Klinik für Neurologie
Universität Ulm
Prof. Dr. med. Albert C. Ludolph

Die Bedeutung der Hyperechogenität der Substantia nigra bei der Amyotrophen Lateralsklerose

Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Ulm

vorgelegt von
Panteha Fathinia
geb. in Teheran / Iran
2017

Amtierender Dekan	Prof. Dr. Thomas Wirth
1. Berichterstatter	Prof. Dr. Jan Kassubek
2. Berichterstatter	Prof. Dr. Enrico Calzia
Datum der Promotion:	28. Juni 2018

Widmung

Diese Arbeit ist allen ALS-Patienten und ihren Familien gewidmet,
sowie auch meiner Familie.

Inhaltsverzeichnis

Widmung

Inhaltsverzeichnis I

Abkürzungsverzeichnis III

1. Einleitung 1

1.1 Epidemiologie und Pathogenese der Amyotrophen Lateralsklerose 2

1.2 Klinische Manifestation der ALS 3

1.3 Prognose und Therapieoptionen der ALS 5

1.4 Transkranielle Duplexsonographie der Substantia nigra 6

1.4.1 Überblick 6

1.4.2 Technische Bedingungen 8

1.4.3 Neurosonographie bei neurodegenerativen Erkrankungen 8

1.5 Fragestellung und Zielsetzung der Arbeit 10

2. Patienten und Methoden 11

2.1 Patientenkollektiv und Probanden 11

2.2 Klinische Daten 12

2.3 Datenakquisition 14

2.4 Statistische Analyse 20

3. Ergebnisse 22

3.1 Visueller Vergleich der Planimetrie 22

3.2 Quantitative Analyse von ALS- und IPS-Patienten sowie Kontrollen 23

3.3 Unterschiede nach klinischem Phänotyp 26

4. Diskussion 28

4.1 Veränderungen der Substantia nigra bei der ALS 28

4.2 Mögliche Ätiologien der Hyperechogenität 30

4.3 Interpretation der SN-Hyperechogenität vor dem Hintergrund der neuropathologischen ALS-Stadieneinteilung 32

4.4 Bedeutung für den klinischen Bereich 35

4.5 Limitierungen der Studie 37
4.6 Schlussfolgerung 37
5. Zusammenfassung 39
6. Literaturverzeichnis 41
Danksagung 48
Lebenslauf 49

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Erläuterung
Abb.	Abbildung
ALS	Amyotrophe Lateralsklerose
ALS-FRS-R	ALS Functional Rating Scale - Revised
ANOVA	Analysis of Variance (Varianzanalyse)
f ALS	Familiäre ALS
IPS	Idiopathisches Parkinsonsyndrom
L- Dopa	Levodopa
MHz	Megahertz
MND	Motoneuron Disease / Motoneuronerkrankung
MRT	Magnetresonanztomographie
N	Häufigkeit
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PLS	Primäre Lateralskerose
PMA	Progressive Muskelatrophie
SD	Standardabweichung
SN	Substantia nigra
Tab.	Tabelle
TCS	Transkranielle Sonographie
TDP- 43	Transactive response DNA binding protein 43 kDa

1. Einleitung

Erste ausführliche Beschreibungen der amyotrophen Lateralsklerose (ALS) erfolgten durch den französischen Neurologen Jean-Martin Charcot vor etwa 150 Jahren. Die ALS ist die häufigste Motoneuronerkrankung des Erwachsenenalters und zeichnet sich in einer kombinierten Pathologie des ersten und zweiten Motoneurons mit fokaler Erstmanifestation aus (51). In der Folge sind sowohl auf kortikaler als auch auf spinaler Ebene anatomisch und funktionell verbundene Motoneurone betroffen. Dies äußert sich in einer Ausbereitung von Paresen auf benachbarte Körperregionen oder auf die Gegenseite (78).

Aus heutiger Sicht ist die ALS eine klinisch und genetisch heterogene neurodegenerative Erkrankung, welche ein Mischbild aus motorischen und nicht-motorischen Symptomen darstellt (88). Das Krankheitsbild der amyotrophen Lateralsklerose zeigt ab dem Zeitpunkt der Diagnosestellung einen rasch progredienten Verlauf. Das klinische Bild ist von fortschreitenden Paresen der Skelettmuskulatur geprägt, von Lähmungen ausgenommen sind die Augen-, Herz- und Sphinktermuskulatur. Eine weitere Beteiligung des ersten Motoneurons spiegelt sich im Vorliegen von Spastik einschließlich Steigerung der MER wider. Im Sinne einer Beteiligung des zweiten Motoneurons liegen Muskelatrophien und generalisierte Faszikulationen vor. Außerdem kann es zur Ausbildung eines (Pseudo-) Bulbärsyndroms kommen; diese äußert sich in einer progredienten Sprech- und Schluckstörung, in deren Folge Aspirationspneumonien entstehen können. Als weiteres Symptom kommt es zu einer Gewichtsabnahme der Patienten, welche sich prognostisch ungünstig auswirkt (30). Die Entwicklung einer frontotemporalen Demenz wird ebenso beobachtet, allerdings nur bei etwa einem Drittel der Patienten mit einer spontan auftretenden ALS. Bislang ist trotz zunehmendem Verständnis der Erkrankung keine Heilung möglich (51). Klinisch liegt eine Affektion des ersten und zweiten Motoneurons vor. Es werden unterschiedliche klinische Phänotypen unterteilt, hierzu zählen die primäre Lateralsklerose [PLS] oder die primäre Muskelatrophie [PMA]. In den letzten Jahren bestätigten mehrere Arbeiten eine wachsende Zahl an ursächlichen Genen für die ALS einschließlich der klinischen Überlappung der ALS mit der frontotemporalen Demenz (85). Darüber hinaus wird wiederholt in der klinischen

Beobachtung und wissenschaftlichen Literatur das Vorliegen extrapyramidal motorischer Symptome bei ALS-Patienten beschrieben (45). Diese Patienten können beispielsweise klinische Zeichen eines Rigors an den Extremitäten aufweisen. Beobachtungen in bildgebenden und klinischen Studien beschrieben hiermit korrespondierend eine nigrostriatale Dysfunktion (70). In klinischen Anwendungsbeobachtungen führten probatorische Gaben von L-Dopa zu einer Regredienz dieser extrapyramidalen Symptomatik (73). Der genaue Pathomechanismus für diese Beobachtung ist bislang nicht vollständig geklärt.

Das Ziel dieser Arbeit war es, die Substantia nigra [SN] bei der ALS duplexsonographisch zu untersuchen, um hierdurch einen Zusammenhang zum klinischen Phänotyp der begleitenden extrapyramidalen Störung zu finden. Mittels Technik der transkraniellen Duplexsonographie konnten im vergangenen Jahrzehnt pathologische Mittelhirnstrukturen in der Differenzialdiagnostik von Parkinsonsyndromen detektiert werden (4). Beim idiopathischen Parkinsonsyndrom [IPS] findet die transkranielle Duplexsonographie der SN im Sinne einer fakultativen Zusatzuntersuchung bereits klinischen Routine-Einsatz.

1.1 Epidemiologie und Pathogenese der Amyotrophen Lateralsklerose

Etwa 90-95% der ALS-Erkrankten zeigen eine sporadisch auftretende Form [sALS] (60, 87). Für das Auftreten der sporadischen ALS liegen unterschiedliche Hypothesen hinsichtlich der Ätiopathogenese vor. Für den Pathomechanismus verantwortlich gelten unter anderem glutamaterge Exzitotoxizität, oxidativer Stress, Neurotoxine, Autoimmunmechanismen, Apoptose sowie mitochondriale Dysfunktion (61, 62, 82). Der genaue Mechanismus bleibt gegenwärtig nicht geklärt. Die Inzidenz der spontan auftretenden amyotrophen Lateralsklerose wird im ALS-Schwabenregister mit 2,5/100,000 Einwohnern angegeben, die Geschlechterverteilung von Mann zu Frau mit 1,1:1 (67, 87). Das Durchschnittsalter bei Erstmanifestation der sporadischen ALS liegt bei Männern bei 63,8 Jahren [SD= 11,9] und bei Frauen bei 66 Jahren [SD= 12,2]. Am häufigsten beginnt die Erkrankung zwischen dem 70. und 74. Lebensjahr. Die familiäre ALS [fALS] ereignet sich in der Regel zwischen dem 47. und dem 52. Lebensjahr (51). Ab dem 80. Lebensjahr nimmt die Inzidenz dieser Erkrankung ab.

Bei etwa 5-10% der ALS-Erkrankten tritt die Erkrankung familiär gehäuft auf (85). Verschiedene Genmutationen konnten in den vergangenen Jahren ermittelt werden. Von großer Bedeutung sind hierbei Mutationen von C9ORF27 [Chromosom 9 p21], Cu-Zn-SOD [Kupfer/Zink-Superoxiddismutase], TDP-43 [TAR DNA-binding protein 43-Gen; Chromosom 1p36.2] und FUS-Gen [Fused in sarcoma-Gen; Chromosom 16p11.2]. Der aktuelle Forschungsstand zeigt, dass mindestens 25 Gene an der Entstehung einer spontanen und familiären ALS beteiligt sind. Als mittlerweile häufigstes ALS-Gen in kaukasischen Patienten gilt eine Mutation von C9ORF72 [chromosome 9 open reading frame 72], dessen Bedeutung sich auch in der Überlappung von ALS mit frontotemporaler Demenz [FTD] zeigt (34). Mutationen im C9ORF-Gen sind für etwa 25% der Patienten mit fALS und bis zu 10% der sporadischen ALS verantwortlich (44). Bei etwa 20 bis 50% der ALS-Patienten wird eine mögliche oder definitive frontotemporale Demenz festgestellt, häufig mit einer familiär-genetischen Komponente mit einer Beteiligung auf Chromosom 9 (2). Rezente Arbeiten ergaben weitere relevante Gene bei familiärer ALS, hierunter Mutationen im TBK1-Gen (32) sowie im OPTN [optineurin]-Gen (93). Die genetische Beratung wird dadurch erschwert, dass bei allen Genmutationen keine vollständige Penetranz vorliegt und nicht immer ein autosomal-dominanter Erbgang zu verzeichnen ist.

1.2 Klinische Manifestation der ALS

Die „El-Escorial“ Kriterien erlauben eine Diagnosestellung der ALS anhand der Überprüfung spezieller Kriterien. Die Einteilung in eine „wahrscheinliche“, „mögliche“ und „sichere“ ALS erscheint für den klinischen Alltag jedoch nicht gut einsetzbar, da Frühstadien der Erkrankung nicht erfasst werden. In den letzten 20 Jahren wurden viele neue Kenntnisse gewonnen. Hiervon leitete sich der Bedarf einer Überarbeitung der El Escorial Regeln ab (1). 2015 erfolgte eine Revision dieser Kriterien und erleichtert somit den klinischen Einsatz (57). Zur Diagnosestellung der ALS soll mindestens einer der folgenden Punkte erfüllt sein: 1. Progressive Schädigung des ersten und zweiten Motoneurons an mindestens einer Extremität oder in mindestens einer Region [bulbär, thorakal], oder 2. Identifikation einer Schädigung des zweiten Motoneurons im Rahmen der klinischen Untersuchung und/oder im Rahmen der Elektromyographie in zwei

Körperregionen [definiert als bulbär, zervikal, thorakal, lumbosakral] mit Nachweis von neurogenen Potentialen, Fibrillationen und/oder scharfen Wellen.

Ein diagnostischer Algorithmus zur Diagnosesicherung einer ALS ist in den Leitlinien der deutschen Gesellschaft für Neurologie festgelegt [S1-Leitlinien Amyotrophe Lateralsklerose/Motoneuronerkrankungen, Deutsche Gesellschaft für Neurologie, gültig bis 31. Mai 2019, AWMF-Registernummer 030/001, Federführend Prof. Dr. Albert C. Ludolph, zitiert im September 2017]. Dieser besteht aus einer klinisch-neurologischen Untersuchung, Elektromyographie und –neurographie, kranialer und spinaler MRT-Bildgebung, neuropsychologischer Befunderhebung, Labordiagnostik, Bestimmung der Vitalkapazität und Dokumentation des Körpergewichtes. Bei Hinweisen auf eine familiäre Form der Erkrankung [f ALS] kann auf Wunsch des Patienten eine humangenetische Diagnostik erfolgen (58).

Die amyotrophe Lateralskerose zeigt diverse klinische Phänotypen, deren korrekte und zeitnahe Erfassung für die weitere Überlebenszeit und Prognoseeinschätzung relevant ist. Schädigungszeichen des ersten und zweiten motorischen Neurons bestimmen das Krankheitsbild. Atrophe Paresen werden in einer Großzahl der Fälle zu Beginn distal, meist im Bereich der kleinen Handmuskeln apparent, wobei die Thenarmuskulatur oft stark, die Hypothenarmuskulatur weniger betroffen ist. Die distal beginnenden Atrophien breiten sich meist kontinuierlich aus. Eine weitere klinische Beteiligung ist der bulbäre Beginn der Erkrankung, assoziiert mit einer Sprech- und Schluckstörung und erst im Verlauf Affektion der Extremitäten (97). Ein in geringerem Ausmaß auftretender Phänotyp ist derjenige einer Affektion von ausschließlich dem ersten Motoneuron, eine sogenannte „primäre Lateralsklerose“ [PLS] (76, 89). Anders verhält es sich mit der progressiven muskulären Atrophie, bei der klinisch ausschließlich das zweite Motoneuron betroffen ist [ggf. bei Maskierung der Affektion des ersten Motoneurons]. Etwa 25% der Patienten mit einer ALS zeigen einen bulbären Beginn der Symptomatik, wohingegen etwa 70% eine initiale Affektion der Extremitäten aufweisen. In ungefähr 5% der Fälle liegt ein primärer Beginn am Körperstamm vor mit Beteiligung des respiratorischen Traktes. Sehr selten kommt es zu den o.g. parkinsonähnlichen Zeichen [im Sinne einer Rigidität] bei ALS-Patienten (70). Diese Patienten können extrapyramidale Symptome wie asymmetrisch betonten

Extremitätenrigor, Bradykinesie, posturale Instabiität, Ruhetremor der Extremitäten sowie ein kleinschrittiges Gangbild mit Freezing-Phänomen aufweisen. Weitere Begleitsymptome der ALS können Muskelkrämpfe, emotionale Labilität mit pathologischem Lachen und Weinen sowie kognitive Beeinträchtigungen im Rahmen einer frontotemporalen Demenz sein.

1.3 Prognose und Therapieoptionen der ALS

Die amyotrophe Lateralsklerose zeigt in der Regel einen rapid progressiven Verlauf, etwa 50% der Patienten versterben innerhalb der ersten 30 Monate nach Symptombeginn (51). Bei etwa 20% der Patienten ergibt sich eine mediane Überlebenszeit von 5 bis 10 Jahren ab Symptombeginn. Prognostisch ungünstige Faktoren sind neben einem raschen Gewichtsverlust eine frühe respiratorische Insuffizienz, hohes Alter bei Symptombeginn und eine primär bulbäre Affektion. Hingegen legen ein junges Manifestationsalter sowie eine primäre klinische Affektion der Extremitäten einen eher positiven Verlauf nahe (88). Es bestehen Subtypen der ALS mit unterschiedlichem Phänotyp: Hierunter zählen die Variante „flail arms“ (42) sowie die progressive Muskelatrophie, beide Krankheitsbilder sind geprägt von einer Affektion des zweiten Motoneurons. Die PLS mit einer Beeinträchtigung des ersten Motoneurons zeigt einen günstigeren Verlauf (89).

Im Rahmen der ALS ereignen sich häufig respiratorische Komplikationen, welche nicht selten mit Aspirationspneumonien vergesellschaftet sind. Diese können für Patienten fatal verlaufen, zumal es durch bulbäre Beteiligung zu erschwertem Abhusten und einer respiratorischen Insuffizienz kommt (71). Der Einsatz einer frühen nicht-invasiven [druckunterstützten] Beatmung zeigt nicht nur eine Verbesserung der Lebensqualität der Patienten, sondern führt auch zu einer Lebensverlängerung (18). Das Vorliegen einer raschen Gewichtsabnahme gilt als prognostisch ungünstiger Marker (30), hier können frühe Indikationsstellungen für eine PEG-Anlage günstige Auswirkungen auf die Prognose haben (28).

Die ALS ist gegenwärtig nicht heilbar. Die pharmakologischen Therapieoptionen sind limitiert. Der Glutamatantagonist Riluzol ist über zwei Jahrzehnte mit einer Evidenz Level A das einzig zugelassene Medikament gewesen, welches eine Lebenszeitverlängerung von etwa 2 Monaten bewirkt (5, 55). 2017 wurde mit dem Antioxidantium Edaravone ein weiteres Medikament zur Behandlung der ALS in

den USA und Japan zugelassen, bei welchem ähnlich wie bei Riluzol eine Verlängerung der Lebenszeit bei ALS beschrieben wird (65).

1.4 Transkranielle Duplexsonographie der Substantia nigra

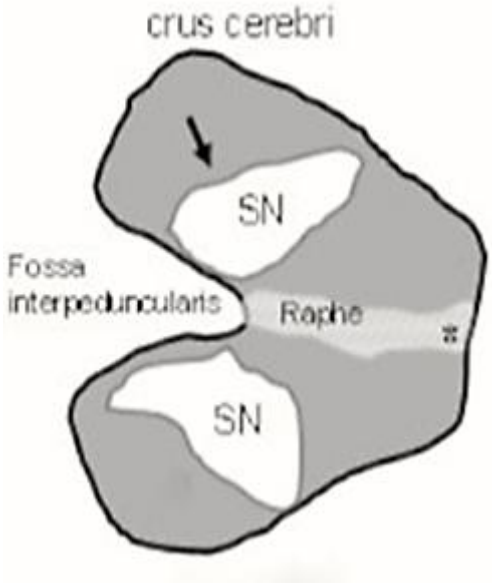
1.4.1 Überblick

Durch den Untergang von melaninhaltigen dopaminergen Neuronen, die für die dopaminerge Projektion aus der Pars compacta der SN in das Striatum zuständig sind, kommt es makroskopisch im neuropathologischen Präparat zu einer Abblassung der SN (20). Dieser Prozess ist insbesondere bei der IPS bekannt. Der Untergang der nigrostriatalen Projektionsneurone führt zu einem Ungleichgewicht im komplexen Regelkreis der Basalganglien, des Thalamus und des Kortex und resultiert klinisch in einer Störung der Extrapyramidalmotorik (47).

Erstmals wurde 1995 von Georg Becker und Mitarbeitern eine Hyperechogenität der SN bei Patienten mit idiopathischem Parkinsonsyndrom beschrieben, indem die Technik der transkraniellen Duplexsonographie angewandt wurde (4). Der echoreiche Kern der SN wurde hierbei in der anechogenen Zone des schmetterlingsförmigen Mesenzephalons aufgesucht und planimetrisch vermessen. Seither sind multiple Studien mit dem Ziel der Untersuchung der SN und auch weiterer Strukturen des Mittelhirns erfolgt (8, 12). Insbesondere Hirnstamm, Ventrikelsystem und Basalganglien sind sonographisch erfassbar und können anhand ihrer charakteristischen Echomorphologie beurteilt werden. So stellt sich der pontine bis mesencephale Hirnstamm als echoarme Struktur umgeben von den echoreichen basalen Zisternen dar, geteilt durch die Hirnstammraphe, eine echoreiche Mittelinienstruktur, die Faserzügen des basalen limbischen Systems zugeordnet wird. Dritter Ventrikel und Seitenventrikel erscheinen als anechogene Bereiche, die von anechogenen Linien begrenzt werden [**Abbildung 1**]. Mittlerweile ist die transkranielle Sonographie von Mittelhirnstrukturen eine etablierte, nicht-invasive und im Vergleich zu anderen apparativen Untersuchungen preiswerte technische Methode in der Differenzialdiagnostik eines klinischen Parkinsonsyndroms (14). Speziell kann hiermit unter Erfüllung entsprechender klinischer Kriterien ein IPS von atypischen Parkinsonsyndromen getrennt werden (90). In einer 5-jährigen sonographischen

follow-up-Studie konnte belegt werden, dass es im Verlauf der idiopathischen Parkinsonerkrankung zu keiner wesentlichen Veränderung der Hyperechogenität der Substantia nigra kommt, und die transkranielle Duplexsonographie der SN somit als Verlaufsparameter eher ungeeignet ist (14). In einer longitudinalen Arbeit mit neurosonographischer Untersuchung von Kindern und Erwachsenen ohne Vorliegen einer neurodegenerativen Erkrankung zeigte sich eine leichte Hyperechogenität der SN in früher Kindheit, mit einer leichten Zunahme in der Adoleszenz und im Alter über dem 75. Lebensjahr (38). Zwischen dem 30. und 75. Lebensjahr stellte sich ein stabiler Befund der Hyperechogenität der SN dar.

TCS des Hirnstammes im B-Mode bei ALS mit ipsilateraler Abbildung der SN [rot markiert]



Skizzierte Anatomie von einsehbaren Hirnstammstrukturen in der TCS, Darstellung der SN [Pfeil]

Abbildung 1

Transkranielle Duplexsonographie des Hirnstammes, im linken Bild ist die Substantia nigra rot umrandet abgebildet. Die Untersuchung der Substantia nigra des dargestellten Patienten im linken Bild erfolgte 2009 in der Universitätsklinik in Ulm. Das rechte Bild stellt eine Skizze von auffindbaren Strukturen des Hirnstammes dar, mit anatomischer Suchhilfe zur Auffindung der Lokalisation der SN. TCS [Transkranielle Sonographie], B-Mode [brightness mode], SN [Substantia nigra]

1.4.2 Technische Bedingungen

Bei der Duplexsonographie des Hirnparenchyms ist ein zunächst ist ein phased-array-Schallkopf mit möglichst geringer Auflagefläche notwendig, um das transtemporale Schallfenster optimal zu nutzen. Die Schallfrequenz sollte möglichst gering sein, um den knöchernen Schädel durchdringen zu können.

Für die Darstellung von Hirnstrukturen findet das temporale Schallfenster mit einer Eindringtiefe von 15-16 cm Anwendung. Im B-Bild-Modus kommen hierbei wichtige Hirnstammstrukturen zur Geltung (3). Die Untersuchung beginnt zunächst mit Aufsuchen des transtemporalen Schallfensters und einem horizontalen Axialschnitt durch das Gehirn. Zielstruktur ist der schmetterlingsförmige, echoarme mesenzephale Hirnstamm. Der Dynamikbereich des schwarzweißen Bildes sollte auf 45-55 dB eingestellt sein, um einerseits eine gute Weichteilauflösung zu gewährleisten und andererseits eine gute Darstellung der Konturen des Hirnparenchyms zu erhalten. Die Kontrastierung kann individuell erfolgen.

1.4.3 Neurosonographie bei neurodegenerativen Erkrankungen

In Übersichtsarbeiten wurde gezeigt, dass die Anwendung der transkraniellen Duplexsonographie eine mittlerweile in der Diagnostik und Differenzialdiagnostik extrapyramidalmotorischer Erkrankungen sinnvolle bildgebende Methode ist (10). Für die Beurteilung einer Hyperechogenität der Substantia nigra wurde in mehreren neurosonographischen Arbeiten ein Referenzwert von ≥ 0,19 cm^2 festgelegt (9). Die Echogenität selbst wurde in 5 Stadien eingeteilt. In einer prospektiv angelegten Studie konnte der Nutzen der transkraniellen Duplexsonographie bei Patienten mit neu aufgetretenem Parkinsonismus bestätigt werden (33). Hierbei hatte diese Methode mit einer Sensitivität von 90,7% und Spezifität von 82,4% [positiv prädiktiver Wert 92,9%] gute diagnostische Eigenschaften, insbesondere für die Früherkennung von IPS in Abgrenzung zu möglichen Differenzialdiagnosen wie anderen neurodegenerativen Parkinsonsyndromen, essentiellem Tremor und Depression (7). In weiteren Arbeiten konnte keine Korrelation zwischen der Größe des hyperechogenen Areals der SN und dem Krankheitsstadium der IPS gefunden werden (39, 48). Auch bei anderen neurodegenerativen Krankheitsbildern wurde diese Technik untersucht. Die Technik der transkraniellen Duplexsonographie der SN wird als

wesentliche Abgrenzung des IPS zum essentiellen Tremor [ET] eingesetzt. In einer Studie konnte zudem ein relatives Risiko für die Entstehung eines IPS bei Patienten mit einem ET gezeigt werden, welche eine Hyperechogenität der SN aufwiesen, so dass die Hyperechogenität als Risikofaktor für ein IPS diskutiert wurde (83). Auch die Unterscheidung von IPS zu anderen neurodegenerativen Erkrankungen wurde bereits mit der transkraniellen Sonographie der SN untersucht (80). Im Sinne einer ergänzenden Zusatzuntersuchung dient der Nachweis einer Hyperechogenität der SN hierbei als wichtiges Kriterium für die Diagnosestellung eines IPS, insbesondere in Abgrenzung zu anderen neurodegenerativen Parkinsonsyndromen. Bei der Wilson-Erkrankung konnte neben einer Hyperechogenität der SN auch eine Hyperechogenität des Nucleus lentiformis dargestellt werden; letztere korrelierte mit dem Krankheitsstadium (92). Hypokinetische Patienten mit einer Huntington Erkrankung wurden in einer Studie 2015 mittels transkranieller Duplexsonographie der SN untersucht, hierbei ergab sich eine Hyperechogenität der SN sowie in geringerem Ausmaß auch eine hyperechogene Darstellung des Nucleus caudatus und Nucleus lentiformis (56). Patienten mit einer spinozerebellären Ataxie Typ 2 wiesen ebenfalls hyperechogene Areale der SN auf (63). Bei der Lewy-Body-Demenz [DLB] zeigen die wenigen Studien, dass die Prävalenz der Hyperechogenität der SN etwa genauso hoch ist wie bei der idiopathischen Parkinsonerkrankung (91). Möglicherweise kann die Bilateralität der Hyperechogenität als Unterscheidungskriterium herangezogen werden, da sich die Messwerte beim IPS eher asymmetrisch darstellen. Im Kontrast hierzu wurde beim Restless-Legs-Syndrom eine Hypoechogenität der SN beschrieben (79).

Über die Vermessung der SN hinaus sind duplexsonographische transtemporale Messungen des dritten Ventrikels in der Literatur beschrieben worden (90), insbesondere bei Untersuchung der PSP-RS [PSP-Richardson-Syndrom] konnte im Vergleich mit der PSP-P [PSP-Parkinson-Subtyp] eine deutliche Auffälligkeit der Ventrikelweite gefunden werden (53). Indikationen für die Untersuchung des dritten Ventrikels bestehen gewöhnlich in einer fakultativen Zusatzuntersuchung bei der Verdachtsdiagnose einer PSP in Abgrenzung zu einem idiopathischen Parkinsonsyndrom. Bei der PSP zeigt sich typischerweise ein Durchmesser des dritten Ventrikels über 10 mm (53).

1.5 Fragestellung und Zielsetzung der Arbeit

Die vorliegende Arbeit soll zum Verständnis des klinisch bekannten und in der Literatur beschriebene koinzidente Vorliegen extrapyramidaler Symptome bei der ALS beitragen. Folgende Punkte sollen mit dieser Arbeit untersucht werden:

1. Vor dem Hintergrund einer möglichen Affektion der SN bei der ALS soll mittels transkranieller Duplexsonographie des Hirnstammes erstmals die SN untersucht und beschrieben werden.
2. Als Kontrollbedingung sollen Patienten mit IPS [bei welchen eine Hyperechogenität der SN bereits beschrieben worden ist] und ein Normkollektiv neurosonographisch untersucht werden, und eventuelle Differenzen in den 3 Gruppen aufgezeigt werden.
3. Eine Korrelation der sonographischen Ergebnisse bei ALS-Patienten mit klinischem Subtyp [bulbär/spinal], Alter, Geschlecht und ALSFSR-R soll Auskunft über eine mögliche weitere klinische Einordnung der untersuchten Auffälligkeiten geben.
4. Die Resultate der Studie sollen vor dem Hintergrund der neuropathologischen ALS-Krankheitsstadien (25) interpretiert werden. Hierbei ergeben sich zwei zentrale Fragen:
   - Ist eine Hyperechogenität der Substantia nigra mit einer nigrostriatalen Dysfunktion bei der ALS assoziiert?
   - Stellt die Hyperechogenität der Substantia nigra bei ALS einen Vulnerabilitätsfaktor dar?
5. In einer Subkohorte soll der dritte Ventrikel in allen Gruppen vermessen und mit klinischen Parametern korreliert werden.

2. Patienten und Methoden

2.1 Patientenkollektiv und Probanden

Anhand der klinischen Kriterien für die Diagnosestellung einer ALS wurden Patienten mit einer sicheren oder möglichen ALS aus den Spezialambulanzen der Universitätskliniken Ulm und Dresden ausgewählt. Darüber hinaus wurden auch ALS-Patienten aus dem stationären Setting untersucht. Als Kontrollpersonen dienten Patienten ohne neurodegenerative Erkrankungen, welche ebenso aus dem stationären Bereich der Universitätskliniken rekrutiert wurden. Eine Positivkontrolle bestand aus Patienten mit einer idiopathischen Parkinsonerkrankung. Für den Gesamtgruppenvergleich wurden insgesamt 196 Personen untersucht, hierunter befanden sich 87 ALS-Patienten, 76 Personen waren gesunde Kontrollen und 33 Patienten wiesen eine idiopathische Parkinsonerkrankung auf. Die Aufteilung erfolgte zwischen beiden Standorten in Ulm und Dresden. An der Universitätsklinik in Ulm wurden 49 ALS-Patienten, 17 IPS-Patienten sowie 21 Kontrollpatienten untersucht. Weitere 38 ALS-Patienten, 16 IPS-Patienten und ein Kontrollkollektiv von 55 Patienten wurden an der Universitätsklinik in Dresden untersucht. Insgesamt wurden ALS-Patienten in unterschiedlichen klinischen Stadien und mit diversen Subtypen untersucht. Hierunter waren bulbäre [21 Patienten] und spinale [51 Patienten] klinische Affektionen sowie die Subtypen mit einem „flail arm-Syndrom“ [N=5] und einer primären Lateralsklerose [N=7]. Klinische Hinweise für eine extrapyramidale Symptomatik lagen bei unseren untersuchten ALS-Patienten nicht vor. Die Patienten waren 39 bis 85 Jahre alt, mit einem Altersdurchschnitt von 66 Jahren. 37 untersuchte ALS-Probanden waren Frauen [43%]. Anhand der „Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale“ [ALS-FRS-R] wurde der klinische Status der ALS-Patienten erhoben (52). Es wurden motorische Fähigkeiten wie beispielweise Handschrift, Essen schneiden, ankleiden, Körperpflege sowie Gehen und Treppensteigen berücksichtigt. Außerdem wurden Sprache/Sprechen, Schlucken und Speichelfluss beurteilt. Es wurde auch die Atmung in die Bewertung involviert (26). Der Untersucher bewertet diese Punkte mit einem Wert von 0 [= keine Funktion] bis 4 [= normale Funktion]. Die maximal zu erreichende Punktezahl beträgt 48 Punkte. Zu jedem Punkt wurde eine offene Frage an den Patienten gestellt wie zum Beispiel „wie geht es Ihnen mit der Bewältigung des

Alltages und der Selbstversorgung?“. Von der ALS-FRS-R ausgeschlossen sind Symptome wie Spastik, Krämpfe und Faszikulationen. Der ALS-FRS-R der untersuchten Patienten lag zwischen 17 und 46 [Mittelwert: 37,7 SD: 6,8]. Die Patienten mit einer idiopathischen Parkinsonerkrankung wurden nach den UK Parkinson´s Disease Society Brain Bank Kriterien (27) diagnostiziert. Es waren 33 Studienteilnehmer mit 9% Frauen- und 91% Männeranteil. Die IPS-Patienten waren 39 bis 83 Jahre alt [Mittelwert: 63,5 SD: 12.0]. Das aus 76 Patienten bestehende alters- und geschlechtsangepasste Normkollektiv ergab sich aus Personen, welche aus Schlaganfallpatienten ohne Vorliegen einer neurodegenerativen Erkrankung rekrutiert wurden. 37% waren weibliche und 63% männliche Patienten. Sie waren 29 bis 90 Jahre alt [Mittelwert: 61,2 SD 14,1]. Demographische und klinische Daten sind in **Tabelle 1** dargestellt.

Diese Studie wurde von den Ethikkommissionen der Universitätskliniken Ulm und Dresden genehmigt [Universitätsklinik Ulm Nr. 179 / 2012, Universitätsklinik Dresden Nr. 182062012].

2.2 Klinische Daten

Es wurden lediglich Patienten in die Studie eingeschlossen, welche voll einwilligungsfähig und aufklärbar waren und welche über ihre Diagnose bereits unterrichtet waren. Patienten mit einer deutlichen Beeinträchtigung ihrer respiratorischen Funktion wurden nicht eingeschlossen, da diese im flachen Liegen für die Untersuchung eine Verschlechterung ihrer Atemleistung aufweisen können. Bei den Patienten wurden unterschiedliche klinische Kriterien berücksichtigt, hierunter das Alter, das Geschlecht, der klinische Subtyp und der im Rahmen einer klinischen Untersuchung ermittelte ALS-FRSR, bei welchem maximal 48 Punkte zu erreichen sind. Dieser Score ist ein validiertes Bewertungsinstrument zur Überwachung der Krankheitsprogression von ALS. Hierbei werden Aktivitäten des Alltages, die Funktion der Extremitäten sowie respiratorische Beeinträchtigung und Bulbärsymptome abgefragt (26).

Tabelle 1: Demographische und klinische Daten von neurosonographisch untersuchten ALS- und IPS- Patienten sowie von Kontrollen

	Kontrollen	ALS	IPS	p-Wert
Patientenanzahl, n	76	86	33	
Anteil weiblicher Patienten, n [%]	37 [49%]	37 [43%]	9 [27%]	0,115[1]
Alter, Durchschnitt ± SD [Range]	61,2 ± 14,1 [29-90]	66,1 ± 12,0 [39-85]	63,5 ± 12,0 [39-83]	0,057[2]
ALS-Subtyp				
Bulbär, n [%]	-	21 [28%]	-	
Spinal, n [%]	-	51 [67%]	-	
ALS-FRSR, Durchschnitt ± SD [Range]	-	37,7 ± 6,8 [17-46]	-	

ALS [Amyotrophe Lateralsklerose], IPS [Idiopathische Parkinsonerkrankung], ALS-FRS-R [Skala zur Erfassung des funktionellen Status der Patienten mit Amyotropher Lateralsklerose], SD [Standardabweichung]; Erhebung der Daten von Patienten und Probanden von 2009 bis 2011 in der Neurologischen Universitätsklinik Ulm und Dresden.

[1] Pearson's y^2 test
[2] One-way two-sided ANOVA

2.3 Datenakquisition

Für die Durchführung der transkraniellen B-Mode [brightness modulation] Sonographie wurden die Ultraschallgeräte Siemens Sequoia Acuson 512 1 Endo EV8C4 1 Vector 4V1 [bei den Untersuchungen an der Universitätsklinik Ulm] sowie Toshiba Aplio MX, SSA-780A [bei den Untersuchungen an der Universitätsklinik Dresden] eingesetzt. Die Geräte waren bereits integrierter Bestandteil unserer regulären Ultraschalldiagnostik bei anderen Krankheitsbildern wie der Basisdiagnostik zerebraler Ischämien. Für die transkranielle Sonographie [TCS] des Hirnparenchyms wird ein Schallkopf eingesetzt mit 1,5-3,5 MHz, welcher niederfrequenten Ultraschall emittiert. Auf diese Weise wird eine ausreichende Penetration des Schalls durch den knöchernen Schädel ermöglicht. Voraussetzung für die Darstellung des Hirnparenchyms war der Einsatz einer 3-MHz-Sonde, welche am temporalen Schallfenster parallel der orbitomeatalen Linie angebracht wurde. Danach wurde der Hirnstamm dargestellt und mittels Feinjustierung die ipsilaterale Substantia nigra aufgesucht. Nach einer Vergrößerung der Substantia nigra erfolgte eine planimetrische Vermessung dieser, und ein Mittelwert wurde nach dreimaliger Messung auf jeder Seite ermittelt. Die technischen Einstellungen bestanden aus 16 mm Tiefe, einem Dynamikbereich [dynamic range] von 45 dB und variabler Helligkeit (10). Für die Untersuchung der Patienten waren zwei mit der Methode der Hirnstamm-Sonographie erfahrene Neurologen involviert. Beide Untersucher waren den Diagnosen und klinischen Befunden gegenüber nicht verblindet.

Für die Durchführung der Sonographie saß der Untersucher vor dem Kopf des auf dem Rücken liegenden Patienten und suchte unter leichtem Druck des Schallkopfes transtemporal den Hirnstamm auf, um ein möglichst optimales Schallfenster zu erlangen. Dieses befindet sich in der Regel präaurikulär in der Temporalschuppe, oberhalb des Os zygomaticum und unterhalb der Linea temporalis inferior. Das Os temporale ist in diesem Areal besonders dünn und besteht nur aus Kompaktaschichten, weswegen die Absoprtion und Streuung der Ultraschallwellen durch die Knochenspongiosa verringert wird (9). Daher können unterschiedliche anatomische Strukturen des Hirnstammes in der befindlichen Schallebene gut dargestellt werden. Für die Vermessung der Substantia nigra orientierten wir uns an etablierte Messtechniken an, welche bei der

Differenzialdiagnostik der Parkinsonerkrankung angewandt werden (10). Die Untersuchung bei einem Patienten dauerte etwa 15 bis 20 Minuten. Als „hyperechogen“ wurden Strukturen eingeordnet, bei welchen die Intensität des sonographischen Signals im Vergleich zu einer Referenzstruktur abnormal erhöht ist oder eine echogen abgrenzbare Struktur größer ist als bei gesunden Probanden. Typisches Beispiel ist die Hyperechogenität der SN bei Patienten mit einem IPS (12). Hierbei verzichteten wir auf eine Einteilung der Echogenitätsstufen, da die Graduierung der SN-Hyperechogenität für den Zweck unserer Studie nicht relevant war. Unser Ziel war es, die SN-Echogenität der ALS erstmals sonographisch darzustellen und Vergleiche zum IPS und zu einem Normkollektiv zu ziehen. In unserer Untersuchung wurde bei den Patienten mittels manueller Feinjustierung der Ultraschallsonde die ipsilaterale SN im Mesenzephalon zunächst aufgesucht und das Bild gespeichert, hiernach erfolgte bei Standbild mittels „Freeze“-Funktion eine Vergrößerung der Bildfläche, um mit einem Cursor die SN planimetrisch zu umfahren. Gemessene Flächen über 0,20 cm² wurden als hyperechogen eingestuft, wie in **Abbildung 2** und **Abbildung 3** zu sehen ist.

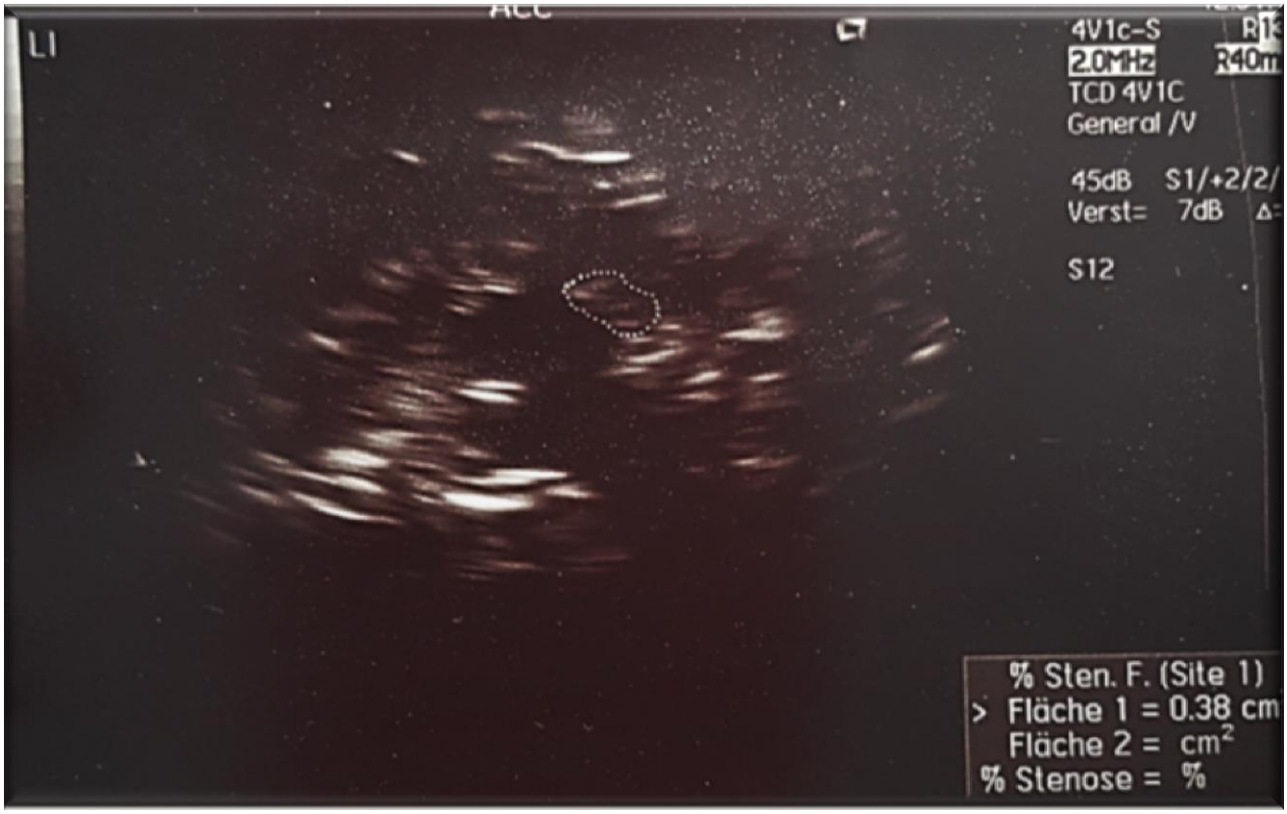


Abbildung 2

Beispiel einer Hyperechogenität der Substantia nigra anhand einer 74-jährigen Patientin mit amyotropher Lateralsklerose. Der schmetterlingsförmige Hirnstamm ist im Standbild vergrößert und beinhält die Substantia nigra als schwach echogene Struktur ipsilateral zur Messung [umrandet]. Die hier gemessene Echogenität beträgt 0,38 cm², wie am rechten Bildrand abgebildet. Dieser neurosonographische Befund wurde 2010 in der Universitätsklinik Ulm erhoben.

Abbildung 3

Beispiel einer Hyperechogenität der Substantia nigra anhand eines 70-jährigen Morbus Parkinson-Patienten. Vergrößerung des Hirnstammes mit Standbild und Messung der Substantia nigra [umrandet] und planimetrische Berechnung der Fläche, rechts dargestellt in cm². Dieser neurosonographische Befund wurde 2009 in der Universitätsklinik Ulm erhoben.

Abbildung 4

Beispiel des Normkollektives, 40-jähriger Patient.

Es ergibt sich kein Hinweis für eine Hyperechogenität der Substantia nigra bei einer planimetrischen Messung von 0,15 cm², im Bild umrandet. Dieser neurosonographische Befund wurde 2009 in der Universitätsklinik Ulm erhoben.

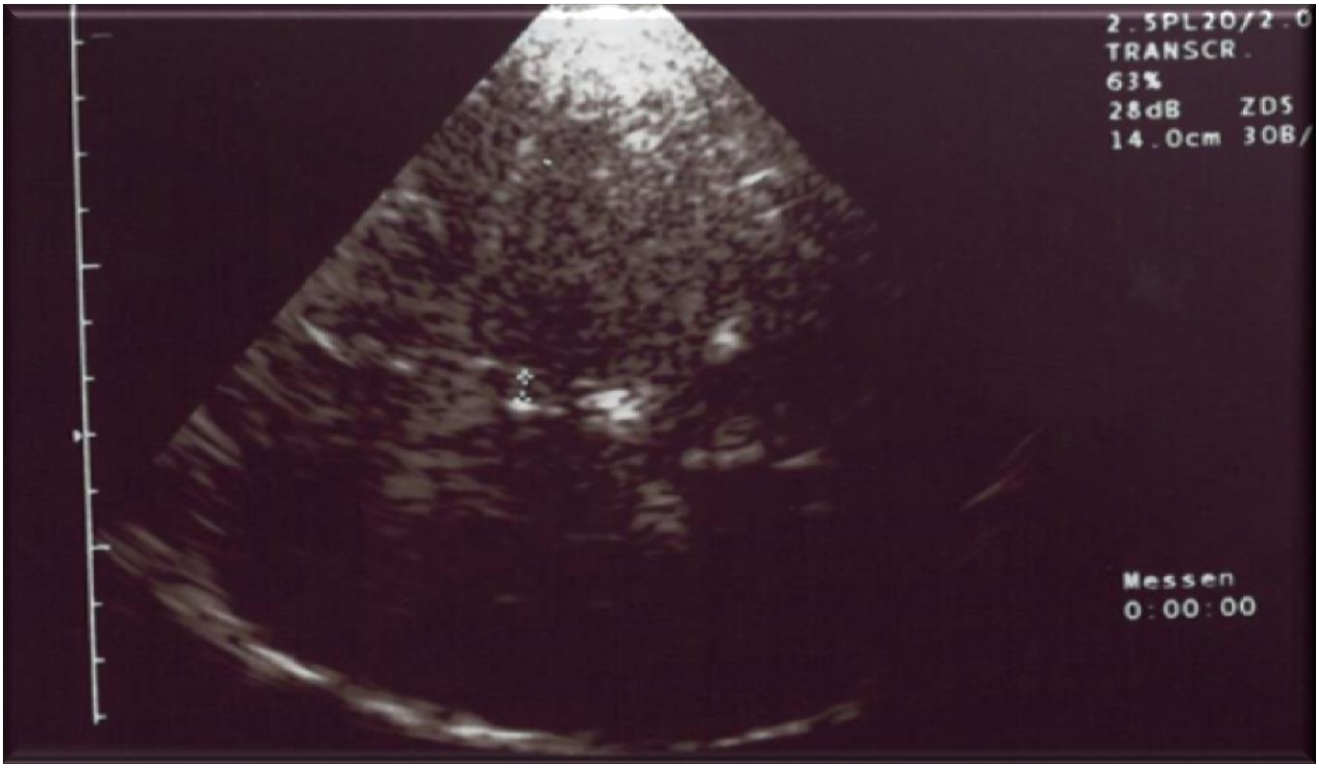


Abbildung 5

Darstellung des 3. Ventrikels bei einem 70-jährigen Patienten mit amyotropher Lateralsklerose vom bulbären Typ. In der Abbildung stellt sich der dritte Ventrikel als parallele Doppelstruktur dar, die Messung [Cursor mittig im Bild] erfolgt zwischen den Innenseiten der Doppellinienstrukturen. Der Durchmesser des dritten Ventrikels beträgt hier 14 mm.

Als Referenzwert für eine Normgröße wird ein Wert < 10 mm angenommen. Dieser neurosonographische Befund wurde 2011 in der Universitätsklinik Ulm erhoben.

Diese Vermessung wurde vom Ultraschallgerät selbst automatisch ermittelt und der planimetrische Wert angegeben. Dieser Vorgang wurde stets dreifach auf jeder Seite wiederholt. Als Messwert wurde der in der Literatur beschriebene Standard herangezogen (4), welcher eine Abweichung der Echogenität der SN von der Norm bei einer Messung über 0,20 cm² beinhält. Planimetrische Werte unter 0,20 cm² wurden als normwertig und somit nicht hyperechogen definiert, siehe **Abbildung 4**. In einer Subkohorte wurde bei den ALS-Patienten und den Kontrollgruppen außerdem die Weite des dritten Ventrikels sonographisch gemessen, gemäß einer etablierten Methode, welche von Berg und Walter beschrieben wurde (12). Hierfür wurde mittels B-Bild-Sonographie der dritte Ventrikel in der thalamischen Ebene dargestellt, in dem der vordere Anteil der Schallsonde um 10 Grad nach kranial gekippt wurde. Der dritte Ventrikel erscheint hier als parallele Doppelstruktur in rostral-dorsaler Ausrichtung. Es erfolgte dann eine Bestimmung des Abstandes in „mm“ zwischen den Innenseiten der Doppellinienstrukturen des dritten Ventrikels, siehe **Abbildung 5.**

2.4 Statistische Analyse

Für die Datenanalyse wurde das Software Programm SPSS Version 19.0 angewandt [SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA]. Hierbei wurden der Mittelwert und die Standardabweichung [SD] und der prozentuale Anteile [%] ermittelt. Eine Irrtumswahrscheinlichkeit wurde mit einem $p < 0,05$ als Signifikanzniveau angenommen. Über den Kolmogorov-Smirnov-Test erfolgte die statistische Normverteilung. Dieser Test beruht auf Übereinstimmung zweier Wahrscheinlichkeitsverteilungen und dient zur Prüfung von Zufallsstichproben. Im Gegensatz zum Chi-Quadrat-Test [x2-Test] eignet sich der Kolmogorov-Smirnov-Test auch für kleine Stichproben. Normwerte der Echogenität der Substantia nigra wurden an gesunden Probanden über Ermittlung des Mittelwerts + 2 x SD errechnet. Hierdurch ergab sich ein Normbereich von unter 0,20 cm², korrelierend mit bereits validen Normwerten der SN in der Literatur.

Statistische Vergleiche der Variablen wurden mit folgenden Verfahren durchgeführt:

- Chi-Quadrat-Test [x^2] zur Überprüfung einer Assoziation zwischen zwei kategorialen Variablen, insbesondere zur Erfassung der Echogenität der SN unter den drei unterschiedlichen Probandengruppen, sowie der Überprüfung von den beiden Patientengruppen mit dem Normkollektiv.
- Exakter Chi-Quadrat-Test [Fisher´s exact test] zum Vergleich der Weite des dritten Ventrikels zwischen ALS-Patienten mit bulbärem und spinalem Subtyp.
- Varianzanalyse mittels zweiseitiger einfaktorieller ANOVA-Analyse für unpaare, normalverteilte Daten aus mehr als zwei Stichproben, um mögliche signifikante Unterschiede in den demographischen Daten der unterschiedlichen Gruppen zu bestimmen.
- Bonferroni post hoc t-Test zur Neutralisierung der Alphafehler-Kumulierung bei multiplen Vergleichen, eingesetzt nach Vergleich der SN-Hyperechogenität aller Gruppen.
- Zweiseitiger t-Test zum Vergleich von unpaaren, normalverteilten Variablen für unabhängige Stichproben.
- Pearson Korrelations - Koeffizient von normalverteilten Daten mit $r > 0,5$ für eine Korrelationsanalyse der einzelnen Variablen untereinander.

3. Ergebnisse

3.1 Visueller Vergleich der Planimetrie

Ein suffizientes Schallfenster lag bei 77 von 86 ALS-Patienten [89,5%] vor. Bei den Kontrollgruppen wiesen 31 von 33 [93,9%] IPS-Patienten ein ausreichendes transtemporales Schallfenster auf, bei den gesunden Kontrollen waren es 73 von 76 [96,1%], entsprechend einem P = 0,186 im Chi-Quadrat-Test [x^2].

Bei den Patienten mit suffizientem Schallfenster wurde ein Mittelwert der gemessenen Echogenität der SN ermittelt. Hierbei ergab sich im Vergleich zu den gesunden Probanden eine signifikante Hyperechogenität der Substantia nigra bei den ALS- und IPS-Patienten, siehe

Abbildung 6. Dahingegen stellten sich keine signifikanten Unterschiede der Echogenität zwischen den ALS- und IPS-Gruppen dar [Einweg ANOVA: F-Wert = 94,3; P < 0,0001].

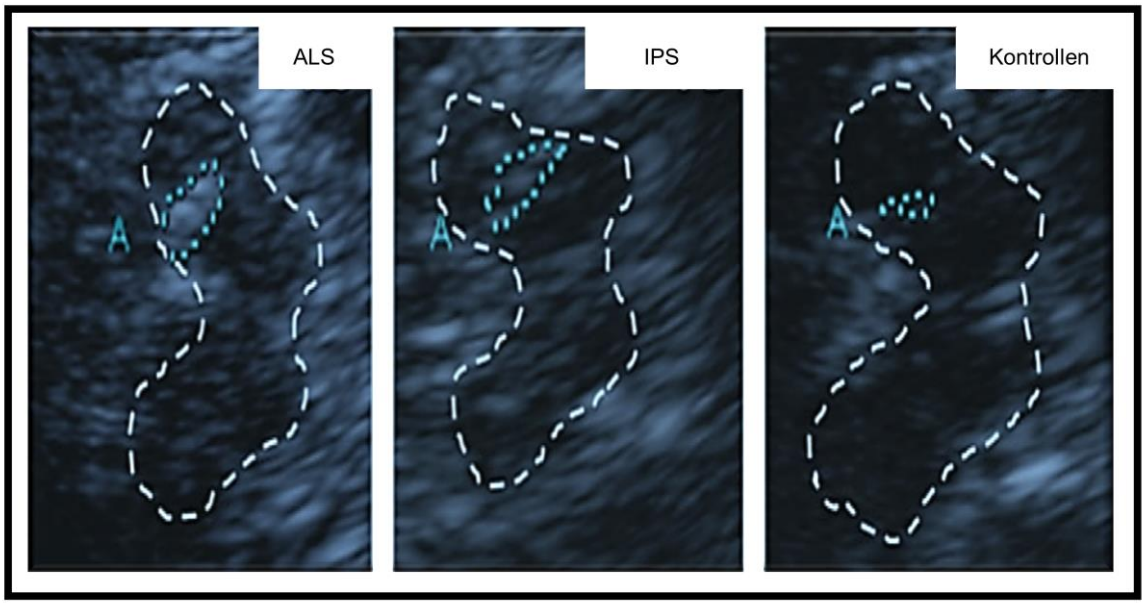


Abbildung 6

Axiale sonographische Darstellung der Substantia nigra bei einem repräsentativen ALS-, IPS- und Kontrollpatienten. Illustration mittels Markierung der SN [weiße gestrichelte Linie] und Ermittlung der planimetrischen Fläche der Hyperechogenität mit Messung [blaue gestrichelte Linie] in cm². ALS [Amyotrophe Lateralsklerose], IPS [Idiopathische Parkinsonerkrankung], Kontrollen [Kontrollpatienten]; diese neurosonographischen Befunde wurden 2009-2011 in der Universitätsklinik in Ulm erhoben. Mit freundlicher Genehmigung des Springer-Verlages, 31).

3.2 Quantitative Analyse von ALS- und IPS-Patienten sowie Kontrollen

Die Hyperechogenität der SN korrelierte in der ALS-Kohorte nicht mit dem Alter, dem Geschlecht, dem ALS-Subtyp [bulbärer versus spinaler Phänotyp] oder dem ALS-FRS-R Wert [Pearson Korrelationskoeffizient oder ungepaarter zweiseitiger t-test]. Eine Hyperechogenität der SN wurde mittels likelihood-ratio-Test bei 67% der ALS-Patienten erfasst [95% CI 57-78%; likelihood ratio 49,0] und 84% der IPS-Patienten [95% CI 71-97%; likelihood ratio 61,2] gefunden. Hingegen ließ sich bei 70 von 73 Kontrollen eine normale SN-Echogenität nachweisen [96%] bzw. 95% CI 91-100%. Diese Messungen zeigten sich unter den drei untersuchten Kohorten unterschiedlich ausgeprägt [$P < 0,001$; x^2-Test], siehe

Abbildung 7.

Paarweise post hoc-Analysen stellten signifikante Unterschiede zwischen den beiden Patientengruppen und den gesunden Kontrollen dar [$P < 0,0001$ für beide

Vergleiche; x^2-Test]. Keine Unterschiede ergaben sich innerhalb der Patientengruppen selbst [P = 0,383; x^2-Test].

In einem Subprojekt, welches aus 32 ALS-Patienten, 12 IPS-Patienten und 51 Kontrollen bestand, wurde die Weite des dritten Ventrikels bestimmt. Hierbei ergaben sich ähnliche krankheitsspezifische Muster in allen Kohorten. Wir konnten keine Unterschiede der Weite des dritten Ventrikels zwischen den drei Kohorten finden [Einweg ANOVA: F-Wert = 1,32, P = 0,273]. Ein signifikanter Unterschied der Ventrikelweite konnte jedoch zwischen den einzelnen ALS-Subtypen und den Kontrollen gefunden werden [Einweg ANOVA: F-Wert = 8,66; P < 0,001].

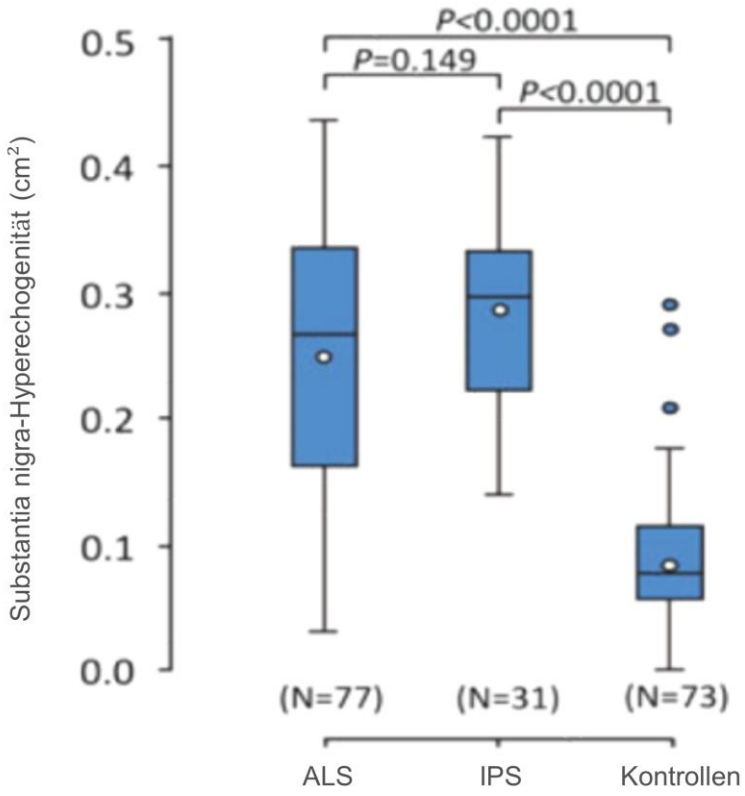


Abbildung 7

Boxplots der gemessenen SN-Areale bei ALS-, IPS- und Kontrollpatienten. In Klammern ist die Anzahl der untersuchten Patienten aufgeführt. Offene Kreise stellen die Mittelwerte der jeweiligen Gruppen dar. P-Werte entstammen dem Bonferroni-Test nach post hoc t- test-Analysen.

ALS [Amyotrophe Lateralsklerose], IPS [Idiopathische Parkinsonerkrankung], Kontrollen [Kontrollpatienten], N [Anzahl der Patienten]. Die erhobenen Daten für diese Abbildung wurden 2009-2011 in den Universitätskliniken in Ulm und Dresden ermittelt.

Mit freundlicher Genehmigung des Springer-Verlages, (31).

3.3 Unterschiede nach klinischem Phänotyp

7 von 10 Patienten mit bulbärem Beginn der Erkrankung zeigten eine deutliche größere Weite des 3. Ventrikels verglichen mit der Norm, während keiner der Patienten mit spinalem Phänotyp eine Auffälligkeit der Ventrikelweite aufwies [P=0,03; exakter Chi-Quadrat-Test]. Eine Differenz zwischen bulbärem und spinalem Phänotyp der ALS ergab sich mittels Vermessung des 3. Ventrikels, mit einer Sensitivität von 70% [95 % CI 48-92%] und einer Spezifität von 100%, siehe **Abbildung 8**.

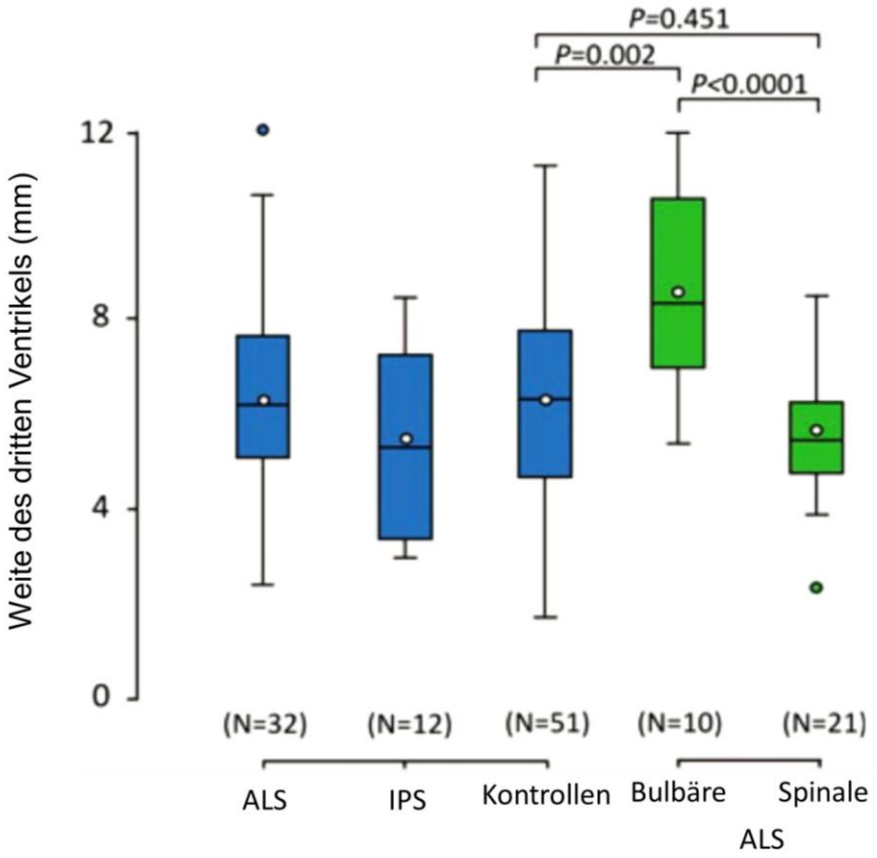


Abbildung 8

Boxplots zeigen die neurosonographisch ermittelten Messwerte der Weite des dritten Ventrikels [in mm dargestellt], welche sowohl bei ALS-Patienten, IPS- und Kontrollpatienten erfolgt. In Klammern ist die Anzahl [N] der untersuchten Patienten aufgeführt. Offene Kreise stellen die Mittelwerte der jeweiligen Gruppen dar. Rechts sind grüne Boxplots illustriert, welche die untersuchte Subkohorte mit bulbärem und spinalem Verlauf der ALS zeigt. P-Werte entstammen dem Bonferroni-Test nach post hoc t- test-Analysen.

ALS [Amyotrophe Lateralsklerose], IPS [Idiopathische Parkinsonerkrankung], Kontrollen [Kontrollpatienten], N [Anzahl der Patienten]. Die erhobenen Daten für diese Abbildung wurden 2009-2011 in der Universitätsklinik in Ulm und Dresden ermittelt.

Mit freundlicher Genehmigung des Springer-Verlages, (31).

4. Diskussion

4.1 Veränderungen der Substantia nigra bei der ALS

Diese Arbeit befasste sich mit einer Untersuchung der Substantia nigra bei ALS-Patienten mittels transkranieller Duplexsonographie. Hiermit konnten Signalalterationen der Substantia nigra im Sinne einer Hyperechogenität bei ALS-Patienten nachgewiesen werden. Diese Hyperechogenität der SN kann im Rahmen bisher erfolgter klinischer, bildgebender und autoptischer Studien neu interpretiert werden. Es kann festgehalten werden, dass Auffälligkeiten des nigrostriatalen Systems bei der ALS bestehen (17, 72), wenn auch eine klinische Affektion mit Vorliegen extrapyramidaler Symptomatik sehr selten zu beobachten ist. Bislang stellte die Hyperechogenität der SN einen diagnostisch ergänzenden relevanten Faktor in der Differenzialdiagnostik von Parkinsonsyndromen dar (12). Durch die im Vergleich zu bildgebenden Methoden wie der Kernspintomographie unaufwändige Handhabung des Gerätes und der nicht-invasiven und schnelleren Anwendung für Patienten stellt die Neurosonographie eine effiziente und rasch umsetzbare Beurteilung des Hirnparenchyms dar. Etwa 70% der untersuchten ALS-Patienten wiesen in dieser Studie eine Hyperechogenität der SN auf, vergleichbar mit der Prävalenz der Hyperechogenität der SN bei IPS-Patienten. Hier zeigte sich bei der Vermessung jedoch eine deutlichere Hyperechogenität im Vergleich zu anderen neurodegenerativen Erkrankungen (12). Eine Korrelation der Hyperechogenität der SN bei ALS-Patienten und deren Alter, Geschlecht, ALS-FRS-R-Wert oder klinischem Phänotyp konnte nicht nachgewiesen werden. Dieser Beobachtung muss entgegen gehalten werden, dass etwa 10% der gesunden Bevölkerung eine Hyperechogenität der SN aufweisen (15).

In der Literatur liegen vereinzelte histopathologische Studien mit Veränderungen der SN bei ALS-Patienten vor, sowohl mit extrapyramidalen Symptomen (81) als auch mit einem assoziierten demenziellen Syndrom (96). Immunfluoreszenz-Analysen vorliegender TDP-43-Pathologie ließen sich bei ALS-Patienten in einer post-mortem Studie von Geser et al. nachweisen, mit Involvierung des nigro-striatalen Systems, des Neokortex und Cerebellums (35). Seit der Beschreibung von C9ORF72 als ein häufiges Gen für die Entstehung der ALS, für unterschiedliche Formen der frontotemporalen Demenz [FTD] und Mischformen

hiervon konnte man sich distinkten Subtypen der ALS-Krankheit vermehrt widmen. Ein geringer Teil der Patienten weist extrapyramidale Symptome auf (16). Es ergeben sich bislang Hinweise dafür, dass die durch hochgradige Paresen und Spastik maskierte Beteiligung des extrapyramidalen Systems dem natürlichen Krankheitsverlauf der ALS entspricht, und eine bei vielen Patienten rigide Muskeltonuserhöhung möglicherweise vormals als Spastik verkannt worden ist (46). In einer Arbeit von 1998 mit ALS-Kontrollgruppenvergleich konnte mittels I–123 IPT-SPECT, welches ein Kokain-Analogon mit selektiver Bindung an Dopamintransporter darstellt, gezeigt werden, dass die striatale Bindung von IPT bei ALS-Patienten im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe signifikant reduziert war (17). Korrelationen zu klinischen Parametern wie Alter und Krankheitsdauer ergaben sich hieraus nicht. Dieses Resultat zeigt auf, dass bei einem Anteil von ALS-Patienten eine Affektion nigrostriataler dopaminerger Neurone besteht. In einer Darstellung mehrerer Fallberichte wurde demonstriert (95), dass sich die Koinzidenz beider Krankheitsbilder zwar eher selten ereignet, jedoch vorliegender Parkinsonismus und eine Degeneration der Substantia nigra bei der ALS-Erkrankung vor dem Hintergrund eines multifaktoriellen Geschehens zu werten sind. Zu einem ähnlichen Ergebnis kommt eine weitere Studie (77), welche einen pathophysiologischen Zusammenhang der beiden Krankheitsentitäten IPS und ALS postuliert. Außerdem gibt es klinische Beobachtungen, dass man klinische Zeichen eines Parkinsonismus erkennen und probatorisch mit ausreichenden Dosierungen von Levodopa behandeln kann (73). Diese und weitere ähnliche Studienergebnisse unterstützen die heutzutage etablierte Sichtweise, dass die ALS nicht nur eine Erkrankung der Motoneurone darstellt. In einer japanischen post-mortem Studie wurde ein ALS-Patient mit einem demenziellen Syndrom neuropathologisch untersucht (84). Initiale Symptome seien eine Gangstörung mit „freezing“-Phänomen, generalisierte Bradykinesie und Dysarthrie gewesen mit zunehmenden Zeichen des ersten Motoneurons mit einer spastischen Tetraparese im weiteren Verlauf. In der autoptischen Untersuchung des Gehirns stellte sich abseits einer neuronalen Degeneration und Microvakuolation im frontotemporalen Kortex sowie weiteren degenerativen Veränderungen des ersten und zweiten Motoneurons mit ubiquitären neuronalen Inklusionen eine prominente Degeneration nigrostriataler und pallidoluysianischer Strukturen dar.

Das Fortschreiten vieler neurodegenerativer Erkrankungen wird durch Akkumulation unlöslicher Proteinaggregationen postuliert, für das Krankheitsbild der ALS sind pTDP-43-Aggregationen charakteristisch (24). Im Jahr 2013 wurde eine Studie von Brettschneider und Braak veröffentlicht, welche erstmals eine Stadieneinteilung der ALS ergab (25). Anhand einer sukzessiven, sequentiellen Ausbreitung von pTDP-43-Einschlüssen in Nerven- und Gliazellen wurden vier Stadien der Erkrankung definiert. In diesem Kontext wurden auch pTDP-43-Ablagerungen im kortikostriatalen Trakt in dem fortgeschrittenen Stadium 3 beschrieben, und erhärteten hiermit die Resultate vorheriger pathohistologischer Studien in Bezug auf eine nigrostriatale Dysfunktion bei der ALS-Erkrankung. Auf diesen Aspekt der Interpretation der Ergebnisse wird im Kapitel 4.3. ausführlich Stellung bezogen.

4.2 Mögliche Ätiologien der Hyperechogenität

Das pathophysiologische Korrelat der nachgewiesenen Echogenitätsveränderung der Substantia nigra bei der ALS bleibt gegenwärtig nicht sicher identifiziert. In der Literatur wurde bereits mehrfach auf die Bedeutung der Hyperechogenität der SN beim IPS eingegangen (6, 98). In mehreren Studien wurde in diesem Kontext die Rolle der Eisenakkumulation beim IPS hervorgehoben (22), wobei es auch kontroverse Aussagen diesbezüglich gibt. Neben einem vermehrten Eisengehalt der SN wurde auch eine Mikroglia-Aktivierung als mögliche Ursache für die Hyperechogenität diskutiert (29). Der Eisengehalt ist in den aktiven Prozess der Degeneration involviert, hierbei sind oxidativer Stress und Gliosenbildung relevante Elemente. Ferritine sind in der menschlichen SN lediglich in Oligodendrozyten und Astrozyten vorhanden (6). Weitere Erkenntnisse liefert Neuromelatonin, dessen Konzentration eine Korrelation mit Neuronendepletion bei IPS-Patienten darstellt (6). Somit sind möglicherweise hohe Eisenkonzentrationen und geringe Neuromelatoninspiegel relevante Marker für die präklinische Phase des IPS. In einer post mortem Studie von Patienten mit idiopathischer Parkinsonerkrankung aus dem Jahr 2005 wurde die SN mittels transkranieller Sonographie untersucht (98). Hiernach wurde die SN vom restlichen Hirngewebe getrennt und die Eisenkonzentration spektroskopisch gemessen. Es konnte eine signifikante positive Korrelation der Echogenität mit erhöhtem Eisenspiegel im Hirngewebe und eine signifikante negative Korrelation in Bezug auf die

Neuromelaninkonzentration gefunden werden. Zusammenfassend wurde postuliert, dass bei Menschen mit einer Hyperechogenität der SN in Assoziation mit geringen Konzentrationen von Neuromelanin und erhöhtem Eisenspiegel in der SN eine erhöhte Suszeptibilität für oxyradikale Produktion besteht (98). Es ist jedoch hervorzuheben, dass Ferritin alleine die Hyperechogenität der SN nicht hinreichend erklärt. In einem tierexperimentellen Modell wurde Ferritin in die SN von Ratten appliziert, welches nicht zu einer Veränderung der sonographischen Echogenität in diesem Hirnareal beitrug (13). Ein anderes Beispiel hierfür stellt die Multisystematrophie dar, ein neurodegeneratives Krankheitsbild, bei welchem erhöhte Ferritinspiegel der SN bekannt sind, ohne Nachweis einer signifikanten Hyperechogenität der SN in der sonographischen Untersuchung (12). In einer weiteren Studie wurde der Globus pallidus neurosonographisch untersucht, und trotz erhöhtem Eisengehalt keine vermehrte Echogenität der SN mittels TCS nachgewiesen (29). In diesem Kontext ist zu erwähnen, dass histopathologische Untersuchungen keinen Zusammenhang zwischen der Hyperechogenität der SN und alpha-Synuclein, also dem histologischen Kennzeichen des IPS, wohl aber eine Korrelation zwischen SN-Hyperechogenität und vermehrter Mikroglia-Aktivierung herstellen konnten (11).

In Zusammenschau erscheint es trotz der gegenwärtig nicht gesicherten pathophysiologischen Rolle von Neuroferritin bei der IPS möglich, dass über direkte und indirekte Wege einer erhöhten Eisenkonzentration neuronale Degeneration durch Einfluss endogener und exogener Toxine beschleunigt wird. Ob ähnliche pathophysiologische Prozesse eine Hyperechogenität der SN bei der ALS erklären, bleibt gegenwärtig ungeklärt. In einer aktuellen Studie wurde der Liquor cerebrospinalis bei ALS-Patienten hinsichtlich einer Veränderung von Eisenkonzentration untersucht (100). Hier zeigte sich ein signifikant höherer Ferritinspiegel im Vergleich zu einem Normkollektiv, mit positiver Korrelation zum Krankheitsprogress. In einer älteren Arbeit wurde ein ähnlicher Prozess der Eisenpathologie bei ALS beschrieben (49), es wurden hohe Ferritinkonzentrationen in spinalen Motoneuronen von ALS-Patienten spektroskopisch nachgewiesen. Letztlich muss hier festgehalten werden, dass die Eisenkonzentration in der Substantia nigra von ALS-Patienten nicht hinreichend untersucht worden ist, und somit eine direkte Korrelation mit der Hyperechogenität der SN gegenwärtig nicht erfolgen kann.

4.3 Interpretation der SN-Hyperechogenität vor dem Hintergrund der neuropathologischen ALS-Stadieneinteilung

Das Protein pTDP-43 ist ein wesentlicher Baustein des neuropathologischen Verständnisses der ALS (69). Die Phosphorylierung des Proteins löst wahrscheinlich eine Aggregation aus (23). Hierbei handelt es sich um strangartige und kugelförmige zytoplasmatische Einschlüsse, die sowohl bei sporadischer ALS als auch familiärer ALS bei SOD1-negativen Patienten vorkommen (36, 86). pTDP-43 befindet sich gewöhnlich ubiquitär im Zellkern und ist an der Verarbeitung, dem Transport und der Stabilisierung von Boten-RNA beteiligt. Bei der ALS hingegen befällt pTDP-43 das Zellplasma von Neuronen. Im Jahr 2013 resultierte aus einer neuropathologischen Studie von Brettschneider et al. eine Einteilung der ALS in vier Stadien, mit sequenziellem Muster der Ausbreitung der pTDP-43-Pathologie (19, 25, 59). Hierbei wurden bei 76 ALS-Patienten 22 Hirnregionen immunhistochemisch untersucht und anhand der pTDP-43-Akkumulation in vier Stadien der Ausbreitung unterschieden. Hintergrund dieser neuroanatomischen Studie war es herauszufinden, ob das Verteilungsmuster von pTDP-43 in intraneuronalen Inklusionen bei der ALS auf Stadien der Ausbreitung schließen lässt. Bereits zuvor war die Hypothese aufgestellt worden, dass sich die ALS axonal ausbreitet (68). Ähnliche Stadienmodelle waren bereits bei der Parkinson- (66) und Alzheimer-Erkrankung (21) beschrieben worden, mit spezifischem topologischem Verteilungsmuster der jeweiligen Krankheitsbilder. Den einzelnen Stadien ließ sich ein sequenzielles Muster der Ausbreitung der ALS erkennen. Demnach ließen sich im Stadium I Läsionen im agranulären Motorcortex, in den alpha-Motoneuronen des Rückenmarks und in den Hirnnervenkernen XII-X, VII und V nachweisen. Im Stadium II zeigten sich vermehrte Ablagerungen im präfrontalen Kortex. Stadium III erfasst das Striatum und den postzentralen Neokortex. Zuletzt sind im Stadium IV anteromediale Anteile des Temporallappens einschließlich des Hippocampus betroffen.

Entgegen bisheriger Annahmen, dass eine Affektion der SN nur in vereinzelten Fällen einer sporadischen ALS in Korrelation mit einem demenziellen oder extrapyramidalen Syndrom oder im Kontext einer familiären ALS besteht, konnte im Rahmen dieser Studie eine Affektion des nigrostriatalen Systems bei

sporadischer ALS beschrieben werden (25), beginnend im Stadium 2 und insbesondere Stadium 3.

Die Substantia nigra wurde bei dieser Studie separat untersucht und in ihre Bestandteile der pars compacta und pars reticulata aufgeteilt. Bereits im Stadium 2 konnten in der pars compacta der SN isolierte neuromelaninhaltige Zellen mit pTDP-43 Einschlüssen nachgewiesen werden. Auch in der pars reticulata konnten umschriebene Areale von pTDP-43-Aggregaten gefunden werden, welche ein ähnliches Muster wie im Pallidum des Striatums aufzeigen. Im Stadium 3 war pTDP-43 Pathologie im Putamen, Nucleus caudatus und dem ventralen Striatum nachweisbar, als unterstützender Hinweis für frühere Beobachtungen, dass pTDP-43-Pathologie in diesen Regionen vorkommen kann (35). Eine direkte Involvierung des Nigra-Schaltkreises [Kortex-Basalganglien-Kortex] kann hier postuliert werden (99), da der Nucleus subthalamicus von TDP-43-Pathologie nicht betroffen ist, während das Striatum und mediale Pallidum TDP-43-Einschlüsse aufweisen. Jedoch waren trotz dieser Auffälligkeiten im nigrostriatalen System keine Symptome einer extrapyramidalen klinischen Affektion [beispielweise Rigor, posturale Instabilität, Bradykinesie, Tremor] bei den autoptisch untersuchten Patienten bekannt bzw. dokumentiert. Für das Auftreten von Rigor wird eine intakte Einheit von alpha-Motoneuronen vorausgesetzt, was bei der ALS nicht gegeben ist (64).

Eine in vivo-Kategorisierung der ALS-Stadien anhand Analyse vordefinierter Traktstrukturen erfolgte im Jahr 2014. In einer Neuroimaging-Studie konnte mittels Diffusionstensorbildgebung ein in vivo-Transfer der neuropathologischen Stadieneinteilung vorgenommen werden. Die beteiligten Faserbahnen der weißen Substanz wurden korrespondierend zu dem autoptisch im Rahmen des Staging identifizierten spezifischen Verteilungsmuster von pTDP-43 analysiert. In Analogie zu den oben genannten Stadien der TDP-43-Pathologie zeigt sich eine Affektion der Pyramidenbahn [Stadium 1], eine Beteiligung der kortikorubralen und kortikopontinen Fasern [Stadium 2], in einem späteren Stadium eine Beteiligung der kortikostriatalen Fasern [Stadium 3] sowie zuletzt eine Affektion des proximalen Tractus perforans [Stadium 4]. Das Resultat unterstützte die Hypothese, dass die ALS-Erkrankung in den von Brettschneider und Braak

beschriebenen Stadien verläuft (50) und in möglicher Korrelation zu unserer Arbeit eine Affektion striataler Fasern in späteren Stadien der Erkrankung vorliegt.

Diverse Arbeiten hatten bislang eine partielle Affektion des nigrostriatalen Systems mit degenerativen Veränderungen der Substantia nigra bei der ALS beschrieben (37, 45, 72). In vereinzelten Fällen lag additiv eine frontotemporale Atrophie vor, klinisch hatte bei diesen Patienten meist ein demenzielles Syndrom bestanden. Zudem sind weitere ALS-Patienten in der Literatur beschrieben, welche eine pallido-nigro-luysiane Degeneration aufwiesen (64). In einer neuropathologischen japanischen Arbeit aus dem Jahr 2003 wurde durch Untersuchung von Gehirnen von ALS-Patienten aufgezeigt, dass unter insgesamt 102 ALS-Patienten zwei Patienten mit einer solchen Pathologie beschrieben wurden (72). In diesem Kontext sind Zellverluste und astrozytische Gliosen im Globus pallidus, in der Substantia nigra und im Nucleus subthalamicus nachweisbar gewesen. Im Kontrast hierzu wurden in einer anderen Studie (41) fünf ALS-Patienten mit Parkinsonismus mittels F-18-FDG-Ganzkörper-PET-CT und Tc99m-Hexamethylpropyleneaminoxime-SPECT untersucht. Diese Patienten wiesen extrapyramidale Symptome wie Ruhetremor oder Bradykinesie sowie ein demenzielles Syndrom auf. In der PET-Untersuchung ergab sich eine regelrechte nigrostriatale Funktion, während die SPECT einen reduzierten Blutfluss im frontotemporalen Kortex demonstrierte. Somit wurde die Hypothese aufgestellt, dass Parkinsonismus bei ALS-Patienten nicht auf einer Affektion des nigrostriatalen Systems beruht, sondern eher auf kortikale Läsionen im Rahmen einer frontotemporalen Demenz bei ALS zurück zu führen ist. Vor dem Hintergrund der aktuellen Stadieneinteilung der ALS kann man im Gegenzug zu o.g. Hypothese die in unserer Arbeit nachgewiesene Hyperechogenität der Substantia nigra nun neu interpretieren und als ergänzenden Hinweis für Auffälligkeiten im nigrostriatalen System einordnen. In der ALS-Stadieneinteilung wurde eine Affektion der SN vornehmlich im Stadium 3 beschrieben. Hieraus lässt sich ableiten, dass die SN erst in einer späteren Phase der Krankheitsausbreitung involviert ist. Der Nachweis der Hyperechogenität der SN mittels transkranieller Duplexsonographie bei unseren ALS-Patienten unterstützt diese Beobachtung. Man muss an dieser Stelle jedoch betonen, dass eine isolierte Hyperechogenität der SN bei der ALS nicht per se auf den komplexen Prozess einer nigrostriatalen Störung schließen lässt. Zudem muss hervorgehoben werden, dass bei bisher

mittels transkranieller Duplexsonongraphie untersuchten neurodegenerativen Krankheitsbildern wie IPS grundsätzlich andere neuropathologische Prozesse zugrunde liegen.

Es ergibt sich die Frage, ob die sonographisch nachweisbare Hyperechogenität der SN mit hauptsächlich für den Krankheitsprozess der ALS histopathologisch relevanten pTDP-43-Ablagerungen in ausgewählten Nerven- und Gliazellen des zentralen Nervensystems (54) zusammenhängt. Die Patienten aus unserer Untersuchung befanden sich in unterschiedlichen ALS-Krankheitsstadien, mit einem durchschnittlichen ALS-FRS-Score von 37 Punkten im ermittelten Mittelwert und somit in noch moderaten Stadien der Erkrankung. Es lässt sich konstatieren, dass in der ALS-Gruppe eine heterogene Verteilung der neuropathologischen Stadien vorlag. Aus dieser zu vermutenden Konstellation lässt sich ableiten, dass die Befunde der Hyperechogenität aktuell noch nicht mit den neuropathologischen Stadien korreliert werden können. Die Untersuchung einer möglichen Korrelation sollte in zukünftigen Studien adressiert werden.

4.4 Bedeutung für den klinischen Bereich

Der Nachweis einer Hyperechogenität der SN bei IPS-Patienten mittels B-mode Sonographie weist eine Sensitivität von etwa 90% und eine Spezifität von etwa 82% auf (33). Eine eingeschränkte Untersuchung von Patienten besteht in einem reduzierten bzw. fehlenden transkraniellen Schallfenster, welches bei etwa 8-20% der Patienten vorliegt (12). Nachteile dieser Technik bestehen in der hohen Relevanz der Erfahrung des Untersuchers zur Vermeidung von Fehlmessungen sowie hierdurch bedingten Fehlinterpretationen. Oft sind die Unterschiede zwischen normalen und pathologischen Befunden jedoch so deutlich, dass selten Befunde mit grenzwertigen Messungen vorliegen. Klinische Beobachtungen einer Koinzidenz von ALS und Parkinsonismus sind bereits mehrfach beschrieben worden (74, 77, 95). Diesen Beschreibungen liegen jedoch generell eher kleine Fallzahlen zu Grunde. Mit Hilfe der transkraniellen Duplexsonographie konnte in unserer Studie gezeigt werden, dass eine Hyperechogenität der SN bei ALS-Patienten vorliegt, welche in der Ausdehnung mit dem idiopathischem Parkinsonsyndrom zu vergleichen ist.

Dass subkortikale Strukturen bei der ALS mit Fortschreiten des Krankheitsstadiums korrelieren, zeigten auch weitere bildgebende Studien. In einer 3T-MRT-basierten Studie wurde mittels longitudinaler Analysen dargestellt, dass eine signifikante volumetrische Reduktion des Ammonshorns, des Gyrus dentatus, des Presubiculums und auch die Weite der Seitenventrikel mit einem geringen ALS-FRS-R Score korrelierten (94). In einer Verlaufsstudie 2014 wurde die transkranielle Sonographie der SN bei ALS-Patienten in einem großen Patientenkollektiv erneut untersucht und ähnliche Ergebnisse hinsichtlich des Nachweises einer signifikanten Hyperechogenität erzielt (75). In Anlehnung an unsere Untersuchung wurde eine transkranielle sonographische Studie bei ALS-Patienten durchgeführt, mit dem Ziel die häufige Differenzialdiagnosen der ALS mit derselben Methode zu untersuchen und mögliche Unterschiede in der Echogenität der SN zu erfassen. Als Kontrollgruppen wurden Patienten mit einer Myasthenia gravis, einer inflammatorischen Neuropathie sowie Patienten mit einer zervikalen Spinalkanalstenose untersucht. Die planimetrische Messung der SN ergab jedoch nur eine Sensitivität von 46-58% und Spezifität von 69-83%, um eine ALS-Erkrankung zu detektieren. Somit ist die Technik der TCS der SN als Methode für die Differenzialdiagnostik der ALS als eher ungeeignete Untersuchung zu betrachten (40).

Der klinische Stellenwert der Hyperechogenität der SN bei der ALS kann mit jetzigem Kenntnisstand nicht ausreichend beurteilt werden. Entgegen früherer Annahmen, dass das nigrostriatale System bei der ALS nicht betroffen ist, häufen sich Hinweise hierfür insbesondere vor dem Hintergrund der beschriebenen Affektion des nigrostriatalen Systems im Stadium 3 nach Brettscheider und Braak. Jedoch ist die Bedeutung der Hyperechogenität bei dieser Erkrankung noch nicht vollständig zu beantworten. Potenzielle Erklärungen hierfür können eine Eisenakkumulation wie bei IPS darstellen oder der degenerative Prozess mit pTDP-43-Pathologie bei ALS. Zudem ist zu beachten, dass bei 10% der Normalbevölkerung eine hyperechogene SN vorliegt (14). Darüber hinaus konnten keine Korrelationen zu klinischen Faktoren wie Alter, Schwere der Erkrankung sowie klinischem Phänotyp gefunden werden, was die Sonographie der SN im Sinne eines Verlaufsparameters zur Beurteilung des Krankheitsverlaufs ungeeignet macht.

4.5 Limitierungen der Studie

Ein Nachteil unserer Studie bestand darin, dass die Untersucher nicht verblindet waren und die Diagnosen der untersuchten Patienten vor Beginn der durchgeführten Sonographie kannten. Außerdem ist die planimetrische Vermessung der SN sehr stark von der individuellen Einschätzung des Untersuchers abhängig und kann daher variieren. Generell ist die Auffindung der SN für einen nicht erfahrenen Untersucher erschwert und kann zu Fehlinterpretationen führen. Für unsere Arbeit wurden daher nur Untersucher involviert, die bereits fundierte Erfahrungen mit Hirnstammsonographie aufzeigten. Darüber hinaus erfolgte zur Minderung der Fehlerquote bei der Ausmessung stets eine dreifache transtemporale planimetrische Darstellung der SN auf jeder untersuchten Seite. Eine aufgrund der kleinen Fallzahl weitere Einschränkung in der Interpretation stellt die Untersuchung der Weite des dritten Ventrikels dar, da insbesondere beim Subtyp der bulbären Primärmanifestation der ALS eine deutliche Erweiterung des dritten Ventrikels gefunden wurde. Diese kann mit generalisierter fortgeschrittener Hirnatrophie bei diesen Patienten korrelierbar sein und bedarf weiterer Untersuchungen in einem größeren Kollektiv.

4.6 Schlussfolgerung

Anhand duplexsonographischer Untersuchung der SN bei ALS- und Parkinsonpatienten und einem Normkollektiv konnten wir eine signifikante Hyperechogenität der SN bei der ALS-Erkrankung feststellen, welche derjenigen bei IPS hinsichtlich der planimetrisch erfassbaren Ausprägung ähnelt.

Diese Daten stellen in Korrelation mit den im Jahr 2013 beschriebenen Stadienverläufen der ALS nach Brettschneider und Braak (25) einen relevanten Stellenwert in der pathophysiologischen Betrachtung der ALS dar, da sich eine Beteiligung des nigrostriatalen Systems im Stadium 3 nachweisen ließ. In Zusammenschau mit dem bisherigen pathophysiologischen Verständnis der ALS ergibt sich ein möglicher weiterer Hinweis für die Einordnung der ALS als Multisystemerkrankung (43). Das pathophysiologische Korrelat der nachweisbaren Hyperechogenität der SN kann aus jetziger Sicht noch nicht vollständig geklärt werden. Eine Beteiligung von Neuroferritin und Neuromelanin ist bereits in der Literatur diskutiert worden, erklärt jedoch die Hyperechogenität nicht alleinig. Zudem waren die von uns untersuchten Patienten in unterschiedlichen

Krankheitsstadien. Im Vergleich zu allen anderen bislang transtemporal duplexsonographisch untersuchten neurodegenerativen Erkrankungen stellt sich eine planimetrisch deutlichere Hyperechogenität dar. Zu den limitierenden Faktoren zählt, dass diese Beobachtung Einschränkungen der Beurteilbarkeit der Methode unterliegt, da diese sehr stark von der Expertise des Untersuchers abhängt. Bei Langzeit-Studien mit Parkinsonpatienten wurde belegt, dass bei etwa 10% der Population eine Hyperechogenität der Substantia nigra ohne Krankheitswert vorliegt. Daher kann nicht jede nachgewiesene Hyperechogenität der SN als pathologisch eingestuft werden. Zudem ist die Neurosonographie der SN ist nur bei den Patienten durchführbar, welche ein suffizientes temporales Schallfenster aufweisen.

5. Zusammenfassung

In der hier dargestellten Studie sollte der Frage nachgegangen werden, ob duplexsonographische Veränderungen der Substantia nigra bei der Amyotrophen Lateralsklerose [ALS] nachweisbar sind, wie sie bei der idiopathischen Parkinsonerkrankung [IPS] bereits beschrieben worden sind. In diesem Kontext wurden 86 Patienten mit der Diagnose einer möglichen oder definitiven ALS transkraniell duplexsonographisch untersucht. Die geschlechts- und altersmäßig übereinstimmende Kontrollgruppe gestaltete sich aus 76 Patienten ohne neurodegenerative Erkrankung sowie 33 Patienten mit einem idiopathischen Parkinsonsyndrom. Hierbei wurde mittels transkranieller Duplexsonographie und standardisierten Einstellungen die Substantia nigra [SN] planimetisch vermessen. Bei Patienten mit ausreichendem temporalem Schallfenster wurde nachgewiesen, dass sich hyperechogene Areale der SN im Mittelhirn befanden, welche bei den ALS- [0.251 ± 0.104 cm²] und IPS-Patienten [0.286 ± 0.078 cm²] signifikant größer waren als bei den Kontrollpersonen [0.091 ± 0.054 cm²]. Signifikante Unterschiede zwischen den ALS- und IPS- Patienten ergaben sich nicht [one-way ANOVA: F-Wert = 94.3; P = 0.0001]. 67% der ALS-Patienten und 84% der IPS-Patienten hatten von der Norm abweichende hyperechogene Areale der SN im Mittelhirn. Es konnten keine Korrelationen zwischen der nachgewiesenen Hyperechogenität und klinischen Faktoren wie Alter, Geschlecht, ALS-Subtyp [bulbär versus spinal] oder dem ALS-FRS-R Score gefunden werden.

Es besteht offensichtlich ein Zusammenhang zwischen der seltenen klinischen Beobachtung extrapyramidaler Symptome bei der ALS und dem transkraniellen duplexsonographischen Nachweis einer Hyperechogenität der Substantia nigra. Diese Beobachtung spiegelt sich in bisherigen autoptischen und bildgebenden Studien wider. Der Nachweis der signifikanten Hyperechogenität der SN korreliert mit dem ALS-Krankheitsstadium 3. Das pathophysiologische Korrelat für die Hyperechogenität der SN bei der ALS bleibt gegenwärtig ungeklärt, jedoch können ähnliche Prozesse einer Eisenakkumulation wie bei der idiopathischen Parkinsonerkrankung vermutet werden. Weitere Studien und Beobachtungen mit dem Ziel der Erfassung des Krankheitsstadiums der ALS werden zukünftig notwendig sei, um einerseits den Verlauf der ALS mittels transkranieller Duplexsonographie zu beurteilen und andererseits zu bestimmen, ob hiermit ein

Vulnerabilitätsfaktor für die Multisystemerkrankung ALS festgelegt werden kann. Die Untersuchung der SN könnte somit potentiell als ein nicht-invasives Instrument für die Erfassung des Krankheitsstadiums in vivo dienen, in Ergänzung zu anderen Verfahren.

6. Literaturverzeichnis

1. Agosta F, Al-Chalabi A, Filippi M, Hardiman O, Kaji R, Meininger V, Nakano I, Shaw P, Shefner J, van den Berg LH, Ludolph A, and ALS/MND WFNRGo. The El Escorial criteria: strengths and weaknesses. Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener 16: 1-7, 2015.
2. Andersen PM. ALS and FTD: two sides of the same coin? Lancet Neurol 12: 937-938, 2013.
3. Bartova P, Skoloudik D, Bar M, Ressner P, Hlustik P, Herzig R, and Kanovsky P. Transcranial sonography in movement disorders. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub 152: 251-258, 2008.
4. Becker G, Seufert J, Bogdahn U, Reichmann H, and Reiners K. Degeneration of substantia nigra in chronic Parkinson's disease visualized by transcranial color-coded real-time sonography. Neurology 45: 182-184, 1995.
5. Bensimon G, Lacomblez L, and Meininger V. A controlled trial of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis. ALS/Riluzole Study Group. N Engl J Med 330: 585-591, 1994.
6. Berg D. In vivo detection of iron and neuromelanin by transcranial sonography--a new approach for early detection of substantia nigra damage. J Neural Transm (Vienna) 113: 775-780, 2006.
7. Berg D. Transcranial sonography in the early and differential diagnosis of Parkinson's disease. J Neural Transm Suppl 249-254, 2006.
8. Berg D. Transcranial ultrasound as a risk marker for Parkinson's disease. Mov Disord 24 Suppl 2: S677-683, 2009.
9. Berg D, Becker G, Zeiler B, Tucha O, Hofmann E, Preier M, Benz P, Jost W, Reiners K, and Lange KW. Vulnerability of the nigrostriatal system as detected by transcranial ultrasound. Neurology 53: 1026-1031, 1999.
10. Berg D, Behnke S, and Walter U. Application of transcranial sonography in extrapyramidal disorders: updated recommendations. Ultraschall Med 27: 12-19, 2006.
11. Berg D, Godau J, Riederer P, Gerlach M, and Arzberger T. Microglia activation is related to substantia nigra echogenicity. J Neural Transm (Vienna) 117: 1287-1292, 2010.
12. Berg D, Godau J, and Walter U. Transcranial sonography in movement disorders. Lancet Neurol 7: 1044-1055, 2008.
13. Berg D, Grote C, Rausch WD, Maurer M, Wesemann W, Riederer P, and Becker G. Iron accumulation in the substantia nigra in rats visualized by ultrasound. Ultrasound Med Biol 25: 901-904, 1999.
14. Berg D, Merz B, Reiners K, Naumann M, and Becker G. Five-year follow-up study of hyperechogenicity of the substantia nigra in Parkinson's disease. Mov Disord 20: 383-385, 2005.
15. Berg D, Roggendorf W, Schroder U, Klein R, Tatschner T, Benz P, Tucha O, Preier M, Lange KW, Reiners K, Gerlach M, and Becker G. Echogenicity of the substantia nigra: association with increased iron content and marker for susceptibility to nigrostriatal injury. Arch Neurol 59: 999-1005, 2002.
16. Boeve BF, Boylan KB, Graff-Radford NR, DeJesus-Hernandez M, Knopman DS, Pedraza O, Vemuri P, Jones D, Lowe V, Murray ME, Dickson DW, Josephs KA, Rush BK, Machulda MM, Fields JA, Ferman TJ, Baker M,

Rutherford NJ, Adamson J, Wszolek ZK, Adeli A, Savica R, Boot B, Kuntz KM, Gavrilova R, Reeves A, Whitwell J, Kantarci K, Jack CR, Jr., Parisi JE, Lucas JA, Petersen RC, and Rademakers R. Characterization of frontotemporal dementia and/or amyotrophic lateral sclerosis associated with the GGGGCC repeat expansion in C9ORF72. Brain 135: 765-783, 2012.
17. Borasio GD, Linke R, Schwarz J, Schlamp V, Abel A, Mozley PD, and Tatsch K. Dopaminergic deficit in amyotrophic lateral sclerosis assessed with [I-123] IPT single photon emission computed tomography. J Neurol Neurosurg Psychiatry 65: 263-265, 1998.
18. Bourke SC, Tomlinson M, Williams TL, Bullock RE, Shaw PJ, and Gibson GJ. Effects of non-invasive ventilation on survival and quality of life in patients with amyotrophic lateral sclerosis: a randomised controlled trial. Lancet Neurol 5: 140-147, 2006.
19. Braak H, Brettschneider J, Ludolph AC, Lee VM, Trojanowski JQ, and Del Tredici K. Amyotrophic lateral sclerosis--a model of corticofugal axonal spread. Nat Rev Neurol 9: 708-714, 2013.
20. Braak H, Del Tredici K, Rub U, de Vos RA, Jansen Steur EN, and Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. Neurobiol Aging 24: 197-211, 2003.
21. Braak H, Thal DR, Ghebremedhin E, and Del Tredici K. Stages of the pathologic process in Alzheimer disease: age categories from 1 to 100 years. J Neuropathol Exp Neurol 70: 960-969, 2011.
22. Brar S, Henderson D, Schenck J, and Zimmerman EA. Iron accumulation in the substantia nigra of patients with Alzheimer disease and parkinsonism. Arch Neurol 66: 371-374, 2009.
23. Brettschneider J, Arai K, Del Tredici K, Toledo JB, Robinson JL, Lee EB, Kuwabara S, Shibuya K, Irwin DJ, Fang L, Van Deerlin VM, Elman L, McCluskey L, Ludolph AC, Lee VM, Braak H, and Trojanowski JQ. TDP-43 pathology and neuronal loss in amyotrophic lateral sclerosis spinal cord. Acta Neuropathol 128: 423-437, 2014.
24. Brettschneider J, Del Tredici K, Lee VM, and Trojanowski JQ. Spreading of pathology in neurodegenerative diseases: a focus on human studies. Nat Rev Neurosci 16: 109-120, 2015.
25. Brettschneider J, Del Tredici K, Toledo JB, Robinson JL, Irwin DJ, Grossman M, Suh E, Van Deerlin VM, Wood EM, Baek Y, Kwong L, Lee EB, Elman L, McCluskey L, Fang L, Feldengut S, Ludolph AC, Lee VM, Braak H, and Trojanowski JQ. Stages of pTDP-43 pathology in amyotrophic lateral sclerosis. Ann Neurol 74: 20-38, 2013.
26. Cedarbaum JM, Stambler N, Malta E, Fuller C, Hilt D, Thurmond B, and Nakanishi A. The ALSFRS-R: a revised ALS functional rating scale that incorporates assessments of respiratory function. BDNF ALS Study Group (Phase III). J Neurol Sci 169: 13-21, 1999.
27. Daniel SE, and Lees AJ. Parkinson's Disease Society Brain Bank, London: overview and research. J Neural Transm Suppl 39: 165-172, 1993.
28. Dorst J, Dupuis L, Petri S, Kollewe K, Abdulla S, Wolf J, Weber M, Czell D, Burkhardt C, Hanisch F, Vielhaber S, Meyer T, Frisch G, Kettemann D, Grehl T, Schrank B, and Ludolph AC. Percutaneous endoscopic gastrostomy in amyotrophic lateral sclerosis: a prospective observational study. J Neurol 262: 849-858, 2015.

29. Double KL, Todd G, and Duma SR. Pathophysiology of transcranial sonography signal changes in the human substantia nigra. Int Rev Neurobiol 90: 107-120, 2010.
30. Dupuis L, Pradat PF, Ludolph AC, and Loeffler JP. Energy metabolism in amyotrophic lateral sclerosis. Lancet Neurol 10: 75-82, 2011.
31. Fathinia P, Hermann A, Reuner U, Kassubek J, Storch A, and Ludolph AC. Parkinson's disease-like midbrain hyperechogenicity is frequent in amyotrophic lateral sclerosis. J Neurol 260: 454-457, 2013.
32. Freischmidt A, Wieland T, Richter B, Ruf W, Schaeffer V, Muller K, Marroquin N, Nordin F, Hubers A, Weydt P, Pinto S, Press R, Millecamps S, Molko N, Bernard E, Desnuelle C, Soriani MH, Dorst J, Graf E, Nordstrom U, Feiler MS, Putz S, Boeckers TM, Meyer T, Winkler AS, Winkelman J, de Carvalho M, Thal DR, Otto M, Brannstrom T, Volk AE, Kursula P, Danzer KM, Lichtner P, Dikic I, Meitinger T, Ludolph AC, Strom TM, Andersen PM, and Weishaupt JH. Haploinsufficiency of TBK1 causes familial ALS and fronto-temporal dementia. Nat Neurosci 18: 631-636, 2015.
33. Gaenslen A, Unmuth B, Godau J, Liepelt I, Di Santo A, Schweitzer KJ, Gasser T, Machulla HJ, Reimold M, Marek K, and Berg D. The specificity and sensitivity of transcranial ultrasound in the differential diagnosis of Parkinson's disease: a prospective blinded study. Lancet Neurol 7: 417-424, 2008.
34. Gao FB, Almeida S, and Lopez-Gonzalez R. Dysregulated molecular pathways in amyotrophic lateral sclerosis-frontotemporal dementia spectrum disorder. EMBO J 2017.
35. Geser F, Brandmeir NJ, Kwong LK, Martinez-Lage M, Elman L, McCluskey L, Xie SX, Lee VM, and Trojanowski JQ. Evidence of multisystem disorder in whole-brain map of pathological TDP-43 in amyotrophic lateral sclerosis. Arch Neurol 65: 636-641, 2008.
36. Gitcho MA, Baloh RH, Chakraverty S, Mayo K, Norton JB, Levitch D, Hatanpaa KJ, White CL, 3rd, Bigio EH, Caselli R, Baker M, Al-Lozi MT, Morris JC, Pestronk A, Rademakers R, Goate AM, and Cairns NJ. TDP-43 A315T mutation in familial motor neuron disease. Ann Neurol 63: 535-538, 2008.
37. Gray F, Eizenbaum JF, Gherardi R, Degos JD, and Poirier J. Luyso-pallido-nigral atrophy and amyotrophic lateral sclerosis. Acta Neuropathol 66: 78-82, 1985.
38. Hagenah J, Konig IR, Sperner J, Wessel L, Seidel G, Condefer K, Saunders-Pullman R, Klein C, and Bruggemann N. Life-long increase of substantia nigra hyperechogenicity in transcranial sonography. Neuroimage 51: 28-32, 2010.
39. Hall JM, Georgiades MJ, Hammond DA, Feng X, Moustafa AA, Lewis SJ, and Todd G. Hyperechogenicity of the Substantia Nigra in Parkinson's Disease: Insights from Two Brothers with Markedly Different Disease Durations. Case Rep Neurol Med 2017: 3673159, 2017.
40. Hermann A, Reuner U, Schaefer J, Fathinia P, Leimert T, Kassubek J, Leimert M, Ludolph AC, and Storch A. The diagnostic value of midbrain hyperechogenicity in ALS is limited for discriminating key ALS differential diagnoses. BMC Neurol 15: 33, 2015.
41. Hideyama T, Momose T, Shimizu J, Tsuji S, and Kwak S. A positron emission tomography study on the role of nigral lesions in parkinsonism in patients with amyotrophic lateral sclerosis. Arch Neurol 63: 1719-1722, 2006.
42. Hubers A, Hildebrandt V, Petri S, Kollewe K, Hermann A, Storch A, Hanisch F, Zierz S, Rosenbohm A, Ludolph AC, and Dorst J. Clinical features and differential diagnosis of flail arm syndrome. J Neurol 263: 390-395, 2016.

43. Hubers A, Ludolph AC, Rosenbohm A, Pinkhardt EH, Weishaupt JH, and Dorst J. [Amyotrophic lateral sclerosis. Multisystem degeneration]. Nervenarzt 87: 179-188, 2016.
44. Hubers A, Weishaupt JH, and Ludolph AC. [Genetics of amyotrophic lateral sclerosis]. Nervenarzt 84: 1213-1219, 2013.
45. Imamura A, Wszolek Z, and Uitti R. Neurodegenerative overlap syndrome: Parkinsonism and motor neuron disorder. Mov Disord 22: 151-152, 2007.
46. Iwanaga K, Hayashi S, Oyake M, Horikawa Y, Hayashi T, Wakabayashi M, Kondo H, Tsuji S, and Takahashi H. Neuropathology of sporadic amyotrophic lateral sclerosis of long duration. J Neurol Sci 146: 139-143, 1997.
47. Jellinger KA. Alpha-synuclein lesions in normal aging, Parkinson disease, and Alzheimer disease: evidence from the Baltimore Longitudinal Study of Aging (BLSA). J Neuropathol Exp Neurol 64: 554, 2005.
48. Jesus-Ribeiro J, Sargento-Freitas J, Sousa M, Silva F, Freire A, and Januario C. Substantia nigra hyperechogenicity does not correlate with motor features in Parkinson's disease. J Neurol Sci 364: 9-11, 2016.
49. Kasarskis EJ, Tandon L, Lovell MA, and Ehmann WD. Aluminum, calcium, and iron in the spinal cord of patients with sporadic amyotrophic lateral sclerosis using laser microprobe mass spectroscopy: a preliminary study. J Neurol Sci 130: 203-208, 1995.
50. Kassubek J, Muller HP, Del Tredici K, Brettschneider J, Pinkhardt EH, Lule D, Bohm S, Braak H, and Ludolph AC. Diffusion tensor imaging analysis of sequential spreading of disease in amyotrophic lateral sclerosis confirms patterns of TDP-43 pathology. Brain 137: 1733-1740, 2014.
51. Kiernan MC, Vucic S, Cheah BC, Turner MR, Eisen A, Hardiman O, Burrell JR, and Zoing MC. Amyotrophic lateral sclerosis. Lancet 377: 942-955, 2011.
52. Kimura F, Fujimura C, Ishida S, Nakajima H, Furutama D, Uehara H, Shinoda K, Sugino M, and Hanafusa T. Progression rate of ALSFRS-R at time of diagnosis predicts survival time in ALS. Neurology 66: 265-267, 2006.
53. Kostic VS, Mijajlovic M, Smajlovic D, Lukic MJ, Tomic A, and Svetel M. Transcranial brain sonography findings in two main variants of progressive supranuclear palsy. Eur J Neurol 20: 552-557, 2013.
54. Kwong LK, Neumann M, Sampathu DM, Lee VM, and Trojanowski JQ. TDP-43 proteinopathy: the neuropathology underlying major forms of sporadic and familial frontotemporal lobar degeneration and motor neuron disease. Acta Neuropathol 114: 63-70, 2007.
55. Lacomblez L, Bensimon G, Leigh PN, Guillet P, and Meininger V. Dose-ranging study of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis. Amyotrophic Lateral Sclerosis/Riluzole Study Group II. Lancet 347: 1425-1431, 1996.
56. Lambeck J, Niesen WD, Reinhard M, Weiller C, Dose M, and Zucker B. Substantia nigra hyperechogenicity in hypokinetic Huntington's disease patients. J Neurol 262: 711-717, 2015.
57. Ludolph A, Drory V, Hardiman O, Nakano I, Ravits J, Robberecht W, Shefner J, and ALS/MND WFNRGO. A revision of the El Escorial criteria - 2015. Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener 16: 291-292, 2015.
58. Ludolph AC. Motor neuron disease: Genetic testing in amyotrophic lateral sclerosis. Nat Rev Neurol 13: 262-263, 2017.
59. Ludolph AC, and Brettschneider J. TDP-43 in amyotrophic lateral sclerosis - is it a prion disease? Eur J Neurol 22: 753-761, 2015.
60. Ludolph AC, Brettschneider J, and Weishaupt JH. Amyotrophic lateral sclerosis. Curr Opin Neurol 25: 530-535, 2012.

61. Ludolph AC, Meyer T, and Riepe MW. The role of excitotoxicity in ALS--what is the evidence? J Neurol 247 Suppl 1: I7-16, 2000.
62. Menzies FM, Ince PG, and Shaw PJ. Mitochondrial involvement in amyotrophic lateral sclerosis. Neurochem Int 40: 543-551, 2002.
63. Mijajlovic M, Dragasevic N, Stefanova E, Petrovic I, Svetel M, and Kostic VS. Transcranial sonography in spinocerebellar ataxia type 2. J Neurol 255: 1164-1167, 2008.
64. Miki Y, Mori F, Nunomura J, Ookawa K, Yajima N, Yagihashi S, and Wakabayashi K. Sporadic amyotrophic lateral sclerosis with pallido-nigro-luysian degeneration: a TDP-43 immunohistochemical study. Neuropathology 30: 149-153, 2010.
65. Mora JS. Edaravone for treatment of early-stage ALS. Lancet Neurol 16: 772, 2017.
66. Muller CM, de Vos RA, Maurage CA, Thal DR, Tolnay M, and Braak H. Staging of sporadic Parkinson disease-related alpha-synuclein pathology: inter- and intra-rater reliability. J Neuropathol Exp Neurol 64: 623-628, 2005.
67. Nagel G, Unal H, Rosenbohm A, Ludolph AC, Rothenbacher D, and Group ALSRS. Implementation of a population-based epidemiological rare disease registry: study protocol of the amyotrophic lateral sclerosis (ALS)--registry Swabia. BMC Neurol 13: 22, 2013.
68. Neumann M, Kwong LK, Sampathu DM, Trojanowski JQ, and Lee VM. TDP-43 proteinopathy in frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis: protein misfolding diseases without amyloidosis. Arch Neurol 64: 1388-1394, 2007.
69. Neumann M, Sampathu DM, Kwong LK, Truax AC, Micsenyi MC, Chou TT, Bruce J, Schuck T, Grossman M, Clark CM, McCluskey LF, Miller BL, Masliah E, Mackenzie IR, Feldman H, Feiden W, Kretzschmar HA, Trojanowski JQ, and Lee VM. Ubiquitinated TDP-43 in frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis. Science 314: 130-133, 2006.
70. Park HK, Lim YM, Kim JS, Lee MC, Kim SM, Kim BJ, and Kim KK. Nigrostriatal dysfunction in patients with amyotrophic lateral sclerosis and parkinsonism. J Neurol Sci 301: 12-13, 2011.
71. Phukan J, and Hardiman O. The management of amyotrophic lateral sclerosis. J Neurol 256: 176-186, 2009.
72. Piao YS, Wakabayashi K, Kakita A, Yamada M, Hayashi S, Morita T, Ikuta F, Oyanagi K, and Takahashi H. Neuropathology with clinical correlations of sporadic amyotrophic lateral sclerosis: 102 autopsy cases examined between 1962 and 2000. Brain pathology (Zurich, Switzerland) 13: 10-22, 2003.
73. Pinkhardt EH, Sperfeld AD, Gdynia HJ, Ludolph AC, and Kassubek J. The combination of dopa-responsive parkinsonian syndrome and motor neuron disease. Neurodegener Dis 6: 95-101, 2009.
74. Pradat PF, Bruneteau G, Munerati E, Salachas F, Le Forestier N, Lacomblez L, Lenglet T, and Meininger V. Extrapyramidal stiffness in patients with amyotrophic lateral sclerosis. Mov Disord 24: 2143-2148, 2009.
75. Prell T, Schenk A, Witte OW, Grosskreutz J, and Gunther A. Transcranial brainstem sonography as a diagnostic tool for amyotrophic lateral sclerosis. Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener 15: 244-249, 2014.
76. Pringle CE, Hudson AJ, Munoz DG, Kiernan JA, Brown WF, and Ebers GC. Primary lateral sclerosis. Clinical features, neuropathology and diagnostic criteria. Brain 115 (Pt 2): 495-520, 1992.

77. Qureshi AI, Wilmot G, Dihenia B, Schneider JA, and Krendel DA. Motor neuron disease with parkinsonism. Arch Neurol 53: 987-991, 1996.
78. Ravits J. Focality, stochasticity and neuroanatomic propagation in ALS pathogenesis. Exp Neurol 262 Pt B: 121-126, 2014.
79. Schmidauer C, Sojer M, Seppi K, Stockner H, Hogl B, Biedermann B, Brandauer E, Peralta CM, Wenning GK, and Poewe W. Transcranial ultrasound shows nigral hypoechogenicity in restless legs syndrome. Ann Neurol 58: 630-634, 2005.
80. Shafieesabet A, Fereshtehnejad SM, Shafieesabet A, Delbari A, Baradaran HR, Postuma RB, and Lokk J. Hyperechogenicity of substantia nigra for differential diagnosis of Parkinson's disease: A meta-analysis. Parkinsonism Relat Disord 2017.
81. Shintaku M, Oyanagi K, and Kaneda D. Amyotrophic lateral sclerosis with dementia showing clinical parkinsonism and severe degeneration of the substantia nigra: Report of an autopsy case. Neuropathology 27: 295-299, 2007.
82. Smith RG, Siklos L, Alexianu ME, Engelhardt JI, Mosier DR, Colom L, Habib Mohamed A, and Appel SH. Autoimmunity and ALS. Neurology 47: S40-45; discussion S45-46, 1996.
83. Sprenger FS, Wurster I, Seppi K, Stockner H, Scherfler C, Sojer M, Schmidauer C, Berg D, and Poewe W. Substantia nigra hyperechogenicity and Parkinson's disease risk in patients with essential tremor. Mov Disord 31: 579-583, 2016.
84. Sudo S, Fukutani Y, Matsubara R, Sasaki K, Shiozawa M, Wada Y, Naiki H, and Isaki K. Motor neuron disease with dementia combined with degeneration of striatonigral and pallidoluysian systems. Acta Neuropathol 103: 521-525, 2002.
85. Synofzik M, Otto M, Ludolph A, and Weishaupt JH. [Genetic architecture of amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia : Overlap and differences]. Nervenarzt 88: 728-735, 2017.
86. Tartaglia MC, Rowe A, Findlater K, Orange JB, Grace G, and Strong MJ. Differentiation between primary lateral sclerosis and amyotrophic lateral sclerosis: examination of symptoms and signs at disease onset and during follow-up. Arch Neurol 64: 232-236, 2007.
87. Uenal H, Rosenbohm A, Kufeldt J, Weydt P, Goder K, Ludolph A, Rothenbacher D, Nagel G, and Group ALSrS. Incidence and geographical variation of amyotrophic lateral sclerosis (ALS) in Southern Germany--completeness of the ALS registry Swabia. PLoS One 9: e93932, 2014.
88. van Es MA, Hardiman O, Chio A, Al-Chalabi A, Pasterkamp RJ, Veldink JH, and van den Berg LH. Amyotrophic lateral sclerosis. The Lancet 2017.
89. Wais V, Rosenbohm A, Petri S, Kollewe K, Hermann A, Storch A, Hanisch F, Zierz S, Nagel G, Kassubek J, Weydt P, Brettschneider J, Weishaupt JH, Ludolph AC, and Dorst J. The concept and diagnostic criteria of primary lateral sclerosis. Acta Neurol Scand 136: 204-211, 2017.
90. Walter U, Dressler D, Probst T, Wolters A, Abu-Mugheisib M, Wittstock M, and Benecke R. Transcranial brain sonography findings in discriminating between parkinsonism and idiopathic Parkinson disease. Arch Neurol 64: 1635-1640, 2007.
91. Walter U, Dressler D, Wolters A, Wittstock M, Greim B, and Benecke R. Sonographic discrimination of dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease with dementia. J Neurol 253: 448-454, 2006.

92. Walter U, Krolikowski K, Tarnacka B, Benecke R, Czlonkowska A, and Dressler D. Sonographic detection of basal ganglia lesions in asymptomatic and symptomatic Wilson disease. Neurology 64: 1726-1732, 2005.
93. Weishaupt JH, Waibel S, Birve A, Volk AE, Mayer B, Meyer T, Ludolph AC, and Andersen PM. A novel optineurin truncating mutation and three glaucoma-associated missense variants in patients with familial amyotrophic lateral sclerosis in Germany. Neurobiol Aging 34: 1516 e1519-1515, 2013.
94. Westeneng HJ, Verstraete E, Walhout R, Schmidt R, Hendrikse J, Veldink JH, van den Heuvel MP, and van den Berg LH. Subcortical structures in amyotrophic lateral sclerosis. Neurobiol Aging 36: 1075-1082, 2015.
95. Williams TL, Shaw PJ, Lowe J, Bates D, and Ince PG. Parkinsonism in motor neuron disease: case report and literature review. Acta Neuropathol 89: 275-283, 1995.
96. Yokota O, Tsuchiya K, Oda T, Ishihara T, de Silva R, Lees AJ, Arai T, Uchihara T, Ishizu H, Kuroda S, and Akiyama H. Amyotrophic lateral sclerosis with dementia: an autopsy case showing many Bunina bodies, tau-positive neuronal and astrocytic plaque-like pathologies, and pallido-nigral degeneration. Acta Neuropathol 112: 633-645, 2006.
97. Zarei S, Carr K, Reiley L, Diaz K, Guerra O, Altamirano PF, Pagani W, Lodin D, Orozco G, and Chinea A. A comprehensive review of amyotrophic lateral sclerosis. Surg Neurol Int 6: 171, 2015.
98. Zecca L, Berg D, Arzberger T, Ruprecht P, Rausch WD, Musicco M, Tampellini D, Riederer P, Gerlach M, and Becker G. In vivo detection of iron and neuromelanin by transcranial sonography: a new approach for early detection of substantia nigra damage. Mov Disord 20: 1278-1285, 2005.
99. Zhang H, Tan CF, Mori F, Tanji K, Kakita A, Takahashi H, and Wakabayashi K. TDP-43-immunoreactive neuronal and glial inclusions in the neostriatum in amyotrophic lateral sclerosis with and without dementia. Acta Neuropathol 115: 115-122, 2008.
100. Zheng Y, Gao L, Wang D, and Zang D. Elevated levels of ferritin in the cerebrospinal fluid of amyotrophic lateral sclerosis patients. Acta Neurol Scand 136: 145-150, 2017.

Danksagung

Ich danke meinem Doktorvater und Betreuer Herrn Prof. Dr. Jan Kassubek herzlich für die seit vielen Jahren bestehende großartige Unterstützung, Motivation und stets verlässliche Begleitung im Rahmen der Planung und Durchführung dieser Arbeit an der Universitätsklinik Ulm. Insbesondere danke ich ihm für die jederzeit freundliche, unkomplizierte und konstruktive Betreuung bei Erstellung dieser Arbeit und als Mentor auch darüber hinaus.

Herrn Prof. Dr. Albert Ludolph, Leiter der Neurologischen Klinik der Universitätsklinik Ulm, danke ich herzlich für die inspirierenden und motivierenden Gespräche sowie die Themenfindung. Außerdem danke ich ihm für die lange Betreuung an der Universitätsklinik Ulm, ich durfte unter seiner herausragenden Leitung viel für meine Facharztausbildung und auch mein Leben lernen.

Herrn Prof. Dr. med. Heinz Reichmann, Herrn Prof. Dr. med. Dr. rer. med. Hermann Andreas, Herrn Prof. Dr. med. Alexander Storch sowie dem ärztlichen und MTA-Personal der Universitätsklinik in Dresden danke ich herzlich für die Erlernung der Technik der transkraniellen Duplexsonographie im Rahmen einer hervorragenden Kooperation, es war eine schöne Zeit in Dresden.

Allen Patienten und ihren Angehörigen gilt mein größter Dank. Durch ihre Teilnahme war die Durchführung dieser Arbeit möglich.

Ein besonderer Dank gilt meinen Eltern und meinem Bruder, sie haben mich in jeder Lebenslage prägend begleitet und mir Mut gegeben. Meinem Bruder danke ich sehr herzlich für seine starke Unterstützung und die Hilfe bei der Formatierung der Arbeit. Meinem Ehemann danke ich sehr herzlich für die stets liebevolle und konstante Unterstützung. Besonders danke ich auch meinen Freunden, die mir den nötigen Ehrgeiz für die Fertigstellung dieser Arbeit gegeben haben.

Lebenslauf

Name: Dr. med. univ. Panteha Fathinia

Geburtsdatum: 08.02.1982

Berufserfahrung:

Seit 01/2017	Fachärztliche Betreuung von stationären Schmerzpatienten, Neurologische Abteilung, RKU Ulm
Seit 01/2014	Fachärztin in der neurologischen Schmerz-Spezialambulanz, Universitätsklinik Ulm
Seit 01/2014	Fachärztin in der Huntington-Spezialsprechstunde, Universitätsklinik Ulm
10/2016	Zertifikat für Spezielle Schmerztherapie
04/2014-04/2016	Ausbildung zur Speziellen Schmerztherapie, Universitätsklinik Ulm
Seit 05/2013	Fachärztin, Universitätsklinik Ulm
04/2009 - 12/2014	Assistenzärztin in der Sprechstunde für Bewegungsstörungen, Universitätsklinik Ulm
04/2007 - 09/2008	Assistenzärztin, St. Johann-Krankenhaus, Arnsberg, NRW

Publikationen

02/05-12/05	Publikation: Lieba-Samal D, Bartl S, Salhofer S, Prajsnar A, Massl R, Freydl E, Fathinia P, Wober-Bingol C, and Wober C. The course of migraine-a diary study in unselected patients. Cephalalgia 29: 1049-1058, 2009.
10/2010	Poster: “Transcranial sonography of the substantia nigra in amyotrophic lateral sclerosis”, Young investigator’s meeting, London

09/2010 Poster: “Transkranielle Duplexsonographie der Substiantia nigra bei amyotropher Lateralsklerose: Pilotdaten”, DGN Mannheim [Posterpreis 2010].

08/2012 Publikation: Fathinia P, Hermann A, Reuner U, Kassubek J, Storch A, and Ludolph AC. Parkinson's disease-like midbrain hyperechogenicity is frequent in amyotrophic lateral sclerosis. J Neurol 260: 454-457, 2013.

03/2015 Publikation: Hermann A, Reuner U, Schaefer J, Fathinia P, Leimert T, Kassubek J, Leimert M, Ludolph AC, and Storch A. The diagnostic value of midbrain hyperechogenicity in ALS is limited for discriminating key ALS differential diagnoses. BMC Neurol 15: 33, 2015.

Medizinische Ausbildung

10/2016 Zusatzbezeichnung: Spezielle Schmerztherapie

04/2016 Qualifikation zur fachgebundenen genetischen Beratung, Ärztehaus Reutlingen

04/2014 Training für quantitative sensorische Testung [QST], Mannheim, neurophysiologisches Institut

2007-2013 Weiterbildung zur Fachärztin für Neurologie

2000-2007 Studium der Humanmedizin, Medizinische Fakultät, Wien

30/09/2000 Matura mit „gutem Erfolg“, BRG Frauengasse, Baden bei Wien

Mitgliedschaften

Deutsche Gesellschaft für Neurologie [DGN]

Deutsche Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft [DMKS]

Österreichische Neurologiegesellschaft [ÖNG]