

Tierarzt Johannes Thorns

Zusammenfassung der Dissertation

Strukturelle und funktionelle Veränderungen bei der Amyotrophen Lateralsklerose

Die Amyotrophe Lateralsklerose (ALS) ist eine progressive neurodegenerative Erkrankung ungeklärter Genese, die klassischer Weise als eine Degeneration des oberen und unteren Motorneurons aufgefasst wird. In der vorliegenden Arbeit wurden strukturelle und funktionelle Veränderungen bei der ALS untersucht, die zeigen, dass auch extramotorische Strukturen und Prozesse beeinträchtigt sind.

Die erste Studie befasst sich mit der kortikalen Dicke (KD), die anhand von T1-gewichteten MRT-Daten untersucht wurde. Die KD lässt eine Untersuchung auf Einzelfallniveau zu, was für den klinischen Einsatz als diagnostisches Hilfsmittel interessant sein könnte. Es zeigten sich bei den ALS-Patienten der motorischen Hauptsymptomatik entsprechend signifikante Reduktionen der KD des Gyrus präcentralis und des Gyrus postcentralis. Außerdem fanden wir weitere Areale kortikalen Dickenverlustes, was den multisystemischen Charakter der Erkrankung unterstreicht.

Die zweite Studie befasst sich mit Hilfe der Methode des Diffusion Tensor Imaging (DTI) mit mikrostrukturellen Veränderungen der weißen Substanz. Vorangegangene Studien konnten bei ALS-Patienten anhand einer Reduktion der fraktionellen Anisotropie Veränderungen der Pyramidenbahnen nachweisen. In dieser Studie wurden ALS-Patienten individuell mit einer Kontrollgruppe verglichen. Es sollten Referenzwerte als diagnostisches Hilfsmittel für die Praxis ermittelt werden. Nur bei zwei von 26 Patienten wies die fraktionelle Anisotropie im untersuchten Bereich einen signifikanten Unterschied zur Kontrollgruppe auf, so dass diagnostische Aussagen auf dem Einzelfallniveau nicht zu treffen sind.

Die dritte Studie befasst sich mit der Bewegungsinitiation und –inhibition mithilfe von ereigniskorrelierten Hirnpotentialen (EKP), die in einer Wahlreaktionsaufgabe mit Hinweisreiz registriert wurden. Außerdem wurde in 25% der Fälle eine Stopp-Manipulation eingefügt, so dass auch die Inhibition von Bewegungen erfasst werden konnte. Die Bewegungsvorbereitung wurde mit dem lateralisierten Bereitschaftspotential erfasst. Bei den ALS-Patienten war die Reaktionszeit verlängert und der Prozentsatz erfolgloser Stopps erhöht. Das LRP wies bei den Patienten eine reduzierte Amplitude auf, was eine Beeinträchtigung der Bewegungsvorbereitung anzeigt. Durch eine Reduktion der Amplitude der rechten frontalen Negativität nach Beginn des Stopp-Signals zeigten die Patienten Defizite im Inhibitionsprozess. Außerdem konnte bei den Patienten eine nur geringe Differenz zwischen erfolglosen und erfolgreichen Stopp-Versuchen und eine fehlende Anpassung des Verhaltens nach einem Stopp-Versuch festgestellt werden. Es konnten bei den ALS-Patienten also Defizite bei der Initiation, Inhibition und Kontrolle von Bewegungen nachgewiesen werden.

Die vierte Studie beschäftigt sich mit dem Arbeitsgedächtnis. Vorangegangene Studien berichteten über ein signifikant reduziertes Arbeitsgedächtnis bei ALS-Patienten. Material-spezifische Einschränkungen für figurale vs. spatiale Informationen wurden in einer 2-back Aufgabe untersucht. Außerdem wurden zur Abgrenzung der Arbeitsgedächtnis- von Zielreizentdeckungsprozessen figurale und spatiale GoNogo Aufgaben durchgeführt. Die vier Aufgaben unterschieden sich lediglich bezüglich der Instruktionen. Viele Patienten waren nicht in der Lage die 2-back Aufgaben (besonders die spatiale Aufgabe) zu bewältigen. Auch die 11 von 20 Patienten, die diese Aufgabe durchführen konnten, zeigten bei der spatialen Arbeitsgedächtnisaufgabe eine schlechtere Leistung. Indessen konnten keine qualitativen oder quantitativen Veränderungen der Hirnpotentiale in den Arbeitsgedächtnisaufgaben, jedoch bei den GoNogo Aufgaben, festgestellt werden.

Tierarzt Johannes Thorns

Zusammenfassung der Dissertation

Strukturelle und funktionelle Veränderungen bei der Amyotrophen Lateralsklerose

Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is a progressive neurological disease of unknown cause which – in the classical view – is a pure motor neuron disease. In this dissertation I employ structural and functional brain imaging measures to demonstrate that besides the motor system other systems and functions are disturbed in ALS.

In the first study cortical thickness (CT) was assessed in from T1-weighted structural MRI scans and compared with a healthy control group. CT can be assessed in the single patient and might be a useful clinical marker. ALS patients unsurprisingly showed a reduction of CT in motor areas (precentral and postcentral gyri) but also in a widely distributed network of extra motor areas. This underscores the multisystem character of the disease.

The second study used Diffusion Tensor Imaging (DTI) to assess the microstructural changes of the white matter in the pyramidal tract. Specifically, the fractional anisotropy (FA) was assessed in a region of interest in the internal capsule and compared (on an individual basis) with that of a normal sample using statistical methods developed for single case analysis. Unfortunately, only 2 out of 26 patients showed a significantly altered FA value, which precludes diagnostic use of our method.

The third study investigated was an event-related brain potential (ERP) experiment targeting movement initiation and inhibition in which a cue stimulus indicated whether the following target stimulus was to be responded to by the left or the right hand by a speeded button press. In 25 % of the trials a stop-signal followed the target stimulus indicating that participants had to abort the already initiated motor response. ERPs indicated deficits of the ALS patients in the preparation and inhibition of motor responses: The lateralized readiness potential indicating motor preparation had a reduced amplitude. A right frontal negative component following about 200 ms after the stop-signal and known to indicate inhibitory processes was diminished in amplitude and prolonged in latency in ALS. Finally, a later negative component associated with error processing was also reduced in amplitude in ALS. These electrophysiological changes were accompanied by behavioral deficits in the patient group (less efficient stopping of movements, no reaction time adaptation after stop trials). In conclusion, ALS patients showed deficits in both, movement initiation and inhibition, with the latter associated with prefrontal dysfunction.

The fourth study investigated working memory processes, which had previously been found to be impaired in ALS. Material-specific deficits were assessed by requiring storage of either figural or spatial information in a 2-back paradigm while ERPs were recorded. As a control, spatial and figural GoNogo tasks were employed. The four tasks only differed in their instructions and used identical stimulus sets. Many patients (9 of 20) were unable to perform the working memory tasks and the remaining patients showed deficits in the spatial task. With regard to ERPs, no qualitative or quantitative differences were found in the working memory task. However, pronounced changes were seen for the GoNogo tasks demonstrating impaired target selection processes in ALS.