheitsbeginn kein signifikanter Unterschied ( $t(21)= 1,96$ ;  $p=0,0634$ ). Beim LH-9 fiel auf, dass die CTH der Patienten mit bulbärem Krankheitsbeginn deutlich geringer war als bei den Patienten mit limbärem Krankheitsbeginn. Dies ist insofern von besonderem Interesse, als dass sich LH-9 im temporal gelegenen Bereich des Gyrus präcentralis befindet, wo nach dem somatosensiblen Homunkulus die Repräsentation des bulbären Bereiches zu finden ist.



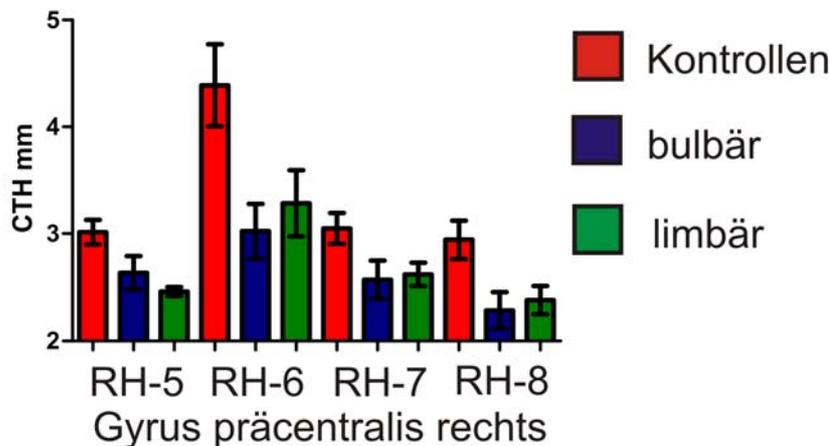
**Abb. 2.2-12: CTH der POIs des Gyrus präcentralis rechts**

Für die am Gyrus präcentralis rechts gelegenen POIs RH-5 ( $t(26)=3,705$ ;  $p=0,0010$ ), RH-6 ( $t(26)=2,725$ ;  $p=0,0114$ ), RH-7 ( $t(26)=2,594$ ;  $p=0,0154$ ) und RH-8 ( $t(26)=2,927$ ;  $p=0,0070$ ) wurden signifikante Unterschiede festgestellt (Abb. 2.2-12).



**Abb. 2.2-13: CTH der POIs des Gyrus postcentralis**

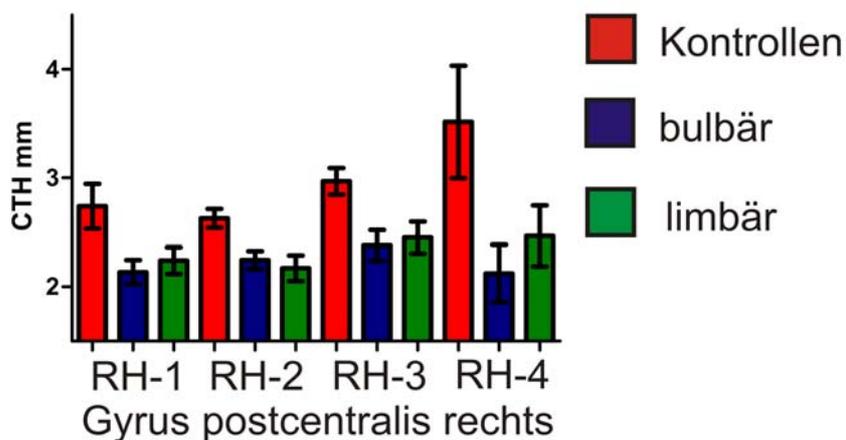
Für die am Gyrus postcentralis rechts gelegenen POIs RH-1 ( $t(26)=2,410$ ;  $p=0,0233$ ), RH-2 ( $t(26)=3,654$ ;  $p=0,0011$ ), RH-3 ( $t(26)=3,392$ ;  $p=0,0022$ ) und RH-4 ( $t(26)=2,105$ ;  $p=0,0451$ ) wurden signifikante Unterschiede zwischen Patienten und Kontrollen festgestellt (Abb. 2.2-13).



**Abb. 2.2-14: Die CTH der POIs RH-5 – RH-8 im Bereich des Gyrus präcentralis rechts wurde getrennt nach Kontrollen und Patienten mit bulbärem und limbärem Krankheitsbeginn untersucht.**

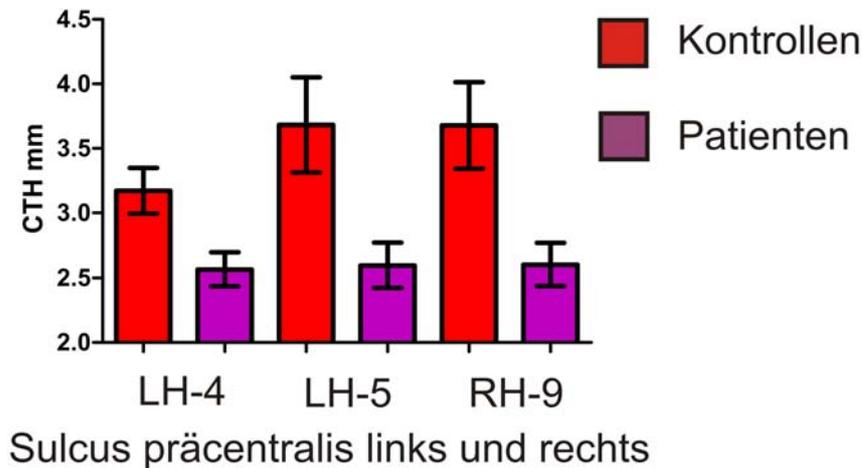
Die auf dem Gyrus präcentralis gelegenen POIs wurden separat für Patienten mit bulbärem und limbärem Krankheitsbeginn untersucht (Abb. 2.2-14). Dabei zeigte sich im Bereich RH-5 ein nicht signifikanter Unterschied für die bulbären Patienten ( $t(17)= 1,736$ ;  $p= 0,1007$ ). Für den selben POI fand sich für die Patienten mit limbärem Krankheitsbeginn ein signifikanter Unterschied ( $t(21)= 3,692$ ;  $p= 0,0014$ ). Bei RH-6 fand sich weder für Patienten mit bulbärem Krankheitsbeginn ( $t(17)=2,038$ ;  $p=0,0575$ ) noch für Patienten mit limbärem Krankheitsbeginn

( $t(21)= 2,043$ ;  $p= 0,0538$ ) ein signifikanter Unterschied. Ebenfalls nicht signifikant war der Unterschied der Patienten mit bulbärem Krankheitsbeginn im Bereich RH-7 ( $t(17)= 1,784$ ;  $p= 0,0923$ ). Für Patienten mit limbärem Krankheitsbeginn dagegen zeigte sich im Bereich RH-7 eine Signifikanz ( $t(21)= 2,112$ ;  $p= 0,0469$ ). Ebenso verhielt es sich mit RH-8. Für die Patienten mit bulbärem Krankheitsbeginn zeigte sich in diesem Bereich ein nicht signifikanter Unterschied ( $t(17)= 2,081$ ;  $p=0,0528$ ), wohingegen für die Patientenkohorte mit limbärem Krankheitsbeginn im Bereich RH-8 ein signifikanter Unterschied zu den Kontrollen gefunden wurde ( $t(21)= 2,289$ ;  $p=0,0326$ ).



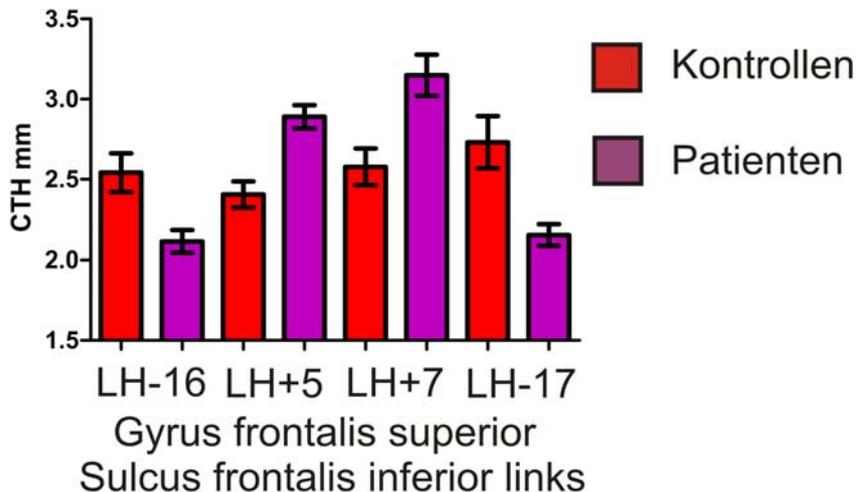
**Abb. 2.2-15:** Die CTH der POIs RH-1 – RH-4 im Bereich des Gyrus postcentralis rechts wurden nach Kontrollen und Patienten mit bulbärem und limbärem Krankheitsbeginn getrennt untersucht.

Die auf dem Gyrus postcentralis rechts gelegenen POIs RH-1 – RH-4 wurden für nach ihren Krankheitsbeginn unterschiedenen Patientengruppen auf ihre CTH hin untersucht (Abb. 2.2-15). Für RH-1 fand sich sowohl für die Patienten mit bulbärem Krankheitsbeginn ( $t(17)= 1,700$ ;  $p= 0,1074$ ), als auch für die Patienten mit limbärem Krankheitsbeginn ( $t(21)=1,811$ ;  $p= 0,0845$ ) ein nicht signifikanter Unterschied. Anders verhielt es sich bei RH-2 (bulbär:  $t(17)= 2,451$ ;  $p=0,0254$ ; limbär:  $t(21)= 3,185$ ;  $p= 0,0045$ ) und RH-3 (bulbär: ( $17)= 2,641$ ;  $p= 0,0136$ ; limbär:  $t(21)= 2,693$ ;  $p= 0,0136$ ). Bei RH-4 dagegen zeigte sich weder für Patienten mit bulbärem Krankheitsbeginn ( $t(17)= 1,553$ ;  $p= 0,1389$ ) noch für Patienten mit limbärem Krankheitsbeginn ( $t(21)= 1,523$ ;  $p= 0,1427$ ) ein signifikanter Unterschied.



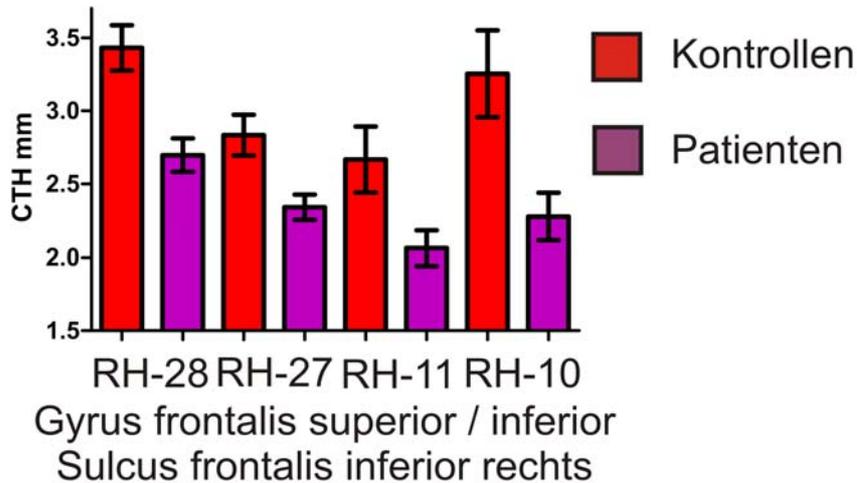
**Abb. 2.2-16: Grafische Darstellung der POIs LH-4 und LH-5 des Sulcus präcentralis links und des POIs RH-9 des Sulcus präcentralis rechts.**

Im linken Sulcus präcentralis fand sich sowohl für die Patienten in LH-4 ein signifikanter Unterschied ( $t(26)=2,722$ ;  $p=0,0102$ ) als auch in LH-5 ( $t(26)= 2,606$ ;  $p=0,0130$ ). Im rechten Sulcus präcentralis fand sich für die Patienten in RH-9 ebenfalls ein signifikanter Unterschied ( $t(26)= 2,875$ ;  $0,0079$ )(Abb. 2.2-16).



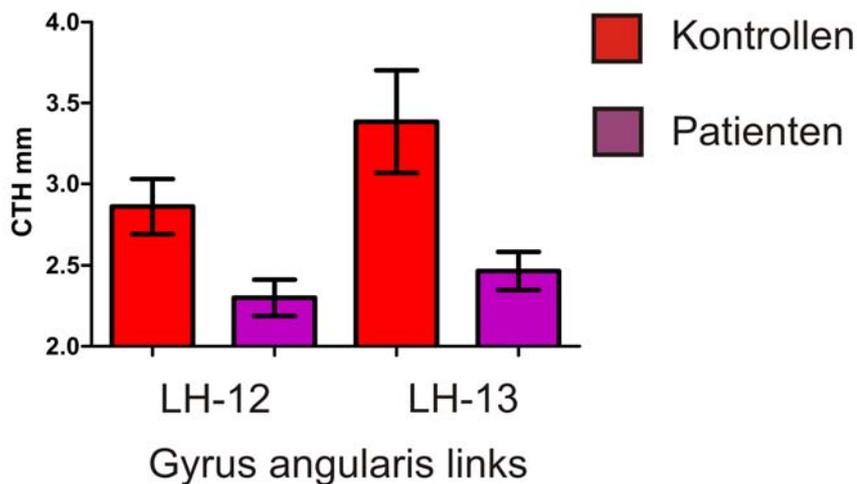
**Abb. 2.2-17: Grafische Darstellung der POIs LH-16, LH+5 und LH+7 im Bereich des linken Gyrus frontalis superior und des POIs LH-17 im linken Sulcus frontalis inferior.**

Der Gyrus frontalis superior zeigte sich bei den Patienten im Bereich LH-16 signifikant verdünnt ( $t(26)= 3,055$ ;  $p= 0,0052$ ). Auffällig war indessen die signifikante Verdickung im Bereich LH+5 ( $t(26)=4,430$ ;  $p= 0,0002$ ) und LH+7 ( $t(26)=3,314$ ;  $p=0,0027$ ). Im Sulcus frontalis inferior links fand sich bei den Patienten eine signifikante Verdünnung im Bereich LH-17 ( $t(26)= 3,285$ ;  $p=0,0029$ ) (Abb. 2.2-17).



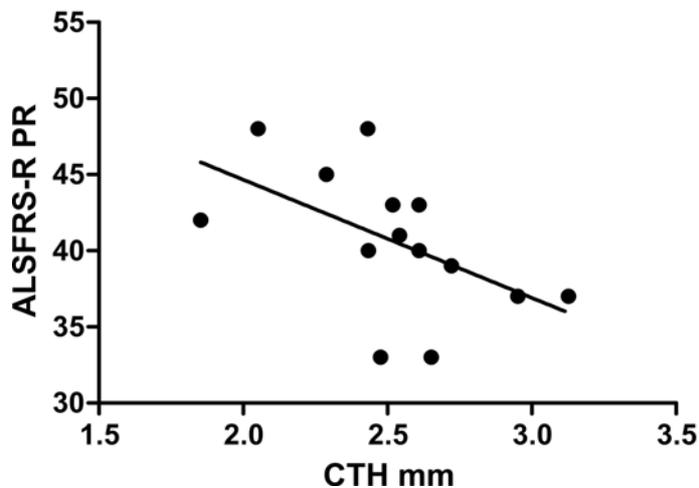
**Abb. 2.2-18:** Grafische Darstellung der CTH der POIs RH-28 und RH-27 im Bereich des Gyrus frontalis superior rechts, des POIs RH-11 im Bereich Gyrus frontalis inferior rechts und des im Sulcus frontalis inferior rechts gelegenen POIs RH-10.

Auf dem rechten Gyrus frontalis superior fanden sich bei RH-28 ( $t(26)= 3,805$ ;  $p=0,0008$ ) und RH-27 ( $t(26)= 3,026$ ;  $p= 0,0055$ ) ein signifikanter Unterschied. Ebenso zeigten sich für den Gyrus frontalis inferior bei RH-11 ( $t(26)= 2,357$ ;  $p= 0,0263$ ) und den Sulcus frontalis inferior bei RH-10 ( $t(26)= 2,886$ ;  $p= 0,0077$ ) signifikante Unterschiede (Abb. 2.2-18).



**Abb. 2.2-19:** CTH des POIs LH-12 und LH-13 des Gyrus angularis links

Sowohl für LH-12 ( $t(26)= 2,745$ ;  $p<0,0108$ ), als auch für LH-13 des Gyrus angularis links ( $t(26)= 2,717$ ;  $p<0,0116$ ) fand sich ein signifikanter Unterschied (Abb. 2.2-19).



**Abb. 2.2-20:** Es besteht ein Zusammenhang zwischen der CTH im Bereich des Gyrus frontalis superior der rechten Hemisphäre und der ALSFRS-R zum Zeitpunkt des MRI.

Signifikante Korrelationen konnten zwischen der CTH des Gyrus frontalis superior der rechten Hemisphäre im zusammengefassten Bereich von RH-27 und RH-28 und dem ALSFRS-R zum Zeitpunkt des MRI festgestellt werden ( $r = -0,5347$ ;  $r^2 = 0,2859$ ;  $p = 0,0488$ ) (Abb. 2.2-20).

Ebenfalls eine signifikante Korrelation besteht zwischen der CTH des Sulcus frontalis inferior der rechten Hemisphäre im Bereich von RH-10 und der ALSFRS-R zum Zeitpunkt des MRI ( $r = -0,5340$ ;  $r^2 = 0,2852$ ;  $p = 0,0492$ ). Diese Signifikanz gilt auch für den genannten POI im Bezug zum ALSFRS-R-Progressionscore (ALSFRS-R PR/mth(t)) über den gesamten Krankheitsverlauf ( $r = 0,5913$ ;  $r^2 = 0,3497$ ;  $p = 0,0259$ ).

## 2.3 Diskussion

Wie bereits erwähnt, wurde von der Arbeitsgruppe um Julian Grosskreutz mit den Patienten dieser Studie an der Medizinischen Hochschule Hannover bereits eine Analyse mittels Voxel-basierter-Morphometrie (VBM) durchgeführt.

Bei der VBM handelt es sich um ein vollautomatisches, Operator-unabhängiges Verfahren zur Untersuchung des Volumens der grauen und weißen Substanz (Grosskreutz et al., 2006). Im

Gegensatz zu der Volumenbestimmung bei der VBM, kann bei der Bestimmung der kortikalen Dicke punktgenau die Dicke der grauen Substanz exakt bestimmt werden.

Das vollautomatische und Operator-unabhängige Verfahren der VBM stellt im Bezug auf die benötigte Arbeitszeit einen Vorteil gegenüber der Vermessung der kortikalen Dicke dar. Die Vermessung der kortikalen Dicke mittels Brain Voyager QX ist mit ihrem semimanuellen Verfahren sehr zeitaufwändig und lässt den diagnostischen Einsatz im täglichen Klinikbetrieb wenig praktikabel erscheinen.

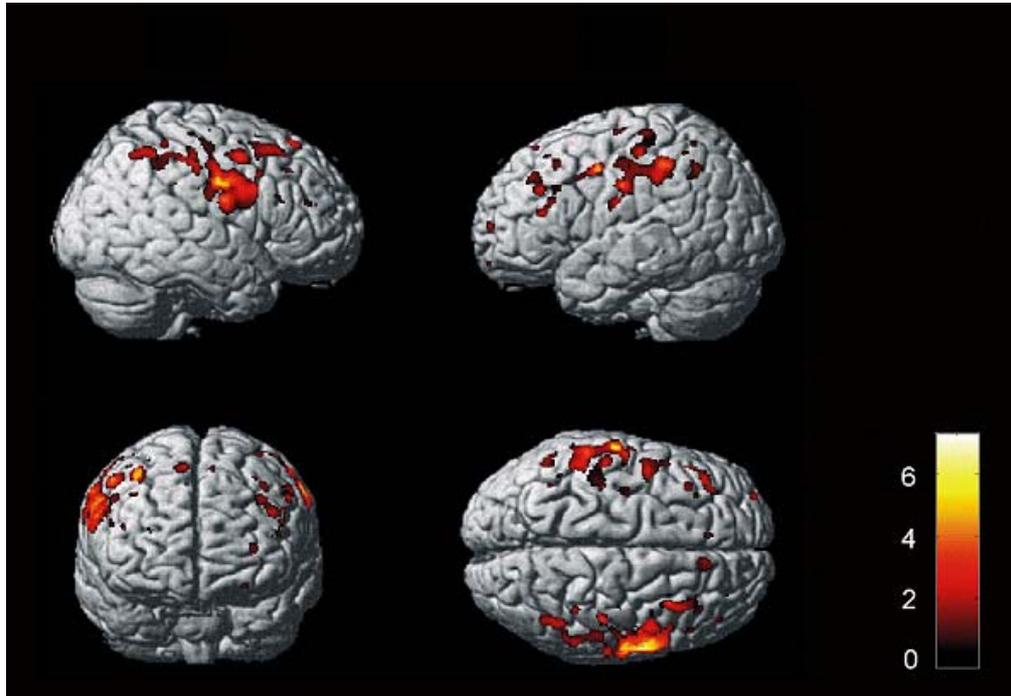
Die Vermessung der kortikalen Dicke auch von Bildern minderer Qualität ist bei großem zeitlichen Aufwand mit hoher Präzision möglich, da feine Unterschiede mit geübtem Auge noch erkannt werden können, die vom Computer nicht mehr auszumachen sind. Dies ist allerdings nicht uneingeschränkt der Fall. So mussten drei Patienten und drei Kontrollen für die Vermessung der kortikalen Dicke aus der Studie genommen werden, da die mindere Qualität der vorhandenen Datensätze eine Auswertung auch durch einen geübten Experimentator nicht sinnvoll erscheinen ließ.

Die VBM erlaubt den Vergleich der segmentierten grauen- und weißen Substanz Voxel für Voxel zwischen zwei Gruppen (Grosskreutz et al., 2006; Grosskreutz et al., 2008), ist aber nicht für den Vergleich einzelner Individuen geeignet (Dengler et al., 2005). Hier zeigt sich ein Vorteil der Vermessung der kortikalen Dicke, da bei dieser nicht nur Gruppenanalysen, sondern auch Vergleiche zwischen einzelnen Individuen möglich sind. Unterschiede zwischen den Gruppen können mittels VBM entdeckt werden, ohne dass manuell Regionen des Interesses festgelegt werden müssten. Somit ist die Untersuchung mit VBM auch unabhängig von vorherigen Hypothesen bezüglich der Lokalisation der Veränderungen (Grosskreutz et al., 2006). Dieser Vorzug besteht auch bei der Vermessung der kortikalen Dicke. Auch hier werden die signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen per t-Test ermittelt und automatisch angezeigt, ohne dass zuvor Regionen des Interesses bestimmt werden müssten.

In der vorangegangenen Studie von Grosskreutz und Kollegen sollten Unterschiede in der Gehirnstruktur zwischen ALS-Patienten und Kontrollen aufgedeckt werden. Außerdem galt das Interesse möglichen Korrelationen zwischen anatomischen Veränderungen und relevanten klinischen Variablen. Die Patienten zeigten ein signifikant reduziertes Volumen der grauen Substanz im Gyrus präcentralis, Gyrus postcentralis und bilateral in parietalen und frontalen Regionen (Abb. 2.3-1).

Agosta und Kollegen stellten bei ALS-Patienten eine signifikante Dichten-Reduktion der grauen Substanz im Bereich des rechten prämotorischen Kortexes, des linken Gyrus frontalis

inferior und beidseitig des Gyrus temporalis superior fest (Agosta et al., 2007). Auch Mezzapesa und Kollegen fanden bei ALS-Patienten eine beidseitige Volumenabnahme in verschiedenen frontalen und temporalen Bereichen. Auffällig war, dass sich explizit keine Volumenreduktion des primären Motorcortex zeigte (Mezzapesa et al., 2007).



**Abb. 2.3-1: Atrophie der grauen Substanz von ALS- Patienten im Vergleich zu den Kontrollen. Die Farbskala zeigt den T-Wert an (Grosskreutz et al., 2006).**

Im Bereich der weißen Substanz und des CSF-Segments wurden von Grosskreutz und Kollegen keine signifikanten Unterschiede gefunden.

Eine positive Korrelation von ALSFRS-R mit dem Volumen der grauen Substanz wurde im rechten medialen Gyrus frontalis, also dem dorsolateralen Präfrontalcortex, festgestellt. Krankheitsdauer und –beginn (bulbär/limbär) zeigten bei Grosskreutz keinen Einfluss auf das Muster der Atrophie (Grosskreutz et al., 2006).

Viele Ergebnisse der aktuellen Studie gehen mit den Ergebnissen der Studie von Julian Grosskreutz und Kollegen und Agosta und Kollegen konform. Der Volumenreduktion im Bereich des Gyrus präcentralis, des Gyrus postcentralis und parietaler und frontaler Regionen entsprechend zeigte sich auch in der aktuellen Studie eine Abnahme der kortikalen Dicke (Abb. 2.2-1, Abb. 2.2-5). Die Abnahme der kortikalen Dicke im Bereich des Gyrus präcentralis entspricht in Anbetracht der motorischen ALS-Symptomatik den Erwartungen.

Bei der Vermessung der kortikalen Dicke zeigt sich zwischen Patienten mit bulbärem und limbärem Krankheitsbeginn zwar kein signifikanter Unterschied, es gibt aber eine statistische Tendenz, der zufolge die Abnahme der kortikalen Dicke bei Patienten mit bulbärem Krankheitsbeginn im Gyrus präcentralis im temporal orientierten Bereich, d.h. im Bereich in der die bulbäre Region repräsentiert ist, stärker ausgeprägt ist als im Bereich der Repräsentation der limbären Muskulatur (Abb. 2.2-9, LH-3 und Abb. 2.2-14, RH-8). Ein vergleichbares Muster zeigt sich auch für den Gyrus postcentralis links. Im Repräsentationsbereich der bulbären Muskulatur ist die kortikale Dicke der Patienten mit bulbärem Krankheitsbeginn stärker reduziert als bei Patienten mit limbärem Krankheitsbeginn (Abb. 2.2-11, LH-9).

Wie auch bei der VBM konnte eine positive Korrelation der kortikalen Dicke im präfrontalen Bereich der rechten Hemisphäre mit dem ALSFRS- R-Progressionsscore festgestellt werden. Thivard und Kollegen stellten fest, dass der ALSFRS-R-Progressionsscore ebenfalls mit einer reduzierten fraktionellen Anisotropie im Thalamus korrelierte (Thivard et al., 2007). Mohammadi und Kollegen fanden bei ALS- Patienten eine herabgesetzte Aktivität im ventralen anterioren- sowie posterioren cingulären Kortex und beiderseits im inferioren Bereich des Parietalkortex (Mohammadi et al., 2009). Dies passt zu den in dieser Studie gefundenen parietalen und cingulären Bereichen verminderter kortikaler Dicke.

Die Haupt- Veränderungen zeigten sich im Bereich des Gyrus präcentralis und des Gyrus postcentralis. Dies entspricht aufgrund der hauptsächlich motorischen Symptomatik der Amyotrophen Lateralsklerose den Erwartungen. Eine bewusste oder unbewusste Beeinflussung der interaktiven Bestimmungen der kortikalen Dicke durch den Experimentator kann aufgrund einer Verblindung ausgeschlossen werden.

Die weite anatomische Streuung der Regionen reduzierter kortikaler Dicke unterstreichen das multisystemische, auch extramotorische Geschehen der Amyotrophen Lateralsklerose. Zwar wurden in erster Linie Reduktionen der kortikalen Dicke bei den ALS-Patienten festgestellt, aber im Gegensatz zu der VBM-Studie wurden auch einige Bereiche gefunden in denen die kortikale Dicke der ALS-Patienten erhöht war. Der Stellenwert dieser Veränderungen ist noch nicht endgültig zu bewerten. Die erhöhte kortikale Dicke könnte im Sinne von neuroplastischen Kompensationsprozessen interpretiert werden. Derartige Kompensationsprozesse sind auch in anderen Untersuchungen mit CTH Messungen berichtet worden (Rasche, 2008). Bevor jedoch eine endgültige Festlegung getroffen werden kann, sollte dieser Befund an einer unabhängigen Patientenkohorte repliziert werden.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass die Lokalisation der partiellen Reduktion der kortikalen Dicke der Symptomatik und den Ergebnissen der VBM entsprechend klar die Hauptproblematik der amyotrophen Lateralsklerose im motorischen Bereich zeigt, aber auch deutlich auf den multisystemischen Charakter der Erkrankung hinweist.

Die Bestimmung der kortikalen Dicke hat den Vorteil, dass nicht nur Gruppenvergleiche, sondern auch Untersuchungen einzelner Individuen möglich sind. In der aktuellen Studie kann die Bestimmung der kortikalen Dicke deutliche Hinweise auf die Amyotrophe Lateralsklerose geben. Dies lässt die Methode grundsätzlich zunächst als gute diagnostische Möglichkeit erscheinen, sofern in größeren Normalkollektiven exakte Schwellen und Normalbereiche definiert werden. Als problematisch für die klinische Anwendung erweist sich allerdings die Durchführung. Die semimanuelle Bearbeitung ist sehr zeitaufwändig und erfordert schon bei gutem Bildmaterial ein hohes Maß an Erfahrung und Einschätzungsvermögen. Oft nicht ganz optimales Bildmaterial lässt die Bearbeitung mittels Brainvoyager QX zum Zeitpunkt dieser Studie für die alltägliche klinische Anwendung zur ALS-Diagnostik wenig praktikabel erscheinen. In zukünftigen Studien müsste ausgelotet werden, ob die Untersuchung mithilfe des alternativen Programmpaketes FSL hier Vorteile bringt.

### 3. Diffusion Tensor Imaging (DTI)

Der zweite Teil der Arbeit befasste sich mit dem Schicksal der weißen Substanz von ALS-Patienten. Hierzu bediente man sich der Methode des Diffusion Tensor Imagings (DTI). Die DTI-Bildgebung erfasst die Diffusionsmöglichkeiten von Wassermolekülen, wobei je nach Messprotokoll zwischen 6 und über 50 Diffusionsrichtungen erfasst werden. Dabei ist die Diffusion in der weißen Substanz, die ja durch dicht gepackte und gerichtete Fasern gekennzeichnet ist, in bestimmten Richtungen stark eingeschränkt. Die Diffusion erfolgt in Richtung der Nervenfasern. Die Gerichtetheit der Diffusion lässt sich mit dem Parameter fraktionelle Anisotropie (FA) erfassen. Die FA-Karten können somit etwas über die Integrität der weißen Substanz aussagen.

Bisherige DTI-Untersuchungen von ALS-Patienten konnten mikrostrukturelle Veränderungen der Pyramidenbahnen nachweisen, die sich in einer Reduktion der fraktionellen Anisotropie darstellen ließen (Cosottini et al., 2005; Ellis et al., 1999; Graham et al., 2004; Iwata et al., 2008; Jacob et al., 2003; Karlsborg et al., 2004; Sach et al., 2004; Abe et al., 2004; Thivard et al., 2007; Yin et al., 2004; Toosy et al., 2003).

Es wurde diskutiert, dass die Degeneration der Pyramidenbahn-Fasern bei ALS-Patienten zu einer Steigerung der Diffusion und daher zu einer Reduktion der fraktionellen Anisotropie mit Korrelation der Dysfunktion des oberen Motorneurons führt (Ellis et al., 1999; Graham et al., 2004; Cosottini et al., 2005; Toosy et al., 2003).

Aktuelle Studien zeigten eine Korrelation zwischen der fraktionellen Anisotropie und zum einen der durch die ALSFRS-R-Scores definierten körperlichen Beeinträchtigungen (Thivard et al., 2007) und zum anderen der durch transkranielle Magnetresonanz ermittelten zentralen Leitungszeiten (cortex-brainstem conduction times) (Iwata et al., 2008).

Trotz dieser wichtigen Erkenntnisse über die Pathophysiologie der ALS, konnte dem DTI als diagnostisches Hilfsmittel in der Klinik bisher nur geringe Bedeutung beigemessen werden, da alle bisherigen Untersuchungen auf Gruppenvergleichen beruhten.

In der vorliegenden Studie wurden die Patienten individuell mit einer Kontrollgruppe verglichen um Referenzwerte als Hilfsmittel für eine Diagnose in der Praxis zu ermitteln.

Das Augenmerk lag auf den im hinteren Schenkel (crus posterius) der Capsula interna verlaufenden Pyramidenbahnen (Tractus corticospinalis), wo die fraktionelle Anisotropie bestimmt wurde.

Diesem Teil der Arbeit liegen Messungen einer zweiten Probandengruppe zu Grunde.

### 3.1 Material und Methode

#### *Probanden*

Die Probandengruppe der ALS-Patienten umfasste 26 Patienten, wovon 13 Frauen waren. Alle Patienten erfüllten die Kriterien der definitiven, oder zumindest der wahrscheinlichen ALS gemessen anhand der internationale El Escorial Kriterien (Brooks, Miller, Swash, & Munsat, 2000).

#### *Klinischer Status der Patienten:*

Initialen	Krankheit	Geschl.	Geb. Dat.	Alter	fMRT_Datum	ALS_FRS
AL50B	Bulb	W	1950	57	01.11.2007	33
BL59A	Limb	W	1959	48	17.06.2008	41
BG52C	Limb	W	1952	55	15.01.2008	38
DK44A	Limb(Bulb)	M	1944	63	23.05.2008	46
EM38C	Limb	M	1938	69	10.10.2007	42
GB43B	Limb	M	1943	64	09.10.2007	30
GH39A	Limb	W	1952	55	03.03.2008	39
HB56C	Bulb	W	1956	51	28.04.2007	27
HG39C	Bulb	W	1939	68	26.02.2008	42
HM42B	Limb	M	1942	65	20.11.2007	42
HS39B	Bulb	W	1939	68	10.10.2007	32
HS46A	Limb	M	1946	61	31.01.2008	39
HS63B	Limb	M	1963	44	04.03.2008	38
IZ41A	Bulb	W	1941	66	08.05.2008	44
JF67A	Limb	M	1967	40	24.05.2007	42
JH55C	Limb (Bulb)	W	1955	52	22.10.2007	30
JM61B	Limb (Bulb)	M	1961	46	21.08.2007	35
KA36A	Limb	M	1936	71	23.10.2007	41
KB41B	Limb (Bulb)	M	1941	66	28.03.2008	40
KG58B	Limb (Bulb)	W	1958	49	24.01.2008	29
ML50A	Limb	W	1950	57	19.05.2008	43
MR70A	Limb	W	1970	37	02.06.2008	43
MW70B	Limb	W	1970	37	22.10.2007	41
PH56C	Limb (Bulb)	M	1956	51	27.02.2008	43
TS68A	Limb	M	1968	39	17.04.2008	43
WS46A	Limb (Bulb)	M	1946	61	14.01.2008	40

**Tabelle 3.1-1: Klinischer Status der Patienten**

Die demografischen und klinischen Daten der Patienten finden sich in Tabelle 3.1-1. Hervorzuheben ist, dass die Patientengruppe anhand der Anfangssymptome ihrer ALS-Erkrankung in eine Gruppe mit einem bulbären Beginn (5 Patienten) und eine Gruppe mit einem limbären Beginn (21 Patienten) unterteilt wurde. In der Gruppe mit limbären Anfangssymptomen litten zum Zeitpunkt der Untersuchung 7 Patienten auch unter bulbären Symptomen.

Keiner der Patienten hatte andere neurologische Erkrankungen. Keiner der Patienten brauchte nicht-invasive Ventilation (NIV) oder perkutane endoskopische Gastrostomie (PEG).

Die Kontrollgruppe war in Alter und Geschlecht an die Patientenkohorte angeglichen.

### *Erstellung der Bilder*

Die Magnetresonanz-Bilder wurden mit einem Siemens Magnetom Allegra Scanner (Erlangen, Deutschland) erstellt, der mit einer Standard-Kopfspule ausgestattet war. Diffusion Tensor Imaging (DTI) Daten wurden mit dem folgenden Protokoll erhoben: 2 mm Schichtdicke, keine Lücken zwischen den Schichten, "repetition time" = 7200 ms, "echo time" = 86 ms, Akquisitionsmatrix = 128 x 128, so genanntes "field of view" = 256 x 256 mm, 50 axiale Schichten. Die Diffusion wurde entlang 12 nicht kollinearere Richtungen erhoben. Dabei folgte das Protokoll dem Standard-Schema, wie es von der Firma Siemens vorgeschlagen wird mit einem b-Wert von 1000 s/mm<sup>2</sup>. Es wurden drei Signalmittelungen pro Schicht und Diffusionsgradientenrichtung erhoben. Jedem Durchgang wurde ein nicht-diffusionsgewichtetes Volumen vorangestellt, welches zu Bewegungskorrektur herangezogen wurde.

Mittels einer 3D-MPRAGE Sequenz für anatomische Aufnahmen (Matrix 192 x 256, 1mm Isovoxel) wurde ein T1-gewichteter hoch auflösender Datensatz gewonnen. Der Kopf der Probanden wurde zu Beginn der Messungen fixiert, um unerwünschte Bewegungen zu vermeiden.

### *Analyse der MRI-Daten*

Die Analyse und Visualisation der gewonnenen Datensätze geschah mit Hilfe von Brain Voyager QX Software, Version 1.9 (Brain Innovation BV, Maastricht, Niederlande).

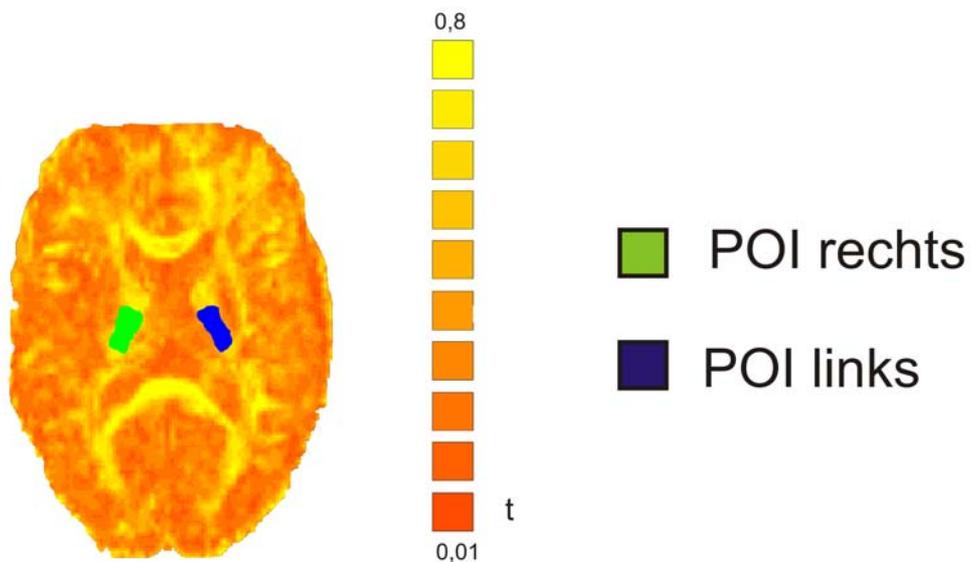
Die DTI Daten wurden mit Brain Voyager QX bearbeitet, wobei die DTI-Bilder nach Artefaktzurückweisung mit Hilfe einer 12-Parameter Affintransformation räumlich in den Talairach Standard-Raum gebracht wurden. Die FA-Werte wurden mit der entsprechenden Routine in Brain Voyager berechnet und als FA-Karten abgespeichert, wie im Handbuch beschrieben (Brain Innovation BV, Maastricht, Niederlande).

### *Bestimmung der Region of Interest*

Als Region des Interesses wurde der die Pyramidenbahnen führende hintere Schenkel der Capsula interna beider Hemisphären bestimmt.

Es wurde zunächst auf den standardisiert ausgerichteten Rohdaten per Markierungsfunktion manuell für jeden Probanden individuell eine Maske für die linke und eine Maske für die rechte Hemisphäre erstellt.

Die Masken waren im hinteren Schenkel, dem Crus posterius, der Capsula interna lokalisiert und reichten von der Höhe der Unterkante des Schwanzes des Corpus Callosum vier Schichten aufwärts (Abb. 3.1-1).



**Abb. 3.1-1: Farblich kodierte fraktionale Anisotropie mit den erstellten Patches of Interest im Bereich des Crus posterius der Capsula interna.**

## Statistik

Der Hauptvergleich betrifft den Vergleich der fraktionellen Anisotropie jeden Individuums mit den Werten der Kontrollgruppe. Dafür wurde ein spezielles Programm von Crawford verwandt, das die folgende Formel für einen modifizierten t- Test beinhaltet, die einen individuellen Wert mit einer Gruppe vergleicht (Crawford & Garthwaite, 2002) (Abb. 3.1-2).

$$t = \frac{X_1 - X_2}{\delta \sqrt{(N_1 + 1) / N_1}} \quad T\text{-student distribution} \\ (N_1 - 1 \text{ (df)})$$

Abb. 3.1-2: t-Test modifiziert nach Crawford

## 3.2 Ergebnisse

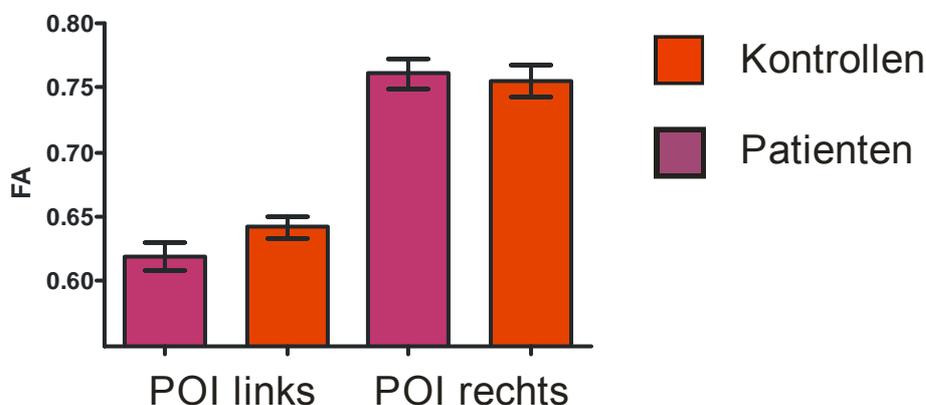
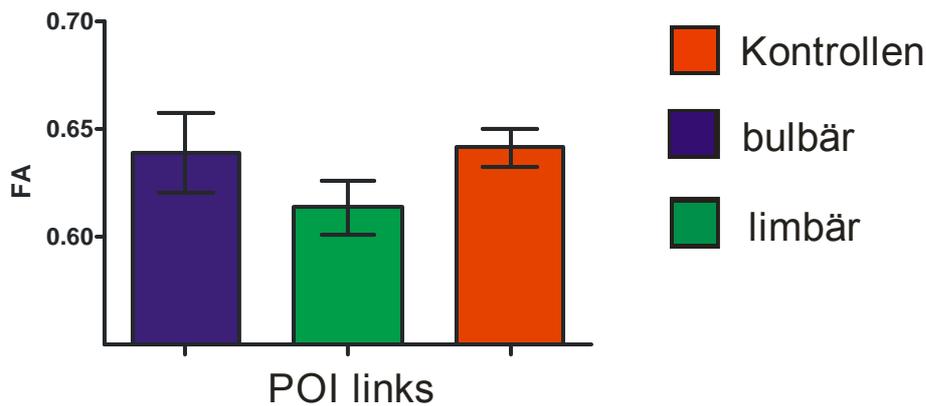


Abb. 3.2-1: Vergleich von Patienten und Kontrollen anhand der fraktionellen Anisotropie im Bereich der Patches of Interest im Crus posterius der linken und rechten Capsula interna.

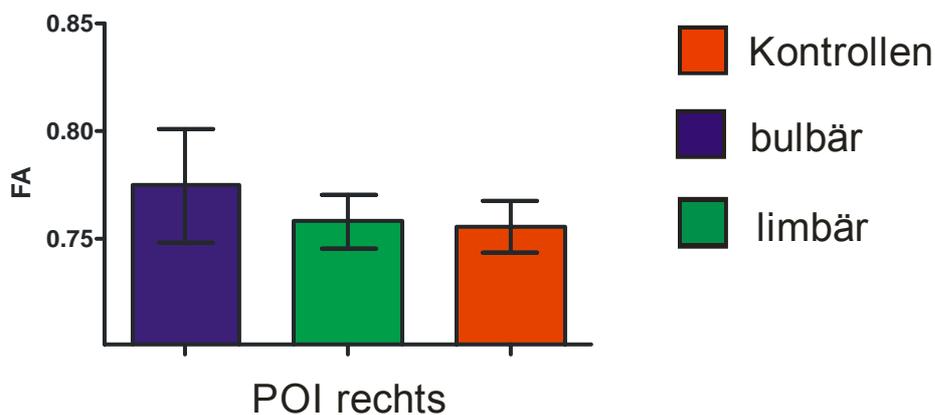
Die fraktionelle Anisotropie war sowohl bei den Patienten, als auch bei den Kontrollen in der linken Capsula interna deutlich geringer als in der rechten (Abb. 3.2-1).

Die fraktionelle Anisotropie im Crus posterius der Capsula interna links war bei den Patienten tendenziell, jedoch nicht signifikant verringert ( $t(62) = 1,634$ ;  $p = 0,1073$ ). Rechts konnte bei den Patienten kein signifikanter Unterschied festgestellt werden ( $t(62) = 0,3190$ ;  $p = 0,7508$ ).



**Abb. 3.2-2: Vergleich von Patienten mit bulbärem und limbärem Krankheitsbeginn und Kontrollen anhand der fraktionellen Anisotropie im Bereich des Patches of Interest im Crus posterius der linken Capsula interna.**

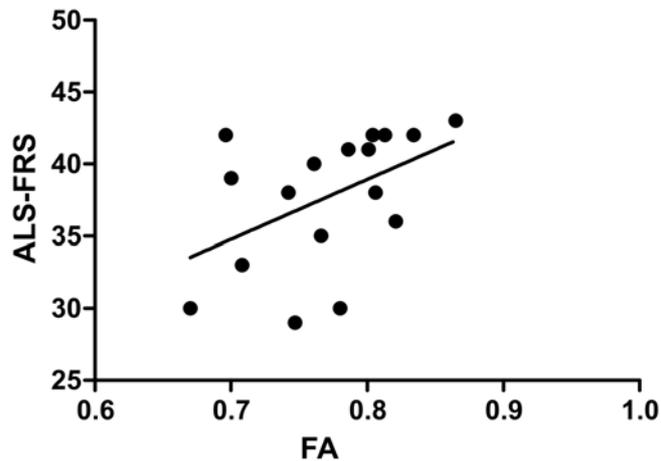
Nach dem Krankheitsbeginn untergliedert, zeigte sich im linken Crus posterius der Capsula interna bei den Patienten mit limbärem Krankheitsbeginn ein größerer Unterschied der fraktionellen Anisotropie ( $t(57)=1,828$ ;  $p=0,0728$ ), als bei den Patienten mit bulbärem Krankheitsbeginn ( $t(41)=0,09135$ ;  $p=0,9277$ ) (Abb.: 3.2-2). Keine der Patientenkohorten unterschied sich in der fraktionellen Anisotropie des Crus posterius der Capsula interna links signifikant von den Kontrollen.



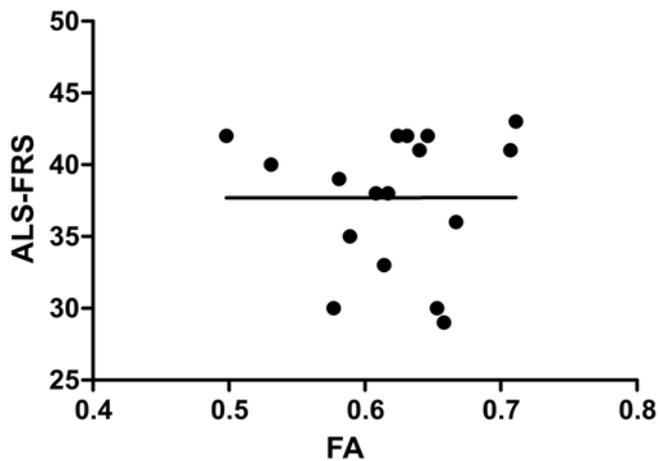
**Abb. 3.2-3: Vergleich von Patienten mit bulbärem und limbärem Krankheitsbeginn und Kontrollen anhand der fraktionellen Anisotropie im Bereich des Patches of Interest im Crus posterius der rechten Capsula interna.**

Im Crus posterius der Capsula interna rechts zeigten sich nicht signifikante Unterschiede bei Patienten mit bulbärem ( $t(41)=0,5493$ ;  $p=0,5858$ ) und limbärem Krankheitsbeginn ( $t(57)=0,1226$ ;  $p=0,9029$ ) (Abb.: 3.2-3).

Von 26 Patienten zeigten im statistischen Vergleich mit der Normalstichprobe mit dem Verfahren von Crawford und Howell (1998) links zwei Patienten einen statistisch signifikant von der Norm abweichenden Wert. Rechts konnte kein statistisch signifikanter Wert verzeichnet werden.



**Abb. 3.2-4: Überprüfung der Korrelation von fraktioneller Anisotropie und ALSFRS-Score im Bereich des Crus posterius der rechten Capsula interna**



**Abb. 3.2-5: Überprüfung der Korrelation von fraktioneller Anisotropie und ALSFRS-Score im Bereich des Crus posterius der linken Capsula interna**

In der Gruppe von 17 Patienten, deren ALSFRS-Score bekannt war, zeigte sich weder links ( $p=0,996$ ), noch rechts ( $p=0,0541$ ) eine signifikante Korrelation zwischen der fraktionellen Anisotropie und dem ALSFRS-Score (Abb. 3.2-4, Abb. 3.2-5).

### 3.3 Diskussion

In dieser Studie sollte untersucht werden, ob aus der Diffusions-Tensor-Bildgebung robuste Parameter extrahiert werden können, die für die Einzelfalldiagnose von Patienten mit ALS geeignet sind. Es sollte überprüft werden, ob die Bestimmung der fraktionellen Anisotropie in einem kleinen, standardmäßig gut auffindbaren und Erfolg versprechenden Bereich ein geeignetes Hilfsmittel für die klinische ALS-Diagnostik sein kann. DTI-Messungen konnten bereits als eine hilfreiche Methode bei der *in vivo* Untersuchung der Pathoanatomie und der Degenerationsmechanismen der weißen Substanz von ALS-Patienten dienlich sein (Grosskreutz et al., 2008). Wang und Kollegen stellten bei ALS-Patienten im Bereich der Capsula interna eine Reduktion der fraktionellen Anisotropie fest (Wang et al., 2006). Sowohl Yin et al., als auch Graham et al. beschrieben, dass sich eine Reduktion der fraktionellen Anisotropie bei ALS-Patienten mit Beeinträchtigung des oberen Motoneurons besonders im posterioren Bereich der Capsula interna zeigt (Yin et al., 2004; Graham et al., 2004). Ng und Kollegen stellten in diesem Bereich der Capsula interna sogar bei symptomlosen Trägern einer Cu/Zn Superoxid Dismutase Mutation in einer Familie mit autosomal dominanter familiärer Amyotropher Lateralsklerose eine signifikante Reduktion der fraktionellen Anisotropie fest (Ng et al., 2008). Agosta et al. wiesen eine signifikante Reduktion der fraktionellen Anisotropie nach, die im Bereich des Cortico-Spinal-Traktes signifikant mit dem klinischen Grad der Erkrankung korrelierte. Dies lässt die Vermutung zu, dass DTI als *in vivo*-Marker der Krankheitsentwicklung dienlich sein könnte (Agosta et al., 2010).

Die für diese Studie verwendeten Regions of Interest wurden im Crus posterius der Capsula interna platziert und erstreckten sich über vier Schichten. Es konnten in diesem Bereich allerdings keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten und Kontrollen festgestellt werden. Von 26 Patienten zeigten im statistischen Vergleich mit der Normalstichprobe mit dem Verfahren von Crawford und Howell (1998) links nur zwei Patienten einen statistisch signifikant von der Norm abweichenden Wert. Rechts konnte kein statistisch signifikanter Wert verzeichnet werden. Somit sind die ermittelten Werte als Tendenz zu betrachten.

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass die fraktionelle Anisotropie im untersuchten Bereich der rechten Capsula interna höher ist als in der linken. Dies geht mit den Ergebnissen einer Studie von Toosy et al. konform, die ebenfalls eine höhere fraktionelle Anisotropie in der rechten Capsula interna feststellten (Toosy et al., 2003).

Es stellte sich in dieser Studie heraus, dass die fraktionelle Anisotropie des Crus posterius der Capsula interna bei ALS-Patienten mit bulbärem Krankheitsbeginn höher ist als bei Patienten

mit limbärem Krankheitsbeginn. Dies steht im Widerspruch zu den Ergebnissen von Ellis et al., die in der Gruppe mit bulbärem Krankheitsbeginn die stärkste Reduktion der fraktionellen Anisotropie beschrieben (Ellis et al., 1999). Ähnlich zeigte es sich in einer kürzlich erschienenen Studie von Li et al.. Es konnte eine Reduktion der fraktionellen Anisotropie im posterioren Schenkel der Capsula interna, dem Thalamus, dem anterioren Bereich des Gyrus cinguli und der Insula festgestellt werden. Es zeigte sich hier, dass Patienten mit Dysphagie sensitivere Veränderungen aufwiesen als Patienten ohne Dysphagie (Li et al., 2009).

Übereinstimmend mit den Ergebnissen einer Studie von Toosy et al. (Toosy et al., 2003) und Iwata et al (Iwata et al., 2008) konnte keine Korrelation zwischen der fraktionellen Anisotropie und den ALSFRS-Scores festgestellt werden. Auch Blain und Kollegen konnten signifikante Unterschiede der fraktionellen Anisotropie bei ALS-Patienten im Vergleich zu den Kontrollen feststellen, die sich allerdings zum Zeitpunkt einer Folgeuntersuchung im Gegensatz zum klinischen Status der Patienten nicht signifikant verschlechterten (Blain et al., 2007). Dem gegenüber stehen allerdings Studien, die eine Korrelation von fraktioneller Anisotropie und der klinischen Schwere der Erkrankung zeigen (Ellis et al., 1999; Cosottini et al., 2005). Senda et al. stellten außer in der Capsula interna auch eine Reduktion der fraktionellen Anisotropie im frontalen, parietalen und temporalen Bereich der weißen Substanz, sowie im Corpus Callosum und posterioren Gyrus cinguli fest. Die Reduktion der fraktionellen Anisotropie in der frontalen, parietalen und temporalen weißen Substanz, sowie im Knie des Corpus Callosum korrelierte mit der reduzierten fraktionellen Anisotropie im Bereich der Capsula interna, nicht jedoch mit der Krankheitsdauer (Senda et al., 2009).

Hong et al. berichteten, von großen Schwankungen der fraktionellen Anisotropie in Abhängigkeit von der anatomischen Lage. Sogar in direkt benachbarten Bereichen des Pons und der Medulla oblongata zeigte die fraktionelle Anisotropie eine große Variabilität. Im Mittelhirn dagegen war sie relativ konstant. Der Pedunculus cerebri zeigte sich in dieser Studie von Hong und Kollegen als einziger Bereich in dem sich die Patienten und Kontrollen im Bezug auf die fraktionelle Anisotropie signifikant unterschieden. Es wurde in dieser Studie eine signifikante Korrelation zwischen der fraktionellen Anisotropie und dem Ausmaß der Symptome einer Beeinträchtigung des oberen Motoneurons festgestellt (Hong, Lee, Sung, Chang, & Song, 2004).

Auch Wong et al. fanden bei ALS-Patienten die stärkste Reduktion der fraktionellen Anisotropie im Pedunculus cerebri kontralateral der Seite des Körpers wo sich die Symptome eines beeinträchtigten oberen Motoneurons am stärksten zeigten. Eine Korrelation zeigte sich

in ihrer Studie zwischen der fraktionellen Anisotropie und der Symptombdauer (Wong et al., 2007). In einer Studie von Karlsborg und Kollegen war die fraktionelle Anisotropie der ALS-Patienten im Bereich des Pons signifikant in der Capsula interna dagegen nur tendenziell reduziert (Karlsborg et al., 2004).

Die Reduktion der fraktionellen Anisotropie kann als Hinweis auf eine axonale Degeneration verstanden werden. Die zum Teil unterschiedlichen Ergebnisse könnten auf eine individuell unterschiedliche Verteilung der Schädigungen zurückzuführen sein.

Die Tatsache, dass bei nur zwei von 26 Patienten bei der Untersuchung der fraktionellen Anisotropie ein signifikanter Unterschied zur Kontrollgruppe zu finden war, schließt unseren Ansatz auf Einzelfallniveau eine diagnostische Aussage zu treffen leider aus.

## **4. Bewegungsinitiation und –inhibition bei der Amyotrophen Lateralsklerose**

Wie bereits in den anderen Kapiteln dieser Arbeit erläutert, sprechen neuropathologische (Brownell, Oppenheimer, & Hughes, 1970; Iwanaga et al., 1997), neuropsychologische (Frank, Haas, Heinze, Stark, & Münte, 1997; Schreiber et al., 2005; Abrahams et al., 1997; Hanagasi et al., 2002; Lakerveld, Kotchoubey, & Kubler, 2008; Massman et al., 1996; Murphy et al., 2007; Phukan, Pender, & Hardiman, 2007) und bildgebende (Hatazawa, Brooks, Dalakas, Mansi, & Di Chiro, 1988; Ludolph et al., 1992; Schreiber et al., 2005; Kew et al., 1993; Abrahams et al., 1995; Abrahams et al., 1996; Mohammadi et al., 2009) Studien dafür, dass der Krankheitsprozess bei der ALS über das motorische System hinausgeht. Von besonderer Bedeutung erscheint, dass bei einer PET-Studie in einer Aufgabe, die exekutive Funktionen überprüfte, eine Veränderung des regionalen cerebralen Blutflusses (rCBF) in lateralen und medialen prämotorischen und supplementär motorischen Arealen gefunden wurde (Abrahams et al., 1996). Ein reduzierter rCBF des lateralen prämotorischen Kortex (Brodmann Area 6) und der supplementär motorischen Rinde wurde auch in Ruhe-PET-Scans gefunden (Kew et al., 1993). Die Arbeitsgruppe Neuropsychologie Magdeburg konnte darüber hinaus kürzlich mittels der sogenannten independent component analysis beim fMRT im Ruhezustand zeigen, dass die Einbindung prämotorischer Areale in das sogenannte sensomotorische Netzwerk bei der ALS reduziert ist (Mohammadi et al., 2009).

Die Tatsache, dass bei der ALS der prämotorische Kortex und die supplementär motorische Rinde in den Krankheitsprozess involviert sind, impliziert, dass die ALS die Initiation, Koordination und Inhibition von Bewegungen beeinträchtigen sollte. Belege für diese Annahme sind allerdings noch rar. Die in diesem Kapitel beschriebene Studie will hier einen Beitrag leisten, indem ereigniskorrelierte Hirnpotentiale (EKP) in einer Wahlreaktionsaufgabe mit Hinweisreiz registriert wurden. Es wurden Antworten mit der linken und rechten Hand gefordert, sodass es möglich ist, die Vorbereitung der Bewegung über die Erfassung des lateralisierten Bereitschaftspotentials zu erfassen (Hackley & Miller, 1995; Hackley & Valle-Inc, 2003; Miller & Ulrich, 1998). Darüber hinaus wurde eine Stopp-Manipulation eingeführt, die für eine Untergruppe von Versuchsdurchgängen von den Probanden forderte, die bereits präparierte Bewegung abubrechen (Logan & Cowan, 1984; Logan, 1994; De Jong, Coles,

Logan, & Gratton, 1990). Auf diese Weise konnte die Inhibition von Bewegungen erfasst werden.

In Bezug auf Bewegungspräparation liegt bisher nur eine einzige Studie vor, die bei 16 ALS-Patienten keine reduzierte Amplitude des Bereitschaftspotentials fand (Westphal et al., 1998). Allerdings konnte bei einer Untergruppe von 7 Patienten, die sich vornehmlich durch ausgeprägte Spastik auszeichnete, eine Verringerung des Bereitschaftspotentials gesehen werden. In Bezug auf die Inhibition von Bewegungen liegt nach Sichtung der Literatur bisher keine Vorstudie vor.

Ein oftmals benutztes Paradigma zur Testung der Bewegungsinhibition ist das so genannte Stopp-Paradigma (Logan et al., 1984; Logan, 1994), das auch in der vorliegenden Studie Verwendung fand. In diesem Paradigma wird ein Stimulus präsentiert, der eine Wahlreaktion erfordert. Dieser Stimulus wird gelegentlich von einem Stopp-Signal gefolgt, das vom Probanden den Abbruch der bereits initiierten motorischen Antwort fordert. Normale Probanden benötigen ca. 200ms, um ihre Antwort zu unterbrechen, unabhängig von der Antwortmodalität (Knopfdruck, Augenbewegung oder sprachliche Antwort) (Logan et al., 1984; Logan, 1994; Curtis, Cole, Rao, & D'Esposito, 2005).

Aus verschiedenen bildgebenden Untersuchungen an Normalpersonen geht hervor, dass der rechte mediale und inferiore präfrontale Kortex wichtig für die erfolgreiche Inhibition im Stopp-Paradigma ist (Marco-Pallares, Camara, Munte, & Rodriguez-Fornells, 2008; Garavan, Ross, & Stein, 1999; Rubia et al., 2001; Rubia, Smith, Brammer, & Taylor, 2003). Dies wurde durch Befunde bestätigt, die an Patienten mit Läsionen in entsprechenden Gebieten erhoben wurden. Diese zeigten, dass solche Läsionen zu einer starken Beeinträchtigung der Inhibitionsfähigkeit führen (Aron, Fletcher, Bullmore, Sahakian, & Robbins, 2003). In einer kürzlich erschienenen magnetencephalographischen Untersuchung wurde gezeigt, dass als Folge des Stopp-Signals die Aktivierung des motorischen Kortex deutlich reduziert ist. Es zeigte sich, dass dieser Effekt bei einer erfolgreich inhibierten motorischen Antwort größer war (Boehler et al., 2009).

Es liegen verschiedene EKP-Studien zu Varianten des Stopp-Paradigmas vor (Van Boxtel, Van der Molen, Jennings, & Brunia, 2001; Kok, Ramautar, De Ruiter, Band, & Ridderinkhof, 2004; Ramautar, Kok, & Ridderinkhof, 2004; Bekker, Kenemans, Hoeksma, Talsma, & Verbaten, 2005; Kramer et al., 2007), die unterschiedliche Ergebnisse hervorbrachten. Dies ist teilweise durch die Überlagerung von EKP-Komponenten, die durch Zielstimulus (Go) und das folgende Stopp-Signal ausgelöst werden (Ramautar et al., 2004), zu erklären. Kok,

Ramautar und Kollegen (Ramautar et al., 2004; Ramautar, Kok, & Ridderinkhof, 2006; Kok et al., 2004) zeigten eine Steigerung der mediofrontalen Negativität mit einer Latenz von 250-300 ms (relativ zum Stopp-Signal), die bei erfolglosen Inhibitionen höher war als bei erfolgreich durchgeführten. Aufgrund der Ähnlichkeit zur so genannten error-related negativity (ERN) wurde dieser Effekt dahingehend interpretiert, dass er teilweise Fehlerinformationen bei erfolglosen Inhibitionen reflektiert. Auf der anderen Seite zeigten Pliszka et al. (Pliszka, Liotti, & Woldorff, 2000) und Schmajuk et al. (Schmajuk, Liotti, Busse, & Woldorff, 2006) eine frühere Negativität mit einer lateralisierten überwiegend rechts orientierten Verteilung, die nicht zwischen erfolgreichen und erfolglosen Inhibitionen unterschied, aber eine deutliche Differenz zwischen normalen Kindern und Kindern mit Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störung (ADHS) zeigte. Dieser Effekt wurde als Korrelat der Antwoorts-Inhibition interpretiert. Bedauerlicherweise wurden beide Arten von Negativität bisher als N2 bezeichnet. In dieser Untersuchung möchten wir die beiden unterscheiden. Es wurde auch eine spätere positive Komponente (bezeichnet als P3) in Stopp-Versuchen gefunden, die gewöhnlich bei erfolgreichen Inhibitionen erhöht war (Kok et al., 2004; Ramautar et al., 2004; Ramautar et al., 2006).

Durch die Registrierung von auf die Initiation (LRP) und Inhibition von Bewegungen entstehenden Hirnpotentialen bei ALS-Patienten und Kontrollpersonen soll diese Studie klären, ob die bekannte Beeinträchtigung des prämotorischen Kortex und der SMA bei ALS (Kew et al., 1993; Mohammadi et al., 2009) zu qualitativen und quantitativen Veränderungen der motorischen Funktion führt.

## **4.1 Material und Methoden**

### *Patienten und Kontrollgruppe*

Dreizehn Patienten mit sicherer oder wahrscheinlicher ALS entsprechend den El Escorial Kriterien (Brooks et al., 1994) nahmen an der Studie teil (Alter 40-69 Jahre; mittleres Alter 55,2 Jahre; 5 Frauen; Dauer der Erkrankung 1-10 Jahre; mittlere Dauer 4,1 Jahre; ambulation index 2-8; mittlerer ambulation index 4,9). Es nahmen nur Patienten an der Studie teil, die physisch in der Lage waren, die Aufgabe zu bewältigen.

Die Kontrollprobanden (n=13) wurden so gut wie möglich bezüglich Alter, Geschlecht, Händigkeit und Bildungsstatus an die Patientengruppe angeglichen (Alter 36 - 68 Jahre,

mittleres Alter 56,8 Jahre, 5 Frauen). Alle Kontrollprobanden waren gesund und wiesen insbesondere keine neuropsychiatrischen Erkrankungen außer der ALS auf. Der Visus war normal oder korrigiert. Alle Probanden gaben vor der Teilnahme an der Untersuchung ihr schriftliches Einverständnis. Die Studie war durch die zuständige Ethikkommission genehmigt worden.

Die Probanden wurden neuropsychologisch mit einer kurzen Testbatterie untersucht. Folgende Tests wurden verwendet:

- Allgemeinwissen (Untertest des HAWIE-R) als Schätzmaß für die kristalline Intelligenz
- Bilderergänzen (Untertest des HAWIE-R) für die Erfassung von komplexen visuellen Leistungen
- Zahlennachsprechen (Untertest des HAWIE-R) als Schätzmaß für die auditorische Arbeitsgedächtnisspanne
- Gemeinsamkeiten finden (Untertest des HAWIE-R) als Schätzmaß für das logische Denken
- Mosaiktest (Untertest des HAWIE-R) als Maß für komplexe visuokonstruktive Leistungen.
- VLT (Verbaler Lerntest) als Maß für das verbale Gedächtnis. In diesem Test werden dem Probanden 120 Karten mit Pseudowörtern vorgelegt, von denen sich einige während des Tests wiederholen. Die Aufgabe ist, für jede Karte zu entscheiden, ob das Wort bereits gesehen worden ist oder nicht.
- NVLT (Nichtverbaler Lerntest) hat ein dem VLT analoges Format. Es werden geometrische und nicht geometrische Strichzeichnungen vorgelegt.
- d2 Test als Maß für die komplexe visuelle Aufmerksamkeitsleistung.
- COWAT (Controlled Oral Word Association Test) als Maß für die verbale Flüssigkeit. Es müssen zu 3 verschiedenen Anfangsbuchstaben (F, A, S) jeweils so viele Wörter wie möglich in einer Minute durch den Probanden produziert werden.
- Stroop-Test als Maß für die Interferenzanfälligkeit. Es wird eine Liste von Farbwörtern vorgelegt, die in anderen Farben geschrieben sind (z.B. das Wort ROT in blauer Farbe). Es gilt, die Farbe der Tinte zu nennen.

Keiner der Patienten war dement oder zeigte signifikante Einschränkungen der neuropsychologischen Leistungsfähigkeit. Allerdings ergaben sich im Gruppenvergleich für einige der verwendeten Tests Unterschiede, die eine Beeinträchtigung der ALS Patienten anzeigen (Tabelle 4.1-1).

Test	Parameter	Patienten	Kontrollen	Signifikanz
Allgemeinwissen <sup>1</sup>	Rohwert	11,0	11,3	n.s.
Bilderergänzen <sup>1</sup>	Rohwert	12,3	14,3	p<0,1
Zahlennachsprechen <sup>1</sup>	Rohwert	11,2	13,0	n.s.
Gemeinsamkeiten Finden <sup>1</sup>	Rohwert	11,7	12,4	n.s.
Mosaiktest <sup>1,2</sup>	Rohwert	7,2	8,2	n.s.
VLT	Perzentil	28,2	42,4	p<0,05
NVLT	Perzentil	33,7	45,2	p<0,05
d2 Test <sup>2</sup>	Perzentil	54,1	63,1	n.s.
COWAT	Wörter	26,1	33,4	p<0,05
Stroop-Test	Sekunden	111,3	83,7	p<0,02

<sup>1</sup> Untertests des HAWIE-R

<sup>2</sup> aufgrund von Lähmungen wurde der Mosaiktest bei 3 Patienten und der d2-Test bei 4 Patienten nicht ausgewertet.

**Tabelle 4.2-1: Neuropsychologische Befunde**

### *Versuchsablauf*

Die Probanden wurden in einem bequemen Stuhl mit Unterstützung des Kopfes gesetzt. Bevor das eigentliche Experiment begann, wurde durch Probedurchläufe sichergestellt, dass die Probanden die Instruktionen verstanden hatten. Sie wurden ferner instruiert, Augenbewegungen soweit wie möglich zu minimieren und während des Versuches einen Punkt zu fixieren, der in der Mitte des Präsentationsmonitors während des gesamten Experimentes gezeigt wurde. Wenn immer Augenbewegungen auftraten, wurden die Probanden nach dem jeweiligen Versuchsdurchgang darauf hingewiesen, diese zukünftig zu unterlassen.

### *Paradigma*

Jeder Einzelversuch begann mit einem nach links oder rechts zeigenden Pfeil (Hinweisreiz), der für 100 ms in der Mitte des Monitors erschien. Dieser Hinweisreiz instruierte die Probanden auf den folgenden Zielreiz mit der linken oder rechten Hand (entsprechend der Pfeilrichtung) zu reagieren. Nach einem Intervall von 500 bis 900 ms (zufällig gewählt entsprechend einer Rechteckverteilung) folgte ein 3 x 3 cm messendes weißes Quadrat, welches für 60 ms gezeigt wurde und mit einem möglichst raschen Tastendruck mit der zuvor angezeigten Hand beantwortet werden musste. In 25 % der Einzeldurchgänge wurde das

weiße Quadrat nach 150 ms durch ein rotes Quadrat gefolgt, welches die Probanden instruierte, die bereits begonnene motorische Antwort abzubrechen (Stopp-Signal). Nach 900 bis 1400 ms begann der nächste Einzelversuch (Intervall zwischen Versuchen schwankte zufällig gemäß einer Rechteckverteilung). Insgesamt wurden jedem Probanden 1080 Einzelversuche während dreier Experimentalblöcke präsentiert. Der Abstand zwischen Proband und Präsentationsmonitor betrug 90 cm.

### *EEG Aufzeichnung und Analyse*

Das EEG wurde von allen 19 Elektroden des internationalen 10/20 System aufgezeichnet, wobei die Referenzelektrode am rechten Mastoidfortsatz befestigt war. Horizontale Augenbewegungen wurden mit Elektroden die an den Canthi externi beider Augen befestigt waren mithilfe einer bipolaren Ableitung registriert. Vertikale Augenbewegungen wurden durch Elektroden unterhalb und oberhalb des rechten Auges (bipolare Ableitung) aufgezeichnet. Die Signale wurden verstärkt (Bandpass-Filter 0,01 bis 100 Hz), mit einer Rate von 250 Hz digitalisiert und gespeichert. Nach Elimination von Einzelversuchen mit Augenartefakten (Schwelle +/- 75  $\mu$ V) oder Verstärkersättigungsartefakten wurden die EKP separat für die verschiedenen Bedingungen und Elektrodenpositionen ermittelt. Die Epochenlänge betrug 1024 ms einschließlich eines 100 ms langen Prästimulus-Referenzintervalls, für das die mittlere Amplitude auf 0 gesetzt wurde.

Das lateralisierte Bereitschaftspotential (LRP) wurde für das Elektrodenpaar C3 und C4 bestimmt, für das die Amplitude des LRP am größten ist. Es wurde mithilfe der Doppelsubtraktionsmethode ermittelt:

$$\underline{\text{LRP}} = \underline{\text{Antwort}}_{\text{linke Hand}} (\text{C4} - \text{C3}) - \underline{\text{Antwort}}_{\text{rechte Hand}} (\text{C4} - \text{C3})$$

Linke und rechte Hand bezieht sich jeweils auf die korrekte Antworthand. (C4 - C3) bezeichnet die Potentialdifferenz zwischen den beiden Elektroden (Gratton, Coles, Sirevaag, Eriksen, & Donchin, 1988; Coles, 1989; Smid, Mulder, Mulder, & Brands, 1992). Das resultierende LRP zeigt eine negative Amplitude, wenn der Proband eine korrekte Antwort vorbereitet.

Die stimulusbezogenen EKP und das LRP wurden über mittlere Amplituden in definierten Zeitfenstern quantifiziert. Die resultierenden Datensätze wurden mithilfe von Varianzanalysen statistisch analysiert, wobei die Huynh-Feldt Epsilon Korrektur dann angewandt wurde, wenn ein Faktor mehr als einen Freiheitsgrad im Zähler aufwies. Alle Tests, die Wechselwirkungen

zwischen Elektrodenpositionen und Experimentalbedingung involvierten, wurden mit Vektor-normalisierten Daten durchgeführt entsprechend der von McCarthy und Wood angegebenen Methode (McCarthy & Wood, 1985). Die Anfangslatenzen des LRP wurden über serielle konsekutive T-Tests abgeschätzt (Schrittweite 4 ms) (Rodriguez-Fornells, Schmitt, Kutas, & Munte, 2002). Für jeden T-Test wurde die mittlere Amplitude in einem Zeitfenster von 40 ms Dauer bestimmt (d.h. Messzeitpunkt  $\pm$  20 ms). Die Anfangslatenz wurde als der Zeitpunkt definiert, an dem 5 konsekutive T-Tests eine signifikante Abweichung von 0 aufwiesen ( $P < 0,05$ ).

## 4.2 Ergebnisse

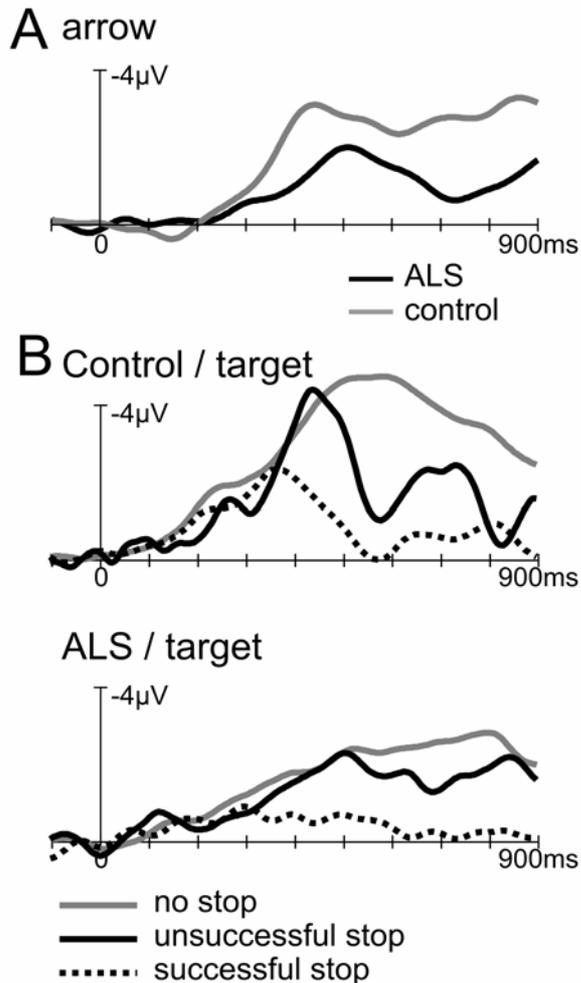
### *Verhaltenseffekte*

Die Kontrollpersonen reagierten schneller (mittlere Reaktionszeit 612 ms  $\pm$  31 SD) als die ALS-Patienten (665  $\pm$  38,  $t(24)=2,95$ ,  $p<0,01$ ). Der mittlere Prozentsatz von erfolglosen Stopps lag bei 48,5 % ( $\pm$  5,7) bei den Kontrollen und 59,2 % ( $\pm$  7,2) bei den Patienten ( $t(24)=3,01$ ,  $p<0,01$ ).

In der Literatur finden sich Studien, denen zu Folge GOs, die auf ein STOPP (erfolgreich oder auch erfolglos) folgen, eine längere Reaktionszeit benötigen (Boehler et al., 2009; Kramer et al., 2007; Rieger & Gauggel, 1999) als GOs, die auf ein GO folgen. Wir konnten eine Verlängerung der Reaktionszeit der Kontrollen sowohl nach erfolgreichen (17,3ms  $\pm$  8,5), als auch nach erfolglosen STOPPs (21,6ms  $\pm$  9,2) feststellen. Bei ALS-Patienten traf dies nicht zu (Nach erfolgreichem STOPP: 3,4ms  $\pm$  10,9; nach erfolglosem STOPP: 2,6ms  $\pm$  13,1).

### *Lateralisiertes Bereitschaftspotential (LRP)*

LRPs wurden nach der im Methodenabschnitt erläuterten Doppelsubtraktionsmethode ermittelt und zwar sowohl für die Hinweisreize (Pfeile, Abb. 4.2-1 A), als auch für die Zielreize, auf die geantwortet werden musste (Abb. 4.2-1 B). Die LRP auf die Pfeilstimuli zeigten eine klare Differenz zwischen Patienten und Kontrollprobanden mit einer deutlich reduzierten Amplitude für die Patienten. Eine signifikante Differenz ließ sich auch statistisch nachweisen, und zwar in den Zeitfenstern 400–600 ms ( $t(24)=2,81$ ;  $p<0,01$ ) und 600-800 ms ( $t(24)=3,12$ ;  $p<0,005$ ).



**Abb. 4.2-1: Durch Hinweis und Zielreiz bedingte LRPs**

**A:** Durch den Pfeil als Hinweisreiz bedingtes LRP. Der zeitliche Abstand zwischen dem Pfeil als Hinweisreiz und dem Zielreiz betrug im Zufallsverfahren zwischen 500 und 900 ms. Der Anstieg der Kurve spiegelt die Vorbereitung des Motor-Kortexes der kontralateralen Antworthand wider. Ab ca. 300 ms kann ein reduziertes LRP bei den ALS-Patienten festgestellt werden.

**B:** Durch den Zielreiz ausgelöstes LRP. Die Kurven stellen getrennt von einander Reaktionen auf von Stopp-Signalen gefolgte Zielreize (sowohl mit erfolgreicher, als auch mit erfolgloser Inhibition) und Zielreize ohne folgendes Stopp-Signal dar. Das Stopp-Signal hatte einen festen zeitlichen Abstand von 150 ms vom Beginn des Zielreizes.

Es zeigt sich bei den ALS-Patienten eine deutliche Reduktion des LRP. Dies zeigt sich besonders deutlich bei den Durchgängen ohne Stopp-Signal. Von einer erfolgreichen Inhibition gefolgte Stopp-Signale zeigten eine frühe Divergenz von den Durchgängen ohne Stopp-Signal. Dies zeigte sich bei den Kontrollen bei ca. 350 ms und bei den ALS-Patienten bei ca. 300 ms. Erfolgreiche Stopp-Durchgänge zeigten zunächst ähnlich den Versuchen ohne Stopp-Signal einen steilen Anstieg und fielen dann bei ca. 500 ms von der No-Stopp-Kurve divergierend ab.

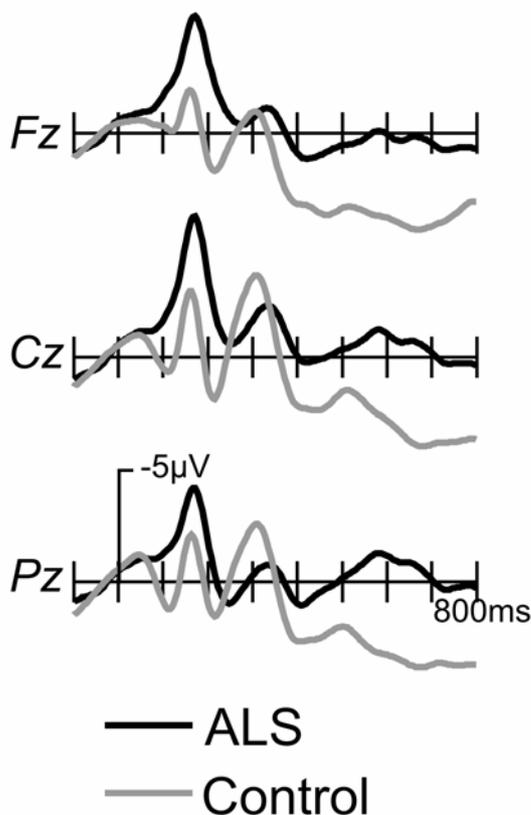
Die LRPs zu Zielreizen zeigten ebenfalls eine deutlich reduzierte Amplitude für die Patienten. Ein t-Test für die Versuche, die keine Stopp-Signale enthielten, ergab signifikante Differenzen zwischen Patienten und gesunden Probanden in den Zeitfenstern 400-600 ms ( $t(24)=3,20$ ;  $p<0,005$ ) und 600-800 ms ( $t(24)=2,25$ ;  $p<0,05$ ). Die Differenz in dem Zeitfenster 200-400 ms war marginal signifikant ( $t(24)=1,92$ ;  $p=0,066$ , ns).

Der Divergenzpunkt zwischen den Non-Stopp-Versuchen und den erfolgreich inhibierten Stopp-Signalen wurde mit der seriellen t-Test-Methode (Rodriguez-Fornells et al., 2002) geschätzt und betrug 404 ms bei den Kontrollen und 392 ms bei den Patienten.

In einer ähnlichen Analyse wurde der Divergenzpunkt zwischen Non-Stopp-Versuchen und erfolglosen Stopp-Signalen bestimmt. Der Divergenzpunkt wurde bei den Kontrollen auf 508 ms und bei den Patienten auf 584 ms geschätzt.

#### *Stimulus-bezogene EKPs*

Das Gruppennittel der Zielreizversuche ohne folgendes Stopp-Signal sind in Abb. 4.2-2 dargestellt. Die Kontrollen zeigten einen späteren P1 mit einem Peak bei etwa 110 ms, gefolgt von einer Negativität (N1) bei 160 ms als früheste Antwort auf den visuellen Reiz. Im Gegensatz dazu zeigten die Patienten, wie auch schon früher berichtet (Munte et al., 1998), keine P1 – Komponente.

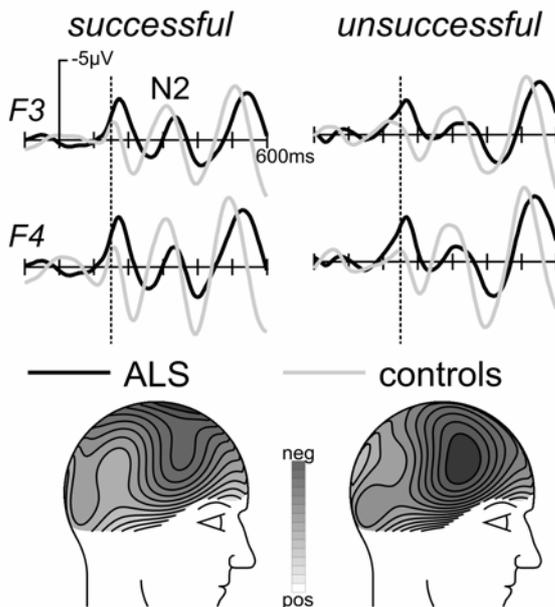


**Abb. 4.2-2: EKPs ohne Stopp**

**Gesamtmittel der ERPs der Zielreize, die nicht durch ein Stopp-Signal gefolgt wurden. Besonders im frühen Bereich zeigen sich deutliche Unterschiede zwischen ALS-Patienten und Kontrollen. Die ALS-Patienten zeigen im Gegensatz zu den Kontrollen keinen frühen positiven Peak bei 110 ms, wohingegen die Negativ-Kurve mit ihrem Maximum bei ca. 160 ms deutlich erhöht ist. Auch die spätere positive Kurve der Kontrollen ist bei den Patienten nicht vorhanden.**

Die durchschnittliche P1 – Amplitude wurde in einem Zeitfenster von 90-140 ms relativ zur Prästimulus-Grundlinie für die drei Mittellinien Elektroden gemessen. Es konnte ein hochsignifikanter Haupteffekt der Gruppe beobachtet werden ( $F(1,24)=9,33$ ;  $p<0,005$ ). An den temporooccipitalen Elektroden (T5/T6, O1/O1, in der Abbildung nicht dargestellt), wo P1 einen maximalen Wert erreichte, konnten hochsignifikante Unterschiede zwischen Kontrollen und Patienten festgestellt werden ( $F(1,24)=10,68$ ;  $p<0,003$ ). Die Differenz für die folgende N1 Komponente wurde über die Durchschnittsamplitude in einem Bereich von 140-200 ms für die drei Elektroden der Mittellinie ermittelt. Die größere Amplitude der ALS-Patienten spiegelte sich in einem Haupteffekt des Gruppenfaktors ( $F(1,24)=9,90$ ;  $p<0,005$ ) wider. In einem Zeitfenster von 400-800 ms wurden die EKPs der Kontrollen durch eine späte Positivität charakterisiert, die bei den EKPs der ALS-Patienten nicht ersichtlich waren. Eine an der Mittellinien-Elektrode in einem Zeitfenster von 500-800 ms gemessene Durchschnittsamplitude zeigte eine hohe Signifikanz ( $F(1,24)=21,4$ ;  $p<0,0001$ ).

Die EKPs aus den Versuchen mit Stopp-Signalen sind in den Abbildungen 4.2-3 und 4.2-4 dargestellt.

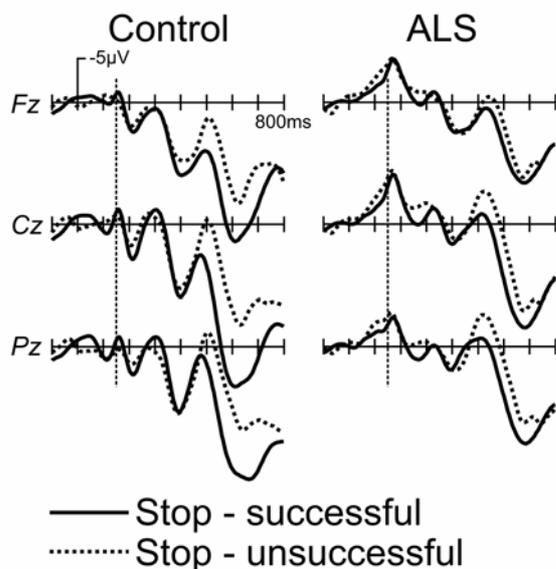


**Abb. 4.2-3: EKPs mit Stopp. - Stopp-Versuche mit Bandpass-Filter**

Mit dem Bandpass-Filter (4-8 Hz) gefilterte Gruppen-Durchschnitts-EKPs erfolgreicher und erfolgloser Stopp-Versuche, zeitlich an den Beginn des Zielreizes gebunden. Von den rechten frontocentralen Elektroden gelesen. Die als N2 markierte negative Kurve zeigte bei den ALS-Patienten eine geringere Amplitude und eine verlängerte Latenz. Spline interpolierte Isovolt-Karten zeigen in einem Zeitfenster von 30 ms um den Peak der Durchschnittsamplitude herum (290-320 ms bei den Kontrollen, 320-350 ms bei den Patienten) das rechte frontale Maximum dieser Kurve.

Die topografischen Karten zeigen beide erfolgreiche Stopps. Die linke Karte stellt die Patienten, die rechte die Kontrollen dar.

Um wie bei Pliszka beschrieben die Negativitäten zu unterscheiden (Pliszka et al., 2000), wurde ein 4-8 Hz Bandpass-Filter angewandt (Abb. 4.2-3). Die in Abb. 4.2-3 N2 benannte Negativität, zeigte sich sowohl bei erfolgreichen als auch bei erfolglosen Stopp-Versuchen. Allerdings war bei ALS-Patienten die Amplitude bedeutend kleiner und die Latenz länger. Es zeigte sich, wie in der topographischen Karte in Abb. 4.3-3 dargestellt, ein Maximum im rechten frontalen Bereich. Die Gipfel-Amplitude und die Gipfel-Latenz wurden definiert über die negativste Auslenkung in einem Zeitfenster von 250-380 ms (relativ zum Beginn des Ziel-Stimulus kam das Stopp-Signal bei 150 ms) für die F4 und C4 Elektroden festgelegt, wo dieser Effekt maximal war. Sowohl die Gipfel-Amplitude ( $F(1,24)=7,32$ ;  $p<0,015$ ) als auch die Gipfellatenz ( $F(1,24)=0,514$ ;  $p<0,05$ ) zeigten einen Haupteffekt der Gruppe, der die schon visuell festgestellten Unterschiede der Gruppe bestätigt. Im Vergleich von erfolgreichen und erfolglosen Stopp-Versuchen zeigte sich kein Haupteffekt ( $F(1,24)=0,12$ ; n.s.).



**Abb. 4.2-4: EKGs mit Stopp. - Stopp-Versuche ohne High-pass-Filter**

Die Gruppen-Durchschnitts EKGs von erfolgreichen und erfolglosen Stopp-Versuchen im zeitlichen Zusammenhang mit dem Zielreiz. Das Stopp-Signal wurde, wie hier durch die Linie dargestellt bei 150 ms präsentiert. Es zeigt sich bei den ALS-Patienten eine deutliche Reduktion der Differenz zwischen erfolgreichen und erfolglosen Stopp-Versuchen. Dies ist sowohl bei N2, als auch bei P3 gut zu erkennen.

Bei den EKGs der Stopp-Versuche ohne den Filter zeigte sich bei den Kontrollen ein Peak bei 500 ms (350 ms nach Beginn des Stopp-Signals) und bei den ALS-Patienten ein Peak bei 540 ms (Abb. 4.2-4). Diese korrespondiert mit der von Ramautar und Kollegen beschriebenen N2 Komponente (Kok et al., 2004; Ramautar et al., 2004) und fiel bei erfolglosen Stopp-Versuchen deutlich größer aus. Es folgt eine positive Kurvenauslenkung mit einem Gipfel bei

620 ms bei den Kontrollen und bei 670 ms bei den ALS-Patienten, die eine größere Amplitude bei den erfolgreichen Stopp-Versuchen hatten. Die Differenz zwischen erfolglosen und erfolgreichen Stopp-Versuchen ist bei ALS-Patienten kleiner. Dieser Effekt wurde durch die Messung der Durchschnittsamplitude im Zeitfenster 500-800 ms quantifiziert. Die resultierenden Daten wurden einer Varianzanalyse unterzogen mit dem Zwischensubjektfaktor Gruppe und den Messwiederholungsfaktoren Bedingung (erfolgreich vs erfolglos) und Elektroden (Fz, Cz, Pz). Es zeigte sich ein signifikanter Effekt ( $F(1,24)=8,96$ ;  $p<0,007$ ) als Hinweis, dass die Differenz zwischen erfolglosen und erfolgreichen Stopp-Versuchen bei ALS-Patienten signifikant kleiner war.

### **4.3 Diskussion**

Die vorliegenden Daten lassen einige wichtige Unterschiede zwischen ALS-Patienten und Kontrollen erkennen, die sowohl auf die Beeinträchtigung der Bewegungsvorbereitung, als auch auf eine Beeinträchtigung des Bewegungsabbruchs bei ALS-Patienten schließen lassen.

Zielreize wurden durch einen Pfeil, der die auf den folgenden Reiz antwortende Hand anzeigte, angekündigt. Unter solchen Bedingungen kann eine Vorab-Aktivierung des kontralateralen Motorkortex durch die Kalkulation des lateralisierten Bereitschaftspotentials demonstriert werden (Eimer & Coles, 2003; Hackley et al., 1995; Leuthold, Sommer, & Ulrich, 1996; Muller-Gethmann, Ulrich, & Rinkebar, 2003).

Obwohl eine vorherige Studie, die statt des lateralisierten Bereitschaftspotentials das Bereitschaftspotential vor spontanen Bewegungen untersuchte, nur für ALS-Patienten mit Hyperreflexie eine niedrigere Amplitude zeigte (Westphal et al., 1998), konnte in dieser Studie für die gesamte Gruppe eine signifikante Amplitudenreduktion als Antwort auf den Pfeil nachgewiesen werden. Außerdem konnten wir ein reduziertes LRP als Antwort auf den Zielreiz beobachten. Demzufolge scheint die Bewegungsvorbereitung bei ALS beeinträchtigt zu sein. Verschiedene funktionelle MRT-Studien konnten bei Bewegungen von ALS-Patienten Aktivitätsveränderungen im Bereich des prämotorischen und motorischen Kortex feststellen (Kew et al., 1994; Kew et al., 1993; Konrad et al., 2002; Konrad et al., 2006; Schoenfeld et al., 2005; Stanton et al., 2007).

Kürzlich wurden in einer Studie Gehirnaktivitäten bei Bewegungen der rechten Hand zwischen ALS-Patienten, die keine Schwäche der rechten Hand zeigten, und Patienten, die

unterschiedliche Grade von Schwäche zeigten, verglichen (Mohammadi, Kollwe, Samii, Dengler, & Munte, 2010). Dabei konnten zwei Stadien neuroplastischer Veränderungen bei ALS-Patienten erkannt werden. Im ersten Stadium zeigten Patienten ohne Schwäche einen Anstieg des aktivierten Gebietes im kontralateralen sensomotorischen Kortex. Im zweiten Stadium zeigten Patienten mit einer Schwäche in der getesteten Gliedmaße eine Reduktion der Bewegungs-induzierten Signaländerungen. Dieser Anstieg des aktivierten Gebietes wurde im Hinblick auf abnehmende intrakortikale Inhibition interpretiert, für die es auch aus neurophysiologischen Studien mit transcranialer Magnetstimulation Hinweise gibt (Vucic & Kiernan, 2006; Zanette et al., 2002; Ziemann et al., 1997). Aufgrund der geringen temporalen Auflösung des fMRT können bildgebende Studien nicht unterscheiden, ob die Vorbereitung oder die Ausführung der Bewegung beeinträchtigt ist. Die vorliegende Studie hingegen zeigt klar, dass bei ALS die durch LRP angezeigte Planungsphase beeinträchtigt ist.

Das LRP zeigte sich auch für die Stopp-Versuche sensitiv. Sowohl bei Patienten als auch bei den Kontrollen führte das auf einen Zielreiz folgende Stopp-Signal zu einem Abbruch der bereits begonnenen motorischen Vorbereitung, was durch eine Rückkehr des LRP zur Grundlinie angezeigt wurde. In einem vorherigen Experiment, in dem eine Magnetencephalographie des gesamten Kopfes mit einer Quellenanalyse kombiniert wurde (Boehler et al., 2009), wurde festgestellt, dass der Motorkortex ein Aktivitätsmuster zeigt, das mit unterschiedlichen Aktivierungsstärken für die verschiedenen Stimulustypen erklärt werden kann (Band & Van Boxtel, 1999; Van Boxtel et al., 2001). Vom Motorkortex ausgehende ereigniskorrelierte Magnetfelder waren bei Stopp-Signalen kleiner als für Go-Signale, was eine Ähnlichkeit zum LRP der vorliegenden Untersuchung aufweist. Dies passt zu der Idee, dass der Motorkortex als ein Akkumulator mit einer fixen Schwelle fungiert. Entweder wird diese Schwelle erreicht und es kommt zum Feuern, oder es kommt zu einer Blockierung durch den Stopp-Prozess. Während sich bei ALS-Patienten und Kontrollen grundsätzlich das gleiche Muster von Unterschieden bei den durch mit und ohne Stopp-Signal versehenen Reizen ausgelöste LRPs zeigten, war die Amplitude der LRPs bei den Patienten reduziert. Wegen der niedrigeren Amplitude des LRP und dem damit verbundenen geringeren Signalrausch-Abstand des Signals bei den ALS-Patienten, zögere ich, den späteren Divergenzpunkt zwischen den LRPs der GO-Signale und der erfolglosen Stopp-Signale zu interpretieren.

Während das LRP der Aktivität des Motorkortexes folgt, muss das Stopp-Signal sowohl anatomisch als auch zeitlich früher entstehen. Die EKPs der erfolgreichen und erfolglosen Stopp-Versuche könnten in dieser Hinsicht vielleicht informativ sein. Es könnte eine Reihe

von Komponenten beobachtet werden, die deutliche Unterschiede zwischen ALS-Patienten und Kontrollen zeigten. So zeigte sich eine rechtsfrontale Negativierung bei den Kontrollen etwa 320 ms nach Beginn des Reizes (170 ms nach Beginn des Stopp-Signals) und bei ALS-Patienten etwa 50 ms später (Abb. 4.2-3). Die rechtsfrontale Verteilung und die Latenz lassen vermuten, dass diese Komponente mit dem von Pliszka und Kollegen (Pliszka et al., 2000) und Schmajuk und Kollegen (Schmajuk et al., 2006) beschriebenen Effekt korrespondiert. Diese Autoren lieferten Hinweise darauf, dass die rechtsfrontale Negativität mit Inhibitionsprozessen zusammenhängt. Diese Auffassung wird durch funktionelle bildgebende Studien unterstützt (Marco-Pallares, Camara, Munte, & Rodriguez-Fornells, 2008). Die Tatsache, dass dieser Effekt bei ALS-Patienten signifikant reduziert ist und auch erst später auftritt, lässt den Schluss zu, dass Inhibitionsprozesse unter diesen Bedingungen betroffen sind. Diese Annahme wird durch eine höhere Fehlerquote der Stopp-Aufgaben bei ALS-Patienten gestützt.

Bei den Stopp-Aufgaben gibt es ferner einen negativen Gipfel bei 500 ms bei den Kontrollen und bei 540 ms bei den Patienten, der bei erfolglosen Stopp-Versuchen deutlich größer ausfällt. Wichtig ist, dass die Differenz zwischen erfolglosen und erfolgreichen Stopp-Versuchen bei den Patienten signifikant kleiner war (Abb. 4.2-4). Ramautar und Kollegen (Ramautar et al., 2004; Ramautar et al., 2006) zeigten, dass diese Differenz mit hoher Wahrscheinlichkeit auf die für die nicht erfolgreichen Stopp-Versuche erfolgende Fehlerverarbeitung zurückzuführen ist. Dies lässt den Schluss zu, dass solche Prozesse, von denen bekannt ist, dass sie vom medialen präfrontalen Kortex unterstützt werden (Ridderinkhof, Ullsperger, Crone, & Nieuwenhuis, 2004), bei ALS-Patienten beeinträchtigt sind. Diese Auffassung wird durch die Tatsache untermauert, dass die typische Verlangsamung der Antworten, wenn ein Signal von einem Stopp-Signal gefolgt wird, zwar bei Kontrollen, nicht aber bei Patienten zu beobachten ist.

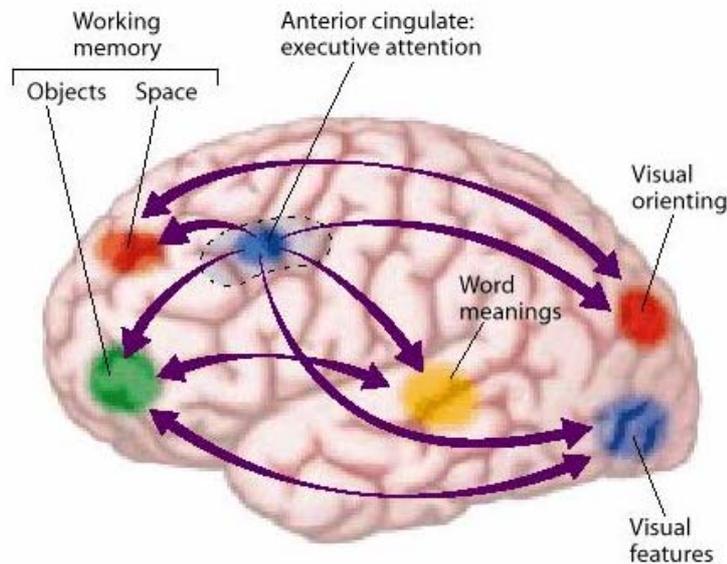
Die vorliegende Studie zeigt deutliche Unterschiede in den Korrelaten von Bewegungsvorbereitung und Bewegungsinhibition von ALS-Patienten und Kontrollen auf. Das kleinere LRP als Marker motorischer Vorbereitung zeigt die Beeinträchtigung der Bewegungsvorbereitung auf dem Level des prämotorischen Kortex. Die Reduktion der Amplitude der rechten frontalen Negativität bei 160 – 200 ms nach Beginn des Stopp-Signals indiziert Defizite im Inhibitionsprozess, der hauptsächlich durch den rechten präfrontalen Kortex unterstützt wird. Die geringere Differenz zwischen erfolglosen und erfolgreichen Stopp-Versuchen und das Fehlen einer Anpassung des Verhaltens der Patienten nach einem Stopp-Versuch lassen schließlich auch den Schluss einer beeinträchtigten Kontrolle zu.

## 5. Spatale und figurale Arbeitsgedächtnisaufgaben

Bereits in den vorigen Kapiteln bin ich darauf eingegangen, dass es aus neuropathologischen (Brownell, Oppenheimer, & Hughes, 1970; Iwanaga et al., 1997), neuropsychologischen (Frank, Haas, Heinze, Stark, & Münte, 1997; Schreiber et al., 2005; Abrahams et al., 1997; Hanagasi et al., 2002; Lakerveld, Kotchoubey, & Kubler, 2008; Massman et al., 1996; Murphy et al., 2007; Phukan, Pender, & Hardiman, 2007) und Bildgebungsstudien (Hatazawa, Brooks, Dalakas, Mansi, & Di Chiro, 1988; Ludolph et al., 1992; Schreiber et al., 2005; Kew et al., 1993; Abrahams et al., 1995; Abrahams et al., 1996; Mohammadi et al., 2009) Hinweise darauf gibt, dass bei der ALS auch extramotorische Teile des Nervensystems involviert sind. Insbesondere haben auch eine Reihe von Studien gezeigt, dass exekutive und metakognitive Prozesse, die gemeinhin dem frontalen Kortex zugeordnet werden, bei der ALS beeinträchtigt sind. Abrahams et al. (Abrahams et al., 2000) haben z.B. Beeinträchtigungen in einer Reihe von Wortflüssigkeitsaufgaben festgestellt. Sowohl die lexikalische und kategoriale Wortflüssigkeit als auch die non-verbale figurale Flüssigkeit waren bei ALS eingeschränkt. Vergleichbare Ergebnisse zeigten sich auch in anderen Studien (Frank et al., 1997). Abrahams et al. (Abrahams et al., 2000) berichteten darüber hinaus auch über eine signifikant reduzierte Arbeitsgedächtniskapazität und interpretierten die Defizite der Flüssigkeit und des Arbeitsgedächtnisses als Zeichen einer Beeinträchtigung höherer exekutiver Prozesse. Dies wurden im Hinblick auf neuropsychologische Theorien zu diesen Prozessen (supervisory attentional system, SAS, (Shallice & Vallar, 1990)) näher diskutiert.

In der vorliegenden Studie sollen daher die potentiellen Defizite des Arbeitsgedächtnisses bei ALS-Patienten noch einmal detailliert unter Zuhilfenahme der ereigniskorrelierten Hirnpotentiale untersucht werden. In der Literatur wird das Arbeitsgedächtnissystem als ein Multikomponentensystem aufgefasst mit unterschiedlichen Subsystemen für unterschiedliche Arten von Information. Baddeley (Baddeley, 1986) hat ein Arbeitsgedächtnissmodell vorgeschlagen, welches separate Speicher und Retentionssysteme unter der Kontrolle einer zentralen Exekutive enthält. Verhaltensstudien, Tierexperimente sowie zahlreiche bildgebende Studien haben darüber hinaus Befunde als Hinweis für eine zusätzliche funktionelle und anatomische Untergliederung bezüglich von figuraler objekt-bezogener Information und spatialer Information geliefert (Abb. 5-1) (Logie & Marchetti, 1991; Tresch, Sinnamon, & Seamon, 1993; Ungerleider & Haxby, 1994; Wilson, O Scalaidhe, & Goldman-Rakic, 1993).

## Neurokognitives Arbeitsgedächtnismodell



**Abb. 5-1: Skizzenhafte Darstellung eines neurokognitiven Arbeitsgedächtnismodells (aus Gazzaniga, M.S., Ivry, R., & Mangun, G.R. Cognitive Neuroscience: The Biology of the Mind. W.W. Norton, 2002. 2nd Edition). Eine zentrale Exekutive korrespondiert mit materialspezifischen Speichersystemen im Frontalkortex sowie mit posterioren sekundären Assoziationsarealen.**

Viele neurokognitive Modelle weisen dem präfrontalen Kortex eine wesentliche Rolle bei der exekutiven Kontrolle des Arbeitsgedächtnisses zu. Einige Forscher (z.B. Friedman & Goldman-Rakic, 1994; Wilson et al., 1993) haben argumentiert, dass es eine Materialspezifität bestimmter Areale des Frontalkortex gibt (vgl. die Abbildung oben), wohingegen andere (z.B., Petrides, 1994) vorgeschlagen haben, dass es eine Prozessspezifität (Speicherung vs. Manipulation) einzelner Teile des präfrontalen Kortex gibt.

Arbeitsgedächtnisprozesse lassen sich auch über die Dissoziation spatiotemporaler Eigenschaften ereigniskorrelierter Hirnpotentiale studieren. Im Gegensatz zu bildgebenden Verfahren wie PET und fMRI haben die EKP zwar eine relativ schlechte räumliche Auflösung, zeigen aber andererseits eine sehr hohe zeitliche Auflösung im Millisekundenbereich. Die Frage der Material- vs. Prozessspezifität von Arbeitsgedächtnisprozessen ist bereits Gegenstand von EKP-Studien gewesen. So konnten eine Reihe von EKP Studien langsame späte Komponenten über frontalen und parietalen Hirnarealen finden, die spezifisch zur Art und zur Menge der gespeicherten Information korrespondierten (Ruchkin et al., 1997; Ruchkin, Canoune, Johnson, & Ritter, 1995; Ruchkin et al., 1994; Ruchkin, Johnson, Grafman, Canoune, & Ritter, 1992; Bosch, Mecklinger, & Friederici, 2001; Mecklinger & Meinshausen, 1998; Mecklinger & Pfeifer, 1996). Von

besonderer Bedeutung für die hier zu beschreibende Studie sind Vorarbeiten zur so genannten N-back Aufgabe (McEvoy, Smith, & Gevins, 1998). In solchen Aufgaben werden Stimuli seriell präsentiert und die Probanden haben die Aufgabe zu entscheiden, ob der aktuelle Stimulus (oder eine seiner Eigenschaften) identisch ist mit dem N Versuche zurückliegenden Stimulus (daher N-back). Bosch und Kollegen (Bosch et al., 2001) untersuchten EKPs in einer Aufgabe, die die Retention von figuraler, spatialer oder verbaler Information im Arbeitsgedächtnis erforderte. Speziell handelte es sich um eine Vergleichsaufgabe, bei der die gespeicherte Information mit einem später präsentierten Vergleichsstimulus abgeglichen werden musste. Bosch und Mitarbeiter (Bosch et al., 2001) berichteten von frontalen und parieto-okzipitalen langsameren Potentialkomponenten mit unterschiedlichen Skalptopographien für figurale und spatiale Information.

Die im vorliegenden Kapitel dargestellte Studie versucht, die Befunde von Abrahams et al. (Abrahams et al., 2000) zur Beeinträchtigung von Arbeitsgedächtnisprozessen bei der ALS weiter einzugrenzen und darüber hinaus die Frage zu beantworten, ob gegebenenfalls Material-spezifische Einschränkungen für figurale vs. spatiale Informationen gefunden werden können. Hierzu bedienten wir uns einer N-back Aufgabe. Das Experiment war dabei so angelegt, dass mit den gleichen Stimulussequenzen sowohl eine figurale als auch eine spatiale Arbeitsgedächtnisaufgabe durchgeführt werden konnte. Darüber hinaus wurden auch zwei Kontrollbedingungen eingeführt, bei denen die Probanden auf vorher spezifizierte Zieleigenschaften (figural oder spatial) innerhalb der selben Stimulussequenzen zu reagieren hatten. Diese so genannte GoNogo Aufgabe gestattete die Abgrenzung von Arbeitsgedächtnis- und Zielreizentdeckungsprozessen.

## **5.1 Material und Methode**

Die Studie erfolgte nach Genehmigung durch die zuständige Ethikkommission.

### *Patienten und Kontrollpersonen*

Alle Teilnehmer waren deutsche Muttersprachler und hatten normale oder korrigierte Sehschärfe. Zwanzig Patienten (sieben Frauen, mittleres Alter 56,6 Jahre) mit wahrscheinlicher oder definitiver ALS, diagnostiziert mithilfe der modifizierten El Escorial Kriterien (Brooks, Miller, Swash, & Munsat, 2000) nahmen an der Studie teil. Zwanzig neurologisch gesunde Kontrollpersonen (8 Frauen, mittleres Alter 55,4) wurden ebenfalls rekrutiert und bezüglich Alter, Geschlecht, Bildung und Händigkeit angeglichen.

Tabelle 5.1-1 gibt einen Überblick über die demographischen und klinischen Charakteristika der beiden Gruppen. Die Probanden gaben ihr schriftliches Einverständnis vor Beginn der Studie.

Pat Nr.	Aufgaben	Geschlecht		Alter		Schule (Jahre)		Score
		ALS	Kontrolle	ALS	Kontrolle	ALS	Kontrolle	ALSFRS-R ALS
1	G	m	M	50	47	12	12	24
2	G	w	W	65	50	10	12	22
3	G	w	W	56	60	12	8	44
4	G	m	M	60	60	10	10	42
5	G	m	W	51	53	12	10	35
6	G	m	W	74	67	10	12	37
7	G / WM	m	M	66	64	10	12	37
8	G / WM	w	M	64	69	10	12	39
9	G / WM	m	W	65	63	8	8	36
10	G / WM	m	M	42	42	10	12	23
11	G / WM	m	M	59	57	12	12	40
12	G / WM	m	M	55	44	8	8	40
13	G / WM	w	M	31	40	12	12	39
14	G / WM	m	M	61	55	10	10	43
15	G / WM	m	M	61	64	12	12	36
16	G / WM	w	W	60	56	12	12	42
17	G / WM	m	W	43	45	10	12	29
18	kein EEG	w	W	50	60	10	12	29
19	kein EEG	w	M	70	62	8	10	40
20	kein EEG	m	M	48	49	8	8	35

M: männlich, W: weiblich, G = GoNogo Aufgabe, WM=Arbeitsgedächtnisaufgabe

**Tabelle 5.1-1: Demographische und klinische Daten der Patienten und Kontrollgruppe**

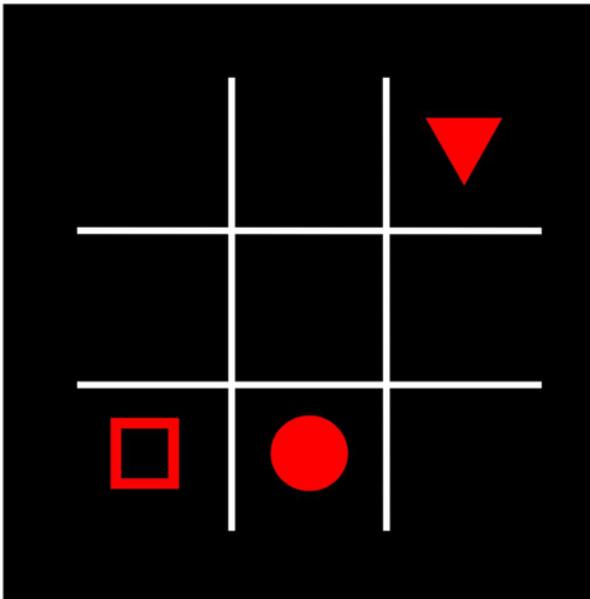
### *Neuropsychologische Testung*

Die Probanden wurden einer neuropsychologischen Testbatterie unterzogen, die zunächst Untertests des Hamburg-Wechsler-Intelligenztests (HAWIE-R) enthielt (Wortschatz, Gemeinsamkeiten finden, Mosaiktest, Bilderergänzen). Das verbale Gedächtnis wurde mit dem VLMT, der deutschen Version des Rey Auditory Verbal Learning Test (Lezak, Howieson, & Loring, 2004), und dem VLT (Sturm & Willmes, 1999) untersucht. Das nicht verbale Gedächtnis wurde mit dem NVLT (Sturm et al., 1999) geprüft. Um die Arbeitsgedächtnisfunktion zu überprüfen, bedienten wir uns des Tests Zahlennachsprechen (Untertest der Wechsler Memory Scale) und des so genannten Reading Span Test (Daneman & Carpenter, 1980). Exekutive Hirnfunktionen wurden mit dem Wisconsin Card Sorting Test (Lezak et al., 2004), dem Ruff Figural Fluency Test (Lezak et al., 2004) und dem Controlled oral word association test (Lezak et al., 2004) überprüft. Aufmerksamkeitsfunktionen wurden mit den Untertests Alertness und GoNoGo der Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP) (Zimmermann & Fimm, 2002) untersucht. Die Dauer der neuropsychologischen Testung lag zwischen 2 und 3 Stunden.

## *Ereigniskorrelierte Hirnpotentiale*

### *Versuchsablauf*

Die EKP-Experimente wurden an einem anderen Tag als die neuropsychologische Testung durchgeführt. Beide Sitzungen wurden innerhalb eines Zeitraumes von 10 Tagen absolviert. Während der EKP Sitzungen wurden vier unterschiedliche Untersuchungsbedingungen dargeboten, die jeweils ca. 10 Minuten dauerten. Die Stimuli der vier Bedingungen waren identisch; es unterschieden sich lediglich die Instruktionen. Es wurden als Stimuli 10 verschiedene rote geometrische Symbole (Kreis, Quadrat, Raute, nach oben zeigendes Dreieck, nach unten zeigendes Dreieck, jeweils als offene und als geschlossene Variante) gezeigt. Für jeden einzelnen Stimulus wurde eine der geometrischen Figuren an einer von 9 Positionen einer 3 x 3 Matrix, die als Gitter (weiß auf schwarzem Hintergrund) dargestellt wurde, gezeigt. Das heißt jeder Stimulus war durch eine geometrische Figur, die an einem Ort präsentiert wurde, eindeutig definiert.



**Abb. 5.1-1: Stimulusarrangement für die vier Untersuchungsbedingungen der aktuellen Aufgabe. Es wurde allerdings jeweils nur ein Symbol gezeigt. Die hier dargestellten Symbole sind die Zielreize der figuralen GoNogo Aufgabe und sind an den Zielpositionen der spatialen GoNogo Aufgabe dargestellt.**

Die Matrix hatte eine Größe von  $11^\circ \times 11^\circ$  Schwinkel. Die Matrix war während des gesamten Versuchsdurchgangs konstant auf dem Bildschirm zu sehen, jedes Symbol wurde für 800 ms dargeboten. Das Interstimulus-Intervall bezüglich der Symbole schwankte zwischen 1400 und 2000 ms (Rechteckfunktion). Die Probanden mussten bei jedem Stimulus entscheiden, ob es sich um einen „Zielreiz“ oder um einen „Nichtzielreiz“ handelte. Für Zielreize musste

mithilfe einer Taste so schnell wie möglich geantwortet werden. In allen Versuchsbedingungen betrug der Quotient zwischen Zielreizen und Nichtzielreizen 1:3.

Die folgenden Bedingungen wurden durchgeführt: *Spatiale GoNogo Aufgabe*: In dieser Aufgabe wurden die Probanden angehalten, einen Knopf mit dem rechten Zeigefinger zu drücken, wenn ein Symbol an einer von drei Zielpositionen erschien (Positionen 3, 7, oder 8). Dabei war es unerheblich, welches Symbol an den Zielpositionen erschien. *Figurale GoNogo Aufgabe*: In dieser Aufgabe wurden die Probanden angehalten, einen Knopf mit dem rechten Zeigefinger zu drücken, wenn eines von drei Symbolen erschien (offenes Quadrat, gefüllter Kreis, gefülltes nach unten zeigendes Dreieck), und zwar unabhängig von der Position in der Matrix. *Spatiale Arbeitsgedächtnisaufgabe*: Es wurde ein so genanntes 2-back Paradigma durchgeführt, bei denen die Probanden immer dann einen Knopf drücken mussten, wenn die Position eines Symbols mit der Position des vorvergangenen Symbols übereinstimmte. Dabei war die Identität des Symbols unerheblich. *Figurale Arbeitsgedächtnisaufgabe*: Es wurde ein so genanntes 2-back Paradigma durchgeführt, bei dem die Probanden immer dann einen Knopf drücken mussten, wenn ein Symbol mit dem vorvergangenen Symbol übereinstimmte, und zwar unabhängig von der Position. Jeder Block begann mit einer Trainingssequenz. Die Dauer der EKP-Sitzung betrug etwa 2 Stunden einschließlich der Applikation der Elektrodenkappe und der Instruktionen.

#### *EEG Aufzeichnung und Analyse*

Das EEG wurde mit einer Abtastrate von 250 Hz digitalisiert und mit einem Bandpass-Filter von 0,01-70 Hz gefiltert. Die Aufnahme erfolgte von den 19 Standardpositionen des 10/20 Systems (Fp1/2, F3/4, C3/4, P3/4, O1/O2, F7/8, T3/4, T5/6, Fz, Cz, Pz) mithilfe von in einer Elektrodenkappe montierten Zinnelektroden. Die Signale wurden off-line gegen das Mittel der Aktivität an den beiden Mastoidfortsätzen referenziert. Die Augenbewegungen wurden mit einer bipolaren Ableitung registriert und off-line mit Hilfe des „Second Order Blind Identification“ Algorithmus (SOBI) (Joyce, Gorodnitsky, & Kutas, 2004) korrigiert. Alle Elektrodenimpedanzen (EEG and EOG) lagen unter 5 k $\Omega$ .

Das kontinuierliche EEG wurde in Epochen von 1024 ms Dauer und Beginn 100 ms vor dem Beginn der kritischen Stimuli eingeteilt. Diese Epochen wurden mit einer automatisierten Prozedur auf Restartefakte (Verstärkersättigung, Bewegung, EMG) überprüft. Nach Zurückweisung der Artefakte wurden Mittelpotentiale erstellt. Diese wurden mithilfe von Durchschnittsamplitudenmaßen (Zeitfenster 200 – 400 ms, 400 – 600 ms und 600 – 800 ms) quantifiziert und die resultierenden Datensätze einer Varianzanalyse für Messwiederholungen

mit dem Zwischensubjektfaktor Gruppe (ALS Patienten vs. Kontrollen) und den Messwiederholungsfaktoren Gedächtnis (2-back vs. GoNogo), Material (figural vs. spatial), Stimulus (Zielreiz vs. Nichtzielreiz) und Elektrodenposition (Fz, Cz, Pz) unterzogen. Die Greenhouse-Geisser Korrektur für Inhomogenitäten der Kovarianzmatrix wurde immer dann angewandt, wenn im Zähler mehr als 1 Freiheitsgrad vorhanden war. Die berichteten p-Werte sind korrigiert. Auf einen Bericht korrigierter Freiheitsgrade wurde aus Gründen der besseren Lesbarkeit verzichtet.

## 5.2 Ergebnisse

Leider hatten drei der zwanzig Patienten zu viele Artefakte in ihrem EEG, so dass sie trotz Korrektur mit dem SOBI-Verfahren nicht in die Analyse einbezogen werden konnten. Darüber hinaus waren nur 11 der verbliebenen 17 Patienten in der Lage die Arbeitsgedächtnisaufgaben durchzuführen. Dies ergab sich, da einige Patienten für die figurale Aufgabe lediglich Leistungen im Bereich der Ratewahrscheinlichkeit zeigten. Daher basieren die folgenden Analysen für die GoNogo Aufgabe auf den Daten von 17 Patienten, die Analysen für die Arbeitsgedächtnisaufgaben auf den Daten von 11 Patienten. Die Größe der Kontrollgruppe wurde jeweils angepasst.

### *Neuropsychologische Resultate*

Die neuropsychologischen Ergebnisse der ALS Patienten und Kontrollprobanden sind in Tabelle 5.2-1 zusammengefasst.

Die Untertests des HAWIE zeigten eine hochsignifikante Leistungsreduktion für den Untertest Wortschatz für die ALS Patienten, wohingegen die Untertests Gemeinsamkeiten finden, Bilder ergänzen und Mosaiktest keine Differenzen zeigten. Für den Test VLMT, der den freien Abruf einer Wortliste überprüft, wurde ebenfalls eine signifikante Einschränkung der ALS Patienten gefunden. Eine Tendenz fand sich auch für den Test VLT, der die verbale Wiedererkennung überprüft. Demgegenüber fand sich für den non-verbale Gedächtnistest (NVLT) keine Einschränkung. Weiterhin fanden sich keine Differenzen zwischen Patienten und Kontrollen für die Arbeitsgedächtnismaße (Zahlennachsprechen und reading span Test). Für den Bereich der exekutiven Funktionen ergab sich eine Tendenz in Richtung schlechterer Leistungen bei den ALS-Patienten. Zum einen zeigten sich mehr perseverative Fehler im Wisconsin Card Sorting Test, zum anderen wurden weniger Strategien im Ruff Figural Fluency Test und im Controlled oral word association Test angewandt. Keine

Gruppenunterschiede ergaben sich für die Aufmerksamkeitstests (Alertness und GoNoGo der TAP).

Test	Parameter	ALS mean (sd)	Kontrolle mean (sd)	Anzahl (P/ C)	Signifikanz
<b>1. Lernen und Gedächtnis</b>					
<i>VLMT</i>					
supra span D1	Wörter	5,1 (1,5)	6,7 (1,8)	20/20	p<0,01
Lernen D5	Wörter	11,5 (2,9)	12,8 (2,0)	20/20	n.s.
Σ D1-D5	Wörter	42,8 (10,8)	51,8 (9,3)	20/20	p<0,05
Interferenz	Wörter	6,2 (1,7)	5,9 (2,1)	20/20	n.s.
Sofortiger Abruf (D6)	Wörter	8,4 (4,2)	10,6 (3,3)	20/20	p<0,08
<i>VLT</i>	t-Wert	40,9 (9,7)	50,2 (13,6)	20/19	p<0,06
<i>NVLT</i>	t-Wert	48,3 (7,6)	49,7 (9,4)	20/19	n.s.
<b>2. Arbeitsgedächtnis</b>					
<i>Zahlennachsprechen</i>					
Vorwärts	Roh-Wert	10,1 (2,9)	10,7 (2,0)	20/20	n.s.
Rückwärts	Roh-Wert	6,3 (2,1)	7,4 (1,7)	20/20	n.s.
	Roh-Wert	6,2 (2,2)	7,0 (1,9)	20/20	n.s.
<i>Reading Span Test</i> <sup>1</sup>					
Letzter Durchgang	Wörter	9,2 (4,1)	10,3 (3,6)	14/19	n.s.
	Wörter	3,1 (1,6)	3,6 (1,0)	14/19	n.s.
<b>3. Exekutivfunktionen</b>					
<i>COWAT</i> (gesamt)					
Anfangsbuchst, F	Wörter	33,1 (10,6)	41,1 (12,2)	20/20	p<0,08
Anfangsbuchst, A	Wörter	10,7 (4,7)	13,2 (4,1)	20/20	p<0,05
Anfangsbuchst, S	Wörter	9,7 (3,7)	13,9 (4,5)	20/20	p<0,005
	Wörter	12,3 (4,0)	14,1 (4,9)	20/20	n.s.
<i>Ruff Figural Fluency</i> <sup>1</sup>					
Muster	t-Wert	44,5 (10,3)	47,2 (11,6)	16/20	n.s.
Strategien	#	1,5 (1,2)	2,8 (0,4)	16/20	p<0,005
<i>Wisconsin Card Sorting</i>					
Anzahl Kategorien	#	6,3 (0,9)	6,6 (0,9)	20/20	n.s.
perseverative Fehler	#	2,2 (2,1)	1,5 (2,5)	20/20	p<0,08
<b>4. Aufmerksamkeit</b>					
<i>Alertness (TAP)</i> <sup>1</sup>					
Ohne Warnton	t-Wert	49,8 (15,0)	52,5 (14,3)	18/20	n.s.
Mit Warnton	t-Wert	52,6 (17,5)	55,6 (12,3)	18/20	n.s.
Phasische Alertness	t-Wert	53,4 (9,3)	55,1 (10,1)	18/20	n.s.
<i>Go/NoGo (TAP)</i> <sup>1</sup>	t-Wert	50,9 (11,7)	51,5 (10,7)	18/20	n.s.
<b>5. Untertests HAWIE</b>					
<i>Wortschatz</i>					
	Punkte	9,6 (3,6)	13,0 (2,9)	19/20	p<0,005
<i>Gemeinsamkeiten Finden</i>					
	Punkte	11,5 (3,5)	13,5 (2,1)	20/20	p<0,08
<i>Bilderergänzen</i>					
	Punkte	11,1 (3,9)	9,9 (3,3)	20/20	n.s.
<i>Mosaiktest</i> <sup>1</sup>					
	Punkte	11,3 (2,1)	12,1 (3,0)	16/20	n.s.

<sup>1</sup> Aufgrund von motorischen Behinderungen konnten 4 Patienten nicht mit dem Mosaiktest bzw. Dem Ruff-Figural-Fluency Test untersucht werden. Aufgrund von technischen Problemen konnten 2 Patienten nicht mit den Tests der TAP untersucht werden.

**Tabelle 5.2-1: Neuropsychologische Ergebnisse**

### *Ereigniskorrelierte Hirnpotentiale*

### *Verhaltensergebnisse*

Tabelle 5.2-2 illustriert die Verhaltensergebnisse der 17 Patienten (alle) und der zugehörigen Kontrollgruppe, die an der GoNogo Aufgabe teilgenommen hatten. Tabelle 5.2-3 zeigt die

Daten der Teilnehmer, die auch an der 2-back Aufgabe teilnehmen konnten (N = 11, WM-Gruppe).

### *GoNogo-Aufgabe*

Sowohl Patienten als auch Kontrollpersonen zeigten eine nahezu perfekte Leistung für die spatiale und figurale GoNogo Aufgabe. Bezüglich der Trefferrate ergab sich weder ein Gruppeneffekt (alle:  $F(1,32)=0,18$ , n.s.; WM-Gruppe:  $F(1,20)=0,42$ , n.s.) noch ein Effekt des Materials (alle:  $F(1,32)=0,01$ , n.s.; WM-Gruppe:  $F(1,20)=0,01$ , n.s.) oder eine Interaktion der beiden Faktoren (alle:  $F(1,32)=1,26$ , n.s.; WM-Gruppe:  $F(1,20)=0,69$ , n.s.). Die Analyse der Genauigkeit für die Nogo Versuche ergab einen Effekt des Faktors Material (alle:  $F(1,32)=6,81$ ,  $p < 0,05$ ; WM-Gruppe:  $F(1,20)=19,20$ ,  $p < 0,001$ ) aber keinen Gruppeneffekt (alle:  $F(1,32)=0,33$ , n.s.; WM-Gruppe:  $F(1,20)=0,53$ , n.s.) und keine Interaktion (alle:  $F(1,32)=0,95$ , n.s.; WM-Gruppe:  $F(1,20)=0,72$ , n.s.).

N=17	<b>Spatial</b>		<b>Figural</b>	
	<b>Hit (%)</b>	<b>CR (%)</b>	<b>Hit (%)</b>	<b>CR (%)</b>
<b>ALS</b>	96,2 (9,6)	97,8 (3,2)	97,8 (2,9)	95,9 (3,6)
<b>Kontrolle</b>	98,5 (3,0)	98,1 (1,7)	96,8 (6,2)	94,1 (8,4)
Reaktionszeit	<b>Hit (ms)</b>		<b>Hit (ms)</b>	
<b>ALS</b>	487 (73)		603 (47)	
<b>Kontrolle</b>	449 (54)		605 (44)	

Hit=Treffer für Zielreize, CR=korrekte Zurückweisung für Nichtzielreize

**Tabelle 5.2-2: Übersicht über die Verhaltensdaten des GoNogo Experimentes (n=17 pro Gruppe)**

Bezüglich der Reaktionszeiten zeigte sich eine schnellere Reaktion sowohl der Patienten als auch der Kontrollen in der spatialen Aufgabe (alle:  $F(1,32)=283,8$ ,  $p < 0,001$ ; WM-Gruppe:  $F(1,20)=52,34$ ,  $p < 0,001$ ). Da die ALS-Patienten in der spatialen Aufgabe langsamer als die Kontrollprobanden antworteten, ergab sich eine Material x Gruppe Interaktion (alle:  $F(1,32)=6,26,58$ ,  $p < 0,05$ ; WM-Gruppe:  $F(1,20)=1,66$ , n.s.). Ein Haupteffekt des Faktors Gruppe fand sich indessen nicht (alle:  $F(1,32)=1,14$ , n.s.; WM-Gruppe:  $F(1,20)=0,01$ , n.s.).

N=11				
Performance	Go/Nogo Spatial		Go/Nogo Figural	
	Hit (%)	CR (%)	Hit (%)	CR (%)
<b>ALS</b>	97,5 (6,5)	98,4 (1,1)	98,5 (2,2)	95,3 (4,1)
<b>Kontrolle</b>	99,1 (2,1)	98,6 (0,9)	98,3 (2,8)	96,5 (2,9)
Reaktionszeit	<b>Hit (ms)</b>		<b>Hit (ms)</b>	
<b>ALS</b>	475 (83)		597 (55)	
<b>Kontrolle</b>	463 (53)		608 (45)	
	WM Spatial		WM Figural	
	Hit (%)	CR (%)	Hit (%)	CR (%)
<b>ALS</b>	76,8 (13)	94,5 (10,3)	65,4 (12,7)	92,4 (9,0)
<b>Kontrolle</b>	83,7 (9,9)	97,5 (1,6)	67,5 (14,4)	92,5 (4,8)
Reaktionszeit	<b>Hit (ms)</b>		<b>Hit (ms)</b>	
<b>ALS</b>	461 (67)		522 (66)	
<b>Kontrolle</b>	493 (65)		550 (73)	

Hit=Treffer für Zielreize, CR=korrekte Zurückweisung für Nichtzielreize  
WM=Arbeitsgedächtnis

**Tabelle 5.2-3: Vergleich der Verhaltensdaten für die GoNogo und die Arbeitsgedächtnisaufgaben (n=11 pro Gruppe)**

### *Arbeitsgedächtnisaufgabe*

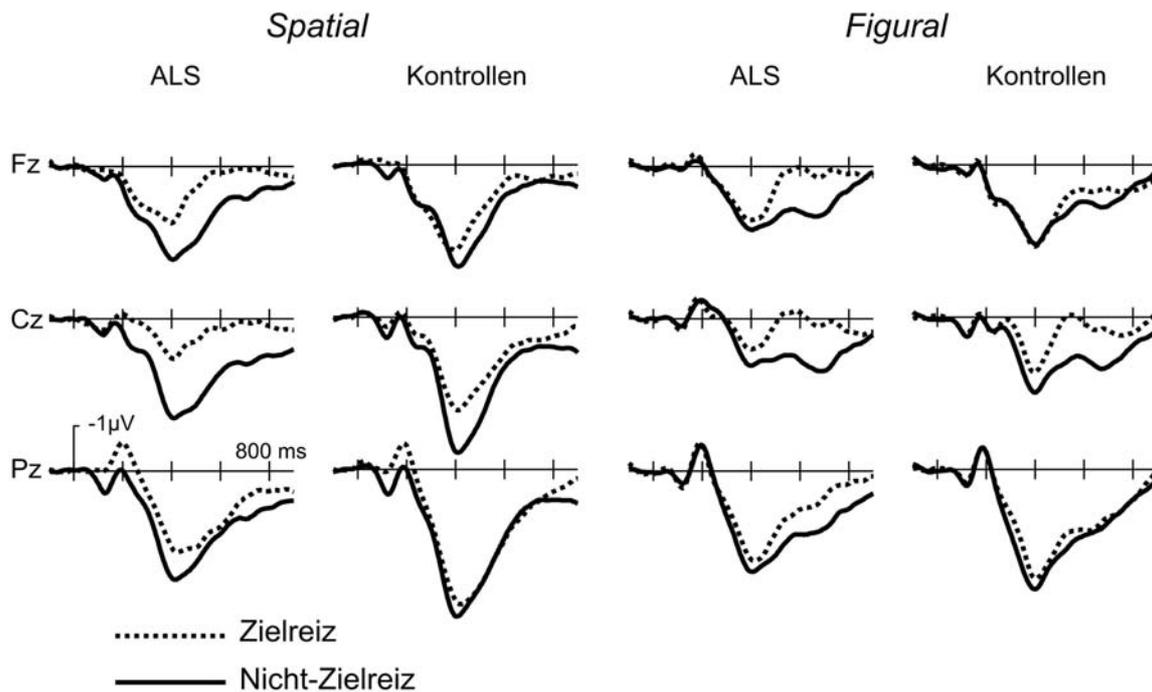
Für die Arbeitsgedächtnisaufgaben zeigten sowohl Patienten als auch Kontrollen eine bessere Leistung für die spatiale als für die figurale Aufgabe. Es ergab sich somit ein signifikanter Materialeffekt für die Go-Stimuli ( $F(1,20)=36,50$ ,  $p < 0,001$ ) und die Nogo Stimuli ( $F(1,20)=17,34$ ,  $p < 0,001$ ), wenngleich es keinen Gruppeneffekt (Go:  $F(1,20)=0,86$ , n.s.; Nogo:  $F(1,20)=2,92$ , n.s.) und keinen Interaktionseffekt gab (Go:  $F(1,20)=1,10$ , n.s.; Nogo:  $F(1,20)=2,91$ , n.s.).

Bezüglich der Reaktionszeiten wurde, wie bereits in der GoNogo Aufgabe eine schnellere Reaktionszeit für die spatiale Aufgabe verzeichnet. Dies spiegelte sich in einem Haupteffekt des Faktors Material ( $F(1,20)=52,34$ ,  $p < 0,001$ ), wohingegen weder ein Haupteffekt Gruppe ( $F(1,20)=1,20$ , n.s) noch eine Gruppe x Material Interaktion ( $F(1,20)=0,06$ , n.s) zu verzeichnen waren.

## Ereigniskorrelierte Hirnpotentiale

### GoNogo Aufgaben

Abbildung 5.2-1 illustriert die EKP für die spatiale und figurale GoNogo Aufgabe für die ALS-Patienten und Kontrollpersonen der größeren Gruppe (n=17). Beide Bedingungen zeigten eine prominente zentro-parietale Positivität mit einer Gipfellatenz von ca. 400 ms, die größer für die Kontrollgruppe war. Ferner war dieses Muster auffälliger für die spatiale Aufgabe.



**Abb. 5.2-1:** Gruppenmittelpotential für ALS-Patienten und Kontrollpersonen aus der GoNogo Aufgabe mit figuralen oder spatialen Zielreizen (Gruppengröße n=17). Für die spatiale Aufgabe findet sich eine größere Positivierung. Nichtzielreize sind mit einer größeren Positivierung assoziiert. Dieser Effekt ist bei ALS-Patienten deutlich ausgeprägter. Ferner findet sich bei den Kontrollprobanden eine umschriebener zentrale Verteilung der Zielreiz/Nichtzielreiz Differenz, während diese bei den Patienten auch frontal und parietal zur Darstellung kommt.

Die ALS-Gruppe zeigte eine deutliche Positivität für die Nichtziel-Versuche, die eine weite Verteilung aufwies, d.h. sowohl an frontalen, centralen und parietalen Ableitpunkten vorhanden war. Demgegenüber ergab sich für die Kontrollpersonen nur eine umschriebene, zentral maximale Differenzierung zwischen Nichtzielreizen und Zielreizen. Eine Serie von Varianzanalysen mit den Faktoren Gruppe (ALS vs. Kontrolle), Material (spatial vs. figural), Stimulus (go vs. no-go) und Elektrodenposition (Fz,Cz,Pz) für die Durchschnittsamplituden in drei Zeitfenstern wird in Tabelle 5.2-4 zusammengefasst. Es ergaben sich signifikante Haupteffekte für den Faktor Material schon ab 200 ms. Ab 400 ms waren die Nichtzielreize mit einem positiveren Kurvenverlauf assoziiert als die Zielreize, was sich signifikanten Effekten für den Faktor Stimulus und einer Stimulus x Material Interaktion widerspiegelt.

Bedeutsam ist Material x Gruppe Wechselwirkung. Da die größten Effekte für die Elektroden Cz und Pz gefunden wurden, wurde die Analyse unter Einschluss nur dieser beiden Elektroden noch einmal wiederholt, wobei sich zusätzlich zu den bisher beschriebenen Effekten noch eine signifikante Gruppe x Stimulus Wechselwirkung in den beiden frühen Zeitfenstern zeigte.

	df	200-400		400-600		600-800	
EL: Fz, Cz, Pz		F	p <	F	p <	F	p <
Gruppe	1,32	0,75		1,9		0,16	
Material	1,32	15,00	,0005	27,19	,0001	9,33	,005
Material x Gruppe	1,32	3,45	,08	0,64		0,47	
Stim	1,32	2,43		28,61	,0001	8,31	,008
Stim x Gruppe	1,32	0,48		1,28		0,19	
Material x Stim	1,32	2,39		4,21	,05	3,75	,07
Mat. x Stim x Gruppe	1,32	1,22		3,42	,08	0,38	
Elektrode	2,64	1,95	,2	9,16	,0003	3,20	,05
Gruppe x Elektrode	2,64	6,08	,004	3,64	,04	0,12	,9
Material x Elektrode	2,64	2,92	,07	5,65	,006	1,38	,3
Gruppe x Mat x El	2,64	0,43	,7	0,05	,99	0,59	,6
Stimulus x Elektrode	2,64	5,58	,03	3,70	,07	0,23	,7
Gruppe x Stim x El	2,64	0,18	,7	0,86	,4	0,21	,7
Mat x Stim x El	2,64	1,25	,3	1,88	,2	1,90	,2
Gruppe x Mat x Stim x El	2,64	1,21	,4	0,09	,8	0,02	,99

Material / Mat: spatial vs. figural, Stimulus / Stim: Zielreiz vs. Nichtzielreiz; Elektrode / El = Elektrodenposition Fz, Cz, Pz

**Tabelle 5.2-4: GoNogo Aufgabe Ergebnis der Varianzanalysen über die Durchschnittsamplitude (n=17 pro Gruppe)**

### *Arbeitsgedächtnisaufgaben*

Abbildung 5.2-2 zeigt die EKP der Arbeitsgedächtnisaufgabe für die 11 Patienten und Kontrollen, die diese Aufgaben erfüllen konnten. Im Gegensatz zu den GoNogo Aufgaben zeigte sich in der Arbeitsgedächtnisaufgaben eine späte, jenseits von ca. 400 ms auftretende stärkere Positivierung für die Zielreize. Diese zeigte eine weite Verteilung über zentralen, frontalen und parietalen Gebieten. Für die ALS-Patienten mehr noch als für die Kontrollen fand sich eine klare Differenzierung für die spatiale und figurale Aufgabe. Für die spatiale Aufgabe war die Differenz zwischen Zielreizen und Nichtzielreizen deutlich stärker ausgeprägt (Tabelle 5.2-5). Es fand sich, die visuelle Inspektion bestätigend, eine Stimulus x Material Wechselwirkung in den Zeitfenstern 200-400 und 400-600 ms. Haupteffekte des Faktors Gruppe oder Interaktionen, die diesen Faktor involvieren, fanden sich indessen nicht. Bemerkenswert ist ein Haupteffekt des Faktors Material zwischen 400-600 ms und 600-800 ms.

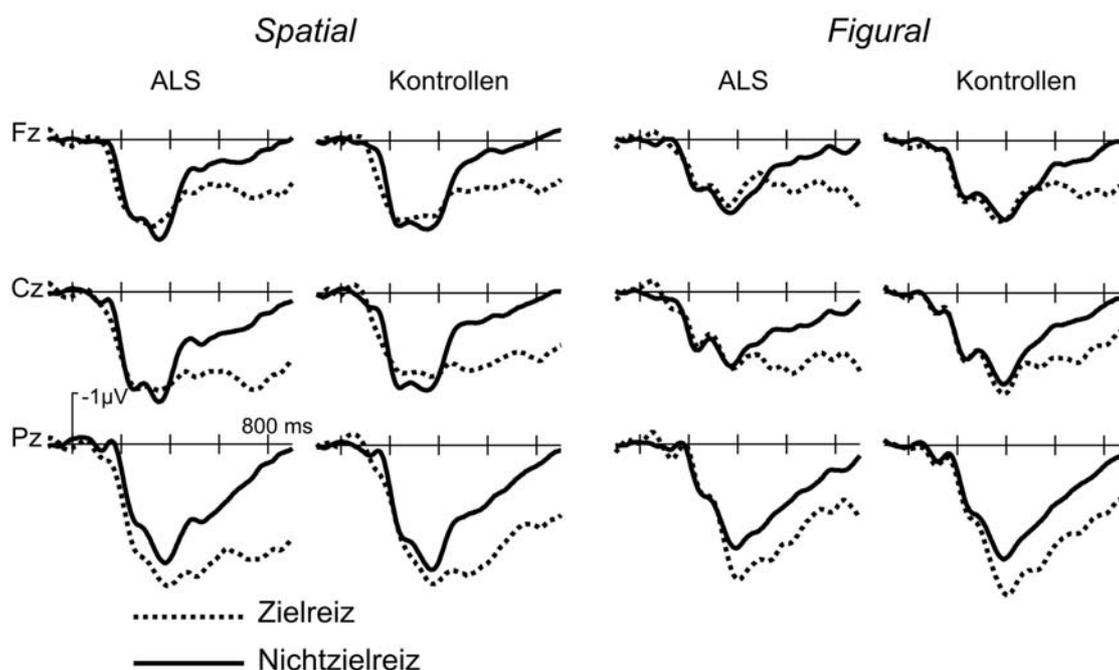


Abb. 5.2-2: Gruppenmittelpotential für ALS-Patienten und Kontrollpersonen aus den Arbeitsgedächtnisaufgaben mit figuralen oder spatialen Zielreizen (Gruppengröße n=11). Es zeigt sich für beide Instruktionen eine deutliche Positivierung ab etwa 400 ms

MIDLINE	df	200-400		400-600		600-800	
		F	p <	F	p <	F	p <
Gruppe	1,32	2,51	,2	0,01		0,1	,8
Material	1,32	0,49	,5	21,51	,0002	54,37	,0001
Material x Gruppe	1,32	0,04	,9	1,28	,3	1,2	,3
Stim	1,32	9,9	,006	41,47	,0001	11,34	,004
Stim x Gruppe	1,32	0,29	,6	0,08	,8	0,07	,8
Material x Stim	1,32	4,47	,05	14,31	,002	2,53	,2
Mat. x Stim x Gruppe	1,32	0,05	,9	0,01		0,73	,5

Tabelle 5.2-5: Varianzanalysen über die Durchschnittsamplituden für die Arbeitsgedächtnisaufgabe (n=11 pro Gruppe)

### 5.3. Diskussion

Ausgangspunkt der in diesem Kapitel dargestellten Studie waren Befunde, dass bei ALS exekutive Funktionen, insbesondere das Arbeitsgedächtnis und die verbale und nicht verbale Flüssigkeit beeinträchtigt sind (Abrahams et al., 2000; Frank et al., 1997). Es sollte mithilfe von Verhaltensmaßen und ereigniskorrelierten Hirnpotentialen untersucht werden, inwieweit sich eine solche Beeinträchtigung des Arbeitsgedächtnis verifizieren lässt und ob sich ein Einfluss des zu speichernden Materials (spatial oder figural) finden lässt.

Bei der neuropsychologischen Untersuchung ergab sich für klassische Tests, die für die Untersuchung des Arbeitsgedächtnisses herangezogen werden (Zahlennachsprechen, Reading Span Test), kein Anhaltspunkt für eine signifikante Beeinträchtigung der ALS-Patienten. Es ergab sich allerdings eine Beeinträchtigung für die verbale Flüssigkeit, für die bei ALS-Patienten in Übereinstimmung mit der Literatur eine schlechtere Leistung gefunden wurde. Weitere Hinweise auf eine gewisse Beeinträchtigung der exekutiven Hirnfunktionen waren eine erhöhte Anzahl perseverativer Fehler im Wisconsin-Card-Sorting Test sowie eine geringere Anzahl von benutzten Strategien im Ruff-Figural Fluency Test. Insgesamt waren die Befunde jedoch eher dezent.

Für die EKP-Studie wurden zwei 2-back Paradigmen konzipiert, die sich lediglich durch die Instruktion unterschieden. Bemerkenswert war hier, dass eine nicht geringe Zahl von ALS-Patienten nicht in der Lage war, diese Aufgaben durchzuführen. Insbesondere mit der spatialen Aufgabe hatten viele ALS-Patienten Schwierigkeiten. Letztlich konnte daher nur bei 11 von 20 Patienten eine sinnvolle Auswertung der EKP durchgeführt werden. Auch bei diesen Patienten zeigte sich im Vergleich zu den Kontrollpersonen eine schlechtere Leistung in der spatialen Arbeitsgedächtnisaufgabe, wohingegen die figurale Aufgabe annähernd identische Ergebnisse bei den verbliebenen ALS-Patienten und den entsprechenden Kontrollen ergaben. Wenngleich die Statistik für die Trefferrate und die Rate der korrekten Zurückweisungen der Nichtzielreize keine signifikanten Gruppenunterschiede ergab, zeigt die Inspektion des Parameters  $d'$ , ein Sensitivitätsmaß der Signalentdeckungstheorie, dieses Musters (spatial ALS:  $d'$  2,33, beta 2,74; spatial Kontrollen:  $d'$  2,94, beta 4,21; figural ALS:  $d'$  1,82, beta 2,57; figural Kontrollen:  $d'$  1,89, beta 2,54).

Bezüglich des Arbeitsgedächtnisses kann somit festgehalten werden, dass ein relativ hoher Anteil von ALS Betroffenen nicht in der Lage ist, die auch in der klinischen Neuropsychologie übliche Testung mit dem N-back Paradigma durchzuführen. Insofern können die früher publizierten Befunde einer Arbeitsgedächtnisbeeinträchtigung bei ALS als bestätigt gelten.

Die Hirnpotentiale zeigten indessen keinen qualitativen oder quantitativen Unterschied zwischen den Patienten und den Kontrollpersonen für die Arbeitsgedächtnisaufgabe. Zwar zeigte sich ein Effekt des Materials (figural vs. spatial), welches memoriert werden musste, so dass frühere EKP-Studien, die eine materialspezifische Modulation langsamer Hirnpotentiale gefunden hatten, durch das aktuelle Experiment bestätigt werden konnten (McEvoy et al., 1998; Bosch et al., 2001; Mecklinger et al., 1998; Mecklinger et al., 1996). Ein Unterschied zwischen ALS-Patienten und Kontrollprobanden ließ sich hingegen statistisch nicht sichern.

Die visuell deutliche Tendenz eines größeren Stimuluseffektes in der spatialen Aufgabe für die ALS-Patienten spiegelte sich nicht in einer entsprechenden Dreifach-Interaktion bei statistischen Analyse wider.

Interessanterweise ergab sich allerdings bei der als Kontrollaufgabe mitgeführten GoNogo-Aufgabe ein deutlicher Unterschied zwischen Patienten und Kontrollen. Während bei den ALS-Patienten die Nichtzielreize mit einer deutlich größeren Positivierung als die Zielreize für die drei Mittellinienelektroden gekennzeichnet waren, stellte sich bei den Kontrollpersonen nur eine umschriebene Differenzierung zwischen Nichtzielreizen und Zielreizen an der Elektrode Cz dar. Die für die Nichtzielreize gefundene Positivierung wird in der Literatur als Nogo-P3 bezeichnet. Die Arbeitsgruppe um Fallgatter und Herrmann hat sich intensiv mit diesem Phänomen beschäftigt (Fallgatter & Strik, 1999; Fallgatter, Wiesbeck, Weijers, Boening, & Strik, 1998; Strik, Fallgatter, Brandeis, & Pascual-Marqui, 1998). Insbesondere beschrieben diese Autoren eine Anteriorisierung der Nogo P3 bei verschiedenen neuropsychiatrischen Erkrankungen, bei denen eine Fehlfunktion des frontalen Kortex, insbesondere die motorische Inhibition betreffend, postuliert wird (Johannes et al., 2001). Im vorigen Kapitel zeigte sich bereits, dass ALS-Patienten Auffälligkeiten bei der Verhaltensinhibition haben. In einem Stopp-Paradigma konnten wir nachweisen, dass die frontalen Indices der Verhaltensinhibition bei ALS Patienten auffällig sind. Dabei sei hier hervorgehoben, dass es sich bei den im Stopp-Paradigma untersuchten Patienten um eine andere Kohorte handelte. Wir interpretieren die ausgeprägtere und anteriorisierte Positivität für die Nogo-Stimuli im Sinne von Fallgatter als Zeichen einer Beeinträchtigten Hemmung präpotenter Reaktionen.

Zusammenfassend ergaben sich bei der vorliegenden Untersuchungen somit Hinweise für eine Beeinträchtigung von Arbeitsgedächtnisfunktionen von ALS-Patienten, da ein hoher Anteil von ALS-Patienten (9 von 20) nicht in der Lage waren, die einfachen 2-back Paradigmen zu absolvieren. Indessen fand sich keine qualitative oder quantitative Veränderung der Hirnpotentiale in den Arbeitsgedächtnisaufgaben. Ferner ergab sich aus der GoNogo Aufgabe ein Hinweis für eine gestörte Verhaltensinhibition bei der ALS.

## 6. Nachwort

### Wenn die Kräfte schwinden

Verstohlen hebt der Mann seine Gabel wieder auf, die ihm aus der kraftlosen Hand gerutscht ist. Langsam, vorsichtig. Natürlich bemerkt er die peinlich berührten Blicke der anderen. Seine Schwäche ängstigt ihn und zugleich macht sie ihn wütend. Selbsthass. „Soll ich dir das Fleisch vielleicht klein schneiden, Eduard?“ Für einen kurzen Augenblick richtet sich sein Hass gegen seine Frau. Doch als er ihren erschreckten Gesichtsausdruck bemerkt, tut es ihm schon wieder leid. Sie meint es ja nur gut. Wie damals bei ihrem Sohn, als er noch zu klein war, um allein zu essen. Nur war der Kleine damals vier Jahre alt. Eduard ist jetzt 54. Ein großer, kleiner Junge. Später am Abend liegt er noch lange hungrig im Bett. Im Stillen verabschiedet er sich von seinen Händen, seinen Fingern. Auf Wiedersehen. Schließlich muss er ja nicht abends im Werkkeller arbeiten, sondern kann dafür viel mehr Zeit mit seiner Frau verbringen. Mehr spazieren gehen oder so. Ausgleichen.

Als. Eigentlich doch ein kleines Wort. Ein Wort, das innerhalb eines Satzes nicht weiter auffällt. Jetzt fällt es ihm auf. Jeder einzelne Buchstabe. A L S – Amyotrophe Lateralsklerose, die Bezeichnung für eine degenerative Erkrankung des motorischen Nervensystems. Nur drei Monate sind seit der Diagnose vergangen, drei Monate, in denen er nur langsam begreifen will, was genau diese Krankheit für ihn bedeutet. Jetzt lässt sie sich nicht mehr verdrängen. Die unglaubliche Schwere in seinen Armen und Beinen beginnt schleichend die Grenze zur Lähmung zu überschreiten. Langsam, vorsichtig. Aber stetig. Eduard geht jetzt nur noch selten spazieren. Am liebsten allein, damit seiner Frau der schlurfende Gang nicht so auffällt. Sie hat es immer gehasst, wenn ihr Sohn geschlurft ist. Kleiner, großer Junge. „Heb die Füße an!“ Gerne. So gerne. Immer öfter erwischt er sich, wie sein Blick zum Rollstuhl schweift, den seine Frau sich vor einigen Wochen gegen seinen Willen vom Arzt geben lassen hat. Im Stillen verabschiedet er sich von seinen Beinen, von seinen Füßen, seinen Zehen. Auf Wiedersehen. Langsam wird es sowieso zu kalt zum Spaziergehen. Mal wieder öfters mit Freunden dasitzen und einfach nur reden. Ausgleichen.

„Wie bitte?“ Das ist jetzt schon das zweite Mal in Folge, dass er seinen Satz wiederholen muss. Verärgert blickt Eduard in die Runde. „Verträgst wohl nicht mehr so viel wie früher!“ Lachen. Eduard zwingt sich zu einem Lächeln. Ist dankbar für die Erklärung. Allerdings trinkt er schon lange nicht mehr zusammen mit seinen Freunden, aus Angst, das Glas nicht halten zu können. Der Fremdkörper in seinem Mund, den er früher wohl als Zunge bezeichnet hätte, fühlt sich schwer an, viel zu schwer um noch zu protestieren. Nur langsam gewöhnt er sich

daran seine Gedanken nicht mehr richtig aussprechen zu können. Reden ist Silber, Schweigen ist Gold. Während er aus dem Fenster blickt, verabschiedet er sich von seiner Zunge, der Sprache. Auf Wiedersehen. In Zukunft wird er wohl öfters mal wieder fernsehen. Gemütliche Abende vor dem Fernsehapparat sind doch besonders um diese Jahreszeit schön. Ausgleichen. Doch diesmal will es ihm nicht gelingen – unaufhörlich fließen die Tränen über sein Gesicht.

Eduard liegt. Liegt, sieht, hört. Würde so gerne mitreden. Die Gedanken freilassen, die in seinem zugrunde gehenden Körper gefangen sind. Heute ist sein 56. Geburtstag. Ein Geburtstag ohne Kuchen. Ob der Kuchen wohl durch den Schlauch gepasst hätte? Das erste Mal in seiner 30-jährigen Ehe kein Kuchen. Doch sie sind alle da, lächeln. Aufgesetzte Heiterkeit. Er würde sich gerne von ihnen verabschieden.

Lisa Huy

## 7. Literaturliste

- Abe, O.** , Yamada, H. , Masutani, Y. , Aoki, S. , Kunimatsu, A. , Yamasue, H. et al. (2004). Amyotrophic lateral sclerosis: diffusion tensor tractography and voxel-based analysis. *NMR Biomed.* , 17, 411-416.
- Abhinav, K.** , Stanton, B. , Johnston, C. , Hardstaff, J. , Orrell, R. W. , Howard, R. et al. (2007). Amyotrophic lateral sclerosis in South-East England: a population-based study. The South-East England register for amyotrophic lateral sclerosis (SEALS Registry). *Neuroepidemiology*, 29, 44-48.
- Abrahams, S.** , Goldstein, L. H. , Al Chalabi, A. , Pickering, A. , Morris, R. G. , Passingham, R. E. et al. (1997). Relation between cognitive dysfunction and pseudobulbar palsy in amyotrophic lateral sclerosis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 62, 464-472.
- Abrahams, S.** , Goldstein, L. H. , Kew, J. J. , Brooks, D. J. , Lloyd, C. M. , Frith, C. D. et al. (1996). Frontal lobe dysfunction in amyotrophic lateral sclerosis. A PET study. *Brain*, 119 (Pt 6), 2105-2120.
- Abrahams, S.** , Goldstein, L. H. , Suckling, J. , Ng, V. , Simmons, A. , Chitnis, X. et al. (2005). Frontotemporal white matter changes in amyotrophic lateral sclerosis. *J. Neurol.* , 252, 321-331.
- Abrahams, S.** , Leigh, P. N. , & Goldstein, L. H. (2005). Cognitive change in ALS: a prospective study. *Neurology*, 64, 1222-1226.
- Abrahams, S.** , Leigh, P. N. , Harvey, A. , Vythelingum, G. N. , Grise?, D. , & Goldstein, L. H. (2000). Verbal fluency and executive dysfunction in amyotrophic lateral sclerosis (ALS). *Neuropsychologia*, 38, 734-747.
- Abrahams, S.** , Leigh, P. N. , Kew, J. J. M. , Goldstein, L. H. , Lloyd, C. M. L. , & Brooks, D. J. (1995). A positron emission tomography study of frontal lobe function (verbal fluency) in amyotrophic lateral sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences*, 129, 44-46.
- Agosta, F.** , Pagani, E. , Petrolini, M. , Caputo, D. , Perini, M. , Prella, A. et al. (2010). Assessment of White Matter Tract Damage in Patients with Amyotrophic Lateral Sclerosis: A Diffusion Tensor MR Imaging Tractography Study. *AJNR Am. J Neuroradiol.* .
- Agosta, F.** , Pagani, E. , Rocca, M. A. , Caputo, D. , Perini, M. , Salvi, F. et al. (2007). Voxel-based morphometry study of brain volumetry and diffusivity in amyotrophic lateral sclerosis patients with mild disability. *Hum. Brain Mapp.* , 28, 1430-1438.

- Andersen, P. M.** , Borasio, G. D. , Dengler, R. , Hardiman, O. , Kollewe, K. , Leigh, P. N. et al. (2007). Good practice in the management of amyotrophic lateral sclerosis: clinical guidelines. An evidence-based review with good practice points. EALSC Working Group. *Amyotroph. Lateral. Scler.* , 8, 195-213.
- Anonymus** (2001). Incidence of ALS in Italy: evidence for a uniform frequency in Western countries. *Neurology*, 56, 239-244.
- Armon, C.** & Moses, D. (1998). Linear estimates of rates of disease progression as predictors of survival in patients with ALS entering clinical trials. *J. Neurol. Sci.* , 160 Suppl 1, S37-S41.
- Aron, A. R.** , Fletcher, P. C. , Bullmore, E. T. , Sahakian, B. J. , & Robbins, T. W. (2003). Stop-signal inhibition disrupted by damage to right inferior frontal gyrus in humans. *Nature Neuroscience*, 6, 115-116.
- Ashburner, J.** & Friston, K. J. (2000). Voxel-based morphometry--the methods. *Neuroimage.* , 11, 805-821.
- Baddeley, A. D.** (1986). Working memory. *Oxford University Press*.
- Band, G. P. H.** & Van Boxtel, G. J. M. (1999). Inhibitory motor control in stop paradigms: Review and reinterpretation of neural mechanisms. *Acta Psychologica*, 101, 179-211.
- Beghi, E.** , Logroscino, G. , Micheli, A. , Millul, A. , Perini, M. , Riva, R. et al. (2001). Validity of hospital discharge diagnoses for the assessment of the prevalence and incidence of amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph. Lateral. Scler. Other Motor Neuron Disord.* , 2, 99-104.
- Bekker, E. M.** , Kenemans, J. L. , Hoeksma, M. R. , Talsma, D. , & Verbaten, M. N. (2005). The pure electrophysiology of stopping. *International Journal of Psychophysiology*, 55, 191-198.
- Bensimon, G.** , Lacomblez, L. , & Meininger, V. (1994). A controlled trial of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis. ALS/Riluzole Study Group. *N. Engl. J. Med.* , 330, 585-591.
- Blain, C. R.** , Williams, V. C. , Johnston, C. , Stanton, B. R. , Ganesalingam, J. , Jarosz, J. M. et al. (2007). A longitudinal study of diffusion tensor MRI in ALS. *Amyotroph. Lateral Scler.* , 8, 348-355.
- Boehler, C. N.** , Munte, T. F. , Krebs, R. M. , Heinze, H. J. , Schoenfeld, M. A. , & Hopf, J. M. (2009). Sensory MEG responses predict successful and failed inhibition in a stop-signal task. *Cereb. Cortex*, 19, 134-145.

- Bosch, V.** , Mecklinger, A. , & Friederici, A. D. (2001). Slow cortical potentials during retention of object, spatial, and verbal information. *Cognitive Brain Res.* , *10*, 219-237.
- Brenneis, C.** , Seppi, K. , Schocke, M. F. , Muller, J. , Luginger, E. , Bosch, S. et al. (2003). Voxel-based morphometry detects cortical atrophy in the Parkinson variant of multiple system atrophy. *Mov Disord.* , *18*, 1132-1138.
- Brooks, B. R.** , Antel, J. , Bradley, W. , Cardy, P. , Carpenter, S. , Chou, S. et al. (1994). El Escorial World Federation of Neurology criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences*, *124*, 96-107.
- Brooks, B. R.** , Miller, R. G. , Swash, M. , & Munsat, T. L. (2000). El Escorial revisited: revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph. Lateral. Scler. Other Motor Neuron Disord.* , *1*, 293-299.
- Brownell, B.** , Oppenheimer, D. R. , & Hughes, J. T. (1970). The central nervous system in motor neurone disease. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*, *33*, 338-357.
- Chan, S.** , Shungu, D. C. , Douglas-Akinwande, A. , Lange, D. J. , & Rowland, L. P. (1999). Motor neuron diseases: comparison of single-voxel proton MR spectroscopy of the motor cortex with MR imaging of the brain. *Radiology*, *212*, 763-769.
- Chang, J. L.** , Lomen-Hoerth, C. , Murphy, J. , Henry, R. G. , Kramer, J. H. , Miller, B. L. et al. (2005). A voxel-based morphometry study of patterns of brain atrophy in ALS and ALS/FTLD. *Neurology*, *65*, 75-80.
- Chio, A.** (1999). ISIS Survey: an international study on the diagnostic process and its implications in amyotrophic lateral sclerosis. *J. Neurol.* , *246 Suppl 3*, III1-III5.
- Chio, A.** (2000). Update on ISI survey: Europe, North America and South America. *Amyotroph. Lateral. Scler. Other Motor Neuron Disord.* , *1 Suppl 1*, S9-11.
- Chio, A.** , Mora, G. , Calvo, A. , Mazzini, L. , Bottacchi, E. , & Mutani, R. (2009). Epidemiology of ALS in Italy: a 10-year prospective population-based study. *Neurology*, *72*, 725-731.
- Chio, A.** , Mora, G. , Leone, M. , Mazzini, L. , Cocito, D. , Giordana, M. T. et al. (2002). Early symptom progression rate is related to ALS outcome: a prospective population-based study. *Neurology*, *59*, 99-103.
- Coles, M. G. H.** (1989). Modern mind-brain reading: Psychophysiology, physiology, and cognition. *Psychophysiology*, *26*, 251-269.

- Cosottini, M.** , Giannelli, M. , Siciliano, G. , Lazzarotti, G. , Michelassi, M. C. , Del Corona, A. et al. (2005). Diffusion-tensor MR imaging of corticospinal tract in amyotrophic lateral sclerosis and progressive muscular atrophy. *Radiology*, *237*, 258-264.
- Crawford, J. R.** & Garthwaite, P. H. (2002). Investigation of the single case in neuropsychology: confidence limits on the abnormality of test scores and test score differences. *Neuropsychologia*, *40*, 1196-1208.
- Curtis, C. E.** , Cole, M. W. , Rao, V. Y. , & D'Esposito, M. (2005). Canceling planned action: An fMRI study of countermanding saccades. *Cerebral Cortex*, *15*, 1281-1289.
- Czaplinski, A.** , Yen, A. A. , & Appel, S. H. (2006). Amyotrophic lateral sclerosis: early predictors of prolonged survival. *J. Neurol.* , *253*, 1428-1436.
- Czaplinski, A.** , Yen, A. A. , Simpson, E. P. , & Appel, S. H. (2006). Predictability of disease progression in amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve*, *34*, 702-708.
- Daneman, M.** & Carpenter, P. A. (1980). Individual differences in working memory and reading. *J. Verb. Learn. Verb. Behav.* , *19*, 450-466.
- De Jong, R.** , Coles, M. G. H. , Logan, G. D. , & Gratton, G. (1990). In Search of the Point of No Return: The Control of Response Processes. *Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance*, *16*, 164-182.
- del Aguila, M. A.** , Longstreth, W. T. , Jr. , McGuire, V. , Koepsell, T. D. , & van Belle, G. (2003). Prognosis in amyotrophic lateral sclerosis: a population-based study. *Neurology*, *60*, 813-819.
- Dengler, R.** , von Neuhoff, N. , Bufler, J. , Krampfl, K. , Peschel, T. , & Grosskreutz, J. (2005). Amyotrophic lateral sclerosis: new developments in diagnostic markers. *Neurodegener. Dis.* , *2*, 177-184.
- Eimer, M.** & Coles, M. G. H. (2003). The lateralized readiness potential. *The Bereitschaftspotential: in Honour of Professors Deecke and Kornhuber*, 229-248.
- Ellis, C. M.** , Simmons, A. , Andrews, C. , Dawson, J. M. , Williams, S. C. , & Leigh, P. N. (1998). A proton magnetic resonance spectroscopic study in ALS: correlation with clinical findings. *Neurology*, *51*, 1104-1109.
- Ellis, C. M.** , Simmons, A. , Jones, D. K. , Bland, J. , Dawson, J. M. , Horsfield, M. A. et al. (1999). Diffusion tensor MRI assesses corticospinal tract damage in ALS. *Neurology*, *53*, 1051-1058.

- Ellis, C. M.** , Suckling, J. , Amaro E Jr, Bullmore, E. T. , Simmons, A. , Williams, S. C. et al. (2001). Volumetric analysis reveals corticospinal tract degeneration and extramotor involvement in ALS. *Neurology*, *57*, 1571-1578.
- Fallgatter, A. J.** & Strik, W. K. (1999). The NoGo-anteriorization as a neurophysiological standard-index for cognitive response control. *Int. J. Psychophysiol.* , *32*, 233-238.
- Fallgatter, A. J.** , Wiesbeck, G. A. , Weijers, H. G. , Boening, J. , & Strik, W. K. (1998). Event-related correlates of response suppression as indicators of novelty seeking in alcoholics. *Alcohol Alcohol.* , *33*, 475-481.
- Fang, F.** , Valdimarsdottir, U. , Bellocco, R. , Ronnevi, L. O. , Sparen, P. , Fall, K. et al. (2009). Amyotrophic lateral sclerosis in Sweden, 1991-2005. *Arch. Neurol.* , *66*, 515-519.
- Forsgren, L.** , Almay, B. G. , Holmgren, G. , & Wall, S. (1983). Epidemiology of motor neuron disease in northern Sweden. *Acta Neurol. Scand.* , *68*, 20-29.
- Frank, B.** , Haas, J. , Heinze, H. J. , Stark, E. , & Munte, T. F. (1997). Relation of neuropsychological and magnetic resonance findings in amyotrophic lateral sclerosis: evidence for subgroups. *Clin. Neurol. Neurosurg.* , *99*, 79-86.
- Friedman, H. R.** & Goldman-Rakic, P. S. (1994). Coactivation of prefrontal cortex and inferior parietal cortex in working memory tasks revealed by 2DG functional mapping in the rhesus monkey. *J. Neurosci.* , *14*, 2775-2788.
- Gallagher, J. P.** (1989). Pathologic laughter and crying in ALS: a search for their origin. *Acta Neurol. Scand.* , *80*, 114-117.
- Garavan, H.** , Ross, T. J. , & Stein, E. A. (1999). Right hemispheric dominance of inhibitory control: An event-related functional MRI study. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *96*, 8301-8306.
- Gaudette, M.** , Hirano, M. , & Siddique, T. (2000). Current status of SOD1 mutations in familial amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph. Lateral. Scler. Other Motor Neuron Disord.* , *1*, 83-89.
- Good, C. D.** , Johnsrude, I. S. , Ashburner, J. , Henson, R. N. , Friston, K. J. , & Frackowiak, R. S. (2001). A voxel-based morphometric study of ageing in 465 normal adult human brains. *Neuroimage.* , *14*, 21-36.

- Graham, J. M.** , Papadakis, N. , Evans, J. , Widjaja, E. , Romanowski, C. A. , Paley, M. N. et al. (2004). Diffusion tensor imaging for the assessment of upper motor neuron integrity in ALS. *Neurology*, *63*, 2111-2119.
- Gratton, G.** , Coles, M. G. H. , Sirevaag, E. J. , Eriksen, C. W. , & Donchin, E. (1988). Pre- and Poststimulus Activation of Response Channels: A Psychophysiological Analysis. *Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance*, *14*, 331-344.
- Grosskreutz, J.** , Kaufmann, J. , Fradrich, J. , Dengler, R. , Heinze, H. J. , & Peschel, T. (2006). Widespread sensorimotor and frontal cortical atrophy in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *BMC. Neurol.* , *6*, 17.
- Grosskreutz, J.** , Peschel, T. , Unrath, A. , Dengler, R. , Ludolph, A. C. , & Kassubek, J. (2008). Whole brain-based computerized neuroimaging in ALS and other motor neuron disorders. *Amyotroph. Lateral Scler.* , *9*, 238-248.
- Hackley, S. A.** & Miller, J. (1995). Response complexity and precue interval effects on the lateralized readiness potential. *Psychophysiology*, *32*, 230-241.
- Hackley, S. A.** & Valle-Inc (2003). Which stages of processing are speeded by a warning signal? *Biol Psychol.* , *64*, 27-45.
- Hanagasi, H. A.** , Gurvit, I. H. , Ermutlu, N. , Kaptanoglu, G. , Karamursel, S. , Idrisoglu, H. A. et al. (2002). Cognitive impairment in amyotrophic lateral sclerosis: evidence from neuropsychological investigation and event-related potentials. *Brain Res. Cogn Brain Res.* , *14*, 234-244.
- Hatazawa, J.** , Brooks, R. A. , Dalakas, M. C. , Mansi, L. , & Di Chiro, G. (1988). Cortical motor-sensory hypometabolism in amyotrophic lateral sclerosis: A PET study. *Journal of Computer Assisted Tomography*, *12*, 630-636.
- Haverkamp, L. J.** , Appel, V. , & Appel, S. H. (1995). Natural history of amyotrophic lateral sclerosis in a database population. Validation of a scoring system and a model for survival prediction. *Brain*, *118* ( Pt 3), 707-719.
- Hong, Y. H.** , Lee, K. W. , Sung, J. J. , Chang, K. H. , & Song, I. C. (2004). Diffusion tensor MRI as a diagnostic tool of upper motor neuron involvement in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Sci*, *227*, 73-78.

- Iwanaga, K.** , Hayashi, S. , Oyake, M. , Horikawa, Y. , Hayashi, T. , Wakabayashi, M. et al. (1997). Neuropathology of sporadic amyotrophic lateral sclerosis of long duration. *J Neurol. Sci*, *146*, 139-143.
- Iwata, N. K.** , Aoki, S. , Okabe, S. , Arai, N. , Terao, Y. , Kwak, S. et al. (2008). Evaluation of corticospinal tracts in ALS with diffusion tensor MRI and brainstem stimulation. *Neurology*, *70*, 528-532.
- Jacob, S.** , Finsterbusch, J. , Weishaupt, J. H. , Khorram-Sefat, D. , Frahm, J. , & Ehrenreich, H. (2003). Diffusion tensor imaging for long-term follow-up of corticospinal tract degeneration in amyotrophic lateral sclerosis. *Neuroradiology*, *45*, 598-600.
- Johannes, S.** , Wieringa, B. M. , Mantey, M. , Nager, W. , Rada, D. , Muller-Vahl, K. R. et al. (2001). Altered inhibition of motor responses in Tourette Syndrome and Obsessive-Compulsive Disorder. *Acta Neurol. Scand.* , *104*, 36-43.
- Joyce, C. A.** , Gorodnitsky, IF. , & Kutas, M. (2004). Automatic removal of eye movement and blink artifacts from EEG data using blind component separation. *Psychophysiology*, *41*, 313-325.
- Karas, G. B.** , Burton, E. J. , Rombouts, S. A. , van Schijndel, R. A. , O'Brien, J. T. , Scheltens, P. et al. (2003). A comprehensive study of gray matter loss in patients with Alzheimer's disease using optimized voxel-based morphometry. *Neuroimage.* , *18*, 895-907.
- Karlsborg, M.** , Rosenbaum, S. , Wiegell, M. , Simonsen, H. , Larsson, H. , Werdelin, L. et al. (2004). Corticospinal tract degeneration and possible pathogenesis in ALS evaluated by MR diffusion tensor imaging. *Amyotroph. Lateral. Scler. Other Motor Neuron Disord.* , *5*, 136-140.
- Kassubek, J.** , Juengling, F. D. , Kioschies, T. , Henkel, K. , Karitzky, J. , Kramer, B. et al. (2004). Topography of cerebral atrophy in early Huntington's disease: a voxel based morphometric MRI study. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, *75*, 213-220.
- Kassubek, J.** , Unrath, A. , Huppertz, H. J. , Lule, D. , Ethofer, T. , Sperfeld, A. D. et al. (2005). Global brain atrophy and corticospinal tract alterations in ALS, as investigated by voxel-based morphometry of 3-D MRI. *Amyotroph. Lateral. Scler. Other Motor Neuron Disord.* , *6*, 213-220.
- Kato, S.** , Hayashi, H. , & Yagishita, A. (1993). Involvement of the frontotemporal lobe and limbic system in amyotrophic lateral sclerosis: as assessed by serial computed tomography and magnetic resonance imaging. *J. Neurol. Sci.* , *116*, 52-58.

- Kew, J. J. M.** , Leigh, P. N. , Playford, E. D. , Passingham, R. E. , Goldstein, L. H. , Frackowiak, R. S. J. et al. (1993). Cortical function in amyotrophic lateral sclerosis. A positron emission tomography study. *Brain*, *116*, 655-680.
- Kew, J. J.** , Brooks, D. J. , Passingham, R. E. , Rothwell, J. C. , Frackowiak, R. S. , & Leigh, P. N. (1994). Cortical function in progressive lower motor neuron disorders and amyotrophic lateral sclerosis: a comparative PET study. *Neurology*, *44*, 1101-1110.
- Kew, J. J.** , Goldstein, L. H. , Leigh, P. N. , Abrahams, S. , Cosgrave, N. , Passingham, R. E. et al. (1993). The relationship between abnormalities of cognitive function and cerebral activation in amyotrophic lateral sclerosis. A neuropsychological and positron emission tomography study. *Brain*, *116* ( Pt 6), 1399-1423.
- Kok, A.** , Ramautar, J. R. , De Ruyter, M. B. , Band, G. P. H. , & Ridderinkhof, K. R. (2004). ERP components associated with successful and unsuccessful stopping in a stop-signal task. *Psychophysiology*, *41*, 9-20.
- Kollewe, K.** , Mauss, U. , Krampfl, K. , Petri, S. , Dengler, R. , & Mohammadi, B. (2008). ALSFRS-R score and its ratio: A useful predictor for ALS-progression. *J. Neurol. Sci.* .
- Konrad, C.** , Henningsen, H. , Bremer, J. , Mock, B. , Deppe, M. , Buchinger, C. et al. (2002). Pattern of cortical reorganization in amyotrophic lateral sclerosis: a functional magnetic resonance imaging study. *Exp. Brain Res.* , *143*, 51-56.
- Konrad, C.** , Jansen, A. , Henningsen, H. , Sommer, J. , Turski, P. A. , Brooks, B. R. et al. (2006). Subcortical reorganization in amyotrophic lateral sclerosis. *Exp. Brain Res.* , *172*, 361-369.
- Kramer, U. M.** , Cunillera, T. , Camara, E. , Marco-Pallares, J. , Cucurell, D. , Nager, W. et al. (2007). The impact of catechol-O-methyltransferase and dopamine D4 receptor genotypes on neurophysiological markers of performance monitoring. *J. Neurosci.* , *27*, 14190-14198.
- Lacomblez, L.** , Bensimon, G. , Leigh, P. N. , Guillet, P. , & Meininger, V. (1996). Dose-ranging study of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis. Amyotrophic Lateral Sclerosis/Riluzole Study Group II. *Lancet*, *347*, 1425-1431.
- Lakerveld, J.** , Kotchoubey, B. , & Kubler, A. (2008). Cognitive function in patients with late stage amyotrophic lateral sclerosis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, *79*, 25-29.

- Leuthold, H.** , Sommer, W. , & Ulrich, R. (1996). Partial Advance Information and Response Preparation: Inferences From the Lateralized Readiness Potential. *Journal of Experimental Psychology: General*, 125, 307-323.
- Lezak, M. D.** , Howieson, D. B. , & Loring, D. W. (2004). *Neuropsychological Assessment (4th ed. )*. New York: Oxford University Press. (4 ed. ) New York: Oxford University Press.
- Li, S.** , Chen, Q. , Yu, B. , Xue, K. , Luo, C. , Xu, Y. et al. (2009). Structural and functional changes mapped in the brains of amyotrophic lateral sclerosis patients with/without dysphagia: A pilot study. *Amyotroph. Lateral Scler.* , 1-9.
- Lloyd, C. M.** , Richardson, M. P. , Brooks, D. J. , Al Chalabi, A. , & Leigh, P. N. (2000). Extramotor involvement in ALS: PET studies with the GABA(A) ligand [(11)C]flumazenil. *Brain*, 123 ( Pt 11), 2289-2296.
- Logan, G. D.** & Cowan, W. B. (1984). On the ability to inhibit thought and action: A theory of an act of control. *Psychological Review*, 91, 295-327.
- Logan, G. D.** (1994). On the ability to inhibit thought and action: A users' guide to the stop signal paradigm. *Inhibitory Processes in Attention, Memory, and Language*, 189-239.
- Logie, R. H.** & Marchetti, C. (1991). Visuo-spatial working memory: visual, spatial or central executive. In R. H. Logie & C. Marchetti (Eds. ), *Mental Images in Human Cognition* ( Amsterdam: North Holland Press.
- Logroscino, G.** , Beghi, E. , Zoccolella, S. , Palagano, R. , Fraddosio, A. , Simone, I. L. et al. (2005). Incidence of amyotrophic lateral sclerosis in southern Italy: a population based study. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 76, 1094-1098.
- Lomen-Hoerth, C.** , Murphy, J. , Langmore, S. , Kramer, J. H. , Olney, R. K. , & Miller, B. (2003). Are amyotrophic lateral sclerosis patients cognitively normal? *Neurology*, 60, 1094-1097.
- Louwerse, E. S.** , Visser, C. E. , Bossuyt, P. M. , & Weverling, G. J. (1997). Amyotrophic lateral sclerosis: mortality risk during the course of the disease and prognostic factors. The Netherlands ALS Consortium. *J. Neurol. Sci.* , 152 Suppl 1, S10-S17.
- Ludolph, A. C.** , Langen, K. J. , Regard, M. , Herzog, H. , Kemper, B. , Kuwert, T. et al. (1992). Frontal lobe function in amyotrophic lateral sclerosis: A neuropsychologic and positron emission tomography study. *Acta Neurologica Scandinavica*, 85, 81-89.

- Maekawa, S.** , Al Sarraj, S. , Kibble, M. , Landau, S. , Parnavelas, J. , Cotter, D. et al. (2004). Cortical selective vulnerability in motor neuron disease: a morphometric study. *Brain*, *127*, 1237-1251.
- Magnus, T.** , Beck, M. , Giess, R. , Puls, I. , Naumann, M. , & Toyka, K. V. (2002). Disease progression in amyotrophic lateral sclerosis: predictors of survival. *Muscle Nerve*, *25*, 709-714.
- Mandrioli, J.** , Faglioni, P. , Merelli, E. , & Sola, P. (2003). The epidemiology of ALS in Modena, Italy. *Neurology*, *60*, 683-689.
- Mannen, T.** , Iwata, M. , Toyokura, Y. , & Nagashima, K. (1982). The Onuf's nucleus and the external anal sphincter muscles in amyotrophic lateral sclerosis and Shy-Drager syndrome. *Acta Neuropathol.* , *58*, 255-260.
- Marco-Pallares, J.** , Camara, E. , Munte, T. F. , & Rodriguez-Fornells, A. (2008). Neural mechanisms underlying adaptive actions after slips. *J. Cogn Neurosci.* , *20*, 1595-1610.
- Massman, P. J.** , Sims, J. , Cooke, N. , Haverkamp, L. J. , Appel, V. , & Appel, S. H. (1996). Prevalence and correlates of neuropsychological deficits in amyotrophic lateral sclerosis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, *61*, 450-455.
- McCarthy, G.** & Wood, C. C. (1985). Scalp distributions of event-related potentials: an ambiguity associated with analysis of variance models. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, *62*, 203-208.
- McEvoy, L. K.** , Smith, M. E. , & Gevins, A. (1998). Dynamic cortical networks of verbal and spatial working memory: effects of memory load and task practice. *Cereb. Cortex*, *8*, 563-574.
- McGuire, V.** , Longstreth, W. T. , Jr. , Koepsell, T. D. , & van Belle, G. (1996). Incidence of amyotrophic lateral sclerosis in three counties in western Washington state. *Neurology*, *47*, 571-573.
- Mecklinger, A.** & Meinshausen, R. M. (1998). Recognition memory for object forms and spatial locations: an event-related potential study. *Memory Cognition*, *26*, 1068-1088.
- Mecklinger, A.** & Pfeifer, E. (1996). Event related potentials reveal topographical and temporal distinct neuronal activation patterns for spatial and object working memory. *Cognitive Brain Res.* , *4*, 211-224.

- Meininger, V.** (1999). Getting the diagnosis right: beyond El Escorial. *J. Neurol.* , 246 Suppl 3, III10-III12.
- Mezzapesa, D. M.** , Ceccarelli, A. , Dicuonzo, F. , Carella, A. , De Caro, M. F. , Lopez, M. et al. (2007). Whole-brain and regional brain atrophy in amyotrophic lateral sclerosis. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* , 28, 255-259.
- Miller, J.** & Ulrich, R. (1998). Locus of the Effect of the Number of Alternative Responses: Evidence from the Lateralized Readiness Potential. *Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance*, 24, 1215-1231.
- Miller, R. G.** , Mitchell, J. D. , Lyon, M. , & Moore, D. H. (2007). Riluzole for amyotrophic lateral sclerosis (ALS)/motor neuron disease (MND). *Cochrane. Database. Syst. Rev.* , CD001447.
- Mohammadi, B.** , Kollewe, K. , Samii, A. , Dengler, R. , & Munte, T. F. (2010). Functional neuroimaging at different disease stages reveals distinct phases of neuroplastic changes in amyotrophic lateral sclerosis. *Human Brain Mapping*, in press.
- Mohammadi, B.** , Kollewe, K. , Samii, A. , Krampfl, K. , Dengler, R. , & Munte, T. F. (2009). Changes of resting state brain networks in amyotrophic lateral sclerosis. *Exp. Neurol.* , 217, 147-153.
- Muller-Gethmann, H.** , Ulrich, R. , & Rinkenauer, G. (2003). Locus of the effect of temporal preparation: evidence from the lateralized readiness potential. *Psychophysiology*, 40, 597-611.
- Munte, T. F.** , Troger, M. C. , Nusser, I. , Wieringa, B. M. , Johannes, S. , Matzke, M. et al. (1998). Alteration of early components of the visual evoked potential in amyotrophic lateral sclerosis. *J. Neurol.* , 245, 206-210.
- Murphy, J. M.** , Henry, R. G. , Langmore, S. , Kramer, J. H. , Miller, B. L. , & Lomen-Hoerth, C. (2007). Continuum of frontal lobe impairment in amyotrophic lateral sclerosis. *Arch. Neurol.* , 64, 530-534.
- Murphy, M.** , Quinn, S. , Young, J. , Parkin, P. , & Taylor, B. (2008). Increasing incidence of ALS in Canterbury, New Zealand: a 22-year study. *Neurology*, 71, 1889-1895.
- Ng, M. C.** , Ho, J. T. , Ho, S. L. , Lee, R. , Li, G. , Cheng, T. S. et al. (2008). Abnormal diffusion tensor in nonsymptomatic familial amyotrophic lateral sclerosis with a causative superoxide dismutase 1 mutation. *J Magn Reson. Imaging*, 27, 8-13.

- Ogawa, T.** , Tanaka, H. , & Hirata, K. (2009). Cognitive deficits in amyotrophic lateral sclerosis evaluated by event-related potentials. *Clin. Neurophysiol.* , 120, 659-664.
- Okamoto, K.** , Hirai, S. , Ishiguro, K. , Kawarabayashi, T. , & Takatama, M. (1991). Light and electron microscopic and immunohistochemical observations of the Onuf's nucleus of amyotrophic lateral sclerosis. *Acta Neuropathol.* , 81, 610-614.
- O'Toole, O.** , Traynor, B. J. , Brennan, P. , Sheehan, C. , Frost, E. , Corr, B. et al. (2008). Epidemiology and clinical features of amyotrophic lateral sclerosis in Ireland between 1995 and 2004. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 79, 30-32.
- Petri, S.** , Krampfl, K. , Hashemi, F. , Grothe, C. , Hori, A. , Dengler, R. et al. (2003). Distribution of GABAA receptor mRNA in the motor cortex of ALS patients. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* , 62, 1041-1051.
- Petrides, M.** (1994). Frontal lobes and working memory: evidence from investigations of the effects of cortical excisions in nonhuman primates. In F. Boller & J. Grafman (Eds. ), *Handbook of Neuropsychology, Vol. 9* (pp. 59-82). Amsterdam: Elsevier.
- Phukan, J.** , Pender, N. P. , & Hardiman, O. (2007). Cognitive impairment in amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet Neurol.* , 6, 994-1003.
- Pliszka, S. R.** , Liotti, M. , & Woldorff, M. G. (2000). Inhibitory control in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: Event-related potentials identify the processing component and timing of an impaired right-frontal response-inhibition mechanism. *Biological Psychiatry*, 48, 238-246.
- Ramautar, J. R.** , Kok, A. , & Ridderinkhof, K. R. (2004). Effects of stop-signal probability in the stop-signal paradigm: The N2/P3 complex further validated. *Brain and Cognition*, 56, 234-252.
- Ramautar, J. R.** , Kok, A. , & Ridderinkhof, K. R. (2006). Effects of stop-signal modality on the N2/P3 complex elicited in the stop-signal paradigm. *Biol Psychol.* , 72, 96-109.
- Rasche, C.** (2008). Kortikale Dicke und primärer Analphabetismus: Neuroplastische Effekte des Erlernens einer Kulturtechnik. Diplomarbeit, Otto-von-Guericke-Universität.
- Ridderinkhof, K. R.** , Ullsperger, M. , Crone, E. A. , & Nieuwenhuis, S. (2004). The role of the medial frontal cortex in cognitive control. *Science*, 306, 443-447.
- Rieger, M.** & Gauggel, S. (1999). Inhibitory after-effects in the stop signal paradigm. *British Journal of Psychology*, 90, 509-518.

- 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. *Neurology*, *65*, 586-590.
- Rippon, G. A.** , Scarmeas, N. , Gordon, P. H. , Murphy, P. L. , Albert, S. M. , Mitsumoto, H. et al. (2006). An observational study of cognitive impairment in amyotrophic lateral sclerosis. *Arch. Neurol.* , *63*, 345-352.
- Rodriguez-Fornells, A.** , Schmitt, B. M. , Kutas, M. , & Munte, T. F. (2002). Electrophysiological estimates of the time course of semantic and phonological encoding during listening and naming. *Neuropsychologia*, *40*, 778-787.
- Rubia, K.** , Russell, T. , Overmeyer, S. , Brammer, M. J. , Bullmore, E. T. , Sharma, T. et al. (2001). Mapping motor inhibition: Conjunctive brain activations across different versions of go/no-go and stop tasks. *NeuroImage*, *13*, 250-261.
- Rubia, K.** , Smith, A. B. , Brammer, M. J. , & Taylor, E. (2003). Right inferior prefrontal cortex mediates response inhibition while mesial prefrontal cortex is responsible for error detection. *NeuroImage*, *20*, 351-358.
- Ruchkin, D. S.** , Berndt, R. S. , Johnson, R. , Ritter, W. , Grafman, J. , & Canoune, H. L. (1997). Modality-specific processing streams in verbal working memory: evidence from spatio-temporal patterns of brain activity. *Cognitive Brain Res.* , *6*, 95-113.
- Ruchkin, D. S.** , Canoune, H. L. , Johnson, R. , & Ritter, W. (1995). Working memory and preparation elicit different patterns of slow wave event-related brain potentials. *Psychophysiology*, *32*, 399-410.
- Ruchkin, D. S.** , Grafman, J. , Krauss, G. L. , Johnson, R. , Canoune, H. L. , & Ritter, W. (1994). Event-related brain potential evidence for a verbal working memory deficit in multiple sclerosis. *Brain*, *117*, 289-305.
- Ruchkin, D. S.** , Johnson, R. , Grafman, J. , Canoune, H. L. , & Ritter, W. (1992). Distinctions and similarities among working memory processes: an event-related potential study. *Cognitive Brain Res.* , *1*, 53-66.
- Sach, M.** , Winkler, G. , Glauche, V. , Liepert, J. , Heimbach, B. , Koch, M. A. et al. (2004). Diffusion tensor MRI of early upper motor neuron involvement in amyotrophic lateral sclerosis. *Brain*, *127*, 340-350.

- Schmajuk, M. ,** Liotti, M. , Busse, L. , & Woldorff, M. G. (2006). Electrophysiological activity underlying inhibitory control processes in normal adults. *Neuropsychologia*, *44*, 384-395.
- Schoenfeld, M. A. ,** Tempelmann, C. , Gaul, C. , Kuhnel, G. R. , Duzel, E. , Hopf, J. M. et al. (2005). Functional motor compensation in amyotrophic lateral sclerosis. *J. Neurol.* , *252*, 944-952.
- Schreiber, H. ,** Gaigalat, T. , Wiedemuth-Catrinescu, U. , Graf, M. , Uttner, I. , Mucche, R. et al. (2005). Cognitive function in bulbar- and spinal-onset amyotrophic lateral sclerosis: A longitudinal study in 52 patients. *Journal of Neurology*, *252*, 772-781.
- Seetharaman, S. V. ,** Prudencio, M. , Karch, C. , Holloway, S. P. , Borchelt, D. R. , & Hart, P. J. (2009). Immature copper-zinc superoxide dismutase and familial amyotrophic lateral sclerosis. *Exp. Biol. Med. (Maywood. )*, *234*, 1140-1154.
- Senda, J. ,** Ito, M. , Watanabe, H. , Atsuta, N. , Kawai, Y. , Katsuno, M. et al. (2009). Correlation between pyramidal tract degeneration and widespread white matter involvement in amyotrophic lateral sclerosis: a study with tractography and diffusion-tensor imaging. *Amyotroph. Lateral Scler.* , *10*, 288-294.
- Shallice, T. &** Vallar, G. (1990). The impairment of auditory-verbal short-term storage. *Neuropsychological impairments of short-term memory*, 11-53.
- Smid, H. G. O. M. ,** Mulder, G. , Mulder, L. J. M. , & Brands, G. J. (1992). A Psychophysiological Study of the Use of Partial Information in Stimulus-Response Translation. *Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance*, *18*, 1101-1119.
- Sorenson, E. J. ,** Stalker, A. P. , Kurland, L. T. , & Windebank, A. J. (2002). Amyotrophic lateral sclerosis in Olmsted County, Minnesota, 1925 to 1998. *Neurology*, *59*, 280-282.
- Stanton, B. R. ,** Williams, V. C. , Leigh, P. N. , Williams, S. C. , Blain, C. R. , Jarosz, J. M. et al. (2007). Altered cortical activation during a motor task in ALS. Evidence for involvement of central pathways. *J. Neurol.* , *254*, 1260-1267.
- Strik, W. K. ,** Fallgatter, A. J. , Brandeis, D. , & Pascual-Marqui, R. D. (1998). Three-dimensional tomography of event-related potentials during response inhibition: evidence for phasic frontal lobe activation. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.* , *108*, 406-413.

- Strong, M. J.** , Grace, G. M. , Orange, J. B. , Leeper, H. A. , Menon, R. S. , & Aere, C. (1999). A prospective study of cognitive impairment in ALS. *Neurology*, *53*, 1665-1670.
- Sturm, W.** & Willmes, K. (1999). *VLT/NVLT Verbaler und Nonverbaler Lerntest*. Göttingen: Hogrefe.
- Suhy, J.** , Miller, R. G. , Rule, R. , Schuff, N. , Licht, J. , Dronsky, V. et al. (2002). Early detection and longitudinal changes in amyotrophic lateral sclerosis by (1)H MRSI. *Neurology*, *58*, 773-779.
- Thivard, L.** , Pradat, P. F. , Lehericy, S. , Lacomblez, L. , Dormont, D. , Chiras, J. et al. (2007). Diffusion tensor imaging and voxel based morphometry study in amyotrophic lateral sclerosis: relationships with motor disability. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, *78*, 889-892.
- Toosy, A. T.** , Werring, D. J. , Orrell, R. W. , Howard, R. S. , King, M. D. , Barker, G. J. et al. (2003). Diffusion tensor imaging detects corticospinal tract involvement at multiple levels in amyotrophic lateral sclerosis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, *74*, 1250-1257.
- Traynor, B. J.** , Alexander, M. , Corr, B. , Frost, E. , & Hardiman, O. (2003). An outcome study of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis--a population-based study in Ireland, 1996-2000. *J. Neurol.* , *250*, 473-479.
- Traynor, B. J.** , Codd, M. B. , Corr, B. , Forde, C. , Frost, E. , & Hardiman, O. (1999). Incidence and prevalence of ALS in Ireland, 1995-1997: a population-based study. *Neurology*, *52*, 504-509.
- Tresch, M. C.** , Sinnamon, H. M. , & Seamon, J. G. (1993). Double dissociation of spatial and object visual memory: evidence from selective interference in intact human subjects. *Neuropsychologia*, *31*, 211-219.
- Turabelidze, G.** , Zhu, B. P. , Schootman, M. , Malone, J. L. , Horowitz, S. , Weidinger, J. et al. (2008). An epidemiologic investigation of amyotrophic lateral sclerosis in Jefferson County, Missouri, 1998-2002. *Neurotoxicology*, *29*, 81-86.
- Tysnes, O. B.** , Vollset, S. E. , & Aarli, J. A. (1991). Epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis in Hordaland county, western Norway. *Acta Neurol. Scand.* , *83*, 280-285.
- Ungerleider, LG.** & Haxby, J. V. (1994). 'What' and 'where' in the human brain. *Curr. Opin. Neurobiol.* , *4*, 157-165.

- Van Boxtel, G. J. M. ,** Van der Molen, M. W. , Jennings, J. R. , & Brunia, C. H. M. (2001). A psychophysiological analysis of inhibitory motor control in the stop-signal paradigm. *Biological Psychology*, *58*, 229-262.
- Vazquez, M. C. ,** Ketzoian, C. , Legnani, C. , Rega, I. , Sanchez, N. , Perna, A. et al. (2008). Incidence and prevalence of amyotrophic lateral sclerosis in Uruguay: a population-based study. *Neuroepidemiology*, *30*, 105-111.
- Vucic, S. &** Kiernan, M. C. (2006). Novel threshold tracking techniques suggest that cortical hyperexcitability is an early feature of motor neuron disease. *Brain*, *129*, 2436-2446.
- Wang, S. ,** Poptani, H. , Woo, J. H. , Desiderio, L. M. , Elman, L. B. , McCluskey, L. F. et al. (2006). Amyotrophic lateral sclerosis: diffusion-tensor and chemical shift MR imaging at 3.0 T. *Radiology*, *239*, 831-838.
- Westphal, K. P. ,** Heinemann, H. A. , Grozinger, B. , Kotchoubey, B. J. , Diekmann, V. , Becker, W. et al. (1998a). Bereitschaftspotential in amyotrophic lateral sclerosis (ALS): lower amplitudes in patients with hyperreflexia (spasticity). *Acta Neurol. Scand.* , *98*, 15-21.
- Wheaton, M. W. ,** Salamone, A. R. , Mosnik, D. M. , McDonald, R. O. , Appel, S. H. , Schmolck, H. I. et al. (2007). Cognitive impairment in familial ALS. *Neurology*, *69*, 1411-1417.
- Wilson, F. A. W. ,** O Scalaidhe, S. P. , & Goldman-Rakic, P. S. (1993). Dissociations of object and spatial processing domains in primate prefrontal cortex. *Science*, *260*, 1957.
- Wong, J. C. ,** Concha, L. , Beaulieu, C. , Johnston, W. , Allen, P. S. , & Kalra, S. (2007). Spatial profiling of the corticospinal tract in amyotrophic lateral sclerosis using diffusion tensor imaging. *J Neuroimaging*, *17*, 234-240.
- Yin, H. ,** Lim, C. C. , Ma, L. , Gao, Y. , Cai, Y. , Li, D. et al. (2004). Combined MR spectroscopic imaging and diffusion tensor MRI visualizes corticospinal tract degeneration in amyotrophic lateral sclerosis. *J. Neurol.* , *251*, 1249-1254.
- Zanette, G. ,** Tamburin, S. , Manganotti, P. , Refatti, N. , Forgiione, A. , & Rizzuto, N. (2002). Changes in motor cortex inhibition over time in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *J. Neurol.* , *249*, 1723-1728.
- Ziemann, U. ,** Winter, M. , Reimers, C. D. , Reimers, K. , Tergau, F. , & Paulus, W. (1997). Impaired motor cortex inhibition in patients with amyotrophic lateral sclerosis. Evidence from paired transcranial magnetic stimulation. *Neurology*, *49*, 1292-1298.

**Zimmermann, P. & Fimm, B. (2002).** *Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP).*  
*Version 1. 7.* Freiburg: Psytest.

## 8. Lebenslauf

Name: Thorns

Vorname: Johannes

Geburt: 03.08.1976 in Hannover

Familienstand: verheiratet

Staatsangehörigkeit: deutsch

Schulbildung: 1983-1987 Grundschule Großbuchholzer Kirchweg Hannover  
1987-1989 Orientierungsstufe Lüerstraße Hannover  
1989-1996 Gymnasium Sophienschule Hannover

Berufsausbildung 1996-2000 Ausbildung zum Goldschmied bei Juwelier Rasche in Hannover

Studium 2000-2006 Studium der Tiermedizin an der Tierärztlichen Hochschule Hannover

Berufliche Tätigkeit 2006-2010 Wissenschaftlicher Mitarbeiter am Lehrstuhl für Neuropsychologie des Institutes für Psychologie II der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

## 9. Publikation

Thorns, J., Wieringa, B. M., Mohammadi, B., Hammer, A., Dengler, R., & Münte, T. F. (2010). Movement initiation and inhibition are impaired in amyotrophic lateral sclerosis. *Experimental Neurology* („e-publication ahead of print“, 6. Mai 2010, 6 Seiten).