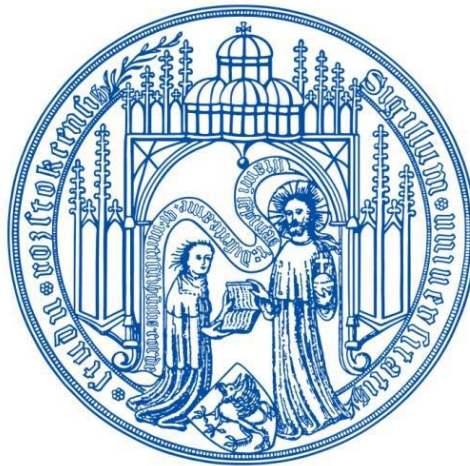


Aus der Klinik und Poliklinik für Neurologie der Universitätsmedizin Rostock

Direktor: Prof. Dr. med. Alexander Storch
Universitätsmedizin Rostock

**Mittelhirnfläche in der mediansagittalen Ebene zur Differenzierung zwischen
Tauopathien und TDP-43-Proteinopathien**
Eine morphometrische Untersuchung



Inauguraldissertation
zur
Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der Universität Rostock

Vorgelegt von Caroline Makowsky, geb. Koch
geb. am 29.01.1993 in Köln

Berlin, den 09.11.2024

Dekan: Prof. Dr. med. univ. Emil C. Reisinger

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Johannes Prudlo, Klinik für Neurologie, Universität Rostock

2. Gutachter: Univ. Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Markus Kipp, Institut für Anatomie, Universität Rostock

3. Gutachter: Prof. Dr. med. Jan Kassubek, Klinik für Neurologie, Universität Ulm

Datum der Einreichung: 19.03.2024

Datum der Verteidigung: 28.10.2024

Für Mama

INHALTSVERZEICHNIS

I.	ZUSAMMENFASSUNG	1
1.1	ABSTRACT	2
II.	EINLEITUNG	4
2.1	HINTERGRUND	4
2.2	AMYOTROPHE LATERALSKLEROSE.....	5
2.3	PROGRESSIVE SUPRANUKLEÄRE BLICKPARESE	6
2.4	FRONTOTEMPORALE DEMENZ	8
2.5	ALS-FTD-PSP – OVERLAP.....	9
2.6	ATROPHIEMUSTER.....	14
2.7	ZIELSETZUNG.....	14
III.	MATERIAL UND METHODEN.....	15
3.1	PATIENTENGUT & STUDIENABLAUF	15
3.2	MORPHOMETRISCHE MESSUNGEN.....	16
3.3	VOXEL-BASIERTE MORPHOMETRIE	20
3.4	STATISTISCHE METHODEN	20
3.4.1	PRÜFUNG AUF GRUPPENUNTERSCHIEDE.....	20
3.4.2	UNIVARIATE KOVARIANZANALYSE: ANCOVA.....	21
3.4.3	TEST-RETEST-RELIABILITÄT (INTRARATER-RELIABILITÄT).....	21
3.4.4	INTERRATER-RELIABILITÄT	22
3.4.5	GÜTEPRÜFUNG	22
IV.	ERGEBNISSE.....	23
4.1	STICHPROBE	23
4.2	DEMOGRAFISCHE DATEN	24
4.3	KOVARIATEN-PRÜFUNG AUF GRUPPENUNTERSCHIEDE	25
4.3.1	KOVARIATE „GESCHLECHT“	25
4.3.2	KOVARIATE „ALTER“	26
4.3.3	KOVARIATE „TOTALES INTRAKRANIELLES VOLUMEN“	27
4.4	KOVARIANZANALYSE: GRUPPENUNTERSCHIEDE	29
4.4.1	MEDIANSAGITTALE MITTELHIRNFLÄCHE.....	29

4.4.2	MEDIANSAGITTALE PONSFLÄCHE.....	32
4.4.3	M/P-RATIO	35
4.5	RECEIVER OPERATING CHARACTERISTIC: SENSITIVITÄT, SPEZIFITÄT, GENAUIGKEIT	37
4.5.1	ROC-KURVEN: PSP IM VERGLEICH	38
4.5.2	ROC-KURVEN: PSP-FTD IM VERGLEICH	40
4.5.3	ROC-KURVEN: ALS-FTD IM VERGLEICH	42
4.5.4	ROC-KURVEN: ALS IM VERGLEICH	42
4.5.5	AREA UNDER THE CURVE	43
4.6	INTERRATER-RELIABILITÄT	45
4.6.1	TEST AUF SIGNIFIKANTE UNTERSCHIEDE DER MESSWERTE: GEPAARTER T-TEST.....	46
4.6.2	INTRAKLASSEN-KORRELATIONSKOEFFIZIENT	47
4.6.3	BLAND-ALTMAN-PLOT.....	47
4.7	TEST-RETEST-RELIABILITÄT: AUSWERTER 1	49
4.7.1	GEPAARTER T-TEST	51
4.7.2	INTRAKLASSEN-KORRELATIONSKOEFFIZIENT	52
4.7.3	BLAND-ALTMAN-PLOT.....	52
4.8	TEST-RETEST-RELIABILITÄT: AUSWERTER 2	54
4.8.1	GEPAARTER T-TEST	55
4.8.2	INTRAKLASSEN-KORRELATIONSKOEFFIZIENT	56
4.8.3	BLAND-ALTMAN-PLOT.....	56
V.	DISKUSSION	58
5.1	ÜBERBLICK	58
5.2	METHODIK: MORPHOMETRISCHE MESSUNG	58
5.3	ENTWICKLUNG EINES SURROGATPARAMETERS.....	60
5.3.1	MEDIANSAGITTALE MITTELHIRNFLÄCHE.....	60
5.3.2	MEDIANSAGITTALE PONSFLÄCHE.....	64
5.3.3	MITTELHIRN/PONS-RATIO	66
5.4	GENAUIGKEIT	67
5.5	REPRODUZIERBARKEIT	69
5.6	LIMITATIONEN.....	70

5.7	KOMMENTAR	71
VI.	LITERATURVERZEICHNIS	73
VII.	DANKSAGUNG	84
VIII.	EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG	85

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

ALS	Amyotrophe Lateralsklerose
ALSbi	ALS with Behavioural Impairment
ALScbi	ALS with Cognitive and Behavioural Impairment
ALSci	ALS with Cognitive Impairment
ALS-FTD	ALS mit Frontotemporaler Demenz
AUROC	Area under the ROC-curve
bvFTD	behavioral variant frontotemporal dementia; Verhaltensvariante der frontotemporalen Demenz, FTLD
C9orf72	chromosome 9 open reading frame 72 (Gen)
DICOM	Digital Imaging and Communications in Medicine
DTI	Diffusion Tensor Imaging
DZNE	Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen
EOD	early onset dementia
FTLD	frontotemporale Lappendegeneration
FTLD-FUS	frontotemporale Lappendegeneration mit "Fused in sarcoma"-Pathologie
FTLD-Tau	frontotemporale Lappendegeneration mit Tau-Pathologie
FTLD-TDP	frontotemporale Lappendegeneration mit TDP-43 Pathologie
GM	grey matter, graue Substanz
HC	healthy controls
ICC	Intraklassen-Korrelationskoeffizient
LMNS	Lower Motor Neuron Syndromes
LZR	Lebenszeitrisiko
MDS	Movement Disorder Society
MHF	Mittelhirnfläche
MPRAGE	magnetization prepared rapid gradient echo
MRPI	Magnetic Resonance Parkinsonism Index
MRT	Magnetresonanztomographie
nfvPPA	non-fluent variant of primary progressive aphasia
PLS	Primäre Lateralsklerose
PPA	Primäre progressive Aphasie
PSP	Progressive supranuclear palsy (Progressive supranukleäre Blickparese)
PSP-F	PSP with predominant frontal presentation
PSP-FTD	PSP mit frontotemporaler Demenz
PSP-SL	PSP with predominant speech or language disorder
ROC	Receiving Operating Characteristics

SD	standard deviation, Standardabweichung
svPPA	semantic variant of primary progressive aphasia
T	Tesla, SI-Einheit der magnetischen Flussdichte
TIV	Totales intrakranielles Volumen
TDP-43	Transactive Response DNA-binding Protein, 43 kDA
UMNS	Upper Motor Neuron Syndromes
VBM	Voxel-basierte Morphometrie
vPSP	variant of PSP
WM	white matter, weiße Substanz
ZNS	Zentrales Nervensystem

Anmerkung

Aus Gründen der leichteren Lesbarkeit wird in der vorliegenden Arbeit die männliche Form verwendet. Es gilt jedoch stets auch die weibliche sowie die diverse Form.

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

ABBILDUNG 1: DIE HETEROGENITÄT DER KLINISCHEN PSP-SYNDROME UND IHRER PATHOLOGIE	8
ABBILDUNG 2: ÜBERLAPPUNG KLINISCHER SYMPTOME BEI TAUOPATHIEN (PSP) UND TDP-43-PROTEINOPATHIEN (ALS).....	9
ABBILDUNG 3: ALS UND FTD ALS SPEKTRUMERKRANKUNG VEREINEN IHRE KLINISCHEN AUSPRÄGUNGEN IN DER ALS-FTD.....	12
ABBILDUNG 4: GROBE EINSTELLUNG DER SAGITTALEN MITTELLINIE	17
ABBILDUNG 5: FESTLEGUNG DER MEDIANSAGITTALEN MITTELHIRNFLÄCHE	18
ABBILDUNG 6: WORKFLOW ZUR MESSUNG DER MEDIANSAGITTALEN MITTELHIRNFLÄCHE UND PONSFLÄCHE.....	19
ABBILDUNG 7: STICHPROBENVERTEILUNG DER FÜNF DIAGNOSEGRUPPEN.	23
ABBILDUNG 8: VERTEILUNG VON FRAUEN UND MÄNNERN	26
ABBILDUNG 9: BOXPLOT ZUR VERANSCHAULICHUNG DER ALTERSUNTERSCHIEDE DER PROBANDENGRUPPEN.....	27
ABBILDUNG 10: BOXPLOT ZUR VERANSCHAULICHUNG DER VERTEILUNG DES TOTALEN INTRAKRANIELLEN VOLUMENS DER PROBANDENGRUPPEN	28
ABBILDUNG 11: BOXPLOT: GRÖßENVERGLEICH DER MEDIANSAGITTALEN MITTELHIRNFLÄCHE ZWISCHEN DEN FÜNF DIAGNOSEGRUPPEN..	30
ABBILDUNG 12: BOXPLOT: GRÖßENVERGLEICH DER MEDIANSAGITTALEN PONSFLÄCHE ZWISCHEN DEN FÜNF DIAGNOSEGRUPPEN	33
ABBILDUNG 13: BOXPLOT: GRÖßENVERGLEICH DER M/P-RATIO ZWISCHEN DEN FÜNF DIAGNOSEGRUPPEN.....	36
ABBILDUNG 14: VERGLEICH DER ROC-KURVEN FÜR MEDIANSAGITTALE MH-, PONSFLÄCHE UND M/P-RATIO GETESTET FÜR PSP IM VERGLEICH ZU DEN VIER WEITEREN GRUPPEN.....	38
ABBILDUNG 15: VERGLEICH DER ROC-KURVEN FÜR MEDIANSAGITTALE MH-FLÄCHE, MEDIANSAGITTALE PONSFLÄCHE UND M/P-RATIO GETESTET FÜR PSP-FTD IM VERGLEICH ZU DEN VIER WEITEREN GRUPPEN	41
ABBILDUNG 16: VERGLEICH DER ROC-KURVEN FÜR MEDIANSAGITTALE MH-FLÄCHE, MEDIANSAGITTALE PONSFLÄCHE UND M/P-RATIO GETESTET FÜR ALS-FTD VS. GESUNDE KONTROLLEN UND ALS-FTD VS. ALS	42
ABBILDUNG 17: VERGLEICH DER ROC-KURVEN FÜR MEDIANSAGITTALE MH-FLÄCHE, MEDIANSAGITTALE PONSFLÄCHE UND M/P-RATIO GETESTET FÜR ALS VS. GESUNDE KONTROLLEN	43
ABBILDUNG 18: INTERRATER-RELIABILITÄT: BLAND-ALTMAN-PLOTS FÜR MITTELHIRN, PONS UND M/P-RATIO.	49
ABBILDUNG 19: TEST-RETEST-RELIABILITÄT: BLAND-ALTMAN-PLOTS FÜR MITTELHIRN, PONS UND M/P-RATIO, AUSWERTER 1.....	53

ABBILDUNG 20: TEST-RETEST-RELIABILITÄT: BLAND-ALTMAN-PLOTS FÜR MITTELHIRN, PONS UND M/P-RATIO, AUSWERTER 2.....	57
---	----

TABELLENVERZEICHNIS

TABELLE 1: ZUORDNUNG DER OBEREN UND UNTEREN MOTONEURONSCHÄDOGUNGSZEICHEN ZU DEN VIER LOKALISATIONSEBENEN	6
TABELLE 2: GENETISCHE UND PATHOLOGISCHE KORRELATION IN FTLD	12
TABELLE 3: DEMOGRAFISCHE DATEN.	25
TABELLE 4: DESKRIPTIVE STATISTIK DER KOVARIATE ALTER.....	26
TABELLE 5: DESKRIPTIVE STATISTIK DER KOVARIATE TOTALES INTRAKRANIELLES VOLUMEN.....	28
TABELLE 6: KORRIGIERTE UND UNKORRIGIERTE MITTELWERTE DER MEDIANSAGITTALEN MITTELHIRNFLÄCHE	29
TABELLE 7: POST-HOC-TEST FÜR MEDIANSAGITTALE MITTELHIRNFLÄCHE.....	31
TABELLE 8: KORRIGIERTE UND UNKORRIGIERTE MITTELWERTE DER MEDIANSAGITTALEN PONSFLÄCHE.....	32
TABELLE 9: POST-HOC-TEST FÜR MEDIANSAGITTALE PONSFLÄCHE	34
TABELLE 10: KORRIGIERTE UND UNKORRIGIERTE MITTELWERTE DER M/P-RATIO.....	35
TABELLE 11: POST-HOC-TEST FÜR M/P-RATIO	37
TABELLE 12: CUT-OFF-WERTE, SENSITIVITÄT, SPEZIFITÄT, POSITIV PRÄDIKTIVER WERT, NEGATIV PRÄDIKTIVER WERT UND GENAUIGKEIT DER MESSWERTE FÜR MEDIANSAGITTALE MITTELHIRNFLÄCHE, MEDIANSAGITTALE PONSFLÄCHE UND M/P-RATIO	40
TABELLE 13: AUC-ANALYSE: FLÄCHE UNTER DEN ROC-KURVEN ZUR BEURTEILUNG DER DISKRIMINIERUNGSSTÄRKE DER PARAMETER ZWISCHEN DEN PROBANDENGRUPPEN	45
TABELLE 14: INTERRATER-RELIABILITÄT FÜR MEDIANSAGITTALE MITTELHIRN-, PONSFLÄCHE UND M/P-RATIO MITTELS T-TEST UNTER EINSCHLUSS VON AUSREIßERN	46
TABELLE 15: TEST-RETEST-RELIABILITÄT (AUSWERTER 1) FÜR MEDIANSAGITTALE MITTELHIRN- UND PONSFLÄCHE SOWIE M/P-RATIO MITTELS T-TEST UNTER EINSCHLUSS VON AUSREIßERN ...	51
TABELLE 16: TEST-RETEST-RELIABILITÄT (AUSWERTER 2) FÜR MEDIANSAGITTALE MITTELHIRN- UND PONSFLÄCHE SOWIE M/P-RATIO MITTELS T-TEST UNTER EINSCHLUSS VON AUSREIßERN ...	55

I. ZUSAMMENFASSUNG

Die Progressive supranukleäre Blickparese (PSP) und die Amyotrophe Lateralsklerose (ALS) sind neurodegenerative Multisystemerkrankungen, deren klinische Erscheinungsformen überlappen können, wenn ein oberes Motoneuronsyndrom (UMNS) in Assoziation mit einer frontotemporalen Demenz (FTD) vorliegt. In diesen seltenen Fällen ist es klinisch schwierig bis unmöglich, auf die zugrundeliegende Pathologie zu schließen. Die PSP ist eine 4R-*Tauopathie*, die ALS zu 95% eine TDP-43-*Proteinopathie*. Bei den *overlap*-Syndromen ist somit zu unterscheiden zwischen frontotemporaler Lappendegeneration (FTLD)-TAU und (FTLD)-TDP. Die molekularpathologische Unterschiedenheit impliziert Unterschiede in der Therapie und unterstreicht die Bedeutung einer sicheren diagnostischen Zuordnung zu Lebzeiten.

Zwar liefern bildgebende Verfahren ergänzende Informationen zur klinische Diagnose, *den* einen Biomarker, der eine PSP oder eine ALS beweist, gibt es bislang allerdings nicht. Beim Richardson Syndrom, der häufigsten und *klassischen* Form der PSP (PSP-RS), haben sich morphometrische Parameter wie die Mittelhirnfläche oder die Mittelhirn/Pons (M/P)-Ratio als sensitive Untersuchungsmethoden erwiesen. Untersuchungen dieser auf die Hirnstammmorphologie abzielenden Parameter lagen für die ALS bislang nicht vor.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist die *ante mortem* Differenzierung von PSP und ALS mittels morphometrischer Messungen des mediansagittalen Mittelhirns zum Zwecke der Vorhersage ihrer zugrundeliegenden Histopathologie (4R-Tau vs. TDP-43).

Für diese Studie wurden Mittelhirn und Pons in T1-gewichteten 3D MPRAGE-Sequenzen von 22 PSP-, 14 PSP-FTD, 67 ALS-, 10 ALS-FTD-Fällen und 72 gesunden Kontrollpersonen (HC), gematcht nach Alter und Geschlecht, in Mediansagittalebene nach einem standardisierten manuellen Vorgehen ausgemessen. Die Untersuchung wurde von zwei bezüglich der Diagnosen verblindeten Auswertern planimetrisch durchgeführt. Die Messergebnisse von Mittelhirn, Pons und Mittelhirn/Pons-Ratio wurden anschließend, unter Berücksichtigung relevanter Störgrößen (Alter, Geschlecht und totales intrakranielles Volumen/TIV), in einer univariaten Varianzanalyse auf signifikante Gruppenunterschiede untersucht. Um die Untersuchungsmethode auf ihre Güte zu überprüfen, wurden abschließend Inter- und Intra-Rater-Reliabilität sowie ROC-Analysen durchgeführt.

Anders als erwartet, weisen auch ALS-FTD-Patienten eine Mittelhirnatrophie auf, vergleichbar derjenigen der PSP-FTD-Patienten. Im Vergleich zur ALS-Gruppe ohne FTD und zur gesunden Kontrollgruppe unterstreicht die Mittelhirnatrophie der ALS-FTD-Gruppe (= FTLD-TDP) die klinische und makropathologische Überlappung zur FTLD-Tau.

Die vorliegenden Ergebnisse zeigen, dass sich die Messung der mediansagittalen Mittelhirnfläche und der M/P-Ratio nicht als Surrogatmarker eignet, um bei UMNS mit FTD zwischen 4R-Tauopathien und TDP-43-Proteinopathien zu unterscheiden.

1.1 ABSTRACT

Progressive supranuclear palsy (PSP) and amyotrophic lateral sclerosis (ALS) are progressive neurodegenerative multisystem diseases that are remarkable for their heterogeneity. PSP is, in every case, a 4R tauopathy, whereas ALS is, in nearly all cases, a TDP-43 proteinopathy. The two diseases can thus be histopathologically distinguished. As both can show fronto-temporal lobar degeneration (FTLD), ALS and PSP may be associated with frontotemporal dysfunction and pyramidal syndrome in the form of primary lateral sclerosis (PLS). In these rare cases, determining the underlying pathology is extremely challenging in vivo.

Neuroimaging techniques can be used to support clinical diagnoses with increasing reliability. However, no single biomarker can identify PSP or ALS during the lifetime of an affected person. In PSP(-RS), morphometric midbrain measurements in addition to M/P ratio or MRPI have proven to be sensitive and specific investigation methods. In ALS, MRI- and PET-based neuroimaging have been utilized to detect structural and functional changes and patterns in the brain. However, a neuroimaging technique for the particular purpose of distinguishing the two diseases has not been investigated.

The aim of the present work is to differentiate the clinically overlapping diseases PSP and ALS ante mortem and therefore potentially predict their underlying histopathology (4R-Tau vs. TDP-43) using morphometric measurement of the mid-sagittal midbrain.

For this study, midbrain and pons were measured in T1-weighted 3D MPRAGE sequences of 22 PSP, 14 PSP-FTD, 67 ALS, 10 ALS-FTD cases, and 72 healthy controls matched for age and sex in the mid-sagittal plane according to a standardized manual procedure. The examination was performed planimetrically and undertaken blind by two evaluators regarding the diagnoses. The measurement results of midbrain, pons, and midbrain/pons ratio were subsequently examined for significant group differences in a univariate analysis, taking into account relevant confounding variables (age, sex, and total intracranial volume). Finally, inter and intrarater reliability as well as ROC analyses were performed to test the study method for applicability.

Clearly differentiating PSP and ALS using mid-sagittal midbrain area and M/P ratio is possible. However, differentiating PSP-FTD and ALS-FTD utilizing these two parameters is not possible because both patient groups in the present study had similarly reduced mid-sagittal midbrain areas. Thus, the surrogate parameters examined here do not allow conclusions to be drawn

regarding underlying 4R tau or TDP-43 pathology. Whereas standard MRI measurements can be easily applied in routine clinical practice for reliable results, the M/P ratio is more laborious and elaborate by contrast.

The present results demonstrate that a measurement of mid-sagittal midbrain area is not suitable as a surrogate marker to distinguish between 4R tauopathies and TDP-43 proteinopathies. The unique feature of the present study is a novel investigation of midbrain atrophy in ALS compared with PSP. Contrary to expectations, ALS-FTD patients exhibit midbrain atrophy similar to PSP-FTD patients; thus, the reduced mid-sagittal midbrain area in ALS-FTD compared with ALS and healthy controls once again underscores both the clinical and pathological overlap of the two disease entities.

The mid-sagittal midbrain area cannot be included in the diagnostic routine as a surrogate marker to distinguish PSP from ALS pathology. Considering the heterogeneity of PSP and ALS in addition to their clinical similarities, the study of neuroimaging techniques for differentiation purposes is of great importance. Developing and targeting therapies would be far more achievable if clear boundaries could be drawn between PSP and ALS. Large multicenter longitudinal studies are thus required to discover a parameter that ensures this separation.

II. EINLEITUNG

2.1 HINTERGRUND

Die Amyotrophe Lateralsklerose und die Progressive supranukleäre Blickparese sind heterogene neurodegenerative Erkrankungen. Pathologische Proteinaggregate (Einschlüsse) in Nerven und Gliazellen des ZNS verursachen Zelluntergänge, die sich in vielfältigen neurologischen Defiziten äußern, vor allem betreffend Motorik sowie Kognition und Verhalten.^{1,2} Beide Erkrankungen unterscheiden sich in ihren klinischen Erscheinungsbildern. Die ALS imponiert insbesondere motorisch durch ein Nebeneinander von zentralen und peripheren Lähmungen.³ Die PSP ist eine Erkrankung mit Störungen der Basalganglien, des Hirnstamms und des nicht-motorischen Kortex.⁴ Die Basalganglien sind Teil des extrapyramidalmotorischen Systems und steuern durch Verschaltungen mit dem limbischen System Initiation, Geschwindigkeit und Art der Bewegungen über die Grobmotorik und den Muskeltonus. Klinische Störungsbilder äußern sich unter anderem in Bradykinese, mentaler Verlangsamung, posturaler Instabilität und externer Ophthalmoplegie.⁵ Beide Erkrankungen können sich in ihren klinischen Merkmalen überschneiden, sofern eine frontotemporale Demenz und ein oberes Motoneuron-Syndrom (UMNS) vorliegen, letzteres im Sinne einer Primären Lateralsklerose (PLS), einer Variante der ALS.^{6–10}

Frontotemporale Dysfunktionen resultieren aus einer *Frontotemporalen Lappendegeneration (FTLD)*, einer kortikalen Atrophie des Frontal- und Temporallappens, assoziiert mit Ablagerungen verschiedener pathologisch-veränderter Proteine, darunter Tau, TDP-43 und, in seltenen Fällen, FUS.¹¹ Akkumulationen dieser unterschiedlichen Proteine resultieren in identischen klinischen Phänomenen, sodass klinische Überlappungen vorkommen können. Entscheidend für die klinischen Phänomene ist somit nicht primär die Art des Proteins, sondern deren anatomische Verteilung und die funktionelle Beeinträchtigung dieser Hirnregion. Gleichwohl gibt es Unterschiede in der Verteilung der erwähnten Proteine, aber auch Überlappungen. So kann die (FTLD als) Tau-Pathologie vom PSP-Typ klinisch als ein fortschreitendes bulbo-spinales oberes Motoneuronsyndrom erscheinen¹² – einer Primären Lateralsklerose, die sich durch langsam fortschreitende spastische Paresen, insbesondere an den unteren Extremitäten, auszeichnet. Josephs et al. bezeichneten diese 2006 als PSP-PLS – eine seltene Variante der PSP, die aus diesem Grund nicht als eigenständiger Subtyp in die aktuellen Diagnosekriterien der PSP aufgenommen wurde.¹³ Liegt der FTLD eine TDP-43-Pathologie zugrunde und weist sie Symptome eines oberen und/oder unteren Motoneuronsyndroms auf, bezeichnet man sie als ALS-FTD (FTLD-MND).¹ In seltenen Fällen kann die FTLD mit reinem oberem Motoneuronsyndrom (UMNS) auftreten. Dann bezeichnet man sie als FTLD-PLS.¹⁴

Die *Primäre Lateralsklerose* basiert meist auf einer TDP-43-Pathologie, selten auf einer Tau-Pathologie.^{15,16} Bei ersterer ist die PLS eine Variante der ALS.¹⁷

Die beschriebenen Überlappungen können auf histopathologischer Ebene folglich zusammengefasst werden: TDP-43-Ablagerungen in extra-motorischen Hirnregionen können zu frontotemporalen Dysfunktionen und extrapyramidal-motorischen Defiziten sowie, außerordentlich selten, zu supranukleären Blickparesen führen.¹⁸ Bei der PSP werden häufig Tau-Einschlüsse in der Pyramidenbahn gefunden, welche zu einem UMNS führen können.⁸ In äußerst seltenen Fällen kann eine Tau-Pathologie sogar klinisch als reine Primäre Lateralsklerose auftreten. Eine vertikale Blickparese, Parkinsonismus oder Demenz können dann fehlen.^{19,20} Beide Pathologien beschränken sich demzufolge nicht grundsätzlich auf ihre krankheitsdefinierenden Merkmale im engeren Sinne und weisen eine klinische Heterogenität auf.

Eine FTLD-Tau mit FTD und prominentem UMNS – also ein klinisches Bild aus frontotemporaler Demenz und Primärer Lateralsklerose – kann zur Fehleinschätzung einer ALS-FTD und damit zu einer vermeintlichen TDP-43-Pathologie führen. Um einer Falschdiagnose aus dem Weg gehen zu können, wurden mit der vorliegenden Studie zwei in der PSP-Diagnostik gängige, einfach anwendbare Messgrößen, die Mittelhirnfläche und die M/P-Ratio, erstmalig auf ihre Tauglichkeit hin überprüft, zwischen PSP und ALS unterscheiden zu können. Sie sollten bei den erwähnten Überlappungs-Syndromen aufgrund ihrer Größe zwischen FTLD-Tau und FTLD-TDP differenzieren können.

2.2 AMYOTROPHE LATERALSKLEROSE

Die *Amyotrophe Lateralsklerose* (ALS) führt über einen Verlust von oberen und/oder unteren Motoneuronen im Motorkortex, Hirnstamm und Rückenmark zu Spastik, Paresen und Muskelatrophien bis hin zur Atemlähmung.^{3,21} Jahrzehnte beschränkte man sich auf die motorische Komponente der Erkrankung, bis man feststellte, dass sie gleichzeitig auch nicht-motorische Anteile mit neuronalem Untergang im Frontal- und Temporallappen mit Kognitions- und Verhaltensänderungen (ALS-FTLD) hat.²²⁻²⁴

Mutationen, zelluläre Mechanismen und Umwelteinflüsse werden diskutiert, Auslöser sowohl sporadischer, als auch familiär bedingter ALS zu sein.²⁵⁻²⁸ *C9orf72*, *SOD1*, *FUS* und *TARDBP* zählen im mutierten Zustand zu den ALS-verursachenden Genen.²⁹

Initiale Symptome können zeitlich und den lokalen Ursprung betreffend von Patient zu Patient differieren.³⁰⁻³² So manifestiert sich die ALS meist um das 60. Lebensjahr, – bei Männern mit einem Lebenszeitrisiko von 1:350 etwas häufiger als bei Frauen (LZR 1:400) – äußert sich im Vergleich bei familiär vorbelasteten Patienten allerdings häufig früher.³³⁻³⁵ Erste motorische Auffälligkeiten können als Paresen, Schwäche, Faszikulationen oder Muskelkrämpfe an Extremitäten auftreten (limb-onset, 70%).³⁵ In einem Viertel der Fälle hingegen äußern sie sich als Sprach- und Schluckstörungen sowie Faszikulationen an Zunge und Kinn (bulbar-onset).³⁶ Selten beginnt die ALS mit einer respiratorischen Insuffizienz.³⁶ Über Wochen und Monate

breiten sich fokale Symptome in Richtung einer Generalisation aus.^{31,37} Zuordnungen der klinischen Zeichen zu den vier El Escorial – Ebenen (**Brooks 2000**) ‚bulbär‘, ‚zervikal‘, ‚thorakal‘ und ‚lumbo-sakral‘ lassen Aussagen zum Beginn der ALS (*bulbar onset* versus *limb onset*), zu ALS-Phänotypen und, bedingt, zur Prognose zu.^{1,3}

Die Schädigungszeichen der oberen- (UMNS) und unteren Motoneurone (LMNS) sind, in Abhängigkeit von der Läsionsebene Tabelle 1 zu entnehmen.³ Ein gemeinsames Auftreten von UMNS und LMNS ist das Merkmal der ‚klassischen ALS‘³⁸, doch können UMNS und LMNS auch isoliert als Varianten der ALS auftreten.¹⁷ Eine solche Variante ist die Primäre Lateralsklerose. Sie macht 2% aller Fälle der ALS aus und hat eine bessere Prognose als die klassische ALS mit Überlebensraten von nicht selten über 10 Jahren³⁹ versus drei bis fünf Jahre bei der *klassischen ALS*.^{35,40}

	Bulbär		Zervikal	Thorakal	Lumbosakral
UMNS	Pseudobulbärhirn-Syndrom	Masseter-Dysarthriereflex Dysphagie/Pseudohypersalivation	AER ↑ Armspastik	BDR ↑ BHR ↓	BER ↑ Beinspastik Babinski + Stümpell +
		Affektinkontinenz Seufzeratmung Gähnen ↑			
LMNS	Bulbärhirn-Syndrom	Zunge atroph Zunge faszikuliert Dysarthrie/Pseudohypersalivation Dysphagie Kauschwäche Mimische Schwäche	Kopfhalteschwäche Schwäche (Arme) Atrophie (Arme) Faszikulationen (Arme) Krampi (Arme) Zwerchfellschwäche (Dyspnoe) Hustenstoß ↓	Axiale Schwäche (Rumpfinstabilität) Faszikulationen (Rumpf) Krampi (Rumpf) Dyspnoe Hustenstoß ↓	Schwäche (Beine) Atrophie (Beine) Faszikulationen (Beine) Krampi (Beine)

TABELLE 1: ZUORDNUNG DER OBEREN UND UNTEREN MOTONEURONSCHÄDIGUNGSZEICHEN ZU DEN VIER LOKALISATIONSEBENEN, UMNS = UPPER MOTOR NEURON SIGNS; LMNS = LOWER MOTOR NEURON SIGNS; ERT = ARMEIGENREFLEXE; BER = BEINEIGENREFLEXE; BDR = BAUCHDECKENREFLEXE; BHR = BAUCHHAUREFLEXE (QUELLE: PRUDLO UND HERMANN AUS DIAGNOSTIK UND THERAPIE NEUROLOGISCHER ERKRANKUNGEN, MOTONEURONERKRANKUNGEN, 2020)

2.3 PROGRESSIVE SUPRANUKLEÄRE BLICKPARESE

Bei der *Progressiven supranukleären Blickparese* (PSP) handelt es sich um eine 4 Repeat-Tauopathy.⁴¹ 1964 wurde sie erstmalig durch Steele, Richardson und Olszewski beschrieben.⁴² Ihr klassischer und häufigster Phänotyp, das Richardson-Syndrom (PSP-RS), vereint die Kernmerkmale supranukleäre Blickparese, posturale Instabilität, Akinese und kognitive Beeinträchtigungen auf sich.^{41,43} Weitere sieben Prädominanztypen werden nach den aktuellen PSP-Kriterien der Movement Disorder-Society (MDS) von 2017 beschrieben: PSP-OM, PSP-

PI, PSP-P, PSP-F, PSP-SL, PSP-PGF, PSP-CBS, PSP-C.¹³ Sie spiegeln die klinische Heterogenität des Syndroms wider.⁴⁴

Mikroskopisch nachgewiesene kugelförmige neurofibrilläre Tangles (NFTs) und Neuropil-Fäden in Neuronen und Gliazellen sowie büschelförmige Astrozyten (*tuffted astrocytes*) sind die neuropathologischen Charakteristika der PSP.⁴⁵ Man findet sie insbesondere in den Basalganglien im Hirnstamm und in Kleinhirn-Kernen.^{42,46–48} Die PSP mit einer 4R-Tau-Pathologie ist eine sporadische Erkrankung. Mutationen im Microtubule associated protein tau (*MAPT*)-Gen können klinisch zu PSP-ähnlichen Phänotypen führen, weisen aber eine abweichende Tau-Pathologie auf.^{49,50}

Die PSP-RS Patienten (Richardson Syndrom) sind zwischen 45 und 73 Jahren alt, durchschnittlich 63 Jahre.^{44,51} Sie können gleichermaßen weiblich wie auch männlich sein.^{52,53} In einem Zeitraum von bis zu drei Jahren entwickeln sie verlangsamte vertikale Sakkaden und eine vertikale Blickparese, deren Ursache massive Tau-Ablagerungen oberhalb der okulär-motorischen Kerne im **Hirnstamm** sind.^{2,51} Früher jedoch fallen beim Richardson-Syndrom ein unsicheres Gangbild mit Stürzen sowie eine Hypo- und Bradykinese auf.^{5,45} Hinzutreten können Kognitions- und Verhaltensstörungen, wie verlangsamtes Denken, Apathie und Disinhibition.⁷ Fehlen offensichtliche Krankheitsmerkmale eines Richardson-Syndroms wie vertikale Blickparese oder posturale Instabilität und treten stattdessen andere Symptome in den Vordergrund, müssen PSP-Varianten in Erwägung gezogen werden.^{44,54} Ein Parkinson-Syndrom, welches auf Levodopa anspricht,⁴³ ausgeprägte frontotemporale Dysfunktionen,⁵⁵ plötzliche, vorübergehende motorische Blockaden (*freezing*)⁵⁶, ein kortikobasales Syndrom⁵⁷ sowie Sprech- und Sprachstörungen⁵⁸ sind phänotypische Ausprägungen der PSP mit Einfluss auf Verlauf und Prognose.⁵⁴ Diese Varianten stellen den Untersucher nicht nur vor klinische Herausforderungen. Sie können neben einer PSP-Pathologie auch auf anderen Pathologien fußen (Abbildung 1). So kann eine PSP-FTD mit einer ALS-FTD verwechselt werden, wenn das klinische Bild durch die Kombination aus UMNS und FTD geprägt ist. **Dieses klinische overlap-Syndrom und seine Unterscheidbarkeit mittels MRT steht im Zentrum der vorliegenden Arbeit (s. 5.2).**

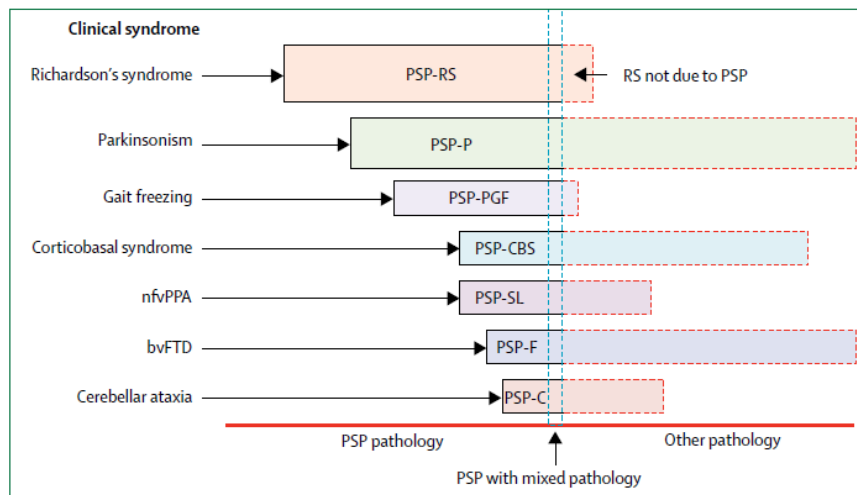


ABBILDUNG 1: DIE HETEROGENITÄT DER KLINISCHEN PSP-SYNDROME UND IHRER PATHOLOGIE (QUELLE: AUS BOXER ET AL, ADVANCES IN PROGRESSIVE SUPRANUCLEAR PALSY, 2017)

2.4 FRONTOTEMPORALE DEMENZ

Bei den *Frontotemporalen Demenzen* (FTD) – pathologisch liegen diesen *frontotemporale Lappendegenerationen* (FTLD) zugrunde – handelt es sich um eine Gruppe von Demenzen, die sich meist präsenil manifestieren, also meist vor dem 60. Lebensjahr beginnen.^{59,60} Sie zeichnen sich durch schleichend-fortschreitende Atrophie des Frontal- und/oder Temporallappens aus.^{61,62} Persönlichkeitsveränderungen, Veränderungen des Sozialverhaltens, Sprech- und Sprachstörungen sowie exekutive Dysfunktionen umschreiben die drei klinischen Hauptsyndrome der Erkrankung: die behaviorale Variante der FTD (bvFTD)⁶³, die nicht-flüssige Primär progressive Aphasie (nfvPPA)⁶⁴ und die semantische Primär progressive Aphasie (svPPA)⁶⁴.^{59,61,65–68}

Anders als bei der PSP, sind etwa ein Drittel bis die Hälfte der Patienten familiär vorbelastet.⁶⁹ In 10 bis 15 % dieser Fälle wird die Erkrankung autosomal-dominant vererbt.^{69,70} Die drei wichtigsten FTD-Gene sind: *MAPT*⁷¹, *GRN*⁷² und *C9orf72*^{26,73}. Neuronale und gliale Einschlüsse pathologischer Proteine sind das neuropathologische Korrelat dieser Mutationen: das hyperphosphorylierten Protein Tau⁷⁴ (FTLD-tau, 40% d. F.) sowie das RNA/DNA-bindenden Protein TDP-43⁷⁵ (FTLD-TDP, 50% d. F.). Das Ausmaß und die Verteilung ihrer abnormen Ablagerungen hat Einfluss auf die klinischen Ausprägungen der Frontotemporalen Demenz.⁷⁶

Der Verlust sozialer Fähigkeiten, exekutiver Funktionen und Verhaltensänderungen prägen das Bild der bvFTD. Sie ist mit über 50% das häufigste der drei Hauptsyndrome.^{66,77}

Distanzlosigkeit oder unangemessene sexuelle Kommentare und Handlungen in der Öffentlichkeit sind Formen sozialer Disinhibition. Patienten verlieren die Fähigkeit sich in andere hineinzuversetzen und negative Emotionen wahrzunehmen, sodass sie in Interaktion mit ihren Mitmenschen unsensibel und in ihrem Sozialverhalten vergrößert wirken.⁷⁸ Vorlieben für Glücksspiele und ein unvorsichtiger Umgang mit Geld führen nicht selten zu finanziellen Schwierigkeiten. Auch die Selbstfürsorge der Patienten nimmt ab. Sie verlieren das Interesse

an Hobbies, sozialen Kontakten, werden nachlässiger in ihrer Körperpflege. Stattdessen entwickeln sie neue Essgewohnheiten, welche sich in Form von Fressattacken und einer Vorliebe für Süßes und Alkoholisches äußert. Nicht zuletzt sind zwanghaftes oder rituelles Verhalten im Sinne wiederholender Bewegungen, Handlungen oder sprachlich wiederholender Äußerungen früh auftretende Symptome der bvFTD.^{59,63,65,66}

Die Primär progressive Aphasie (PPA) zeichnet sich durch eine progressive Sprachstörung (aphasische Störung) aus.^{79,80} Diese kann sich sowohl auf die expressive Sprache, als auch auf Sprachverständnis, Syntax, Semantik und Objektbenennung auswirken.^{61,79} Die semantische Variante der PPA (svPPA) äußert sich durch Beeinträchtigung des semantischen Gedächtnisses, also der Objektbenennung und des Einzelwort-Verständnisses.^{61,81} Die nicht-flüssige Variante der PPA (nfvPPA) fällt durch Agrammatismus und erschwerte Sprachproduktion auf.^{61,64} Wortfindungsstörungen und -wiederholungen sind Charakteristika einer dritten zusätzlichen Variante, der logopädischen Variante (lvPPA). Sie ist zumeist eine Variante der Alzheimer-Krankheit, da ihr, in der Mehrzahl der Fälle, eine Alzheimer-Pathologie zugrunde liegt.⁶⁴ Nach einem Krankheitsverlauf von sechs bis elf Jahren versterben die meisten Patienten.^{60,82}

2.5 ALS-FTD-PSP – OVERLAP

Vor dem Hintergrund der zuvor beschriebenen Krankheitsbilder erscheinen die ALS und die PSP auf den ersten Blick klinisch klar differenzierbar. Die klassische ALS als pyramidalmotorisches Syndrom mit Schädigungszeichen oberer und unterer Motoneurone unterscheidet sich von den extrapyramidal-motorischen Defiziten der PSP. Klinikopathologische Korrelationsstudien der letzten Jahrzehnte zeigen, dass eine strikte Trennung der beiden Erkrankungen klinisch nicht immer möglich ist (Abbildung 2). Es handelt sich um Spektrum-Erkrankungen, die syndromal Überlappungen aufweisen.⁶

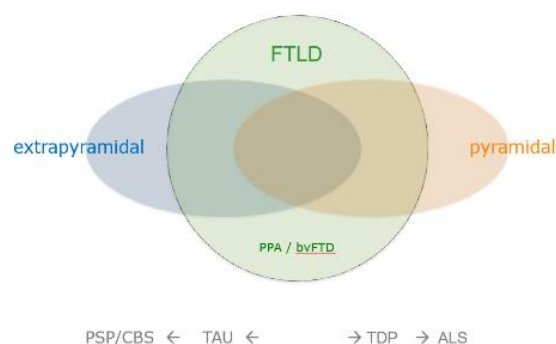


ABBILDUNG 2: ÜBERLAPPUNG KLINISCHER SYMPTOME BEI TAUOPATHIEN (PSP) UND TDP-43-PROTEINOPATHIEN (ALS) (QUELLE: J. PRUDLO)

Beiden gemeinsam sind frontotemporale Dysfunktionen, die sich durch Kognitions- und Verhaltensstörungen bis hin zum Ausmaß einer frontotemporalen Demenz äußern können.^{7,83}

So enthalten die Diagnosekriterien der ALS seit 2015 eine neue ‚kognitive Domäne‘, die diese Defizite mitberücksichtigen soll.¹⁷ Sie können unterschiedlich stark ausgeprägt sein und demnach mit leichten kognitiven (ALSci) und/oder behavioralen (ALSbi, ALSbi) Beeinträchtigungen oder einer frontotemporalen Demenz (ALS-FTD) einhergehen.²⁴ Während etwa 10% der Patienten durch eine ALS-FTD beeinträchtigt sind, weisen etwa 35% der Fälle Kognitions- und Verhaltensänderungen im Sinne einer ALSci, ALSbi oder ALSbi auf. Die Hälfte aller ALS-Patienten ist nicht von Kognitions- oder Verhaltensstörungen betroffen.^{84,85} Die aktuellen Diagnosekriterien der PSP von 2017 schließen zwei Subtypen aus dem Formenkreis frontotemporaler Lappendegenerationen ein, betreffend die Verhaltensvariante und betreffend die nicht-flüssige Sprachvariante der FTD: PSP-FTD und PSP-PNFA/nfvPPA (Progressive nicht-flüssige Aphasie bzw. *non-fluent variant Primary Progressive Aphasia*).¹³

Die Frontotemporale Demenz wiederum kann mit motorischen Störungen im Sinne einer ALS oder eines Parkinson-Syndroms assoziiert sein.^{59,66,86}

Neben den frontotemporalen Dysfunktionen können sowohl die ALS, als auch die PSP als bulbospinales *Oberes Motoneuronsyndrom* in Erscheinung treten, entsprechend dem Syndrom einer Primären Lateralsklerose (PLS).⁸⁷

Aufgrund klinischer und histopathologischer Überschneidungen der PLS mit der ALS wird diskutiert, ob die PLS Teil eines ALS-Spektrums ist, oder, aufgrund ihrer deutlich besseren Prognose, eine eigenständige Erkrankung darstellt. Kognitive Veränderungen im Sinne einer Frontotemporalen Demenz (FTD-PLS)¹⁴ und extrapyramidal-motorische Defizite ähnlich einer PSP (PSP-PLS)^{8,19} wurden im Zusammenhang mit der PLS festgestellt.^{9,88,89} Sie verdeutlichen die syndromalen Überlappungen der ALS, der PSP und der FTD. Als Teil des ALS-FTD-Spektrums tritt die PLS nur selten auf (2-5%).⁸⁸ Gemeinsam mit einer PSP hingegen, wird sie so selten beobachtet, dass sie in die MDS-PSP-Diagnosekriterien nicht als Prädomanztyp PSP-PLS aufgenommen wurde.¹³

Nicht klinisch (syndromal), sondern grundlagenwissenschaftlich betrachtet definieren sich die nosologischen Zuordnungen über die Histopathologie. Die ALS ist in etwa 95% der Fälle eine *TDP-43-Proteinopathie*. Die restlichen 5% beziehen sich auf genetische ALS-Formen und sind FUS- oder SOD-Pathologie.^{90,91} TDP-43-Proteinopathien zeichnen sich durch zytoplasmatische Einschlüsse aus, dessen Hauptkomponente das *Transactive response DNA binding protein 43 kDa* ist, ein DNA- und RNA-bindendes Protein, welches Einfluss auf die Genexpression ausübt.⁷⁵

Die PSP ist eine *4R-Tauopathie*. Tauopathien zeichnen sich durch abnorme Ablagerung des Tau-Proteins aus. Dabei handelt es sich um ein Mikrotubuli-assoziiertes Protein (MAPT), das zur Stabilisation und Funktionalität des Zytoskeletts beiträgt. 4R steht für ‚4-repeat‘ und meint Isoformen des Tau-Proteins, die über vier Mikrotubuli-Bindungsstellen verfügen. Wird Tau stärker als gewöhnlich phosphoryliert, entstehen krankhafte Protein-Ablagerungen.^{74,92,93} In Folge kommt es zum Verlust von Nervenzellen und Gliose. Makroskopisch zeigt sich bei der PSP-Richardson-Syndrom eine Atrophie des Mittelhirns, des frontalen Kortex und der Basalganglien.^{15,48}

Die Frontotemporale Demenz vereint neben klinischen Symptomen pathologische und genetische Aspekte beider Erkrankungen, jedoch nur selten i.S. von Mischpathologien (Tabelle 2). In etwa 45% der Fälle liegt ihr eine Tau-Pathologie (FTLD-Tau), in 50% der Fälle eine TDP-43-Proteinopathie (FTLD-TDP) zugrunde.⁶⁷ TDP-43-positive Einschlüsse können demzufolge ursächlich sein für eine FTD, eine ALS oder die Kombination aus beiden;⁷⁵ eine Tau-Pathologie für eine FTD, eine PSP oder die Kombination aus beiden.^{11,94} Drei Gene sind von zentraler Bedeutung: *MAPT*, *GRN* und *C9orf72*. Aus dem ALS-Spektrum kommen weitere hinzu: *VCP*, *TARDBP* sowie *CHMP2B*. Letztere werden hingegen deutlich seltener nachgewiesen.⁶⁵

MAPT ist Ursprung der Tau-Pathologie und für 10% der familiären FTD zuständig.^{11,67} Insbesondere bvFTD-Patienten mit oder ohne Parkinsonismus sowie gegebenenfalls auftretende milde Sprachschwierigkeiten sind mit Mutationen dieses Genes assoziiert.⁶⁶ Selten werden Motoneuronerkrankungen festgestellt, jedoch fallen früh extrapyramidal-motorische Merkmale auf.^{66,95}

GRN-Mutationen machen 5 bis 20% der familiären FTD aus basierend auf einer FTLD-TDP Pathologie.^{11,72,96} Durch sie ausgelöste klinische Bilder variieren; meist äußert sich die FTD als behaviorale Variante, in einem Drittel der Fälle als nvPPA.⁶⁷ Motoneuronerkrankungen sind nicht Teil des Spektrums der *GRN*-Phänotypen, extrapyramidal-motorische Auffälligkeiten entwickeln sich erst später im Krankheitsverlauf.⁶⁶

Ein großer Erfolg war 2011 die Entdeckung des *C9orf72*-Gens, dem seither häufigsten Gen der familiären und sporadischen FTD und ALS.^{26,73} *C9orf72*-Mutationen führen isoliert zu einer FTD oder ALS oder kombiniert zu einer FTD-ALS.⁶⁶

Gen (Chromosom)	Prävalenz unter familiären FTD Fällen	Atrophie-Muster	Gängige klinische Präsentationen	FTLD Proteinopathie
C9orf72 (9p.21.2)	13 – 50%	Symmetrisch, orbitofrontal, medial und dorsolateral frontal, gefolgt von Temporallappen, Parietal- und Okzipitallappen, Kleinhirn, hinterem Thalamus	FTD FTD-ALS ALS Parkinsonismus Spät-einsetzende Psychose	TDP-43 Typ B
MAPT (17q21.1)	5 – 20%	Symmetrischer frontaler, anteriorer cingulärer Kortex, insulärer, anteriorer und medialer Temporallappen	bvFTD nvPPA Parkinsonismus	Tau
GRN (17q21,32)	5 – 20 %	Asymmetrisch, anterior temporal, temporo-parietal, frontal (links > PPA; rechts > BV-FTD), anteriorer cingulärer Cortex, insulär	bvFTD nvPPA Parkinsonismus CBS	TDP-43 Typ A

TABELLE 2: GENETISCHE UND PATHOLOGISCHE KORRELATION IN FTLD. QUELLE: (BANG ET AL. 2015)

Extrapyramidalmotorische parkinsonähnliche Defizite in Kombination mit einer FTD sind ein Hinweis für eine Tau-Pathologie.⁹⁷ Treten Zeichen eines oberen- oder unteren Motoneuron-Syndroms zusammen mit einer FTD auf, legt dies eine TDP-43-Proteinopathie nahe (Abbildung 3).⁹⁸

Bezogen auf die PLS lässt sich diese Schlussfolgerung nicht uneingeschränkt übertragen, da sie auf zwei unterschiedlichen Histopathologien basieren kann: In der Regel auf einer TDP-43-Pathologie, ausnahmsweise aber auch auf einer 4R-Tau-Pathologie.^{12,16} Histopathologische Untersuchungen belegen, dass Rückschlüsse vom Syndrom auf die Pathologie nicht zweifelsfrei zu ziehen sind, wenngleich pyramidal-motorische Syndrome eine TDP-43-Pathologie und extrapyramidale Syndrome eine Tau-Pathologie nahelegen.⁹⁹

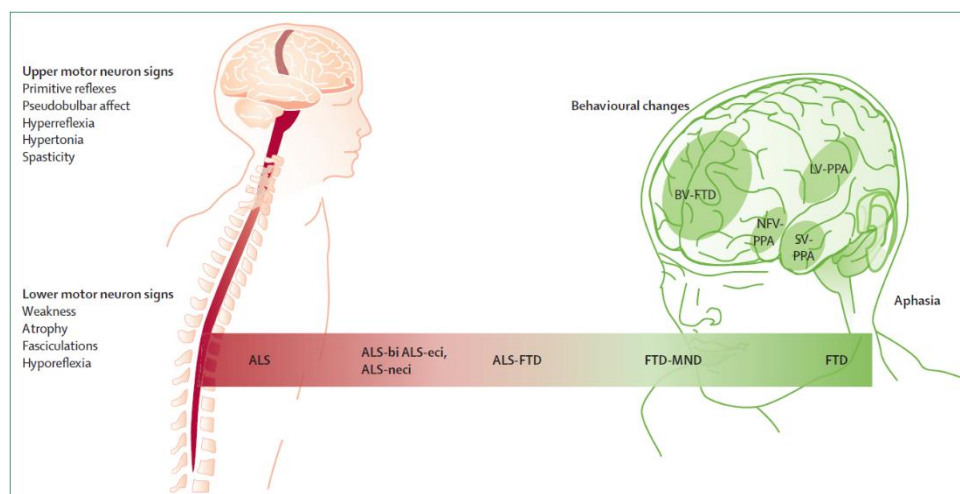


ABBILDUNG 3: ALS UND FTD ALS SPEKTRUMERKRANKUNG VEREINEN IHRE KLINISCHEN AUSPRÄGUNGEN IN DER ALS-FTD (QUELLE: VAN ES ET AL. 2017 AUS „AMYOTROPHIC LATERAL SCLEROSIS“)

McCluskey et al. beschreiben 2009 einen 66-jährigen Patienten mit einem schnell fortschreitenden, bulbär einsetzenden oberen- und unteren Motoneuron-Syndrom.¹⁸ Er hatte große Schwierigkeiten beim Sprechen sowie Schlucken und fiel durch unkontrollierbares Lachen (Affektinkontinenz) auf. Im Verlauf traten ein unsicherer Gang, Stürze nach hinten und eine vertikale Blickparese auf. Eine Apathie sowie zwanghaft wiederholende Bewegungen prägten zudem das klinische Bild. Die kraniale MRT zeigte eine Hyperintensität der Pyramidenbahn – ein morphologisches Charakteristikum der *klassischen* ALS und, insbesondere, der PLS.³⁹ Klinisch erfüllte dieser Patient die Diagnosekriterien einer ALS.³

Diese klinische Präsentation beinhaltet demnach sowohl Zeichen einer Amyotrophen Lateralsklerose im Sinne eines oberen- und unteren Motoneuronsyndroms, einer Frontotemporalen Demenz im Sinne einer bvFTD und extrapyramidal-motorische Störungen, einem PSP-Syndrom entsprechend. Bei diesem Patienten wurde autopsisch eine ALS-TDP in Kombination mit einer FTLD-TDP festgestellt. Pathologische Tau-Einschlüsse konnte nicht nachgewiesen werden. Das vorliegende Syndrom wurde unter dem Begriff *ALS-Plus-Syndrom* zusammengefasst, einer Kombination aus ALS, PSP-ähnlicher Symptomatik und FTD. TDP-43-Proteinopathien können folglich neben pyramidal- und extrapyramidal-motorischen Störungsbildern sogar supranukleäre Okulomotorikstörungen hervorrufen, die an eine PSP und damit an eine Tau-Pathologie denken lassen.¹⁸

Umgekehrt berichten Nagao et al. 2012 über eine Patientin, die im Alter von 65 Jahren mit einer Pseudobulbärparalyse auffiel.¹⁹ Allmählich zeigten sich ein spastischer Gang, pathologisch gesteigerte Muskeleigenreflexe sowie positive Pyramidenbahnzeichen. Nicht jedoch entwickelte sie Muskelatrophien und schlaffe Paresen, eine vertikale Blickparese, ein Parkinson-Syndrom oder frontotemporale Dysfunktionen. Elektromyographisch ließen sich keine Denervierungen nachweisen. Klinisch imponierte die Patientin somit mit einem bulbospinalen oberen Motoneuronsyndrom im Sinne einer PLS. Nach 12-jährigem Krankheitsverlauf verstarb die Patientin im Alter von 77 Jahren. Histopathologisch zeigte sich eine 4R-Tauopathie mit Tau-Ablagerungen im Motorkortex, weniger in Basalganglien und Hirnstamm.

Die hier zitierten Fälle aus dem Formenkreis ALS/PLS, PSP und FTD zeigen aufgrund der Überschneidungen die Grenzen der klinisch-histopathologischen Korrelationen auf. Angesichts noch nicht vorhandener Biomarker ist eine exakte Vorhersage der zugrundeliegenden Histopathologie zu Lebzeiten oft nicht möglich und damit auch nicht die Zuführung derartiger *overlap*-Patienten zu spezifischen, molekularpathologisch ausgerichteten Therapieansätzen. Die Entwicklung solcher Surrogatmarker ist aus diesem Grund von großer Bedeutung.

2.6 ATROPHIEMUSTER

Die 4R-Tau- bzw. TDP-43-Pathologien variieren in ihren Verteilungsmustern und in ihrer Quantität. Daraus resultieren unterschiedlich stark ausgeprägte Krankheitssymptome.

Bei der *Amyotrophen Lateralsklerose* kommt es zu einer Atrophie insbesondere des präzentralen Gyrus (primärer Motorkortex).^{100–102} Die fokalen Atrophiemuster können jedoch unterschiedlich ausfallen und resultieren in heterogenen funktionellen Beeinträchtigungen.¹⁰³ Mit dem Verständnis der ALS als Multisystemerkrankung wurden zunehmend Atrophien der grauen Substanz nicht-motorischer Bereiche des Gehirns beschrieben. Diese betrafen vor allem Regionen im Frontal-, Temporal- und Parietallappen.^{100,104}

DTI-Studien zeigten, dass Veränderungen der weißen Substanz, wie die Pyramidenbahn und das Corpus callosum, parallel zu den Veränderungen der grauen Substanz auch frontale und okzipitale Regionen des Gehirns betreffen können.¹⁰⁵

Bei der *Frontotemporalen Demenz* sind insbesondere Frontal- und Temporallappenatrophien zu erkennen.⁶²

Die *Progressive supranukleäre Blickparese* weist Atrophiezeichen vor allem im Mittelhirn, Diencephalon, den Basalganglien und dem Kleinhirn auf. Sie können jedoch ebenso wie bei einer ALS den motorischen Kortex und den Frontallappen betreffen.⁸ Die Atrophielokalisation korreliert dabei mit der anatomischen Tau-Verteilung und die Schwere der Neurodegeneration steht im Zusammenhang mit der Tau-Last dieser Regionen.^{15,106} Abhängig von der zugrundeliegenden klinischen Diagnose (PSP-RS vs. vPSP) weist die PSP unterschiedliche Tau-Befallsmuster auf. Die Tau-Last und -Lokalisation beeinflusst den klinischen Phänotyp.¹⁰⁷ Aus diesem Grund kann der Nachweis einer Mittelhirnatrophie zur Diagnose des PSP-Prädominanztyps „PSP-RS“ beitragen. Zahlreiche Studien zeigten, dass die Mittelhirngröße eine Abgrenzung zu anderen atypischen Parkinsonsyndromen und dem idiopathischen Parkinsonsyndrom ermöglichen.^{106,108–112}

2.7 ZIELSETZUNG

Progressive supranukleäre Blickparese (PSP), Frontotemporale Demenz (FTD) und Amyotrophe Lateralsklerose (ALS) sind neurodegenerative Erkrankungen mit unterschiedlichen, zum Teil überlappenden, Krankheitsausprägungen und unterschiedlichen Pathologien. Während der PSP eine Tau- und der ALS (nahezu immer) eine TDP-43-Pathologie zugrunde liegt, kann der FTD sowohl eine FTLD-Tau, als auch eine FTLD-TDP-Pathologie zugrunde liegen.

Ziel der vorliegenden Studie ist, einen Biomarker/Imaging-Marker zu entwickeln, mit dessen Hilfe zu Lebzeiten des Patienten die mutmaßlich zugrundeliegende Neuropathologie vorhergesagt werden kann, um so die Grundlage für eine gezielte Therapie zu schaffen. Bei diesem handelt es sich um die Messung der **mediansagittalen Mittelhirnfläche** sowie der **Mittelhirn/Pons-Ratio**.

Folgende Hypothesen zur Prüfung der Reliabilität dieser Methode wurden aufgestellt:

- Die mediansagittale Mittelhirnfläche eignet sich, um eine PSP-FTD (FTLD-TAU) von einer ALS-FTD (FTLD-TDP-43) abzugrenzen.
- Die mediansagittale Mittelhirnfläche eignet sich, um eine PSP von einer ALS abzugrenzen.
- Die mediansagittale Mittelhirnfläche eignet sich nicht zur Diskrimination von ALS gegenüber gesunden Kontrollpersonen.
- Die Mittelhirn/Pons-Ratio (M/P-Ratio) eignet sich, um eine PSP-FTD (FTLD-TAU) von einer ALS-FTD (FTLD-TDP-43) abzugrenzen.
- Die M/P-Ratio eignet sich, um eine PSP von einer ALS abzugrenzen.
- Die mediansagittale Ponsfläche eignet sich nicht allein, eine PSP-FTD (FTLD-TAU) von einer ALS-FTD (FTLD-TDP-43) abzugrenzen.
- Die mediansagittale Ponsfläche eignet sich, um eine PSP von einer ALS abzugrenzen.
- Die Messmethode ist reproduzierbar.
 - a. Es besteht kein statistisch signifikanter Messwert-Unterschied zwischen zwei Auswertern
 - b. Es besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen zwei Messwiederholungen

III. MATERIAL UND METHODEN

3.1 PATIENTENGUT & STUDIENABLAUF

Für die vorliegende retrospektive Studie wurde ein Stichprobenkollektiv von 185 Probanden untersucht, welches aus den Datenbanken des Deutschen Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE) an den Standorten Rostock und Magdeburg rekrutiert wurde.^{22,113} Die Stichprobe setzte sich aus fünf Gruppen zusammen: 22 PSP-Patienten, 14 PSP-FTD-Patienten, 67 ALS-Patienten, 10 ALS-FTD-Patienten und 72 gesunde Kontrollen (HC).

Die PSP-Kohorte bestand aus Patienten mit unterschiedlichen klinischen Varianten der Erkrankung: hauptsächlich PSP-RS, aber auch PSP-P sowie PSP-CBS. Unter den insgesamt 77 ALS-Patienten befanden sich zehn Patienten mit einer behavioralen Variante einer Frontotemporalen Demenz (bvFTD-ALS).

Einschlusskriterien dieser Studie waren die MDS-PSP-Kriterien¹³ sowie die revidierten El Escorial Diagnosekriterien^{3,17} und, betreffend die MRT Daten, artefaktfreie T1-gewichtete 3D MPRAGE-Sequenzen mit isotropen Voxeln von 1 mm Kantenlänge guter Qualität, die mit einem Siemens MAGNETOM Verio 3T-MRT aufgenommen worden waren. Von dieser Studie

ausgeschlossen wurden Patienten, deren MRT mit einem 1,5T Avanto Gerät aufgenommen worden waren oder solche, die Artefakte aufwiesen.

Alle Probanden wurden nach Alter zum Zeitpunkt des ersten MRTs (± 5 Jahre) und Geschlecht gematcht. Sechs der zehn ALS-FTD-Patienten konnten in Ermangelung passender Matching-partner nur nach Geschlecht, nicht jedoch nach Alter gematcht werden.

Vor der Auswertung wurde die gesamte Stichprobe pseudonymisiert, um eine Verblindung der beiden Untersucher zu gewährleisten. Dies geschah manuell randomisiert über einen Zufallszahlengenerator. Für jeden Patienten wurde eine Zufallszahl gezogen, wodurch eine beliebige Reihenfolge des gesamten Patientenguts entstand. Die Probanden wurden von P001 bis P185 nummeriert. Das für ein Re-Test-Verfahren verwendete Probanden-Material wurde durch das gleiche Verfahren verarbeitet und mit RT001 bis RT040 betitelt.

Für die Untersuchung wurden T1-gewichtete 3D MPRAGE-Sequenzen mit 1 mm isotropen Voxeln verwendet, die ausnahmslos mit einem 3 Tesla Siemens MAGNETOM Verio Scanner und 32-Kanal-Kopf-Empfangsspule erfasst wurden. Bei dem zugrundeliegenden Probanden-Material handelte es sich um MRT-Bilder des Zeitraumes 2010 bis 2018. Im Rahmen der Querschnittstudie wurde jeweils die erste kraniale MRT-Aufnahme zum Vergleich herangezogen.

Für die morphometrische Auswertung wurden die pseudonymisierten DICOM-Datensätze der MRT-Untersuchungen auf den Bildbearbeitungsserver TeraRecon Aquarius Intuition Viewer Ver.4.4.13.P2 (TeraRecon, Inc., Durham, NC, USA) importiert.

3.2 MORPHOMETRISCHE MESSUNGEN

Das manuelle Vermessen der mediansagittalen Mittelhirn- und Ponsfläche wurde anschließend mit dem TeraRecon Intuition Viewer durchgeführt. Die Messungen wurden von zwei verblindeten Auswertern planimetrisch bestimmt.

In einem ersten Schritt wurden die DICOM-Bilder in den Viewer geladen und multiplanar rekonstruiert, um die Mediansagittalebene zu ermitteln. Für eine grobe Voreinstellung der sagittalen Mittellinie wurde zunächst in der koronaren und transversalen Ansicht das Fadenkreuz an der Falx cerebri ausgerichtet und dann in allen drei Ebenen auf Mittelhirn und Hirnstamm zentriert (Abbildung 4 a, b, c).

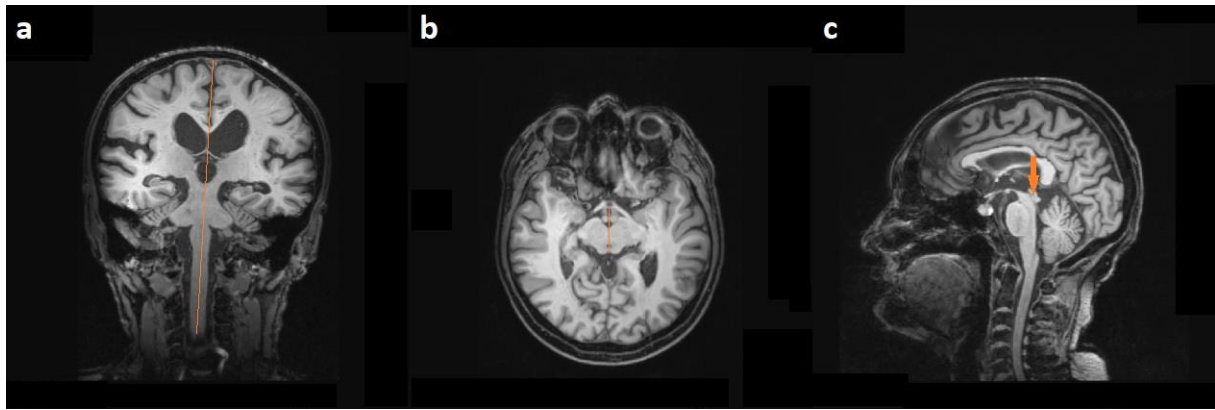


ABBILDUNG 4: GROBE EINSTELLUNG DER SAGITTALEN MITTELLINIE A) IN KORONAREBENE MIT AUSRICHTUNG AN DER FALX CEREBRI, B) IN TRANSVERSALEBENE AUF HÖHE DES MITTELHIRNS C) IN SAGITTALEBENE UNTER BERÜCKSICHTIGUNG EINES DURCHGÄNGIG ANGESCHNITTENEN AQUÄDUKTS (HIER NICHT ERKENNBAR).

Die mediansagittale Ebene kann, in Bezug auf Mittelhirn und Pons, durch Orientierung an der Falx cerebri nur ungenau bestimmt werden. Definiert wurde die mediansagittale Ebene daher als eine durch zwei parallel verlaufenden Geraden schneidende Fläche definiert: eine gedachte Gerade durch die Mitte zwischen den Corpora mamillaria, des Aquädukts und der interkollikulären Vertiefung der Vierhügelplatte (Abbildung 5b) sowie eine die Fissura mediana anterior und das Aquädukt durchziehende gedachte Linie auf Höhe des ponto-medullären Übergangs (Abbildung 5a).

Im Transversalschnitt wurden dazu die Corpora mamillaria, die Vierhügelplatte, der Aquädukt und die Fissura mediana anterior der Medulla oblongata aufgesucht (Abbildung 5a, b). Das Fadenkreuz der multiplanaren Ansicht wurde dann in der transversalen und koronaren Ansicht so orientiert, dass es gleichzeitig diese definierten Landmarken schneidet.

Als visuelle Kontrolle konnte in der Sagittalebene überprüft werden, ob der Aquädukt in ganzer Länge mit dem größten Durchmesser abgebildet ist und gleichzeitig die Corpora mamillaria an der schmalsten Stelle ihres Kontakts erfasst werden (Abbildung 5c).

Die Rekonstruktion dieser mediansagittalen Ebene stellte die Ausgangsposition für die Messung von Mittelhirn- und Ponsfläche dar.

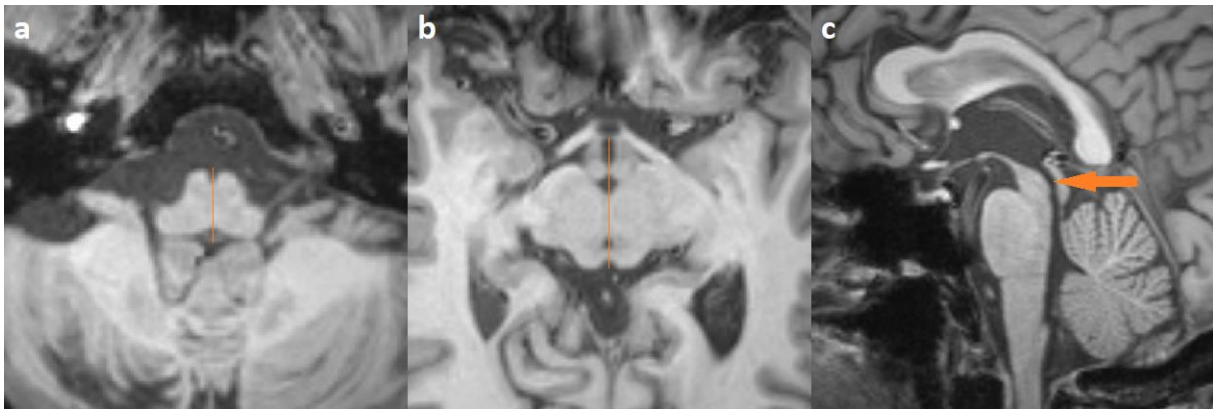


ABBILDUNG 5: FESTLEGUNG DER MEDIANSAGITTALEN MITTELHIRNFLÄCHE A) DURCH AUSRICHTUNG DER TRANSVERSALEBENE AN EINER DER FISSURA MEDIANA-ANTERIOR UND AQUÄDUKT DURCHZIEHEND GEDACHTEN LINIE AUF HÖHE DES PONTO-MEDULLÄREN ÜBERGANGS B) SOWIE EINER WEITER OBERHALB, CORPORA MAMILLARIA, AQUÄDUKT UND VIERHÜGELPLATTE DURCHZIEHENDEN LINIE. C) EINSTELLUNG DES BREITESTMÖGLICHEN AQUÄDUKTS IN SAGITTALEBENE.

Die mediansagittalen Mittelhirn- und Ponsflächen wurden analog den Messmethoden von Oba et al. 2005 definiert (Abbildung 6).¹⁰⁸ Beide Flächen wurden zunächst durch zwei parallele Hilfsgeraden abgegrenzt. Gerade 1, aufgezogen von der Fossa interpeduncularis am ponto-mesenzephalen Übergang („Notch 1“) zur Unterkante des Tectum mesencephali, bildete die kaudale Begrenzung der Mittelhirnfläche bzw. die kraniale Begrenzung der Ponsfläche (Abbildung 6b). Die Parallele dazu durch den pontomedullären Übergang (Gerade 2), bildete die kaudale Grenze der Ponsfläche (Abbildung 6b). Die rostrale Begrenzung beider Flächen bildeten die zur interpedunkulären bzw. präpontinen Zisterne gelegenen Parenchymgrenzen, ausgehend von den Corpora mamillaria; die okzipitale Begrenzung die Parenchymgrenzen zum vierten Ventrikel bzw. Aquädukt, d. h. ohne Kleinhirn und Vierhügelplatte.

Um einen einheitlichen Vergrößerungsfaktor zu erzielen, wurde das Corpus callosum initial je 1 cm vom oberen und linken Bildrand entfernt ausgerichtet. Zur Orientierung der Messgrenzen dienten die intermediären Voxel der MRT.

Die Rekonstruktion der mediansagittalen Mittelhirnfläche erfolgte ausgehend von Notch 1, ersichtlich als rostrale „Kerbe“ in Sagittalebene, entlang der Geraden 1 bis an den Aquädukt heran (Abbildung 6c), dann entlang des Aquädukts und des Bodens des 3. Ventrikels bis an die Corpora mamillaria und von dort entlang der interpedunkulären Zisterne zurück zu Notch 1 (Abbildung 6d). Die Messung der mediansagittalen Ponsfläche erfolgte ausgehend vom pontomedullären Übergang entlang der Geraden 2 bis an den Aquädukt heran (Abbildung 6e), dann entlang des Aquädukts bis zum ponto-mesenzephalen Übergang, gekennzeichnet durch Gerade 1, und von dort entlang der Geraden 1 zu Notch 1. Von dort aus entlang der rostralen Grenze der präpontinen Zisterne nach kaudal zurück zum ponto-medullären Übergang, gekennzeichnet durch Gerade 2 (Abbildung 6f). Anschließend ließen sich die mediansagittalen Flächen von Mittelhirn und Pons ablesen.

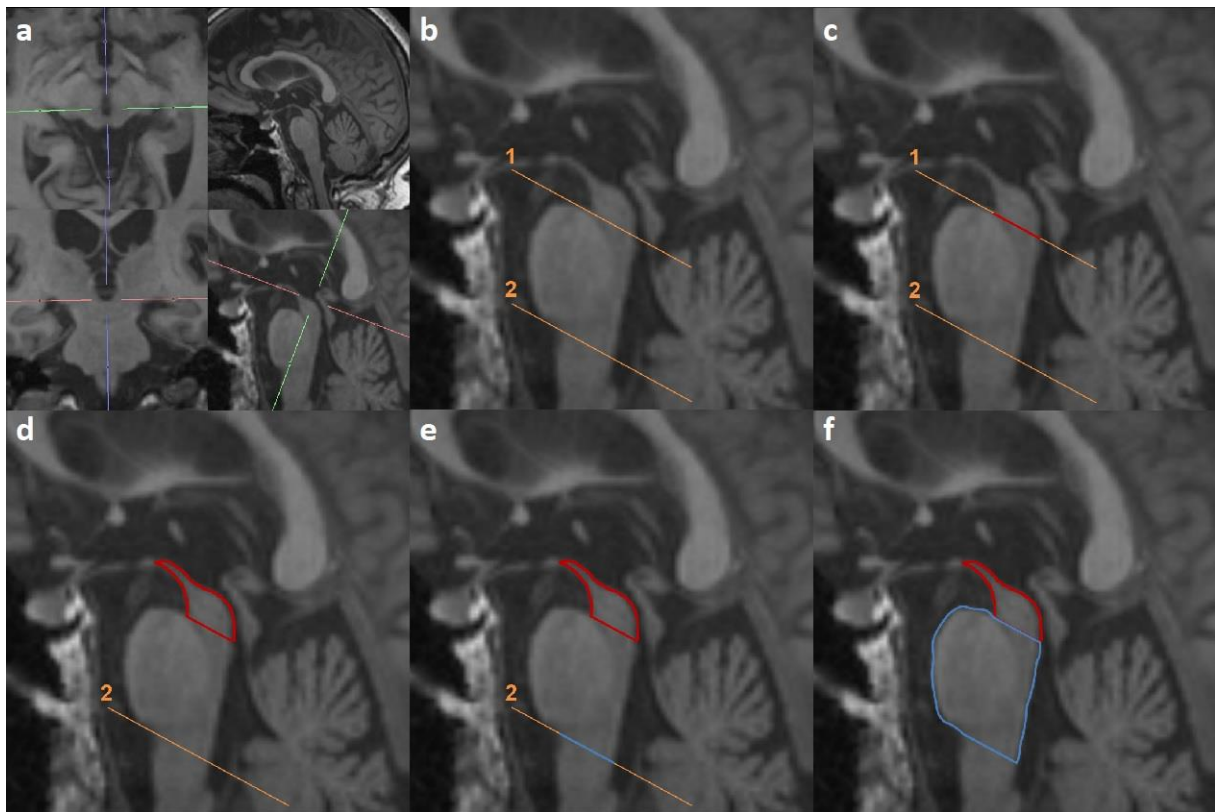


ABBILDUNG 6: WORKFLOW ZUR MESSUNG VON MEDIANSAGITTALER MITTELHIRN- UND PONSFLÄCHE. A) MULTIPLANARE BESTIMMUNG DER MEDIANSAGITTALEBENE: ZWISCHEN CORPORA MAMILLARIA (OBEN LINKS), MITTIG-LÄNGS DURCH AQUÄDUKT UND FISSURA MEDIANA ANTERIOR. OBEN RECHTS IST ZU ERKENNEN, DASS DIE FALX NICHT ALS MITTELLINIE GEEIGNET IST. B) ZWEI HILFSLINIEN: GERADE 1 DURCH DIE FOSSA INTERPEDUNCULARIS AM PONTO-MESENZEPHALEN ÜBERGANG UND DIE UNTERKANTE DER VIERHÜGELPLATTE DEFINIERT DIE KAUDALE MH-BEGRENZUNG. GERADE 2, EINE PARALLELE DAZU DURCH DEN PONTOMEDULLÄREN ÜBERGANG, DEFINIERT DIE KAUDALE PONSBEGRÄNZUNG. C) DIE MESSUNG DER MEDIANSAGITTALEN MITTELHIRNFLÄCHE ERFOLGT ENTLANG DER GERADEN 1 VON DER ROSTRALEN „KERBE“ BIS ZUM AQUÄDUKT, D) UND DANN DURCH KONTINUIERLICHES UMFAHREN DES „KOLIBRIKOPFS“ BIS ZU DEN CORPORA MAMILLARIA UND ZURÜCK ZUM ANFANG (ROT) E) DIE MESSUNG DER MEDIANSAGITTALEN PONSFLÄCHE ERFOLGT ENTLANG DER GERADEN 2 VOM PONTOMEDULLÄREN ÜBERGANG BIS ZUM VIERTEN VENTRIKEL, F) UND DANN DURCH UMFAHREN DER RESTLICHEN PONSKONTUR ZWISCHEN BEIDEN PARALLELEN (BLAU).

Nach einem ersten Testdurchlauf an zehn DICOMs erfolgte die Vermessung der 185 Probanden-MRTs. Zu einem späteren Zeitpunkt wurde ein zweiter Retest-Durchlauf an 40 Probanden gestartet. Darunter vier ALS-FTD-, zwölf PSP-, zwölf ALS-Patienten und zwölf gesunde Kontrollen.

Die Vermessung der insgesamt 225 3D-Sequenzen wurde durch zwei unterschiedliche Untersucher durchgeführt. Durch diese Maßnahme sollte die Objektivität der Messmethode nachgewiesen werden. Bei den beiden Auswertern handelte es sich um die Doktorandin (Medizinstudentin) und einen Facharzt für Radiologie mit mehrjähriger neuroradiologischer Expertise. Die Messungen dauerten bei der Medizinstudentin im Mittel zwischen zweieinhalb und sieben Minuten.

3.3 VOXEL-BASIERTE MORPHOMETRIE

Alter und Geschlecht üben einen Einfluss auf das Hirnvolumen aus. Die MRT-Aufnahmen wurden an unterschiedlichen Zentren aufgenommen, dem DZNE Rostock sowie dem DZNE Magdeburg. Um eine Vergleichbarkeit der Mittelhirn- und Ponsgröße zu gewährleisten, wurde mithilfe des Programmes Statistical Parametric Mapping (SPM12, UCL Queen Square Institute of Neurology, London, UK) eine automatische Voxel-basierte-Morphometrie (VBM) durchgeführt.^{114,115} Die MRT-Scans wurden durch das standardisierte Segmentierungsmodell von SPM12 in graue Substanz (GM), weiße Substanz (WM) und Liquor (CSF) unterteilt. Anschließend wurden die drei Komponenten nach Populationsvorlagen normalisiert. Der Vorgang ermöglichte eine Korrektur von Ausrichtung und Größe unterschiedlich gemessener Gehirne im Raum, um sie auf ein einheitliches Maß zu bringen. Strukturelle Variationen zwischen den Probanden wurden minimiert und die dadurch erhaltenen Werte für graue Substanz, weiße Substanz sowie Zerebrospinalflüssigkeit vergleichbar gemacht.

Alle beschriebenen Messungen wurden mittels der Kovariate „totales intrakranielles Volumen (TIV)“ korrigiert. Dieses setzte sich im Zuge der VBM aus GM, WM und CSF zusammen.

3.4 STATISTISCHE METHODEN

Die statistische Auswertung der Arbeit erfolgte mit IBM SPSS für Windows (Version 27.0, IBM Inc., Armonk, NY, USA). Nachfolgend werden die statistischen Methoden beschrieben, die angewandt wurden, um unsere Hypothesen zu überprüfen.

3.4.1 PRÜFUNG AUF GRUPPENUNTERSCHIEDE

Das Modell für die drei vorliegenden Kovariaten musste korrigiert werden, um nachzuweisen, dass sich die mediansagittale Mittelhirnfläche zwischen den untersuchten Gruppen in ihrer Größe unterscheidet. Es wurde überprüft, ob und inwieweit sich die fünf untersuchten Gruppen in Bezug auf die Kovariaten „Alter“, „TIV“ und „Geschlecht“ unterscheiden.

Mithilfe eines Chi-Quadrat-Tests wurde die Verteilung der kategorialen Variable „Geschlecht“ über die fünf Diagnosegruppen geprüft. Gleiches wurde für die beiden metrischen Variablen „Alter“ und „TIV“ mittels ANOVA durchgeführt. Mit beiden Verfahren konnte die Nullhypothese, dass die jeweilige Kovariate über alle Gruppen gleich verteilt sei, untersucht werden. Statistisch signifikante Ergebnisse ($p < 0,05$) sorgten für ein Verwerfen dieser Nullhypothese. Die Alternativhypothese, Unterschiede der Kovariaten zwischen den Gruppen, musste in diesem Fall angenommen werden.

3.4.2 UNIVARIATE KOVARIANZANALYSE: ANCOVA

Die ANCOVA (analysis of covariance) ist eine Variante der Varianzanalyse (ANOVA = analysis of variance), die eine metrische abhängige Zielvariable zusätzlich mittels Kovariaten korrigiert. Somit klammert sie den Einfluss von Störfaktoren aus. Sie untersucht Unterschiede zwischen Gruppen der unabhängigen Variable (Einflussvariable) anhand von Mittelwertvergleichen. Mit der Korrektur durch die Kovariaten erhöht sich die Chance, einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen unabhängigen Gruppen zu detektieren.

Mit dieser Methode wurden statistisch signifikante Unterschiede der mediansagittalen Mittelhirnfläche, mediansagittalen Ponsfläche sowie M/P-Ratio zwischen den fünf Diagnosegruppen „PSP“, „PSP-FTD“, „ALS“, „ALS-FTD“ und „Gesunde Kontrollen“ ermittelt. Alter, Geschlecht und TIV wurden als Kovariaten berücksichtigt.

Um die Messergebnisse analysieren zu können, mussten folgende zehn Voraussetzungen vor Durchführung der ANCOVA geprüft werden: 1) Untersuchung *einer* abhängigen kontinuierlichen Variable, 2) Vorliegen *einer* unabhängigen Variable, die aus zwei oder mehreren Gruppen besteht, 3) Berücksichtigung einer oder mehrerer (kontinuierlicher) Kovariaten, 4) Unabhängigkeit der Beobachtungen bzw. der Studienteilnehmer, 5) Linearer Zusammenhang zwischen Kovariaten und abhängiger Variable für jede Ausprägung der unabhängigen Variable, 6) Homogenität der Regressionsgeraden, 7) Normalverteilung der abhängigen Variable, 8) Homoskedastizität (= Annahme gleicher Fehlervarianzen), 9) Homogenität der Fehlervarianzen, 10) keine signifikanten Ausreißer in den Gruppen der unabhängigen Variable.

Die Unterschiede der geschätzten marginalen Mittelwerte der mediansagittalen Mittelhirn- und Ponsfläche sowie der M/P-Ratio zwischen den fünf Probandengruppen wurden mittels Bonferroni Post-hoc-Test verglichen.

Alle Ergebnisse der Kovarianzanalyse wurden bei einem Signifikanzniveau von $p < 0,05$ *a priori* als statistisch signifikant angesehen. Die Nullhypothese, dass es keine Größenunterschiede der mediansagittalen Mittelhirnfläche bzw. Ponsfläche sowie M/P-Ratio zwischen den fünf Probandengruppen gibt, wurde in diesem Fall verworfen.

3.4.3 TEST-RETEST-RELIABILITÄT (INTRARATER-RELIABILITÄT)

Das untersuchte Messverfahren soll dazu dienen, zwischen TDP-43-Proteinopathien (ALS) und Tauopathien (PSP) differenzieren zu können. Um eine Verlässlichkeit der Untersuchungsmethode nachzuweisen, wurde die Test-Retest-Reliabilität mittels Intraklassenkorrelationskoeffizient (ICC), gepaartem t-Test und Bland-Altman-Plots untersucht. Der ICC veranschaulicht die Variabilität der Messergebnisse eines Auswerters zu zwei verschiedenen Zeitpunkten. Höhere Werte des ICC gehen mit besserer Reliabilität einher, was wiederum größere Übereinstimmung der Untersuchungen bedeutet. Der t-Test untersucht, ob sich die Mittelwertdifferenz

zweier (gepaarter) Messwerte statistisch signifikant unterscheidet. Voraussetzungen für dieses statistische Verfahren sind 1) eine kontinuierliche (metrische), abhängige Variable, 2) eine unabhängige Variable, die entsprechend gepaarte Messwerte zur abhängigen Variable enthält, 3) Abwesenheit von signifikanten Ausreißern und 4) annähernde Normalverteilung der gepaarten Messwerte. Alle vier Voraussetzungen wurden vor Durchführen des t-Tests geprüft. Die Nullhypothese, dass es keine statistisch signifikanten Messunterschiede zwischen erster und zweiter Messung gibt, wurde für $p < 0,05$ verworfen. Ziel der Untersuchung war die Beibehaltung der Nullhypothese.

Der t-Test und der ICC sind zwar geeignet, um einen Zusammenhang zweier Variablen darzustellen, sie sagen jedoch wenig über die Übereinstimmungen dieser aus. Der Bland-Altman-Plot ermöglicht eine optische Beurteilung der Übereinstimmung zweier Messwertreihen und deren Grenzen der Übereinstimmung im 95%-Konfidenzintervall. Es handelt sich um ein Streudiagramm, bei dem die Differenzen der Messwiederholungen (y-Achse) in Abhängigkeit der Mittelwerte der jeweiligen Messpaare (x-Achse) als Punkte im Koordinatensystem eingezeichnet werden. Das Konfidenzintervall ergibt sich dabei aus der mittleren Differenz plus/minus 1,96-mal die Standardabweichung der Unterschiede. Somit können Aussagen über mögliche wahre Werte (Mittelwerte), Schwankungsbreite der Übereinstimmungen (Standardabweichung) und systematische Fehler gemacht, sowie beurteilt werden, ob Abweichungen der Messwiederholungen von der Höhe der Messwerte abhängen.^{116–118}

3.4.4 INTERRATER-RELIABILITÄT

Die Überprüfung, ob unterschiedliche Auswerter zu gleichen bzw. ähnlichen Messergebnissen gelangen, nennt man Interrater-Reliabilität. Sie wurde ebenfalls zur Qualitätsprüfung der Messmethode untersucht und mittels ICC, t-Test für gepaarte Stichproben und Bland-Altman-Plots erhoben. Die vier Voraussetzungen des statistischen Testverfahrens wurden für diese Untersuchung gleichermaßen geprüft. Auch hier wurde die Nullhypothese auf einem Signifikanzniveau mit $p < 0,05$ untersucht. Das Vorgehen entspricht dem unter 3.4.3 beschriebenen.

3.4.5 GÜTEPRÜFUNG

Um die Qualität einer Untersuchungsmethode mittels ROC-Kurven bestimmen zu können, ist das Verständnis der Begriffe „Sensitivität“ und „Spezifität“ essenziell. Sensitivität spiegelt den Prozentsatz der Erkrankten wider, die tatsächlich als erkrankt erkannt wurden (richtig positiv). Spezifität repräsentiert den Anteil der gesunden Probanden, die tatsächlich nicht krank sind (richtig negativ). Beide Aspekte bedingen sich gegenseitig. Eine hohe Qualität eines Messverfahrens geht mit hohen Werten für Sensitivität und Spezifität einher, das heißt, Erkrankte und Gesunde werden häufig richtig als solche erkannt.

In einem Koordinatensystem wird auf der x-Achse 1-Spezifität und auf der y-Achse die Sensitivität abgebildet. Für jeden Wert der x-Achse, erhält man einen Wert auf der y-Achse. Es resultiert ein Wertepaar, welches die jeweilige Sensitivität und Spezifität für einen untersuchten Messwert angibt. Alle Wertepaare von x- und y-Achse bilden gemeinsam im Koordinatensystem eine Kurve, die ROC-Kurve.

100%ige Sensitivität und 100%ige Spezifität und damit 100%ige Trennschärfe, ein ideales Messverfahren, würden im Koordinatensystem in der linken oberen Ecke abgebildet. Je stärker die ROC-Kurve sich dieser Ecke nähert, desto besser ist die Trennschärfe der Untersuchungsmethode. Umgekehrt gilt, je näher die ROC-Kurve an der Diagonalen des Koordinatensystems liegt, desto schlechter die Trennschärfe des Tests.

Die Fläche unter der ROC-Kurve (AUROC) ist ein Maß für die Güte des Messverfahrens mit Werten zwischen 0,5 und 1. Eine AUROC = 0,5 sagt aus, dass keine Unterscheidung zwischen zwei Probandengruppen möglich ist. AUROC = 1 bedeutet eine perfekte Diskriminierung.

Die ROC-Analyse wurde durchgeführt, um die diagnostische Genauigkeit der mediansagittalen Mittelhirnfläche bzw. mediansagittalen Ponsfläche bzw. M/P-Ratio zu überprüfen. Dafür wurden Sensitivität, Spezifität, positiv prädiktiver Wert, negativ prädiktiver Wert und Genauigkeit berechnet. Der optimale Cut-Off-Wert zur Berechnung dieser Parameter ergab sich durch optische Prüfung der maximalen Summe von Sensitivität und Spezifität der ROC-Kurve.

IV. ERGEBNISSE

4.1 STICHPROBE

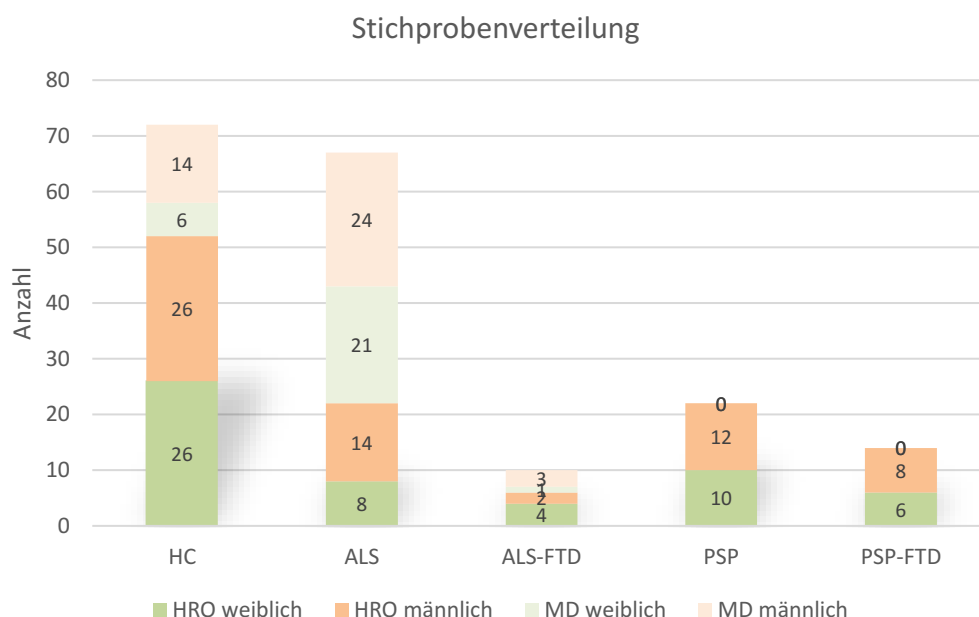


ABBILDUNG 7: STICHPROBENVERTEILUNG DER FÜNF DIAGNOSEGRUPPEN MIT AUFTEILUNG NACH GESCHLECHT (M/W) UND ZENTRUM (HRO = ROSTOCK / MD = MAGDEBURG).

Das Stichprobenkollektiv setzte sich aus insgesamt 185 Probanden zusammen, welches in fünf Gruppen aufgeteilt wurde. Die gesunde Kontrollgruppe (HC) enthielt 72 Probanden, 32 (44,4%) davon weiblich, 40 männlich (55,6%), 52 (72,2%) davon aus der Rostocker- und 20 (27,8%) aus der Magdeburger Klinik für Neurologie, insgesamt mit einem Altersdurchschnitt von 69,49 Jahren, SD = 6,36. Die Gruppe der PSP-Patienten war mit 22 Probanden um einiges kleiner. 10 Patienten (45%) dieser Gruppe waren weiblich, 12 männlich (55%), alle kamen aus der Rostocker Klinik für Neurologie und der Altersdurchschnitt betrug 71,47 Jahre, SD = 6,10. Die ALS-Gruppe setzte sich aus 67 ALS-Patienten zusammen, davon 29 Frauen (43,3%) und 38 Männer (56,7%), davon 22 (32,8%) aus Rostock und 45 (67,2%) aus Magdeburg. Der Gruppenaltersdurchschnitt betrug 68,89 Jahre, SD = 6,42. Die ALS-FTD-Patienten bildeten mit zehn Probanden die kleinste Gruppe. Die Gruppe enthielt fünf Frauen und fünf Männer (50%), sechs der Probanden (60%) kamen aus Rostock, vier (40%) aus Magdeburg und der Altersdurchschnitt der Gruppe lag bei 63,04 Jahren, SD = 10,63. Eine fünfte Gruppe „PSP-FTD“ enthielt 14 Patienten, davon sechs Frauen (43%) und acht Männer (57%). Alle kamen aus Rostock, der Altersdurchschnitt betrug 71,89 Jahre, SD = 7,25. Einen Überblick über die Daten liefert Tabelle 3 in Kapitel 4.2.

4.2 DEMOGRAFISCHE DATEN

Die folgende Tabelle liefert einen ersten Überblick über die Daten der fünf untersuchten Gruppen. Sie enthält oben bereits beschriebene deskriptive Statistiken zu Geschlecht, Alter und Zentrum sowie zusätzliche deskriptive Statistiken zum TIV [ml], zur mediansagittalen Mittelhirnfläche [mm²], mediansagittalen Ponsfläche [mm²] und zur Mittelhirn/Pons-Ratio. Kontinuierliche Daten wurden als Mittelwert \pm SD, kategorische Variablen als Häufigkeiten angegeben. Neben den nicht-korrigierten Mittelwerten werden auch die nach Kovariaten korrigierten Mittelwerte und deren Standardfehler angegeben, mit denen die weiterführende Statistik gerechnet wurde. Die „Statistik“-Spalte enthält die Ergebnisse der untersuchten und weiter unten beschriebenen statistischen Tests mit ihren jeweiligen Signifikanzniveaus (p-Werte). Alle Daten werden im Folgenden noch einzeln betrachtet.

		HC	PSP	ALS	ALS-FTD	PSP-FTD	Statistik	p-Wert
n		72	22	67	10	14		
Kovariaten	Geschlecht (m)	40 (56%)	12 (55%)	38 (57%)	5 (50%)	8 (57%)	$\chi^2 = 0,184$	0,996
	\bar{x} Alter (SD)	69,5 (6,36)	71,5 (6,10)	68,9 (6,42)	63,0 (10,63)	71,9 (7,25)	F = 3,356	0,011
	\bar{x} TIV (SD)	1435 (129,70)	1378 (138,23)	1445 (137,29)	1468 (237,65)	1443 (243,69)	F = 1,009 ^b	0,416
Zentrum (HRO/MD)		52/20	22/0	22/45	6/4	14/0	$\chi^2 = 49,791$	< 0,0005
\bar{x} Mittelhirnfläche (SD)		137,02 (20,40)	90,04 (14,47)	140,31 (20,06)	116,35 (32,26)	104,33 (21,24)		
$\bar{x}_{\text{korrr.}}$ Mittelhirnfläche (Std.Error)		137,22 ^a (2,16)	94,05 ^a (3,99)	139,52 ^a (2,24)	106,51 ^a (5,96)	107,85 ^a (4,91)	F = 37,163	< 0,0005
\bar{x} Ponsfläche (SD)		545,21 (59,08)	486,66 (59,47)	547,78 (55,54)	522,68 (49,66)	515,79 (57,74)		
$\bar{x}_{\text{korrr.}}$ Ponsfläche (Std.Error)		545,31 ^a (6,21)	495,0 ^a (11,48)	545,96 ^a (6,45)	514,63 ^a (17,17)	516,60 ^a (14,16)	F = 5,276	< 0,0005
\bar{x} M/P-Ratio		0,253 (0,036)	0,186 (0,031)	0,258 (0,039)	0,223 (0,059)	0,203 (0,042)		
$\bar{x}_{\text{korrr.}}$ M/P-Ratio (Std.Error)		0,253 ^a (0,004)	0,190 ^a (0,007)	0,257 ^a (0,004)	0,209 ^a (0,011)	0,209 ^a (0,009)	F = 23,748	<0,0005

a. Die Kovariaten in dem Modell werden anhand der folgenden Werte berechnet: Alter [Jahren] = 69,341, totales intrakranielles Volumen [ml] = 1434,18, Geschlecht = 0,56 (männlich). b. Mittels robuster Welch-ANOVA, Asymptotisch F-verteilt.

TABELLE 3: DEMOGRAFISCHE DATEN, ES GAB KEINE STATISTISCH SIGNIFIKANTEN UNTERSCHIEDE DER KOVARIATE „GESCHLECHT“ ZWISCHEN DEN FÜNF PROBANDENGRUPPEN, $\chi^2 = 0,184$, $p = 0,996$. DIE VERTEILUNG VON FRAUEN UND MÄNNERN WAR ÜBER ALLE GRUPPEN HINWEG ÄHNLICH. DER ALTERSUNTERSCHIED ZWISCHEN DEN GRUPPEN HINGEGEN WAR STATISTISCH SIGNIFIKANT, $F = 3,356$, $p = 0,011$. ALS-FTD-PATIENTEN WAREN SIGNIFIKANT JÜNGER ALS KONTROLLEN*, PSP-** UND PSP-FTD-PATIENTEN*. DAS TOTALE INTRAKRANIELLE VOLUMEN WAR ÜBER DIE PROBANDENGRUPPEN HINWEG STATISTISCH NICHT SIGNIFIKANT UNTERSCHIEDLICH ($F = 1,009$, $p = 0,416$).

4.3 KOVARIATEN-PRÜFUNG AUF GRUPPENUNTERSCHIEDE

4.3.1 KOVARIATE „GESCHLECHT“

Um zu überprüfen, ob das Geschlecht einen Einfluss auf die Diagnose der Probanden hatte, wurde ein χ^2 -Test durchgeführt. Dabei hatten 90% der Zellen eine erwartete Häufigkeit > 5. Es ergab sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem Geschlecht und der Diagnose der Probanden, $\chi^2(4) = 0,184$, $p = 0,996$. Die Nullhypothese darf nicht verworfen werden. Folglich ergeben sich keine Hinweise auf Unterschiede in der Geschlechtsverteilung zwischen den Diagnosegruppen. Der folgende Graph veranschaulicht die Aufteilung von Frauen und Männern innerhalb der fünf Gruppen.

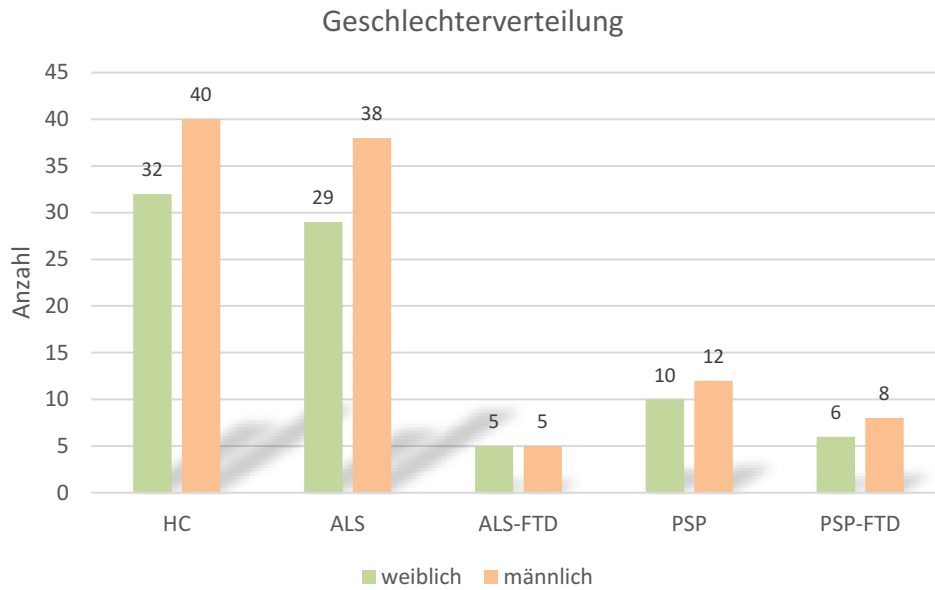


ABBILDUNG 8: ANZAHL AN FRAUEN UND MÄNNERN, AUFGETEILT NACH DIAGNOSE.

4.3.2 KOVARIATE „ALTER“

Die folgende Tabelle gibt einen Überblick über das Alter der Probanden innerhalb der fünf Gruppen. Angegeben werden jeweils Mittelwert \pm Standardabweichung, Median, Minimum und Maximum.

		HC	PSP	ALS	ALS-FTD	PSP-FTD
Alter	n	72	22	67	10	14
	Mittelwert	69,5	71,5	68,9	63,0	71,9
	\pm SD	6,36	6,10	6,42	10,63	7,25
	Median	70,9	70,4	69,8	66,5	75,2
	Minimum	55,2	60,6	55,1	40,0	57,2
	Maximum	82,9	80,4	82,8	73,9	81,2

TABELLE 4: DESKRIPTIVE STATISTIK DER KOVARIATE ALTER, ANGEGBEN MIT ANZAHL N, MITTELWERT \pm STANDARDABWEICHUNG, MEDIAN, MINIMUM UND MAXIMUM [JAHRE].

Um festzustellen, ob ein signifikanter Altersunterschied zwischen den fünf Probandengruppen bestand, wurde eine einfaktorielle ANOVA durchgeführt. Ausreißer der Gruppen ALS und PSP-FTD (Abbildung 9) wurden aufgrund marginaler Unterschiede beibehalten. Der Shapiro-Wilk-Test (für $n < 50$, $p > 0,05$) sowie das Q-Q-Diagramm (für $n > 50$) ergaben keine Hinweise auf Verletzung der Normalverteilungsannahme. Ebenso ergab der Levene-Test keinen Hinweis auf eine Abweichung der Varianzhomogenität ($p = 0,123$).

Die Daten werden, wenn nicht anders angegeben, als Mittelwert \pm Standardabweichung dargestellt. Der Altersunterschied zwischen den fünf Gruppen war statistisch signifikant, $F(4,$

180) = 3,356, $p = 0,011$. Der Turkey-Kramer-Post-Hoc-Test ergab, dass ALS-FTD-Patienten ($63,0 \pm 10,63$) statistisch signifikant jünger (-6,45 Jahre, 95% KI (-12,67 bis -0,22), $p = 0,038$) als die gesunden Kontrollen ($69,5 \pm 6,36$), jünger (-8,42 Jahre, 95% KI (-15,44 bis -1,39), $p = 0,010$) als die PSP-Patienten ($71,6 \pm 6,47$ Jahre) sowie jünger (-8,85 Jahre, 95% KI (-16,49 bis -1,21) als die PSP-FTD-Patienten ($71,9 \pm 7,25$) waren. Alle anderen Gruppenaltersunterschiede waren nicht signifikant.

Der folgende Boxplot veranschaulicht die Altersunterschiede über die fünf Gruppen hinweg. Zu erkennen ist, dass der Median bei allen fünf Gruppen ähnlich ist. Die Whisker sind über die Gruppen „Gesunde Kontrollen“, „PSP“, „ALS“ und „PSP-FTD“ auch ähnlich. Die Gruppe der ALS-FTD-Patienten fällt bereits rein optisch durch ihre längere Box und die anders verteilten Whisker auf. Besonders das Altersminimum ist auffällig geringer als bei den vier anderen Gruppen. Grund hierfür ist die unzureichende Anzahl geeigneter Matching-Partner der ALS-FTD-Gruppe.

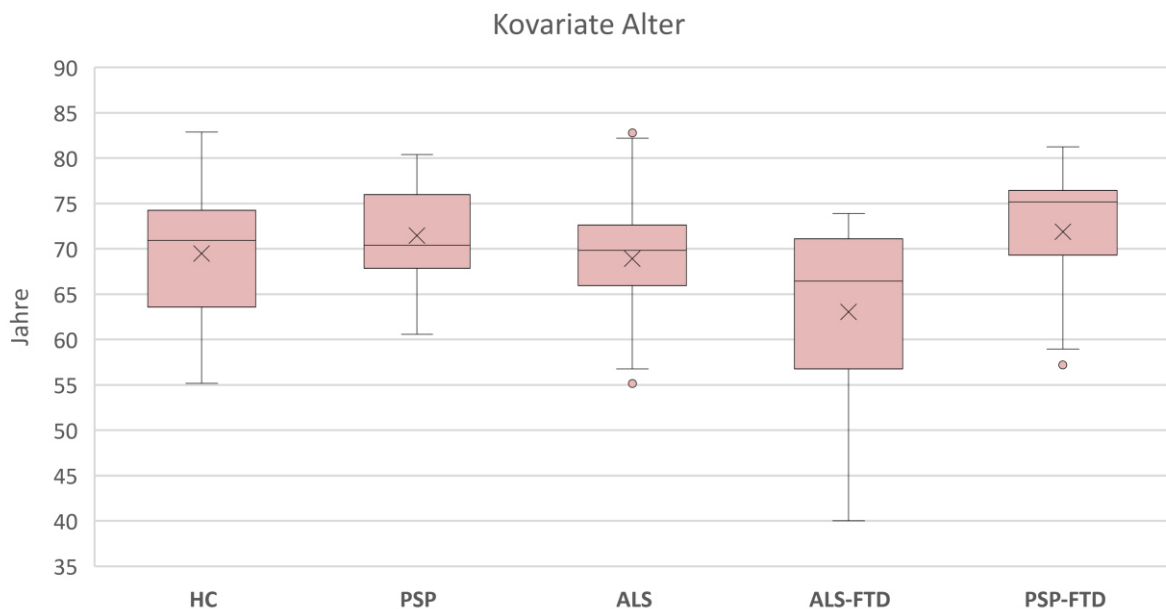


ABBILDUNG 9: BOXPLOT ZUR VERANSCHAULICHUNG DER ALTERSUNTERSCHIEDE DER PROBANDENGRUPPEN IN JAHREN. HC = GESUNDE KONTROLLEN; MIN. = 55,2; MEDIAN = 70,9; MAX. = 82,9. PSP-PATIENTEN; MIN. = 60,6; MEDIAN = 70,4; MAX. = 80,4. ALS-PATIENTEN; MIN. = 55,1; MEDIAN = 69,8; MAX. = 82,8; ZWEI AUSREIßER. ALS-FTD-PATIENTEN; MIN. = 40,0; MEDIAN = 66,5; MAX. 73,9. PSP-FTD-PATIENTEN; MIN. 57,2; MEDIAN = 75,2; MAX. 81,2; EIN AUSREIßER.

4.3.3 KOVARIATE „TOTALES INTRAKRANIELLES VOLUMEN“

Auch die Kovariate „TIV“ wurde bezüglich ihres Zusammenhangs zu den fünf Probandengruppen geprüft. Tabelle 5 fasst die für die Berechnung erforderlichen Daten zusammen.

		HC	PSP	ALS	ALS-FTD	PSP-FTD
TIV [ml]	n	72	22	67	10	14
	Mittelwert	1435	1378	1445	1468	1443

ERGEBNISSE

	± SD	129,70	138,23	137,29	237,65	243,69
	Median	1432	1382	1432	1399	1327
	Minimum	1182	1024	1044	1219	1219
	Maximum	1771	1648	1766	1941	1935

TABELLE 5: DESKRIPTIVE STATISTIK DER KOVARIATE TOTALES INTRAKRANIELLES VOLUMEN, ANGEGEBEN MIT ANZAHL N, MITTELWERT ± STANDARDABWEICHUNG, MEDIAN, MINIMUM UND MAXIMUM FÜR JEDE DER FÜNF GRUPPEN. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$.

Um einen Unterschied des TIV zwischen den Probandengruppen zu detektieren, wurde auch hier eine einfaktorielle ANOVA durchgeführt. Ein Ausreißer der Gruppe PSP (Abbildung 10) wurde mit in die Berechnung einbezogen. Der Shapiro-Wilk-Test ergab keinen Hinweis auf Verletzung der Normalverteilungsannahme für gesunde Kontrollen, PSP, ALS und ALS-FTD, $p > 0,05$. Da die einfaktorielle ANOVA relativ robust gegenüber Verletzungen der Normalverteilungsannahme ist, wurde die Signifikanz des Shapiro-Wilk-Tests der Gruppe PSP-FTD mit $p = 0,023$ ignoriert. Da auch der Levene-Test, basierend auf dem Median mit $p = 0,007$, einen Hinweis auf Verletzung der Varianzhomogenität aufweist, kam für die Auswertung die robustere Welch-ANOVA zur Anwendung.

Es gab keinen statistisch signifikanten Unterschied des totalen intrakraniellen Volumens zwischen den Probandengruppen, Welch's $F(4, 35, 277) = 1,009$, $p = 0,416$. Die Boxplots in Abbildung 10 veranschaulichen dieses Ergebnis.

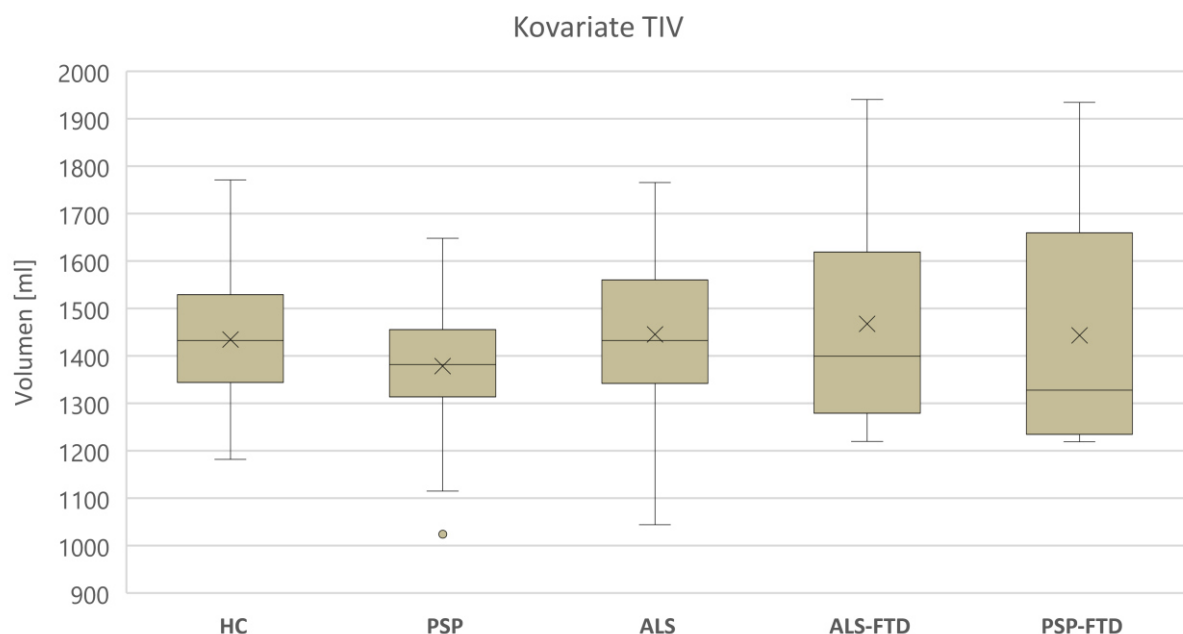


ABBILDUNG 10: BOXPLOT ZUR VERANSCHAULICHUNG DER VERTEILUNG DES TOTALES INTRAKRANIELLEN VOLUMENS DER PROBANDENGRUPPEN IN ML. HC = GESUNDE KONTROLLEN; MIN. = 1182; MEDIAN = 1432; MAX. = 1771. PSP-PATIENTEN; MIN. = 1024; MEDIAN = 1382; MAX. = 1648. ALS-PATIENTEN; MIN. = 1044; MEDIAN = 1432; MAX. = 1766. ALS-FTD-PATIENTEN; MIN. = 1219; MEDIAN = 1399; MAX. = 1941. PSP-FTD-PATIENTEN; MIN. = 1219; MEDIAN = 1327; MAX = 1935. ° = AUSREIßER MIT >1,5-FACHEM INTERQUARTILSABSTAND.

4.4 KOVARIANZANALYSE: GRUPPENUNTERSCHIEDE

4.4.1 MEDIANSAGITTALE MITTELHIRNFLÄCHE

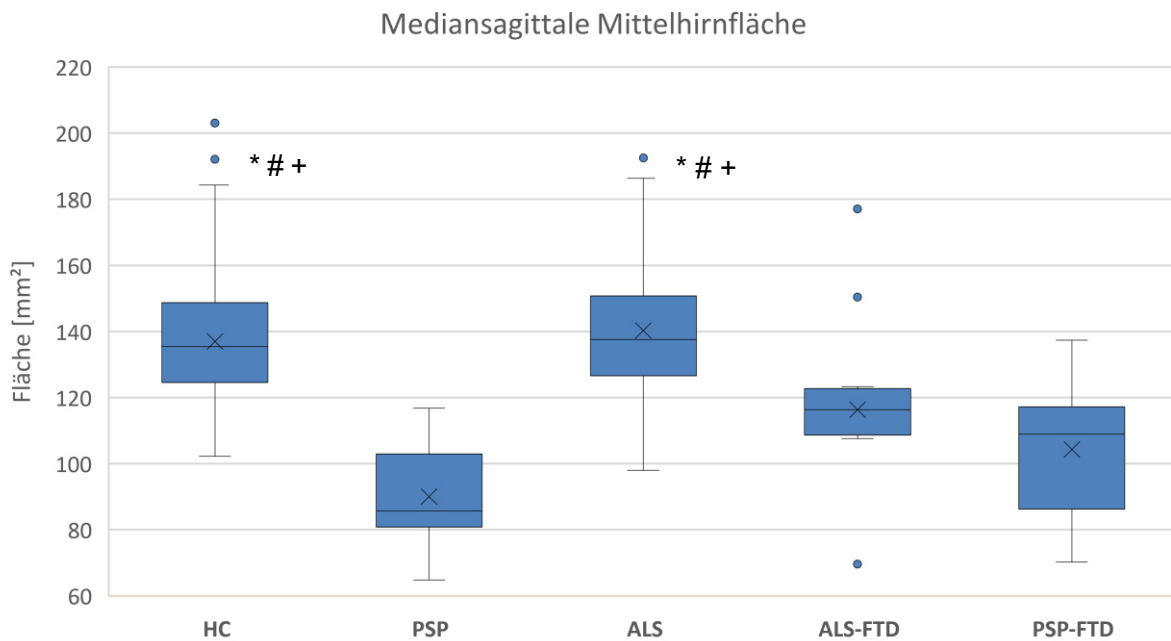
Um einen Größenunterschied der mediansagittalen Mittelhirnfläche insbesondere zwischen PSP-FTD- und ALS-FTD-Patienten festzustellen, wurde eine Kovarianzanalyse (engl. analysis of covariance, kurz ANCOVA) durchgeführt. Berechnet wurde der Effekt der **unabhängigen Variable** „Diagnose“ (PSP, PSP-FTD, ALS, ALS-FTD, gesunde Kontrollen) auf die **abhängige Variable** „**mediansagittale Mittelhirnfläche in mm²**“, korrigiert nach den Kovariaten Alter, TIV und Geschlecht (Tabelle 6).

Mediansagittale Mittelhirnfläche [mm ²]	n	Unkorrigiert		Korrigiert	
		M	SD	M	SE
HC	72	137,02	20,40	137,22 ^a	2,16
PSP	22	90,04	14,47	94,05 ^{a***}	3,99
ALS	67	140,31	20,06	139,52 ^a	2,24
ALS-FTD	10	116,35	32,26	106,51 ^{a***}	2,24
PSP-FTD	14	104,33	21,24	107,85 ^{a***}	4,91

a. Die Kovariaten in dem Modell werden anhand der folgenden Werte berechnet: Alter [Jahren] = 69,341, Geschlecht = 0,56 (männlich), TIV [ml] = 1434,18.
 *** = Signifikanzniveau $p < 0,0005$ im Vergleich zu ALS und gesunden Kontrollen.

TABELLE 6: KORRIGIERTE UND UNKORRIGIERTE MITTELWERTE DER MEDIANSAGITTALEN MITTELHIRNFLÄCHE DER FÜNF PROBANDENGRUPPEN MIT STANDARDABWEICHUNG UND –FEHLER, MIT ALTER, TIV UND GESCHLECHT ALS KOVARIATEN. N = ANZAHL, M = MITTELWERT, SD = STANDARDABWEICHUNG, SE = STANDARDFEHLER.

Vor Durchführung der Kovarianzanalyse wurden die Daten bezüglich der zehn in Kapitel 3.4.2 beschriebenen Voraussetzungen geprüft. Es ergab sich kein Hinweis auf Verletzung der Linearität zwischen Alter bzw. TIV und mediansagittaler Mittelhirnfläche einer jeden Probandengruppe, wie sich mittels Streudiagramm beurteilen ließ. Außerdem ergaben sich keine Hinweise auf Verletzung der Annahme homogener Regressionssteigungen, da die Interaktionsterme Diagnose*Alter, Diagnose*Geschlecht und Diagnose*TIV statistisch nicht signifikant waren, $p > 0,05$. Die standardisierten Residuen der Messwerte für mediansagittale Mittelhirnfläche waren über das Gesamtmodell nach Shapiro-Wilk-Test nicht signifikant, $p < 0,665$. Es ergab sich somit kein Anhalt auf Verletzung der Normalverteilungsannahme über die Gesamtkohorte. Der Shapiro-Wilk-Test (für $n < 50$, $p > 0,05$) sowie die Q-Q-Diagramme (für $n > 50$) ergaben ebenfalls keine Hinweise auf Verletzung der Normalverteilungsannahme innerhalb der einzelnen Probandengruppen. Die Betrachtung eines Streudiagrammes ergab keinen Hinweis für Heteroskedastizität. Und auch der Levene-Test ergab keinen Anhalt für Verletzung der Gleichheit der Fehlervarianzen, $p = 0,079$. Ausreißer ließen sich mittels Cook-Distanz > 1 nicht ermitteln.



ABILDUNG 11: BOXPLOT: GRÖßENVERGLEICH DER MEDIANSAGITTALEN MITTELHIRNFLÄCHE ZWISCHEN DEN FÜNF DIAGNOSEGRUPPEN. HC = GESUNDE KONTROLLEN, PSP = SUPRANUKLEÄRE BLICKPARESE, ALS = AMYOTROPHE LATERALSCLEROSE, ALS-FTD = ALS MIT FRONTOTEMPORALER DEMENZ, PSP-FTD = PSP MIT FRONTOTEMPORALER DEMENZ. ° = AUSREIßER MIT > 1,5-FACHEM INTERQUARTILSABSTAND). STATISTISCH SIGNIFIKANTER GRÖßENUNTERSCHIED ZWISCHEN PSP-PATIENTEN UND GESUNDEN KONTROLLEN (HC, * $p < 0,0005$), PSP-PATIENTEN UND ALS-PATIENTEN (* $p < 0,0005$), PSP-FTD-PATIENTEN UND ALS-PATIENTEN (# $p < 0,0005$), PSP-FTD-PATIENTEN UND GESUNDEN KONTROLLEN (# $p < 0,0005$), ALS-FTD-PATIENTEN UND GESUNDEN KONTROLLEN (+ $p < 0,0005$) SOWIE ALS-FTD- UND ALS-PATIENTEN (+ $p < 0,0005$).

Nach Korrektur der Messwerte der mediansagittalen Mittelhirnfläche mittels der Kovariaten „Alter“, „TIV“ und „Geschlecht“ ergab sich ein **statistisch signifikanter Größenunterschied der mediansagittalen Mittelhirnfläche zwischen den Diagnosegruppen PSP, PSP-FTD, ALS, ALS-FTD und gesunden Kontrollen, $F = 37,163$, $p < 0,0005$, partielles $\eta^2 = 0,456$.**

Der Post-hoc-Test wurde mit einer Bonferroni-Korrektur durchgeführt (Tabelle 7).

Die mediansagittale Mittelhirnfläche der *PSP*-Patienten war im Vergleich zu *ALS*-Patienten (Mittelwertdifferenz von $-45,47$ (95% KI, $-58,54$ bis $-32,40$) mm^2 , $p < 0,0005$) und zu *gesunden Kontrollen* (Mittelwertdifferenz von $-43,17$ (95% KI, $-56,04$ bis $-30,30$) mm^2 , $p < 0,0005$) *signifikant kleiner*. Auch die mediansagittale Mittelhirnfläche der *PSP-FTD*-Patienten war im Vergleich zu *ALS*-Patienten (Mittelwertdifferenz von $-31,67$ (95% KI, $-47,05$ bis $-16,30$) mm^2 , $p < 0,0005$) und *gesunden Kontrollen* (Mittelwertdifferenz von $-29,37$ (95% KI, $-44,62$ bis $-14,13$) mm^2 , $p < 0,0005$) *signifikant kleiner*. Die *ALS-FTD*-Patienten hatten ebenfalls im Vergleich mit den *ALS*-Patienten (Mittelwertdifferenz von $-33,01$ (95% KI, $-51,02$ bis $-15,00$) mm^2 , $p < 0,0005$) und den *gesunden Kontrollen* (Mittelwertdifferenz von $-30,71$ (95% KI, $-48,74$ bis $-12,68$) mm^2 , $p < 0,0005$) eine *signifikant kleinere* mediansagittale Mittelhirnfläche.

Zwischen PSP-FTD und ALS-FTD-Patienten gab es hingegen keinen statistisch signifikanten Größenunterschied der mediansagittalen Mittelhirnfläche (Mittelwertdifferenz

von 1,34 (95% KI, -20,86 bis 23,53) mm², p = 1,000). Ebenso gab es keinen statistisch signifikanten Größenunterschied der mediansagittalen Mittelhirnfläche zwischen ALS-Patienten und gesunden Kontrollen (Mittelwertdifferenz von 2,298 (95% KI, -6,54 bis 11,13) mm², p = 1,000). Eine Übersicht der Post-Hoc-Tests liefert Tabelle 7. Der Boxplot in Abbildung 11 veranschaulicht den Größenunterschied der mediansagittalen Mittelhirnfläche.

(I) Diagnose	(J) Diagnose	Mittelwertdifferenz (I-J)	Std.-Fehler	Sig. ^b	95% Konfidenzintervall für Differenz ^b	
					Untergrenze	Obergrenze
PSP	HC	-43,17*	4,53	< 0,0005	-56,04	-30,30
	ALS	-45,47*	4,60	< 0,0005	-58,54	-32,40
	ALS-FTD	-12,46	7,31	0,900	-33,25	8,32
	PSP-FTD	-13,80	6,29	0,296	-31,69	4,09
PSP-FTD	HC	-29,37*	5,36	< 0,0005	-44,62	-14,13
	ALS	-31,67*	5,41	< 0,0005	-47,05	-16,30
	ALS-FTD	1,34	7,81	1,000	-20,86	23,54
ALS	HC	2,30	3,11	1,000	-6,54	11,13
	ALS-FTD	33,01*	6,34	< 0,0005	15,00	51,02
ALS-FTD	HC	-30,71*	6,34	< 0,0005	-48,74	-12,68

TABELLE 7: POST-HOC-TEST DURCH PAARWEISE VERGLEICHE DER DIAGNOSEGRUPPEN FÜR MEDIANSAGITALE MITTELHIRNFLÄCHE, BASIEREND AUF GESCHÄTZTEN RANDMITTELN. * = p < 0,05, B = BONFERRONI-ANPASSUNG FÜR MEHRFACHVERGLEICHE.

Die Kovarianzanalyse beschreibt neben dem Einfluss der Diagnose auf die mediansagittale Mittelhirnfläche auch den Einfluss des Alters, des totalen intrakraniellen Volumens und des Geschlechts auf diese und deren Effektstärken auf das Modell. Das Alter der Patienten hat einen statistisch signifikanten Einfluss auf die mediansagittale Mittelhirnfläche, F = 47,482, p < 0,0005. Das Geschlecht (F = 2,087, p = 0,150) sowie das TIV (F = 2,404, p = 0,123) haben hingegen keinen statistisch signifikanten Einfluss auf die mediansagittale Mittelhirnfläche.

Das Gütemaß R-Quadrat ist ein Maß dafür, wie gut die unabhängige Variable (Diagnose) die Variation der abhängigen Variable (mediansagittale Mittelhirnfläche) im Modell erklären kann. R-Quadrat = 0,553 (bzw. korrigiertes R-Quadrat = 0,536) gibt an, dass 55% (bzw. 54%) der Varianz der abhängigen Variable „mediansagittale Mittelhirnfläche“ vom Gesamtmodell erklärt werden. Das Alter hat mit 21,2% (partielles Eta² = 0,212) den zweitgrößten Einfluss auf die mediansagittale Mittelhirnfläche. Das TIV hat mit 1,3% (partielles Eta² = 0,013) einen sehr geringen Effekt auf die mediansagittale Mittelhirnfläche. Gleiches gilt für das Geschlecht der

Probanden, partielles $\eta^2 = 0,012$. Damit hat das Alter nur eine kleine Effektstärke, die anderen beiden Kovariaten gar keine. Den größten Einfluss auf die mediansagittale Mittelhirnfläche hat laut des Modells die Diagnose mit 45,6% (partielles $\eta^2 = 0,456$). Damit hat sie eine starke Effektstärke.

4.4.2 MEDIANSAGITTALE PONSFLÄCHE

Analog zur unter 4.4.1 beschriebenen Methode, wurden die Daten für die mediansagittale Ponsfläche ausgewertet. Berechnet wurde auch hier mittels ANCOVA der Effekt der unabhängigen Variable „Diagnose“ (PSP, PSP-FTD, ALS, ALS-FTD, gesunde Kontrollen) auf die abhängige Variable „mediansagittale Ponsfläche in mm^2 “, korrigiert nach den Kovariaten Alter, TIV und Geschlecht (Tabelle 8).

Mediansagittale Ponsfläche [mm^2]	n	Unkorrigiert		Korrigiert	
		M	SD	M	SE
HC	72	545,21	59,08	545,31 ^a	6,21
PSP	22	486,66	59,47	495,0 ^{a**}	11,48
ALS	67	547,78	55,54	545,96 ^a	6,45
ALS-FTD	10	522,68	49,66	514,63 ^a	17,17
PSP-FTD	14	515,79	57,74	516,60 ^a	14,16

a. Die Kovariaten in dem Modell werden anhand der folgenden Werte berechnet: Alter [Jahren] = 69,341, Geschlecht = 0,56 (männlich), TIV [ml] = 1434,18.
 ** = $p < 0,01$ im Vergleich zu ALS und gesunden Kontrollen.

TABELLE 8: KORRIGIERTE UND UNKORRIGIERTE MITTELWERTE DER MEDIANSAGITTALEN PONSFLÄCHE DER FÜNF PROBANDENGRUPPEN MIT STANDARDABWEICHUNG UND -FEHLER, MIT ALTER, TIV UND GESCHLECHT ALS KOVARIATEN. N = ANZAHL, M = MITTELWERT, SD = STANDARDABWEICHUNG, SE = STANDARDFEHLER

Ebenfalls wurden hier die Daten vor Durchführung der Kovarianzanalyse auf die zehn Voraussetzungen geprüft.

Es ergab sich kein Hinweis auf Verletzung der Linearität zwischen Alter bzw. TIV und mediansagittaler Ponsfläche einer jeden Probandengruppe, wie sich mittels Streudiagramm beurteilen ließ. Ebenso gab es keine Hinweise auf Verletzung der Annahme homogener Regressionssteigungen, da die Interaktionsterme Diagnose*Alter, Diagnose*Geschlecht und Diagnose*TIV statistisch nicht signifikant waren, $p > 0,05$. Die standardisierten Residuen der Messwerte für mediansagittale Ponsfläche waren über das Gesamtmodell und innerhalb der Gruppen nach Shapiro-Wilk-Test nicht signifikant, $p > 0,05$. Es ergaben sich somit keine Hinweise auf Verletzung der Normalverteilungsannahmen. Die Betrachtung eines Streudiagrammes ergab keinen Hinweis für Heteroskedastizität. Und auch der Levene-Test ergab keinen Anhalt

für Verletzung der Gleichheit der Fehlervarianzen, $p = 0,747$. Ausreißer ließen sich mittels Cook-Distanz > 1 nicht ermitteln.

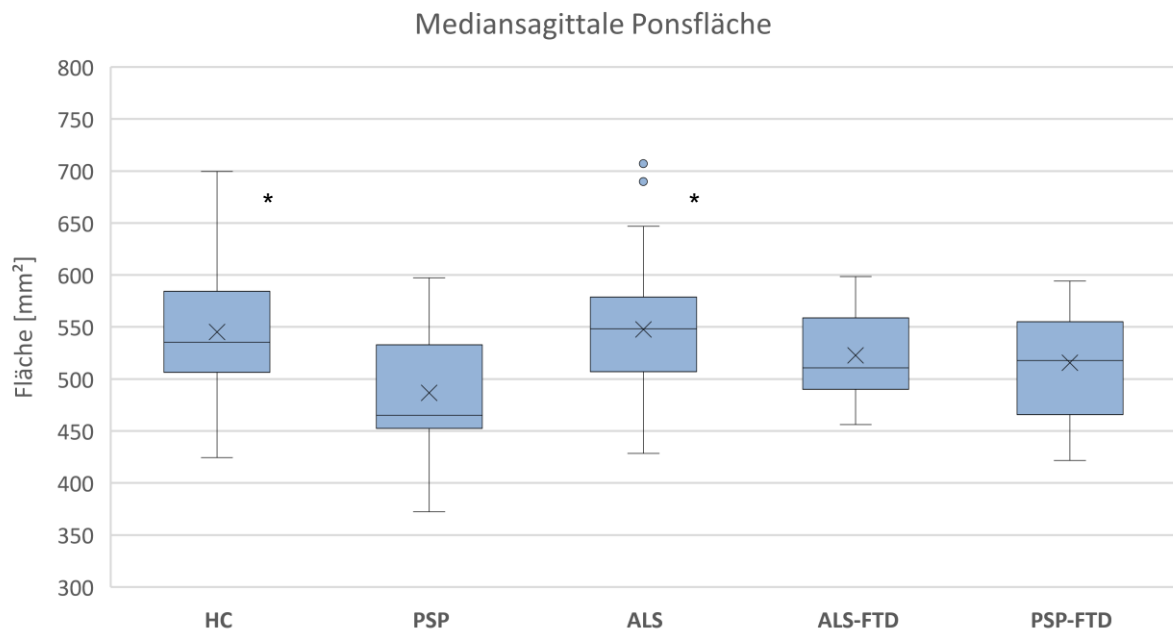


ABBILDUNG 12: BOXPLOT: GRÖßENVERGLEICH DER MEDIANSAGITTALEN PONSFLÄCHE ZWISCHEN DEN FÜNF DIAGNOSEGRUPPEN. HC = GESUNDE KONTROLLEN, PSP = SUPRANUKLEÄRE BLICKPARESE, ALS = AMYOTROPHE LATERALSCLEROSE, ALS-FTD = ALS MIT FRONTOTEMPORALER DEMENZ, PSP-FTD = PSP MIT FRONTOTEMPORALER DEMENZ. ° = AUSREIßER MIT $> 1,5$ -FACHEM INTERQUARTILSABSTAND. STATISTISCH SIGNIFIKANTER GRÖßENUNTERSCHIED ZWISCHEN PSP-PATIENTEN UND GESUNDEN KONTROLLEN (* $p = 0,002$) SOWIE PSP-PATIENTEN UND ALS-PATIENTEN (* $p = 0,002$).

Nach Korrektur der mediansagittalen Ponsfläche mittels der Kovariaten ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Diagnosegruppen PSP, ALS, ALS-FTD und gesunden Kontrollen, $F = 5,276$, $p < 0,0005$, partielles $\eta^2 = 0,107$. Der Post-Hoc-Test zum paarweisen Vergleich der Gruppen wurde mit einer Bonferroni-Korrektur durchgeführt und ergab folgende, in Tabelle 9 abgebildete, Ergebnisse.

(I) Diagnose	(J) Diagnose	Mittelwertdifferenz (I-J)	Std.-Fehler	Sig. ^b	95% Konfidenzintervall für Differenz ^b	
					Untergrenze	Obergrenze
PSP	HC	-50,31*	13,04	0,002	-87,39	-13,24
	ALS	-50,95*	13,25	0,002	-88,61	-13,30
	ALS-FTD	-19,63	21,06	1,000	-79,50	40,24
	PSP-FTD	-21,60	18,13	1,000	-73,13	29,93
PSP-FTD	HC	-28,71	15,45	0,648	-72,62	15,21
	ALS	-29,35	15,58	0,612	-73,64	14,93
	ALS-FTD	1,97	22,50	1,000	-61,97	65,92
ALS	HC	0,64	8,95	1,000	-24,81	26,10
	ALS-FTD	31,33	18,25	0,879	-20,56	83,21
ALS-FTD	HC	-30,68	18,28	0,949	-82,63	21,27

TABELLE 9: POST-HOC-TEST DURCH PAARWEISE VERGLEICHE DER DIAGNOSEGRUPPEN FÜR MEDIANSAGITTALE PONSFLÄCHE, BASIEREND AUF GESCHÄTZTEN RANDMITTELN. * = $p < 0,05$, B = BONFERRONI-ANPASSUNG FÜR MEHRFACHVERGLEICHE.

Die mediansagittale Ponsfläche der *PSP*-Patienten war im Vergleich zu den *gesunden Kontrollen* (Mittelwertdifferenz von -50,31 (95% KI, -87,39 bis -3,24) mm², $p = 0,002$) und zu den *ALS*-Patienten (Mittelwertdifferenz von -50,95 (95% KI, -88,61 bis -13,30) mm², $p = 0,002$) *signifikant kleiner*. Alle weiteren Vergleiche der mediansagittalen Ponsfläche waren statistisch nicht signifikant, $p > 0,05$. Der Boxplot in Abbildung 12 veranschaulicht den Größenunterschied der mediansagittalen Ponsfläche.

Auch für diese Messwerte wurde mit der Kovarianzanalyse der Einfluss der Kovariaten auf die Größe der mediansagittalen Ponsfläche untersucht. Das TIV ($F = 10,624$, $p = 0,001$) hat demzufolge einen signifikanten Einfluss auf die mediansagittale Ponsfläche, das Geschlecht ($F = 2,431$, $p = 0,121$) und das Alter ($F = 1,897$, $p = 0,170$) hingegen nicht. R-Quadrat = 0,265 (bzw. korrigiertes R-Quadrat = 0,236) gibt an, dass 27% (bzw. 24%) der Varianz der abhängigen Variable „mediansagittalen Ponsfläche“ durch das Gesamtmodell beschrieben werden können. Und auch hier hat die unabhängige Variable „Diagnose“ mit 10,7% den größten Effekt auf die mediansagittale Ponsfläche, partielles $\eta^2 = 0,107$. Darauf folgen die Kovariaten „TIV“ mit 5,7% (partielles $\eta^2 = 0,057$) „Geschlecht“ mit 1,4% (partielles $\eta^2 = 0,014$), und „Alter“ mit 1,1% (partielles $\eta^2 = 0,011$). Insgesamt jedoch hat die Diagnose nur eine kleine Effektstärke, die Kovariaten hingegen gar keine.

4.4.3 M/P-RATIO

Analog zur unter 4.4.1 und 4.4.2 beschriebenen Methode, wurden die Daten für die M/P-Ratio ausgewertet. Berechnet wurde auch hier mittels ANCOVA der Effekt der unabhängigen Variable „Diagnose“ (PSP, PSP-FTD, ALS, ALS-FTD, gesunde Kontrollen) auf die abhängige Variable „M/P-Ratio“, korrigiert nach den Kovariaten Alter, TIV und Geschlecht.

M/P-Ratio	n	Unkorrigiert		Korrigiert	
		M	SD	M	SE
HC	72	0,253	0,036	0,253 ^a	0,004
PSP	22	0,186	0,031	0,190 ^{a***}	0,007
ALS	67	0,258	0,039	0,257 ^a	0,004
ALS-FTD	10	0,223	0,059	0,209 ^{a**(*)}	0,011
PSP-FTD	14	0,203	0,042	0,209 ^{a***}	0,009

a. Die Kovariaten in dem Modell werden anhand der folgenden Werte berechnet: Alter [Jahren] = 69,341, Geschlecht = 0,56 (männlich), TIV [ml] = 1434,18.
 *** = $p < 0,0005$ im Vergleich zu ALS (und gesunden Kontrollen), ** = $p < 0,01$ im Vergleich zu gesunden Kontrollen.

TABELLE 10: KORRIGIERTE UND UNKORRIGIERTE MITTELWERTE DER M/P-RATIO DER FÜNF PROBANDENGRUPPEN MIT STANDARDABWEICHUNG UND –FEHLER, MIT ALTER, TIV UND GESCHLECHT ALS KOVARIATEN. N = ANZAHL, M = MITTELWERT, SD = STANDARDABWEICHUNG, SE = STANDARDFEHLER

Es ergab sich kein Hinweis auf Verletzung der Linearität zwischen Alter bzw. TIV und M/P-Ratio einer jeden Probandengruppe, wie sich mittels Streudiagramm beurteilen ließ. Ebenso gab es keine Hinweise auf Verletzung der Annahme homogener Regressionssteigungen, da die Interaktionsterme „Diagnose*Alter“, „Diagnose*Geschlecht“ und „Diagnose*TIV“ statistisch nicht signifikant waren, $p > 0,05$. Die standardisierten Residuen der Daten für M/P-Ratio korrigiert für „Alter“, „TIV“ und „Geschlecht“ waren über das Gesamtmodell nach Shapiro-Wilk-Test nicht signifikant, $p = 0,354$. Somit ergab sich kein Anhalt auf Verletzung der Normalverteilungsannahme der Gesamtkohorte. Für „gesunde Kontrollen“, „ALS“, „ALS-FTD“ und „PSP-FTD“ ergab der Shapiro-Wilk-Test ebenfalls keinen Hinweis auf Verletzung der Normalverteilungsannahme, $p > 0,05$. Da die einfaktorielle ANCOVA relativ robust gegenüber Verletzungen der Normalverteilungsannahme ist, wurde die Signifikanz des Shapiro-Wilk-Tests der Gruppe „PSP“ mit $p = 0,044$ ignoriert. Die Betrachtung eines Streudiagrammes ergab keinen Hinweis für Heteroskedastizität. Der Levene-Test basierend auf dem Median gab Hinweis auf Verletzung der Varianzhomogenität, $p = 0,015$. Durch Logarithmieren der M/P-Ratio-Residuen konnte dieser Verstoß behoben werden. Ausreißer ließen sich mittels Cook-Distanz > 1 nicht ermitteln.

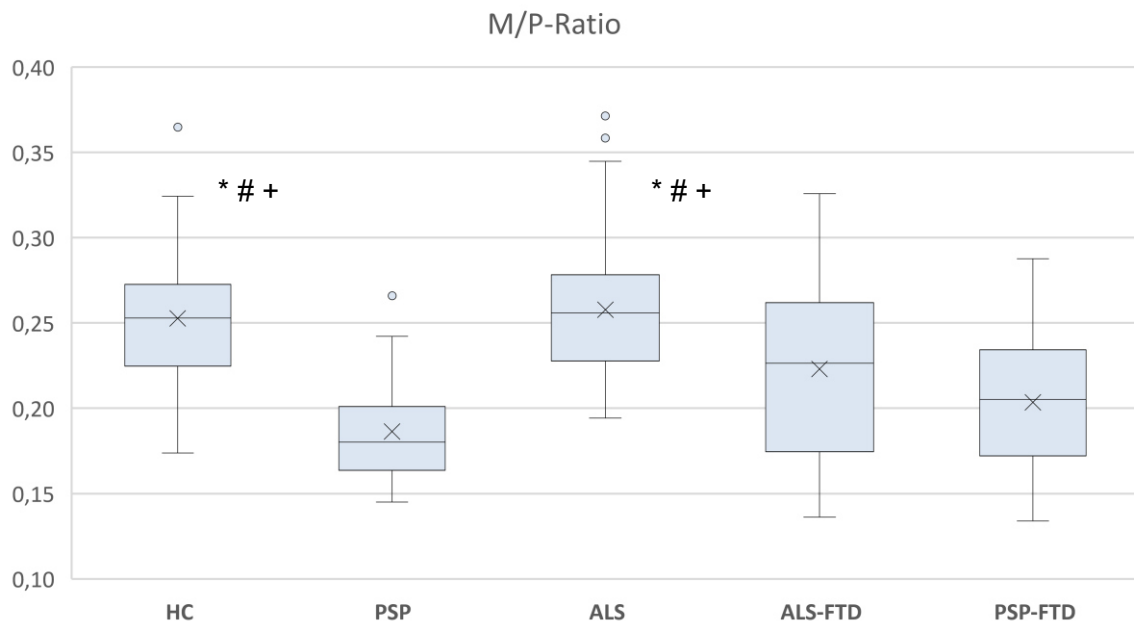


ABBILDUNG 13: BOXPLOT: GRÖßENVERGLEICH DER M/P-RATIO ZWISCHEN DEN FÜNF DIAGNOSEGRUPPEN. HC = GESUNDE KONTROLLEN, PSP = SUPRANUKLEÄRE BLICKPARESE, ALS = AMYOTROPHE LATERALSCLEROSE, ALS-FTD = ALS MIT FRONTOTEMPORALER DEMENZ, PSP-FTD = PSP MIT FRONTOTEMPORALER DEMENZ. ° = AUSREIßER MIT > 1,5-FACHEM INTERQUARTILSABSTAND. STATISTISCH SIGNIFIKANTER GRÖßENUNTERSCHIED ZWISCHEN PSP-PATIENTEN UND GESUNDEN KONTROLLEN (* $p < 0,0005$), PSP-PATIENTEN UND ALS-PATIENTEN (* $p < 0,0005$), PSP-FTD-PATIENTEN UND GESUNDEN KONTROLLEN (# $p < 0,0005$), PSP-FTD-PATIENTEN UND ALS-PATIENTEN (# $p < 0,0005$), ALS-FTD-PATIENTEN UND GESUNDEN KONTROLLEN (+ $p = 0,001$) SOWIE ALS-FTD- UND ALS-PATIENTEN (+ $p < 0,0005$).

Auch die Berechnung der ANCOVA für die M/P-Ratio ergab einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den fünf Probandengruppen, $F = 23,748$, $p < 0,0005$, partielles $\eta^2 = 0,349$. Der Post-Hoc-Test mit Bonferroni-Korrektur präsentierte ähnliche Resultate wie die Berechnungen der mediansagittalen Mittelhirnfläche. So war die M/P-Ratio der PSP im Vergleich zu *gesunden Kontrollen* (Mittelwertdifferenz von -0,006 (95% KI, -0,087 bis -0,039), $p < 0,0005$) und zu ALS (Mittelwertdifferenz von -0,007 (95% KI, -0,091 bis -0,043), $p < 0,0005$) *signifikant kleiner*. Auch die M/P-Ratio der PSP-FTD war im Vergleich zu ALS (Mittelwertdifferenz von -0,005 (95% KI, -0,076 bis -0,019), $p < 0,0005$) und *gesunden Kontrollen* (Mittelwertdifferenz von -0,043 (95% KI, -0,072 bis -0,015), $p < 0,0005$) *signifikant kleiner*. Die ALS-FTD-Patienten hatten auch hier im Vergleich mit den ALS-Patienten (Mittelwertdifferenz von -0,005 (95% KI, -0,082 bis -0,015), $p < 0,0005$) und den *gesunden Kontrollen* (Mittelwertdifferenz von -0,044 (95% KI, -0,078 bis -0,011), $p = 0,002$) eine *signifikant kleinere* M/P-Ratio. Alle weiteren Vergleiche der M/P-Ratio waren statistisch nicht signifikant, $p > 0,05$.

Die oben beschriebenen Ergebnisse wurden, wie auch bereits in 4.4.1 und 4.4.2, mithilfe eines Boxplots veranschaulicht (Abbildung 13) und in Tabelle 11 kurz zusammengefasst.

(I) Diagnose	(J) Diagnose	Mittelwertdifferenz (I-J)	Std.-Fehler	Sig. ^b	95% Konfidenzintervall für Differenz ^b	
					Untergrenze	Obergrenze
PSP	HC	-0,006*	0,008	< 0,0005	-0,087	-0,039
	ALS	-0,007*	0,008	< 0,0005	-0,091	-0,043
	ALS-FTD	-0,019	0,013	1,000	-0,057	0,020
	PSP-FTD	-0,019	0,012	0,951	-0,052	0,013
PSP-FTD	HC	-0,043*	0,010	< 0,0005	-0,072	-0,015
	ALS	-,005*	0,010	< 0,0005	-0,076	-0,019
	ALS-FTD	0,001	0,014	1,000	-0,040	0,042
ALS	HC	0,004	0,006	1,000	-0,012	0,020
	ALS-FTD	0,005*	0,012	< 0,0005	0,015	0,082
ALS-FTD	HC	-0,044*	0,012	0,002	-0,078	-0,011

TABELLE 11: POST-HOC-TEST DURCH PAARWEISE VERGLEICHE DER DIAGNOSEGRUPPEN FÜR M/P-RATIO, BASIEREND AUF GESCHÄTZTEN RANDMITTELN. * = P < 0,05, B = BONFERRONI-ANPASSUNG FÜR MEHRFACHVERGLEICHE.

Auch für die Daten der M/P-Ratio wurde mittels ANCOVA der Einfluss der Kovariaten auf die M/P-Ratio untersucht. Alter ($F = 34,485$, $p < 0,0005$) und Geschlecht ($F = 7,086$, $p = 0,008$) haben demzufolge einen statistisch signifikanten Einfluss auf die M/P-Ratio, das TIV hingegen nicht ($F = 0,452$, $p = 0,502$). Das Gesamtmodell erklärt 47,88% (bzw. 45,7%) der Varianz der abhängigen Variable „M/P-Ratio“, R -Quadrat = 0,478, korrigiertes R -Quadrat = 0,457. Das TIV hat kaum einen Effekt auf die M/P-Ratio (partiell $\eta^2 = 0,003$). Ebenso das Geschlecht mit 3,8% (partiell $\eta^2 = 0,038$). Das Alter hat mit 16,3% (partiell $\eta^2 = 0,163$) einen etwas größeren Effekt auf die Ratio. Die Diagnose hat mit 34,9% (partiell $\eta^2 = 0,349$) den größten Effekt auf die M/P-Ratio. Somit hat die Diagnose eine mittlere Effektstärke auf das Modell, das Alter nur eine kleine.

4.5 RECEIVER OPERATING CHARACTERISTIC: SENSITIVITÄT, SPEZIFITÄT, GENAUIGKEIT

Die ROC-Kurven werden in Abbildung 14 bis Abbildung 17 dargestellt. Jeder Graph enthält drei Kurven für „mediansagittale Mittelhirnfläche“, „mediansagittale Ponsfläche“ und „M/P-Ratio“, welche die Fähigkeit des jeweiligen Parameters, zwischen zwei Probandengruppen zu unterscheiden, widerspiegeln. Die gestrichelte schwarze Linie stellt den cut-off von 0,5 dar. Sensitivität, Spezifität und Genauigkeit sowie positiv und negativ prädiktiver Wert der drei unterschiedlichen Messungen wurden unter Verwendung der optimalen cut-off-Werte für die Unterscheidung von PSP bzw. PSP-FTD mit ALS, ALS-FTD und gesunden Kontrollen berechnet

(Tabelle 12). Die optimalen cut-off-Werte, definiert als maximale Summe aus Sensitivität und Spezifität, wurden den ROC-Analysen in SPSS entnommen.

4.5.1 ROC-KURVEN: PSP IM VERGLEICH

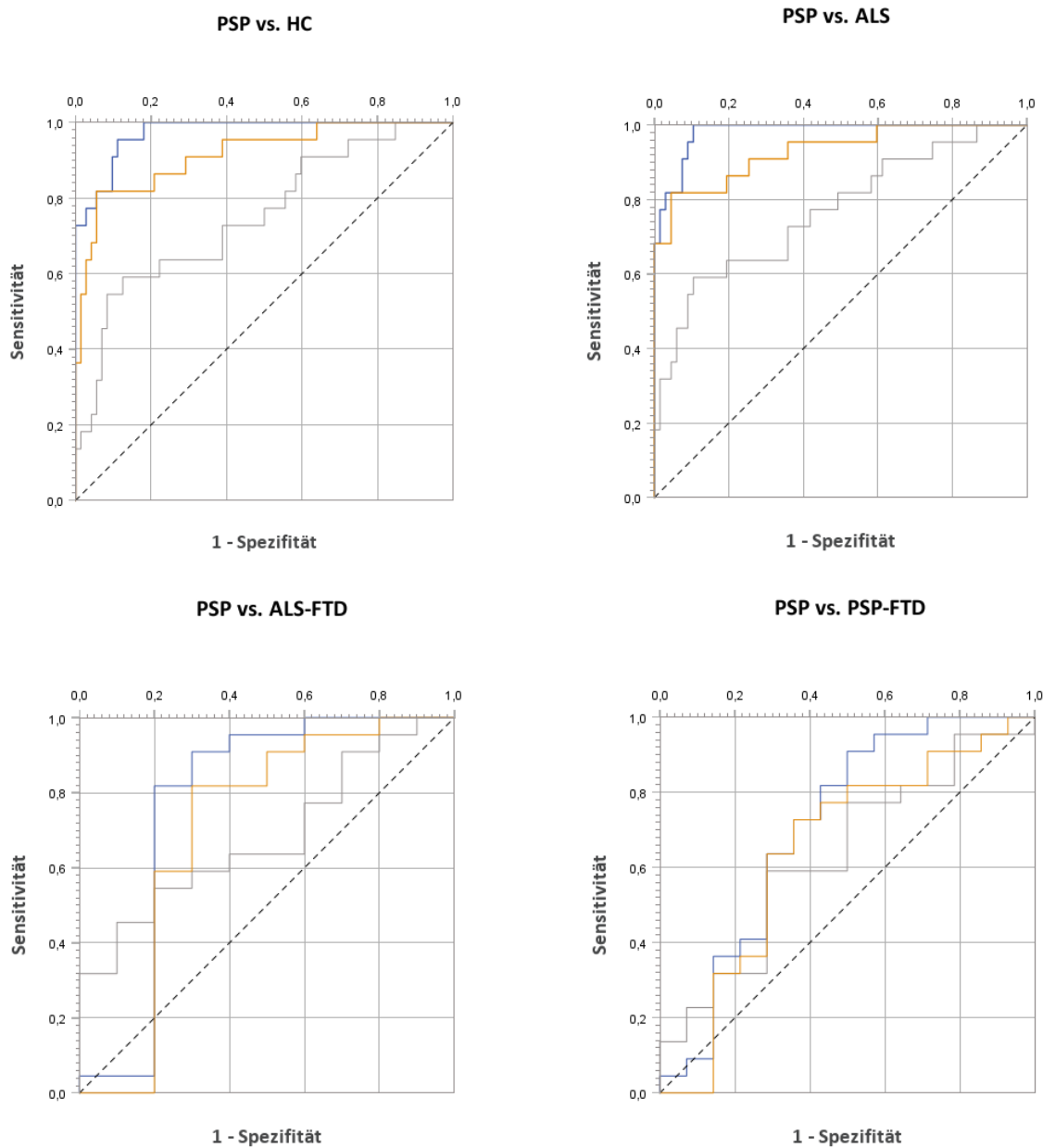


ABBILDUNG 14: VERGLEICH DER ROC-KURVEN FÜR MEDIANSAGITTALE MH-FLÄCHE (BLAUE LINIE), MEDIANSAGITTALE PONSFLÄCHE (GRAUE LINIE) UND M/P-RATIO (ORANGE LINIE) GETESTET FÜR PSP (N = 22) IM VERGLEICH ZU DEN VIER WEITEREN GRUPPEN (HC, N = 72; ALS, N = 67; ALS-FTD, N = 10; PSP-FTD, N = 14). KLEINERE MESSWERTE DEUTEN STÄRKER AUF EINEN POSITIVEN IST-ZUSTAND (PSP) HIN. BEZUGSLINIE (GESTRICHELT) DEUTET AUF EINEN ZUFALLSPROZESS HIN (CUT-OFF-POINT = 0,5). JE WEITER DIE KURVEN VON DER BEZUGSLINIE ENTFERNT LIEGEN, DESTO BESSER DIE DISKRIMINIERUNGSRATE DER MEDIANSAGITTALEN MH- ODER PONSFLÄCHE ODER DER M/P-RATIO ZWISCHEN PSP-PATIENTEN UND GESUNDEN KONTROLLEN/ALS-PATIENTEN/ALS-FTD-PATIENTEN/PSP-FTD-PATIENTEN.

Abbildung 14 stellt die Vergleiche der PSP-Patienten mit allen vier weiteren Gruppen dar. Der Graph oben links demonstriert die ROC-Kurven des Vergleichs von PSP-Patienten gegenüber

der gesunden Kontrollgruppe. Hier liegt die ROC-Kurve der mediansagittalen Mittelhirnfläche (blau) am weitesten in der linken oberen Ecke, gefolgt von der „M/P-Ratio“-Kurve (orange). Die Kurve der mediansagittalen Ponsfläche (grau) liegt deutlich näher Richtung Bezugslinie und damit dem cut-off-Point von 0,5. Für jeden Punkt von 1 - Spezifität (x-Achse) gibt es einen für Sensitivität (y-Achse). Der Kurve für „Mediansagittale Mittelhirnfläche“ folgend, bedeutet dies z.B., dass ab einer Sensitivität von etwas über 70%, die Spezifität von 100% langsam sinkt. Entsprechend ergibt sich für jede Sensitivität eine dazu passende Spezifität. Zur Unterscheidung von PSP-Patienten zu gesunden Kontrollen ließ sich somit ein cut-off-Wert von 113,03 mm² der mediansagittalen Mittelhirnflächen ermitteln. Für diesen Wert ergibt sich folglich eine Sensitivität von 95,5% und eine Spezifität von 89,0%. Dies bedeutet, dass bei einer mediansagittalen Mittelhirnfläche von 113,03 mm² 95,5% der Probanden richtig als an PSP erkrankt ermittelt werden und 89,0% der Probanden richtig als gesund erkannt werden. Der positive prädiktive Wert gibt an dieser Stelle an, dass 72,4% der positiv Ermittelten auch tatsächlich an einer PSP erkrankt sind, während der negativ prädiktive Wert von 98,5% angibt, wieviel Prozent der als gesund getesteten Probanden tatsächlich gesund sind. Für jeden Vergleich der Probandengruppen wurden entsprechende Berechnungen für die mediansagittale Mittelhirn- und Ponsfläche sowie die M/P-Ratio durchgeführt. Tabelle 12 gibt einen Überblick über diese Ergebnisse.

Ähnlich wie im Vergleich von PSP-Patienten und gesunden Kontrollen verhalten sich die ROC-Kurven zur Differenzierung zwischen PSP- und ALS-Patienten. Auch hier verläuft die Kurve der mediansagittalen Mittelhirnfläche (blau) am weitesten in der linken oberen Ecke, gefolgt von der Kurve der M/P-Ratio (orange) und der mediansagittalen Ponsfläche (grau). Der Vergleich von PSP- und ALS-FTD-Patienten hingegen zeichnet weniger eindeutige ROC-Kurven ab. Zwar verläuft hier die graue Kurve immer noch am nächsten zur Bezugslinie, doch haben sich auch die blaue und orange Kurve der Bezugslinie genähert. Des Weiteren überschneiden sich die Kurven der Mittelhirnfläche und der M/P-Ratio an einigen Stellen. Insgesamt verlaufen jedoch nach wie vor, ab einer Spezifität von 80%, die Kurven der mediansagittalen Mittelhirnfläche und der M/P-Ratio deutlich oberhalb der ROC-Kurve der mediansagittalen Ponsfläche. Dass die Unterscheidung von PSP- zu PSP-FTD-Patienten durch die drei Parameter am schlechtesten ausfällt, spiegeln die ROC-Kurven im unteren rechten Graphen wider. Sie liegen im Vergleich zu den anderen drei Vergleichen verhältnismäßig nah am cut-off-Punkt von 0,5.

Eine mediansagittale Mittelhirnfläche von 115,82 mm² hatte im Vergleich von PSP-FTD mit ALS-FTD eine Sensitivität von 71,4%, eine Spezifität von 60,0% und einen positiv prädiktiven Wert von 71,4% für PSP-FTD. Die Genauigkeit betrug 66,7% (Tabelle 12).

Eine mediansagittale Mittelhirnfläche von 118,02 mm² hatte im Vergleich von PSP mit ALS eine Sensitivität von 100,0%, eine Spezifität von 89,6% und einen positiv prädiktiven Wert von 75,9% für PSP. Die Genauigkeit betrug in diesem Fall 92,1% (Tabelle 12).

		PSP vs. HC	PSP vs. ALS	PSP vs. ALS-FTD	PSP vs. PSP-FTD	PSP-FTD vs. HC	PSP-FTD vs. ALS	PSP-FTD vs. ALS-FTD
Mediansagittale Mittelhirnfläche	cut-off [mm ²]	<113,03	<118,02	<106,76	<111,22	<123,14	<123,48	<115,82
	Sens. (%)	95,50	100,0	81,8	90,9	85,7	85,7	71,4
	Spez. (%)	88,9	89,6	80,0	50,0	76,4	85,1	60,0
	PPW (%)	72,4	75,9	90,0	74,1	41,4	54,5	71,4
	NPW (%)	98,5	100,0	66,7	77,8	96,5	96,6	60,0
	Accuracy (%)	90,4	92,1	81,3	25,0	77,9	85,2	66,7
Mediansagittale Ponsfläche	cut-off [mm ²]	<487,77	<487,18	<463,94	<487,67	<497,76	<496,30	<498,45
	Sens. (%)	59,1	59,0	45,5	59,1	50,0	50,0	50,0
	Spez. (%)	87,5	89,6	90,0	71,4	80,6	85,1	70,0
	PPW (%)	59,1	65,0	91,0	76,5	33,3	41,2	71,4
	NPW (%)	87,5	87,0	42,9	52,6	89,2	89,1	60,0
	Accuracy (%)	80,9	82,0	59,4	36,1	75,6	79,0	66,7
M/P-Ratio	cut-off	>0,2040	>0,2025	>0,2055	>0,1992	>0,2138	>0,2157	>0,2376
	Sens. (%)	81,8	81,8	81,8	72,7	71,4	71,4	85,7
	Spez. (%)	94,4	95,5	70,0	64,3	86,1	85,1	50,0
	PPW (%)	81,8	85,7	85,7	76,2	60,0	50,0	70,6
	NPW (%)	94,4	94,1	63,6	60,0	93,9	93,4	71,4
	Accuracy (%)	94,7	92,1	78,1	30,6	83,7	82,7	70,8

TABELLE 12: CUT-OFF-WERTE, SENSITIVITÄT, SPEZIFITÄT, POSITIV PRÄDIKTIVER WERT (PPW), NEGATIV PRÄDIKTIVER WERT (NPW) UND GENAUIGKEIT DER MESSWERTE FÜR MEDIANSAGITTALE MITTELHIRNFLÄCHE, MEDIANSAGITTALE PONSFLÄCHE UND M/P-RATIO DER PSP-/PSP-FTD-PATIENTEN IM VERGLEICH ZU GESUNDEN KONTROLLEN (HC), ALS- UND ALS-FTD-PATIENTEN.

4.5.2 ROC-KURVEN: PSP-FTD IM VERGLEICH

Ähnlich abgeschwächte Kurven-Verläufe lassen sich im Vergleich von PSP-FTD- und ALS-FTD-Patienten in Abbildung 15 unten erkennen. Auch hier ist eine Unterscheidung mittels mediansagittaler Mittelhirn- und Ponsfläche sowie M/P-Ratio nicht eindeutig. Eine Differenzierung von PSP-FTD zu ALS-Patienten und gesunden Kontrollen hingegen ist insbesondere mittels mediansagittaler Mittelhirnfläche (blau) und M/P-Ratio (orange) möglich (Abbildung 15

oben). Auch hier verlaufen die Kurven im Vergleich zur mediansagittalen Ponsfläche (grau) relativ weit in der linken oberen Ecke.

Diese Kurvenverläufe lassen sich ebenfalls mit den Ergebnissen aus Tabelle 12 (Kapitel 4.5.1) validieren. Dabei fällt auf, dass die Parameter wenig sensitiv und spezifisch für die Unterscheidung von PSP-FTD- und ALS-FTD-Patienten sind.

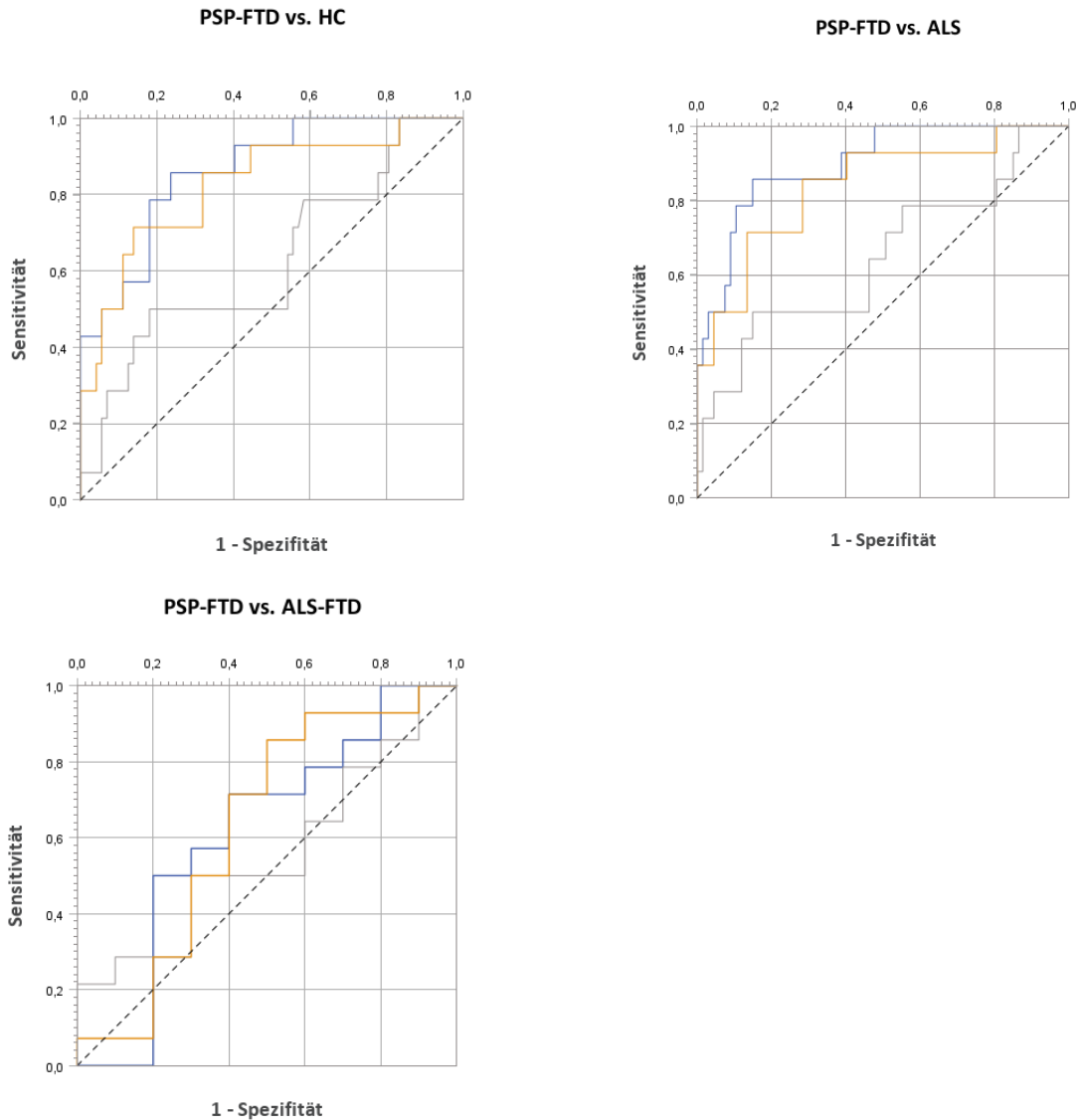


ABBILDUNG 15: VERGLEICH DER ROC-KURVEN FÜR MEDIANSAGITTALE MH-FLÄCHE (BLAUE LINIE), MEDIANSAGITALE PONSFLÄCHE (GRAUE LINIE) UND M/P-RATIO (ORANGE LINIE) GETESTET FÜR PSP-FTD (N = 14) IM VERGLEICH ZU DEN VIER WEITEREN GRUPPEN (HC, N = 72; ALS, N = 67; ALS-FTD, N = 10). KLEINERE MESSWERTE DEUTEN STÄRKER AUF EINEN POSITIVEN IST-ZUSTAND (PSP-FTD) HIN. BEZUGSLINIE DEUTET AUF EINEN ZUFALLSPROZESS HIN (CUT-OFF-POINT = 0,5). JE WEITER DIE KURVEN VON DER BEZUGSLINIE ENTFERNT LIEGEN, DESTO BESSER DIE DISKRIMINIERUNGSRATE DER MEDIANSAGITTALEN MH- ODER PONSFLÄCHE ODER DER M/P-RATIO ZWISCHEN PSP-FTD-PATIENTEN UND GESUNDEN KONTROLLEN/ALS-PATIENTEN/ALS-FTD-PATIENTEN. DIAGONALE SEGMENTE ERGEBN SICH AUS BINDUNGEN.

4.5.3 ROC-KURVEN: ALS-FTD IM VERGLEICH

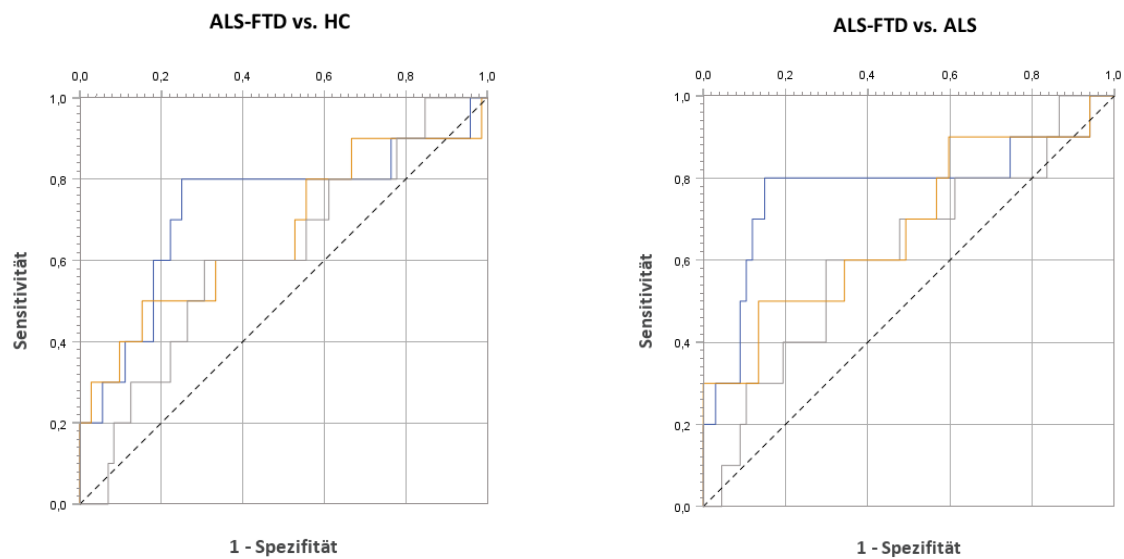


ABBILDUNG 16: VERGLEICH DER ROC-KURVEN FÜR MEDIANSAGITALE MH-FLÄCHE (BLAUE LINIE), MEDIANSAGITALE PONSFLÄCHE (GRAUE LINIE) UND M/P-RATIO (ORANGE LINIE) GETESTET FÜR ALS-FTD (N = 10) VS. GESUNDE KONTROLLEN (N = 72) UND ALS-FTD VS. ALS (N = 67). KLEINERE MESSWERTE DEUTEN STÄRKER AUF EINEN POSITIVEN IST-ZUSTAND (ALS-FTD) HIN. BEZUGSLINIE DEUTET AUF EINEN ZUFALLSPROZESS HIN (CUT-OFF-POINT = 0,5). JE WEITER DIE KURVEN VON DER BEZUGSLINIE ENTFERNT LIEGEN, DESTO BESSER DIE DISKRIMINIERUNGSRATE DER MEDIANSAGITALEN MH- ODER PONSFLÄCHE ODER DER M/P-RATIO ZWISCHEN ALS-FTD-PATIENTEN UND GESUNDEN KONTROLLEN/ALS-PATIENTEN. BEI DER VARIABLE „MEDIANSAGITALE PONSFLÄCHE“ LIEGT MIND. EINE BINDUNG ZW. DER POSITIVEN UND DER NEGATIVEN IST-ZUSTANDSGRUPPE VOR.

Auch ein Vergleich von ALS-FTD-Patienten und gesunden Kontrollen zeichnet abgeschwächte Kurvenverläufe ab (Abbildung 16 links). Hier verlaufen orange und graue Kurve nahe der Bezugslinie. Bei einer Spezifität zwischen 80% und ca. 45% liegt die blaue Kurve der mediansagittalen Mittelhirnfläche deutlich oberhalb der anderen beiden Kurven. Bei einer Spezifität von über 80% überschneiden sich die blaue und orange Kurve, bei unter 45% überschneiden sich alle drei Kurven und nähern sich der Bezugslinie von 0,5.

Die ROC-Kurven im Vergleich von ALS-FTD- und ALS-Patienten weisen ebenfalls abgeschwächtere Kurven-Verläufe auf (Abbildung 16 rechts). Dennoch ist auch hier eine stärker in die obere linke Ecke tendierende blaue Kurve (mediansagittale Mittelhirnfläche) zwischen ca. 40% und 90% Spezifität. In diesem Bereich ist die mediansagittale Mittelhirnfläche entsprechend sensitiver als die mediansagittale Ponsfläche und die M/P-Ratio. Die orange und graue Kurve verlaufen beide ähnlich nahe an der Bezugslinie.

4.5.4 ROC-KURVEN: ALS IM VERGLEICH

Eine Betrachtung der Abbildung 17 schließlich verdeutlicht, dass die mediansagittale Mittelhirnfläche, die mediansagittale Ponsfläche und die M/P-Ratio nicht vermögen, zwischen ALS-Patienten und gesunden Kontrollpersonen zu unterscheiden. Ihre ROC-Kurven befinden sich

allesamt nahe der schwarz gestrichelten Bezugslinie, welche den 0,5 cut-off-Point darstellt und auf einen Zufallsprozess hinweist.

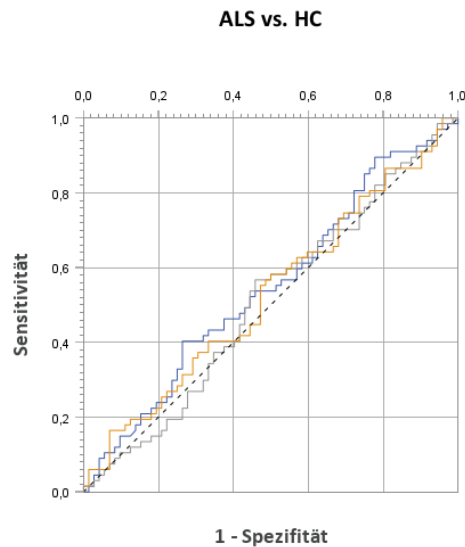


ABBILDUNG 17: VERGLEICH DER ROC-KURVEN FÜR MEDIANSAGITTALE MH-FLÄCHE (BLAUE LINIE), MEDIANSAGITTALE PONSFLÄCHE (GRAUE LINIE) UND M/P-RATIO (ORANGE LINIE) GETESTET FÜR ALS (N = 67) VS. GESUNDE KONTROLLEN (N = 72). GRÖßERE MESSWERTE DEUTEN STÄRKER AUF EINEN POSITIVEN IST-ZUSTAND (ALS) HIN. BEZUGSLINIE DEUTET AUF EINEN ZUFALLSPROZESS HIN (CUT-OFF-POINT = 0,5). DIE NÄHE DER ROC-KURVEN ZUR BEZUGSLINIE = 0,5 DEUTET AUF EINEN ZUFALLSPROZESS HIN. MEDIANSAGITTALE MITTELHIRNFLÄCHE, MEDIANSAGITTALE PONSFLÄCHE UND M/P-RATIO SIND DEMZUFOLGE NICHT DAFÜR GEEIGNET ZWISCHEN GESUNDEN KONTROLLEN UND ALS-PATIENTEN ZU DISKRIMINIEREN. DIAGONALE SEGMENTE ERGEBEN SICH AUS BINDUNGEN.

4.5.5 AREA UNDER THE CURVE

Die oben beschriebenen Ergebnisse ließen sich durch Berechnung der Fläche unter der ROC-Kurve unterstreichen. Für die Auswertung der Flächen unter den ROC-Kurven (AUC = Area under the curve) wurden folgende Schwellenwerte definiert: $AUC = 0,5$ Zufallsprozess, $0,5 < AUC < 0,7$ schwache Diskriminierungsstärke, $0,7 \leq AUC \leq 0,8$ akzeptable Diskriminierungsstärke, $0,8 \leq AUC \leq 0,9$ exzellente Diskriminierungsstärke, $AUC \geq 0,9$ hervorragende Diskriminierungsstärke.¹¹⁹

Folglich ließ sich hervorragend mittels mediansagittaler Mittelhirnfläche zwischen PSP und gesunden Kontrollen ($AUC = 0,974$, $p < 0,0005$) sowie zwischen PSP- und ALS-Patienten ($AUC = 0,982$, $p < 0,0005$) unterscheiden. Auch die M/P-Ratio wies eine hervorragende Unterscheidung dieser beiden Vergleiche auf, AUC (PSP vs. gesunde Kontrollen) = $0,916$, $p < 0,0005$, AUC (PSP vs. ALS) = $0,930$, $p < 0,0005$. Die mediansagittale Ponsfläche diente im Vergleich nur als akzeptabler Parameter, um zwischen PSP-Patienten und gesunden Kontrollen ($AUC = 0,751$, $p < 0,0005$) sowie PSP- und ALS-Patienten ($AUC = 0,767$, $p < 0,0005$) zu unterscheiden. Um PSP- und ALS-FTD-Patienten ($AUC = 0,773$, $p = 0,015$) sowie PSP- und PSP-FTD-Patienten ($AUC = 0,708$, $p = 0,038$) voneinander zu unterscheiden, eignete sich die mediansagittale Mittelhirnfläche statistisch signifikant mit einer akzeptablen Diskriminierungs-

stärke. Die AUC der mediansagittalen Ponsfläche und der M/P-Ratio für diese beiden Vergleiche war statistisch nicht signifikant. Beide Parameter dienten in diesen Fällen nur als schwache (bzw. akzeptable) Diskriminatoren (Tabelle 13).

Analog zu den PSP-Patienten ließen sich PSP-FTD-Patienten ebenfalls exzellent mittels mediansagittaler Mittelhirnfläche von gesunden Kontrollen (AUC = 0,864, $p < 0,0005$) und ALS-Patienten (AUC = 0,899, $p < 0,0005$) unterscheiden. Gleiches Resultat ließ sich für die M/P-Ratio (PSP-FTD vs. HC, AUC = 0,826, $p < 0,0005$; PSP-FTD vs. ALS, AUC = 0,838, $p < 0,0005$) in diesen Vergleichen ermitteln. Die AUC der mediansagittalen Ponsfläche war hingegen sowohl für den Vergleich PSP-FTD vs. HC (AUC = 0,625, $p = 0,087$) als auch für PSP-FTD vs. ALS (AUC = 0,645, $p = 0,089$) nur schwach und statistisch nicht signifikant.

Um ALS-FTD-Patienten und gesunde Kontrollen (AUC = 0,728, $p = 0,020$) sowie ALS-FTD- und ALS-Patienten (AUC = 0,773, $p = 0,006$) zu unterscheiden, eignete sich die median-sagittale Mittelhirnfläche statistisch signifikant mit einer akzeptablen Diskriminierungsstärke. Die AUC der mediansagittalen Ponsfläche und der M/P-Ratio für diese beiden Vergleiche war statistisch nicht signifikant. Beide Parameter dienten in diesen Fällen nur als schwache Diskriminatoren.

Alle weiteren AUC-Kurven von mediansagittaler Mittelhirnfläche, mediansagittaler Ponsfläche und M/P-Ratio waren statistisch nicht signifikant, $p > 0,05$ und deuteten auf Zufallsprozesse hin oder waren nur schwach diskriminierend.

Die folgende Tabelle fasst oben beschriebene Ergebnisse zusammen.

	AUC			Asymptotisches 95% Konfidenzintervall	
	Mediansagittale Mittelhirnfläche [mm ²] (Std.-Fehler ^a)	Median-sagittale Ponsfläche [mm ²] (Std.-Fehler ^a)	M/P-Ratio (Std.-Fehler ^a)	Untergrenze	Obergrenze
PSP vs. HC	0,974*** (0,014)	0,751*** (0,062)	0,916*** (0,036)	0,948 (MH) 0,629 (P) 0,845 (Ratio)	1,00 (MH) 0,873 (P) 0,987 (Ratio)
PSP vs. ALS	0,982*** (0,011)	0,767*** (0,062)	0,930*** (0,034)	0,961 0,645 0,864	1,000 0,889 0,996
PSP vs. ALS-FTD	0,773* (0,119)	0,682 (0,096)	0,705 (0,123)	0,540 0,493 0,464	1,000 0,870 0,945
PSP vs. PSP-FTD	0,708* (0,097)	0,630 (0,096)	0,646 (0,102)	0,517 0,442 0,447	0,899 0,818 0,846
PSP-FTD vs. HC	0,864*** (0,050)	0,625 (0,087)	0,826*** (0,065)	0,767 0,454 0,699	0,961 0,795 0,954

ERGEBNISSE

PSP-FTD vs. ALS	0,899*** (0,043)	0,645 (0,090)	0,838*** (0,063)	0,814 0,469 0,715	0,984 0,821 0,961
PSP-FTD vs. ALS-FTD	0,614 (0,126)	0,557 (0,120)	0,629 (0,126)	0,366 0,322 0,382	0,862 0,792 0,875
ALS-FTD vs. HC	0,728* (0,101)	0,614 (0,094)	0,665 (0,105)	0,529 0,430 0,459	0,926 0,798 0,871
ALS-FTD vs. ALS	0,773** (0,102)	0,618 (0,098)	0,679 (0,101)	0,573 0,427 0,482	0,973 0,809 0,877
ALS vs. HC	0,547 (0,049)	0,509 (0,049)	0,528 (0,049)	0,450 0,412 0,432	0,643 0,605 0,625

TABELLE 13: AUC-ANALYSE: FLÄCHE UNTER DEN ROC-KURVEN ZUR BEURTEILUNG DER DISKRIMINIERUNGSSTÄRKE DES JEWEILIGEN PARAMETERS (MEDIANSAGITALE MITTELHIRN-, PONSFLÄCHE, M/P-RATIO) ZWISCHEN DEN EINZELNEN PROBANDENGRUPPEN. AUC = 0,5 ZUFALLSPROZESS, $0,5 < AUC < 0,7$ SCHWACHE DISKRIMINIERUNGSSTÄRKE, $0,7 \leq AUC \leq 0,8$ AKZEPTABLE DISKRIMINIERUNGSSTÄRKE, $0,8 \leq AUC \leq 0,9$ EXZELLENT E DISKRIMINIERUNGSSTÄRKE, $AUC \geq 0,9$ HERVORRAGENDE DISKRIMINIERUNGSSTÄRKE, * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$, NULLHYPOTHESE: WAHRHEITSFLÄCHE = 0,5. a. UNTER DER NICHTPARAMETRISCHEN ANNAHME. UNTER-/OBERGRENZE: 1. WERT MITTELHIRN, 2. WERT PONS, 3. WERT M/P-RATIO.

4.6 INTERRATER-RELIABILITÄT

Um nachzuvollziehen, ob eine statistisch signifikante Mittelwertdifferenz zwischen den Messwerten von Auswerter 1 und Auswerter 2 vorlag, wurde ein gepaarter t-Test für das gesamte Probandenkollektiv durchgeführt. Für eine Quantifizierung der Übereinstimmungen wurde der Intraklassen-Korrelationskoeffizient berechnet. Tabelle 14 liefert einen Überblick über die durch den Test erhaltenen Ergebnisse.

Interrater-Reliabilität	Mittelhirnfläche (mm ²) Auswerter 1	Mittelhirnfläche (mm ²) Auswerter 2	Ponsfläche (mm ²) Auswerter 1	Ponsfläche (mm ²) Auswerter 2	M/P-Ratio Auswerter 1	M/P-Ratio Auswerter 2
Mittelwert	129,03	128,71	535,73	549,06	0,2413	0,2347
N	185	185	185	185	185	185
Standardabweichung	26,83	27,15	60,24	61,65	0,0456	0,0453
Korrelation		0,980		0,948		0,961
Korrelation innerhalb der Klasse^a (Einzelne Maße)		0,980 ^b		0,925 ^b		0,951 ^b
Unter-grenze		0,973		0,795		0,903

ERGEBNISSE

95% Konfidenzintervall der Differenz	Obergrenze	0,985	0,963	0,972
Sig.		< 0,0005	< 0,0005	< 0,0005
Gepaarte Differenzen				
Gepaarter Mittelwert		0,33	-13,32	0,0065
Gepaarte Standardabweichung		5,43	19,78	0,0127
Standard-Fehler des gepaarten Mittelwertes		0,40	1,45	0,0009
95% Konfidenzintervall der Differenz	Unterer Wert	-0,46	-16,19	0,0047
	Oberer Wert	1,12	-10,46	0,0084
Hypothetische Differenz der Mittelwerte		0	0	0
T-Statistik		0,820	-9,163	6,977
Freiheitsgrade (df)		184	184	184
p (T ≤ t) zweiseitig		0,413	<0,0005	<0,0005
Kritischer t-Wert bei zweiseitigem t-Test		1,9729	1,9729	1,9729
Modell mit gemischten Zwei-Weg-Effekten, bei dem die Personeneffekte zufällig und die Maßeffekte fest sind. a. Korrelationskoeffizienten des Typs A innerhalb der Klasse unter Verwendung einer Definition der absoluten Übereinstimmung. b. Der Schätzer ist derselbe, unabhängig davon, ob ein Wechselwirkungseffekt vorliegt oder nicht.				

TABELLE 14: ÜBERBLICK INTERRATER-RELIABILITÄT FÜR MEDIANSAGITALE MITTELHIRN- UND PONSFLÄCHE SOWIE M/P-RATIO MITTELS T-TEST UNTER EINSCHLUSS VON AUSREIßERN. N = ANZAHL DER PROBANDEN. P (ZWEISEITIG) = 0,413 FÜR MEDIANSAGITALE MITTELHIRNFLÄCHE SIGNIFIKANT, FÜR MEDIANSAGITALE PONSFLÄCHE ($P < 0,0005$) UND M/P-RATIO RATIO ($P < 0,0005$) STATISTISCH NICHT SIGNIFIKANT. H_0 , DASS DIE MITTELWERTDIFFERENZ DER MESSWERTE GLEICH NULL IST, KANN FÜR DIE MEDIANSAGITALE MITTELHIRNFLÄCHE BEIBEHALTEN UND MUSS FÜR DIE MEDIANSAGITALE PONSFLÄCHE UND DIE M/P-RATIO VERWORFEN WERDEN.

4.6.1 TEST AUF SIGNIFIKANTE UNTERSCHIEDE DER MESSWERTE: GEPAARTER T-TEST

Die erhobenen Daten sind, wenn nicht anders angegeben, korrigiert nach Mittelwert \pm Standardabweichung. Die optische Beurteilung der Q-Q-Diagramme der Messwertdifferenzen von Auswerter 1 und Auswerter 2 für die Parameter „mediansagittale Mittelhirnfläche“, „mediansagittale Ponsfläche“ und „M/P-Ratio“ ergab keinen Hinweis auf Verletzung der Normalverteilung für die Stichprobe ($n = 185$). Mit Hilfe eines Boxplots ließen sich für die „mediansagittalen

Mittelhirnfläche“ sechs Ausreißer detektieren, die außerhalb des 1,5-fachen Interquartilsabstands lagen. Sie wurden in die Analyse miteinbezogen. Die mittlere Größe der mediansagittalen Mittelhirnfläche betrug bei *Auswerter 1* $129,03 \pm 26,83 \text{ mm}^2$ und bei *Auswerter 2* $128,71 \pm 27,15 \text{ mm}^2$. *Auswerter 1* maß die mediansagittale Mittelhirnfläche im Mittel $0,3273$ (95% KI, $-0,4600$ bis $1,1146$) mm^2 größer als *Auswerter 2*. Es bestand **kein statistisch signifikanter Unterschied** zwischen den Messungen, $t(184) = 0,820$, $p = 0,413$. Die Nullhypothese, dass die Mittelwertdifferenz gleich 0 sei, durfte nicht verworfen werden.

Die Messwert-Differenzen der mediansagittalen Ponsfläche enthielten drei Ausreißer, welche ebenfalls optisch mittels Boxplots erkannt wurden. Zwei davon befanden sich außerhalb des 1,5-fachen Interquartilsabstands, einer lag außerhalb des 3-fachen Interquartilsabstands. Auch diese wurden mit in die Analyse einbezogen. Die mittlere Größe der mediansagittalen Ponsfläche betrug bei *Auswerter 1* $535,73 \pm 60,24 \text{ mm}^2$ und bei *Auswerter 2* $549,06 \pm 61,65 \text{ mm}^2$. *Auswerter 1* maß die mediansagittale Mittelhirnfläche im Mittel $13,32$ (95% KI, $-0,4600$ bis $1,1146$) mm^2 kleiner, als *Auswerter 2*. Es bestand ein **statistisch signifikanter Unterschied** zwischen den Messungen, $t(184) = -9,163$, $p < 0,0005$. Die Nullhypothese, dass die Mittelwertdifferenz gleich 0 sei, musste verworfen werden.

Auch die Messwertdifferenzen der M/P-Ratio von *Auswerter 1* und *Auswerter 2* enthielten sechs Ausreißer, welche sich alle außerhalb des 1,5-fachen Interquartilsabstands befanden. Sie wurden ebenso mittels Boxplot detektiert und in die Analyse miteinbezogen. Die mittlere M/P-Ratio von *Auswerter 1* betrug $0,2413 \pm 0,0456$, von *Auswerter 2* $0,2347 \pm 0,0453$. *Auswerter 1* erhielt damit im Mittel eine $0,0065$ (95% KI, $0,0047$ bis $0,0084$) größere M/P-Ratio, als *Auswerter 2*. Es bestand ein **statistisch signifikanter Unterschied** zwischen den von *Auswerter 1* und *Auswerter 2* berechneten Ratios, $t(184) = 6,977$, $p < 0,0005$. Die Nullhypothese, dass die Mittelwertdifferenz gleich 0 sei, musste auch hier verworfen werden.

4.6.2 INTRAKLASSEN-KORRELATIONSKOEFFIZIENT

Der ICC_{MHF} ist mit $ICC = 0,980$ und einem Konfidenzintervall von $[0,973; 0,985]$ signifikant, $p < 0,0005$. Der ICC_{Pons} ist mit $ICC = 0,925$ und einem Konfidenzintervall von $[0,795; 0,963]$ signifikant, $p < 0,0005$. Der ICC_{Ratio} ist mit $ICC = 0,951$ und einem Konfidenzintervall von $[0,903; 0,972]$ signifikant, $p < 0,0005$. Somit ist die Interrater-Reliabilität sehr gut.¹²⁰

4.6.3 BLAND-ALTMAN-PLOT

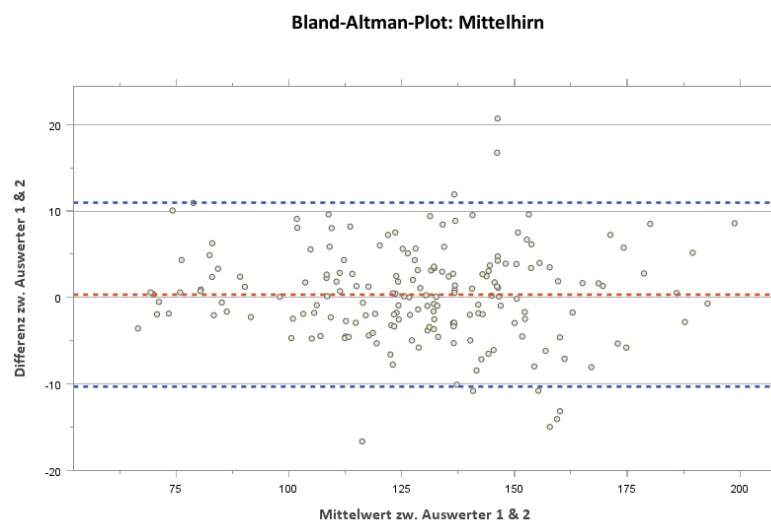
Zur optischen Beurteilung der Interrater-Reliabilität wurden Bland-Altman-Plots für die Messwerte des Mittelhirns, des Pons sowie der M/P-Ratio erstellt (Abbildung 18). Wie unter 3.4.3 beschrieben, bilden die x-Achsen die Mittelwerte der paarigen Messwerte beider Auswerter ab, während die y-Achsen die Differenzen der gepaarten Messwerte beider Auswerter repräsentieren. Letztere ergeben sich durch Subtraktion der Messwerte von *Auswerter 2* von den

Messwerten von Auswerter 1. Wie der gepaarte t-Test veranschaulicht, sind die Messunterschiede zwischen Auswerter 1 und 2 für die mediansagittale Mittelhirnfläche statistisch nicht signifikant, für die mediansagittale Ponsfläche und die M/P-Ratio hingegen schon.

Bei Betrachtung des Diagrammes oben (Mittelhirn) in Abbildung 18 fällt auf, dass 95% (176 von 185) der Punkte innerhalb der gestrichelten blauen Linien liegen. Sie befinden sich somit im 95%-Konfidenzintervall. Die mittlere Differenz liegt mit 0,33 mm² nahe an der Nulllinie. Dies bedeutet, dass die beiden Auswerter ähnlich gemessen haben, da die Differenz ihrer Messwerte gegen Null geht. Insgesamt sind die gepaarten Messwerte homogen im Diagramm verteilt. Dies weist darauf hin, dass beide Auswerter ähnlich (gut) gemessen haben und sich kein Trend in eine Richtung erkennen lässt.

Das Diagramm mittig (Pons) veranschaulicht, dass 96% (177 von 185) der Punkte innerhalb des 95%-Konfidenzintervalls liegen. Die mittlere Differenz von -13,32 mm² liegt hierbei im negativen Bereich; dies bedeutet, dass Auswerter 2 im Mittel etwas großzügiger gemessen hatte, als Auswerter 1 (vgl. Tabelle 14). Es lässt sich eine eindeutige Abweichung von der Nulllinie feststellen, widergespiegelt im Ergebnis des gepaarten t-Test ($p < 0,0005$). Auch hier sind die gepaarten Messwerte homogen im Diagramm verteilt, sodass sich kein systematischer Messfehler erkennen lässt.

Das Diagramm der M/P-Ratio unten in Abbildung 18 lässt sich analog zum Diagramm der Pons interpretieren. 172 der 185 Punkte (93%) liegen im 95%-Konfidenzintervall. Die mittlere Differenz von 0,01 liegt oberhalb der Nulllinie, sodass auch hier ein signifikanter Unterschied, wie in 4.6.1 beschrieben, optisch festzustellen ist. Auch hier lässt sich kein Trend der gepaarten Messwerte identifizieren.



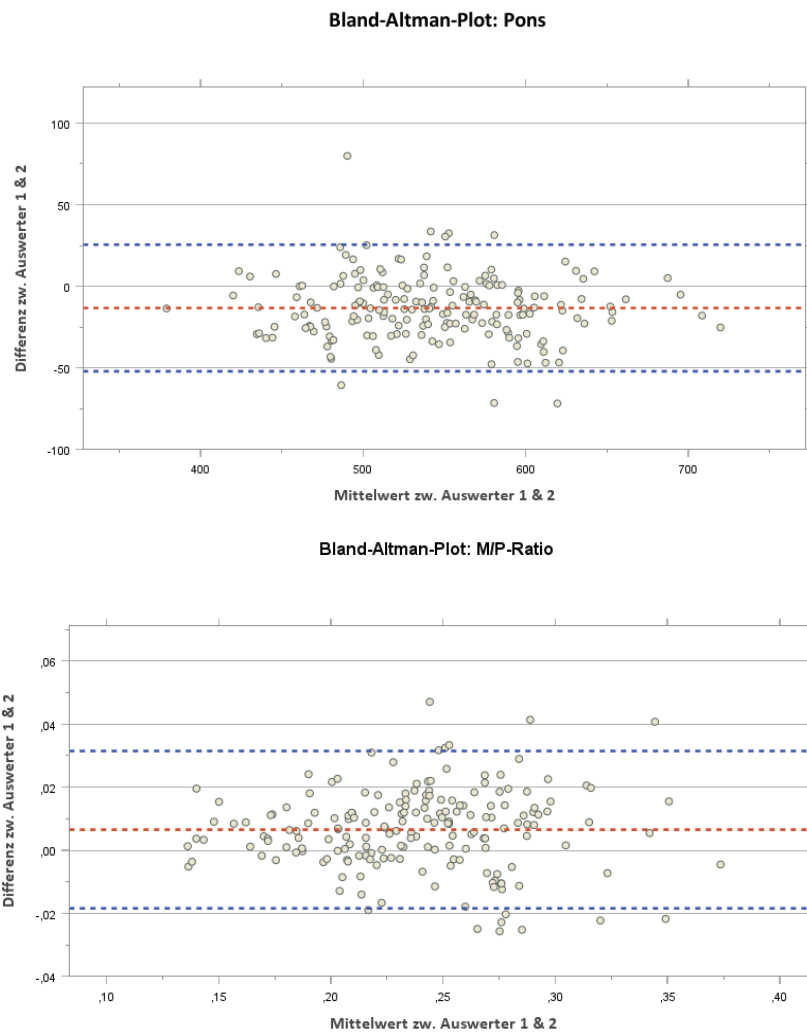


ABBILDUNG 18: INTERRATER-RELIABILITÄT: BLAND-ALTMAN-PLOTS FÜR MITTELHIRN (OBEN), PONS (MITTE) UND M/P-RATIO (UNTEN), X-ACHSE: MITTELWERT DER PAARIGEN MESSWERTE VON AUSWERTER 1 UND 2. Y-ACHSE: DIFFERENZ DER PAARIGEN MESSWERTE VON AUSWERTER 1 UND 2. ORANGE LINIE = MITTLERE DIFFERENZ, BLAUE LINIEN = OBERES (MITTELHIRN: 10,97; PONS: 25,44; M/P-RATIO: 0,03) UND UNTERES (MITTELHIRN: -10,31; PONS: -52,09; M/P-RATIO: -0,02) KONFIDENZINTERVALL.

4.7 TEST-RETEST-RELIABILITÄT: AUSWERTER 1

Um nachzuvollziehen, ob eine statistisch signifikante Mittelwertdifferenz zwischen dem ersten und zweiten Versuchstag bei beiden Auswertern vorlag, wurde ein gepaarter t-Test für 40 der 185 Probanden durchgeführt. Für eine Quantifizierung der Übereinstimmungen wurde der Intraklassen-Korrelationskoeffizient berechnet. Auch hier liefert die folgende Tabelle einen Überblick über die Testergebnisse, welche weiter unten genauer beschrieben werden. Die unter „Mediansagittale Mittelhirnfläche“ angegebenen Werte vor den Klammern stellen die Berechnung der Daten ohne Ausreißer dar. Alle anderen Daten wurden unverändert angegeben.

ERGEBNISSE

Auswerter 1		Mediansagittale Mittelhirnfläche [mm ²]		Mediansagittale Ponsfläche [mm ²]		M/P-Ratio	
		1. Messung	2. Messung	1. Messung	2. Messung	1. Messung	2. Messung
Mittelwert		125,77 (127,72)	124,55 (125,42)	539,24	536,78	0,2357 (0,2364)	0,2326 (0,2345)
N		35 (40)	35 (40)	40	40	40 (38)	40 (38)
Standardabweichung		33,05 (33,79)	32,35 (32,24)	68,65	65,63	0,0509 (0,0521)	0,0492 (0,0497)
Korrelation		0,994		0,975		0,982 (0,989)	
Korrelation innerhalb der Klasse^a (Einzelne Maße)		0,984 ^{b,c}		0,974 ^b		0,980 ^b	
95% Konfidenzintervall der Differenz	Untergrenze	0,966		0,952		0,961	
	Obergrenze	0,992		0,986		0,990	
Sig.		< 0,0005		< 0,0005		< 0,0005	
Gepaarte Differenzen							
Gepaarter Mittelwert		1,2151		2,4580		0,0031 (0,0019)	
Gepaarte Standardabweichung		3,5892		15,1848		0,0097 (0,0081)	
Standard-Fehler des gepaarten Mittelwertes		0,6067		2,4009		0,0015 (0,0013)	
95% Konfidenzintervall der Differenz	Unterer Wert	-0,1278		-2,3983		0,0001 (-0,0008)	
	Oberer Wert	2,4480		7,3143		0,0062 (0,0045)	
Hypothetische Differenz der Mittelwerte		0		0		0	
T-Statistik		2,003		1,024		2,053 (1,423)	
Freiheitsgrade (df)		34		39		39 (37)	
p (T ≤ t) zweiseitig		0,053		0,312		0,047 (0,163)	
Kritischer t-Wert bei zweiseitigem t-Test		2,0227		2,0227		2,0227	
Modell mit gemischten Zwei-Weg-Effekten, bei dem die Personeneffekte zufällig und die Maßeffekte fest sind.							

- a. Korrelationskoeffizienten des Typs A innerhalb der Klasse unter Verwendung einer Definition der absoluten Übereinstimmung.
- b. Der Schätzer ist derselbe, unabhängig davon, ob ein Wechselwirkungseffekt vorliegt oder nicht.
- c. Berechnung für $n = 40$

TABELLE 15: ÜBERBLICK TEST-RETEST-RELIABILITÄT VON AUSWERTER 1 FÜR MEDIANSAGITTALE MITTELHIRN- UND PONSFLÄCHE SOWIE M/P-RATIO MITTELS T-TEST UNTER EIN- BZW. AUSSCHLUSS VON AUSREIßERN. N = ANZAHL DER PROBANDEN. P (ZWEISEITIG) = 0,053 FÜR MEDIANSAGITTALE MITTELHIRNFLÄCHE UND FÜR MEDIANSAGITTALE PONSFLÄCHE ($p = 0,3123$) STATISTISCH NICHT SIGNIFIKANT. FÜR M/P-RATIO ($p = 0,047$) SIGNIFIKANT. H_0 , DASS DIE MITTELWERTDIFFERENZ DER MESSWERTE GLEICH NULL IST, MUSS FÜR DIE M/P-RATIO VERWORFEN UND KANN FÜR DIE MEDIANSAGITTALE MITTELHIRNFLÄCHE UND DIE MEDIANSAGITTALE PONSFLÄCHE (NACH AUSSCHLUSS VON AUSREIßERN) BEIBEHALTEN WERDEN.

4.7.1 GEPAARTER T-TEST

Die erhobenen Daten sind, wenn nicht anders angegeben, korrigiert nach Mittelwert \pm Standardabweichung. Die Untersuchung der Daten von Auswerter 1 ergaben Folgendes: ein Ausreißer, der oberhalb des 3-fachen Interquartilsabstand lag, drei Ausreißer, die oberhalb des 1,5-fachen Interquartilsabstand lagen und ein Ausreißer, der unterhalb des 1,5-fachen Interquartilsabstand lag, wurden aus der Analyse (mittels gepaartem t-Test) ausgeschlossen, da mit diesen die Bedingung der Normalverteilung verletzt wurde und kein statistisch signifikantes Ergebnis erzielt werden konnte. Die Entstehung der Ausreißer wurde als Messungenauigkeit interpretiert. Der Shapiro-Wilk-Test ergab für $n = 35$ keinen Hinweis auf Verletzung der Normalverteilung, $p = 0,482$. Die mittlere Größe der mediansagittalen Mittelhirnfläche betrug bei der ersten Messung $125,77 \pm 33,05 \text{ mm}^2$ und bei erneuter Messung $124,55 \pm 32,35 \text{ mm}^2$.

Die mediansagittale Mittelhirnfläche wurde am ersten Versuchstag im Mittel $1,22$ (95% KI, $-0,1278$ bis $2,4480$) mm^2 größer gemessen als am zweiten Versuchstag. Es bestand kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Messungen, $t(34) = 2,003$, $p = 0,053$. Die Nullhypothese, dass die mediansagittale Mittelhirnfläche an beiden Messtagen gleich groß gemessen wurde, durfte nicht verworfen werden.

Gleichermaßen wurden die Tests für die mediansagittale Ponsfläche sowie die M/P-Ratio durchgeführt. Der Shapiro-Wilk-Test ergab keine Hinweise auf Verletzung der Normalverteilung beider Stichproben mit $n = 40$, $p_{\text{Pons}} = 0,730$, $p_{\text{M/P-Ratio}} = 0,195$. Die Stichprobe der mediansagittalen Ponsfläche enthielt keine Ausreißer. Die Stichprobe der M/P-Ratio wies zwei Ausreißer außerhalb des 1,5-fachen Interquartilsabstand auf, welche mit in die Berechnung einbezogen wurden. Die mittlere Größe der mediansagittalen Ponsfläche betrug bei der ersten Messung $539,24 \pm 68,65 \text{ mm}^2$ und bei erneuter Messung $536,78 \pm 65,63 \text{ mm}^2$. Die mediansagittale Ponsfläche wurde am ersten Versuchstag im Mittel $2,46$ (95% KI, $-2,3984$ bis $7,3143$) mm^2 größer gemessen als am zweiten Versuchstag. Es bestand kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Messungen, $t(39) = 1,024$, $p = 0,312$.

Die mittlere M/P-Ratio betrug bei der ersten Messung $0,2357 \pm 0,0509$ und bei erneuter Messung $0,2326 \pm 0,0492$. Die M/P-Ratio wurde am ersten Versuchstag im Mittel $0,0031$ (95% KI, $0,0001$ bis $0,0062$) größer gemessen als am zweiten Versuchstag. Es bestand ein statistisch

signifikanter Unterschied zwischen den Messungen, $t(39) = 2,054$, $p = 0,047$. Durch Entfernen der zwei Ausreißer aus der untersuchten Stichprobe, ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied, $t(37) = 1,423$, $p = 0,163$.

4.7.2 INTRAKLASSEN-KORRELATIONSKOEFFIZIENT

Der ICC_{MHF} ist mit $ICC = 0,984$ und einem Konfidenzintervall von $[0,966; 0,992]$ signifikant, $p < 0,0005$. Der ICC_{Pons} ist mit $ICC = 0,975$ und einem Konfidenzintervall von $[0,952; 0,986]$ signifikant, $p < 0,0005$. Der ICC_{Ratio} ist mit $ICC = 0,980$ und einem Konfidenzintervall von $[0,961; 0,990]$ signifikant, $p < 0,0005$. Somit ist die Test-Retest-Reliabilität von Auswerter 1 sehr gut.¹²⁰

4.7.3 BLAND-ALTMAN-PLOT

Entsprechend der Ergebnisse in 4.6.3 wurden die vorliegenden Bland-Altman-Diagramme (Abbildung 19) untersucht. Die x-Achsen bilden die Mittelwerte der paarigen Messwerte von Auswerter 1 an zwei verschiedenen Messtagen ab, während die y-Achsen die Differenzen der gepaarten Messwerte von Auswerter 1 darstellen. Letztere ergeben sich auch hier durch Subtraktion der Messwerte von Tag 2 von den Messwerten von Tag 1. Wie der gepaarte t-Test veranschaulicht, sind die Messunterschiede des Auswerter 1 für $n = 40$ zwischen Tag 1 und Tag 2 für die mediansagittale Mittelhirnfläche und die M/P-Ratio statistisch signifikant, für die mediansagittale Ponsfläche allerdings nicht. Dies spiegelt sich in den Bland-Altman-Diagrammen wider.

In Abbildung 19 oben (Mittelhirn) liegen 95% (38 von 40) der Punkte im 95%-Konfidenzintervall. Die mittlere Differenz liegt mit $2,3 \text{ mm}^2$ oberhalb der Nulllinie. Dies bedeutet, dass Auswerter 1 im Mittel Unterschiede der Messwerte aufweist. Dies spiegelt wiederum das statistisch signifikante Ergebnis des gepaarten t-Test der Test-Retest-Reliabilität von Auswerter 1 (4.7.1) unter Einschluss von Ausreißern wider. Die Verteilung der gepaarten Messwerte wirkt homogen.

Das Diagramm mittig in Abbildung 19 (Pons) veranschaulicht auch hier, dass 93% (37 von 40) der Punkte innerhalb des 95%-Konfidenzintervalls liegen. Die mittlere Differenz von $2,46 \text{ mm}^2$ liegt im Vergleich zu den anderen beiden Diagrammen (Abbildung 19, oben und unten) und auch zum Bland-Altman-Plot des Pons in 4.6.3 nah an der Nulllinie. Dies spiegelt sich im nicht-signifikanten gepaarten t-Test der Messwerte für die mediansagittale Ponsfläche wider (vgl. Tabelle 15). Die Verteilung der gepaarten Messwerte wirkt auch hier homogen.

Der Bland-Altman-Plot der M/P-Ratio unten in Abbildung 19 bildet 37 der 40 Punkte (93%) im 95%-Konfidenzintervall ab. Die mittlere Differenz von $0,003$ liegt oberhalb der Nulllinie, sodass auch hier ein signifikanter Unterschied, wie in 4.7.1 beschrieben, optisch festzustellen ist. Auch hier ist eine homogene Verteilung der Daten zu erkennen.

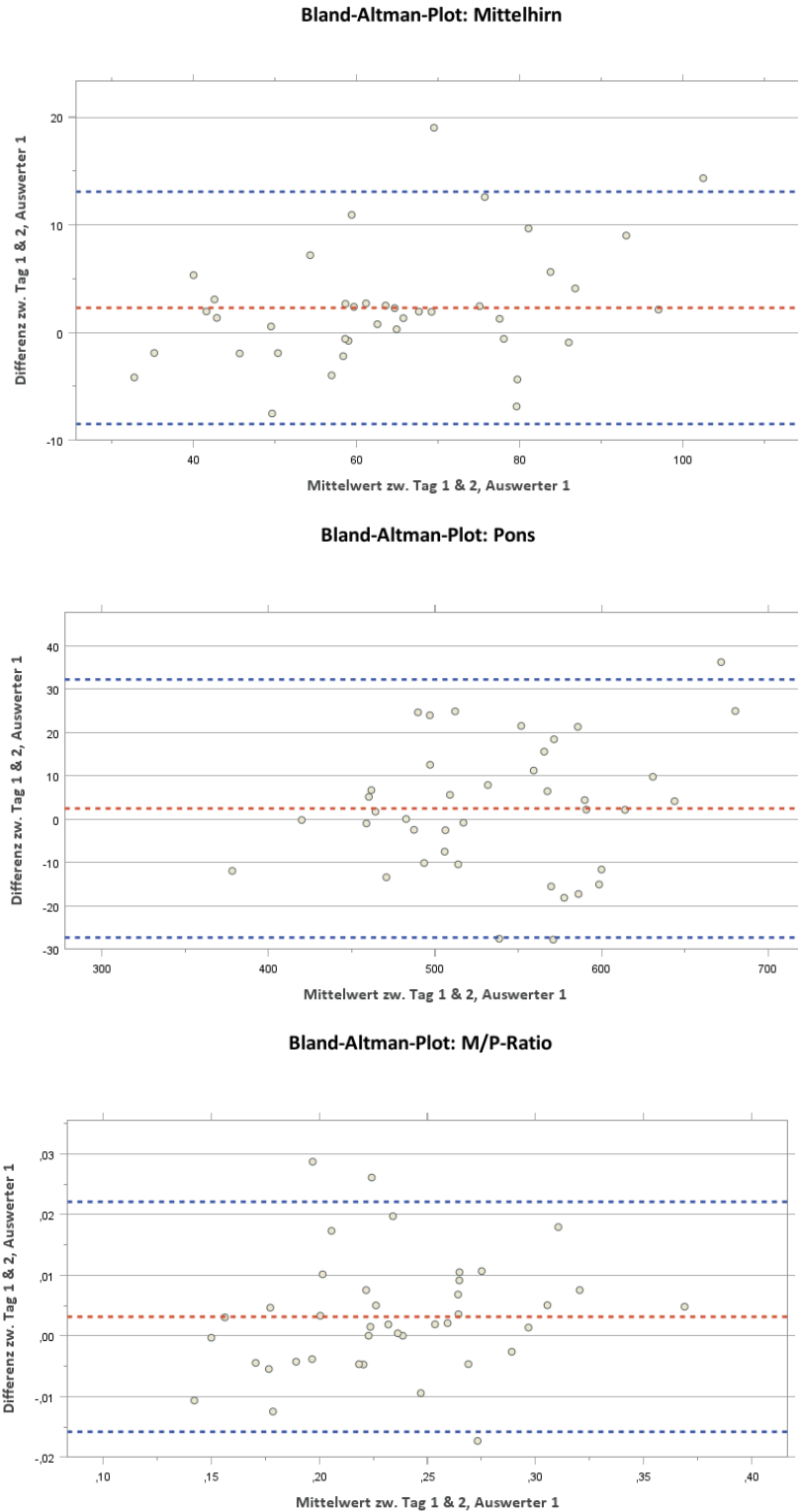


ABBILDUNG 19: TEST-RETEST-RELIABILITÄT: BLAND-ALTMAN-PLOTS FÜR MITTELHIRN (OBEN), PONS (MITTE) UND M/P-RATIO (UNTEN), X-ACHSE: MITTELWERT DER PAARIGEN MESSWERTE VON AUSWERTER 1. Y-ACHSE: DIFFERENZ DER PAARIGEN MESSWERTE VON AUSWERTER. ORANGE LINIE = MITTLERE DIFFERENZ, BLAUE LINIEN = OBERES (MITTELHIRN: 13,08; PONS: 32,22; M/P-RATIO: 0,02) UND UNTERES (MITTELHIRN: -8,49; PONS: -27,30; M/P-RATIO: -0,02) KONFIDENZINTERVALL.

4.8 TEST-RETEST-RELIABILITÄT: AUSWERTER 2

Auch bei Auswerter 2 wurde ein gepaarter t-Test für 40 der 185 Probanden durchgeführt, um nachzuvollziehen, ob eine statistisch signifikante Mittelwertdifferenz zwischen erstem und zweitem Versuchstag vorlag. Für eine Quantifizierung der Übereinstimmungen wurde der Intraklassen-Korrelationskoeffizient berechnet. Tabelle 16 gibt einen Überblick über die Testergebnisse, welche weiter unten detailliert beschrieben werden.

Auswerter 2	Mediansagittale Mittelhirnfläche [mm ²]		Mediansagittale Ponsfläche [mm ²]		M/P-Ratio	
	1. Messung	2. Messung	1. Messung	2. Messung	1. Messung	2. Messung
Mittelwert	126,42	127,28	553,64	548,62	0,2272	0,2312
N	40	40	40	40	40	40
Standardabweichung	33,82	32,74	65,76	67,35	0,0515	0,0501
Korrelation		0,982		0,944		0,967
Korrelation innerhalb der Klasse^a (Einzelne Maße)		0,982 ^b		0,942 ^b		0,964 ^b
95% Konfidenzintervall der Differenz	Obergrenze	0,966		0,894		0,932
	Untergrenze	0,990		0,969		0,981
Sig.		< 0,0005		< 0,0005		< 0,0005
Gepaarte Differenzen						
Gepaarter Mittelwert		-0,87		5,02		-0,0040
Gepaarte Standardabweichung		6,33		22,35		0,0131
Standard-Fehler des gepaarten Mittelwertes		1,00		3,53		0,0021
95% Konfidenzintervall der Differenz	Unterer Wert	-2,89		-2,13		-0,008
	Oberer Wert	1,16		12,17		0,0002
Hypothetische Differenz der Mittelwerte		0		0		0
T-Statistik		-0,864		1,421		-1,942

Freiheitsgrade (df)	39	39	39
p (T ≤ t) zweiseitig	0,393	0,163	0,059

Modell mit gemischten Zwei-Weg-Effekten, bei dem die Personeneffekte zufällig und die Maßeffekte fest sind.
 a. Korrelationskoeffizienten des Typs A innerhalb der Klasse unter Verwendung einer Definition der absoluten Übereinstimmung.
 b. Der Schätzer ist derselbe, unabhängig davon, ob ein Wechselwirkungseffekt vorliegt oder nicht.

TABELLE 16: ÜBERBLICK TEST-RETEST-RELIABILITÄT (AUSWERTER 2) FÜR MEDIANSAGITTALE MITTELHIRN- UND PONSFLÄCHE, SOWIE M/P-RATIO MITTELS T-TEST UNTER EINSCHLUSS VON AUSREIßERN. N = ANZAHL DER PROBANDEN. P (ZWEISEITIG) = 0,393 FÜR MEDIANSAGITTALE MITTELHIRNFLÄCHE, P (ZWEISEITIG) = 0,163 FÜR MEDIANSAGITTALE PONSFLÄCHE UND P (ZWEISEITIG) = 0,059 FÜR M/P-RATIO STATISTISCH NICHT SIGNIFIKANT. H₀, DASS DIE MITTELWERTDIFFERENZ DER MESSWERTE GLEICH NULL SEI, MUSS FÜR ALLE BERECHNUNGEN BEIBEHALTEN WERDEN.

4.8.1 GEPAARTER T-TEST

Die erhobenen Daten werden ebenfalls korrigiert nach Mittelwert ± Standardabweichung angegeben. Die Stichprobe wurde vor den Berechnungen auf Ausreißer und Normalverteilung untersucht. Alle drei Untersuchungsreihen enthielten zwei (mediansagittale Mittelhirnfläche) bzw. einen Ausreißer (mediansagittale Ponsfläche, M/P-Ratio), die sich außerhalb des 1,5-fachen Interquartilsabstands befanden. Sie wurden in die Berechnung miteinbezogen. Der Shapiro-Wilk-Test für „Mediansagittale Mittelhirnfläche“ (p = 0,362) und „M/P-Ratio“ (p = 0,207), sowie das Q-Q-Diagramm für „Mediansagittale Ponsfläche“ ergaben keine Hinweise auf Verletzung der Normalverteilungsannahme.

Die mediansagittale Mittelhirnfläche betrug bei der ersten Messung 126,42 ± 33,82 mm² und bei erneuter Messung 127,28 ± 32,74 mm². Sie wurde am ersten Versuchstag im Mittel 0,87 (95% KI, -2,89 bis 1,16) mm² kleiner gemessen als am zweiten Versuchstag. Es bestand kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Messungen, t(39) = -0,864, p = 0,393. Die Nullhypothese, dass kein Größenunterschied der Messwerte zwischen erstem und zweitem Versuchstag besteht, durfte somit nicht verworfen werden.

Die mediansagittale Ponsfläche betrug bei der ersten Messung 553,64 ± 65,76 mm² und bei erneuter Messung 548,62 ± 67,35 mm². Sie wurde am ersten Versuchstag im Mittel 5,02 (95% KI, -2,13 bis 12,17) mm² größer gemessen als am zweiten Versuchstag. Es bestand ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Messungen, t(39) = 1,421, p = 0,163. Auch hier durfte die Nullhypothese nicht verworfen werden. Die mittlere M/P-Ratio betrug am ersten Versuchstag 0,2272 ± 0,0515 und bei erneuter Messung 0,2312 ± 0,0501. Dadurch ergab sich eine im Mittel 0,0040 (95% KI, -0,0082 bis 0,0002) kleinere M/P-Ratio, als am zweiten Versuchstag. Es bestand kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Ergebnissen, t(39) = -1,942, p = 0,059. Die Nullhypothese, dass kein Größenunterschied der Messwerte zwischen dem ersten und zweiten Versuchstag besteht, konnte somit nicht verworfen werden.

4.8.2 INTRAKLASSEN-KORRELATIONSKOEFFIZIENT

Der ICC_{MHF} ist mit $ICC = 0,982$ und einem Konfidenzintervall von $[0,966; 0,990]$ signifikant, $p < 0,0005$. Der ICC_{Pons} ist mit $ICC = 0,942$ und einem Konfidenzintervall von $[0,894; 0,969]$ signifikant, $p < 0,0005$. Der ICC_{Ratio} ist mit $ICC = 0,964$ und einem Konfidenzintervall von $[0,932; 0,981]$ signifikant, $p < 0,0005$. Somit ist die Test-Retest-Reliabilität von Auswerter 2 sehr gut.¹²⁰

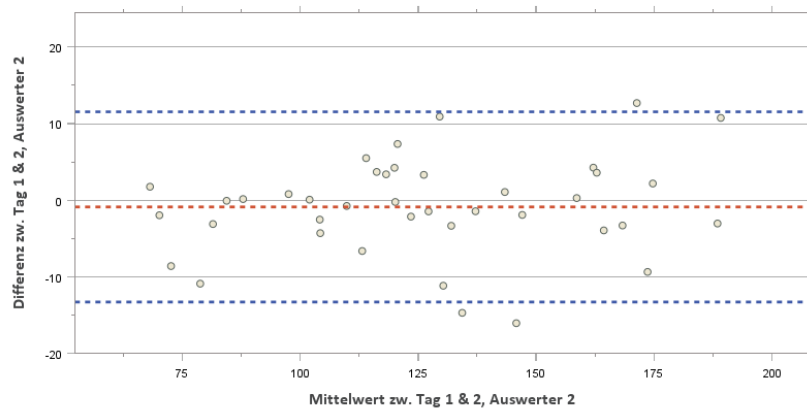
4.8.3 BLAND-ALTMAN-PLOT

Entsprechend der Ergebnisse in 4.7.3 wurden Bland-Altman-Diagramme erstellt (Abbildung 20). Die x- und y-Achsen bilden in gleicher Weise die gepaarten Messwerte von Auswerter 2 ab, wie sie es in 4.7.3 von Auswerter 1 tun. Wie die gepaarten t-Tests veranschaulichen, sind die Messunterschiede des Auswerter 2 zwischen erstem und zweitem Versuchstag für alle Parameter statistisch nicht signifikant. Auch dies geht aus den Diagrammen hervor (Abbildung 20).

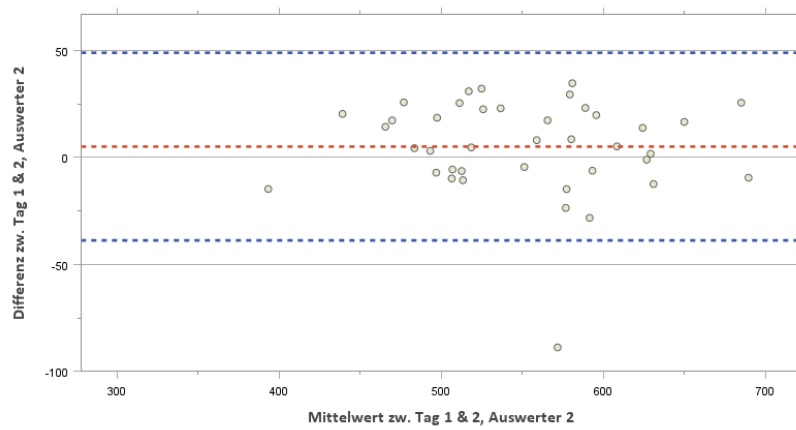
Bei Betrachtung des Diagramms oben (Abbildung 20, Mittelhirn) fällt auf, dass 93% (37 von 40) der Punkte im 95%-Konfidenzintervall liegen. Die mittlere Differenz liegt mit $-0,87 \text{ mm}^2$ im negativen Bereich; dies bedeutet, dass Auswerter 2 die mediansagittale Mittelhirnfläche an Tag 2 etwas großzügiger gemessen hat. Insgesamt liegt die orange Linie der mittleren Differenz nah an der Nulllinie, woraus sich schlussfolgern lässt, dass Auswerter 2 nur geringe Messunterschiede aufwies. Die Verteilung der gepaarten Messwerte wirkt homogen.

Das Diagramm mittig (Abbildung 20, Pons) demonstriert, dass sogar 98% (39 von 40) der Punkte innerhalb des 95%-Konfidenzintervalls liegen. Die mittlere Differenz von $5,02 \text{ mm}^2$ liegt ebenfalls nah an der Nulllinie. Die Verteilung der gepaarten Messwerte wirkt auch hier homogen. Der Bland-Altman-Plot der M/P-Ratio unten in Abbildung 20 bildet 36 der 40 Punkte (90%) im 95%-Konfidenzintervall ab. Die mittlere Differenz von $0,004$ liegt im Vergleich zu den beiden anderen Diagrammen optisch etwas weiter entfernt von der Nulllinie. Auch hier ist eine homogene Verteilung der Daten zu erkennen.

Bland-Altman-Plot: Mittelhirn



Bland-Altman-Plot: Pons



Bland-Altman-Plot: Pons

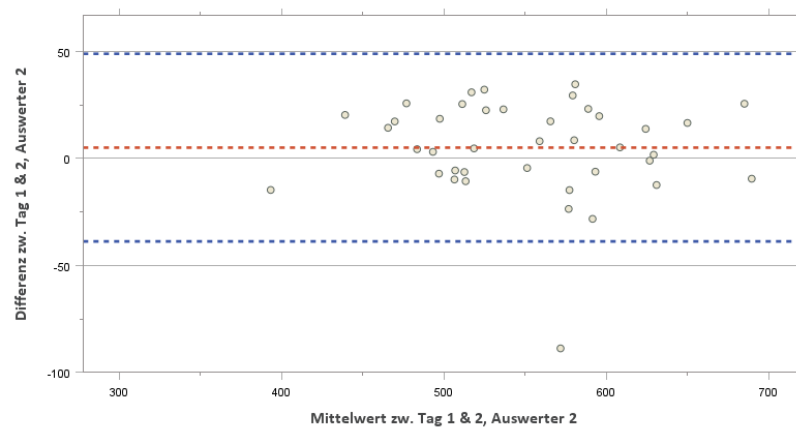


ABBILDUNG 20: TEST-RETEST-RELIABILITÄT: BLAND-ALTMAN-PLOTS FÜR MITTELHIRN (OBEN), PONS (MITTE) UND M/P-RATIO (UNTEN), X-ACHSE: MITTELWERT DER PAARIGEN MESSWERTE VON AUSWERTER 2. Y-ACHSE: DIFFERENZ DER PAARIGEN MESSWERTE VON AUSWERTER 2. ORANGE LINIE = MITTLERE DIFFERENZ, BLAUE LINIEN = OBERES (MITTELHIRN: 11,55; PONS: 48,84; M/P-RATIO: 0,03) UND UNTERES (MITTELHIRN: -13,28; PONS: -38,79; M/P-RATIO: -0,02) KONFIDENZINTERVALL.

V. DISKUSSION

5.1 ÜBERBLICK

An Erkrankungen aus dem Formenkreis ALS-FTD-PSP untersucht die vorliegende Arbeit MRT-Parameter auf deren Fähigkeit, zwischen verschiedenen Histopathologien diskriminieren zu können. Diese sind TDP-43 (ALS-FTD) zum einen und Tau (PSP-FTD) zum anderen. Wenn die Phänotypen von ALS-FTD und PSP-FTD überlappen, sind Rückschlüsse auf ihre Histopathologie klinisch kaum möglich. Dieser Umstand erschwert die gezielte Anwendung molekularpathologisch basierter Therapien und unterstreicht die Notwendigkeit zur Charakterisierung von Biomarkern. Dies ist Gegenstand der vorliegenden retrospektiven Studie anhand dreier *in vivo* MRT-Surrogatmarker: der mediansagittalen Mittelhirnfläche, der mediansagittalen Ponsfläche sowie der M/P-Ratio. Diese wurden an 185 Patienten mit PSP(-FTD), ALS(-FTD) und gesunden Kontrollen bizenitrisch untersucht. Die standardisierten manuellen morphometrischen MRT-Messungen wurden an T1-gewichtete 3D MPRAGE-Sequenzen eines 3T Verio Scanners in Sagittalebene durchgeführt. Dabei sollte untersucht werden, ob insbesondere die mediansagittale Mittelhirnfläche geeignet ist, um Patienten mit einer Tau-Pathologie im Sinne einer PSP-FTD zu identifizieren und sie von Patienten mit ALS-FTD, einer TDP-43-Pathologie abzugrenzen.

Unter Berücksichtigung relevanter Störgrößen (Alter, Geschlecht und TIV) zeigten die Ergebnisse der univariaten Varianzanalyse, dass sich die mediansagittale Mittelhirnfläche und die M/P-Ratio zur Abgrenzung von PSP- und PSP-FTD-Patienten zu ALS-Patienten und gesunden Probanden eigneten, nicht jedoch, um sie von ALS-FTD-Patienten abzugrenzen. Die Hypothese, mittels dieser Parameter zwischen klinisch nicht unterscheidbaren PSP-FTD- und ALS-FTD-Patienten differenzieren zu können, ließ sich durch unsere Untersuchungsergebnisse nicht bestätigen.

Um die untersuchten Hypothesen validieren oder verwerfen zu können, werden Methoden und Ergebnisse dieser Studie im Folgenden unter Beleuchtung aktueller Studien und Literatur diskutiert.

5.2 METHODIK: MORPHOMETRISCHE MESSUNG

Die Magnetresonanztomografie ist ein wichtiges diagnostischen Mittel, um klinische Diagnosen atypischer Parkinson-Syndrome wie der PSP zu untermauern.¹²¹ Als ein in der Neuroradiologie leicht verfügbares, konventionelles bildgebendes Verfahren eignet sie sich daher gut, morphometrische Messungen am Mittelhirn und Pons durchzuführen. Die Flächen des Mittelhirns und des Pons in mediansagittaler Ebene auszumessen, bringt die Herausforderung eines standardisierten Vorgehens mit sich. Nicht jedes Gehirn ist gleich groß oder gleich in seinen Proportionen. Nicht jeder Kopf wird bei Durchführung des MRT-Scans gleich gelagert. Und

auch das Aufnahmegerät hat durch unterschiedlich starke Magnetfelder Einfluss auf die Abbildungen. Zwar können durch Voxel-basierte-Morphometrie Unterschiede zwischen Scans relativiert werden, doch lassen sich nur durch präzise Methoden Messunterschiede minimieren.

Um die mediansagittale Mittelhirn- oder Ponsfläche zwischen Probanden oder auch bei ein- und derselben Person über einen zeitlichen Verlauf vergleichen zu können, muss daher gewährleistet sein, dass jede morphometrische Messung, einem Algorithmus folgend, gleich abläuft.

Verschiedene Untersuchungen zu morphometrischen Mittelhirnmessungen wurden bereits durchgeführt. Einige untersuchten das Mittelhirn in axialer Schnittführung, andere in sagittaler.^{122,123} Einwände vieler Studien gegen die Untersuchung axialer Aufnahmen waren eine impraktikablere Durchführung, unzuverlässigere Reproduzierbarkeit und weniger eindeutige Atrophiezeichen von Mittelhirn und Pons.^{106,109,124,125} Die Mediansagittalebene des Kopfes stellt dagegen eine exakte, reproduzierbare Ebene dar, die Störfaktoren (z.B. Scanwinkel) entgeht und Volumenminderungen verlässlich abbildet.^{108,126}

Neben einer Untersuchung des Mittelhirns in den verschiedenen Ebenen, gibt es unterschiedliche Methoden die Atrophiezeichen zu charakterisieren: durch optische Beurteilungen mittels pathognomonischer Zeichen (Kolibri-Zeichen, Pinguin-Silhouetten-Zeichen, Micky-Maus-Zeichen) oder mit morphometrischen Messungen durch Flächen- und Volumenbestimmungen. Während das Kolibri- und das Pinguin-Silhouetten-Zeichen in der Mediansagittalebene zu erkennen sind, bezieht sich das Micky-Maus-Zeichen auf die axiale Schnittebene.¹²⁵ Letzteres entsteht durch eine ungleichmäßige Atrophie von Mittelhirn-Tegmentum und -Tectum zu Gunsten des Tectums.¹²⁷ Das Kolibri-Zeichen bekommt seine Form vor allem durch eine Ausdünnung des vorderen Tegmentum-Anteils. Verschiedene Studien konnten zeigen, dass es ein nützliches morphologisches Merkmal ist, um eine Mittelhirnatrophie bei PSP zu erkennen.^{109,128} Ähnlich ist es beim Pinguin-Silhouetten-Zeichen, das durch Atrophie des Mittelhirn-Tegmentums und des Pons geformt wird.¹⁰⁸

In Anlehnung an die Methode von Oba et al. und Kato et al. wurden in dieser Studie die mediansagittale Mittelhirnfläche und die mediansagittale Ponsfläche rekonstruiert.^{108,109} Diese Methode hat sich bereits in vielen MRT-Studien aufgrund ihrer einfachen und schnellen Reproduzierbarkeit bewährt.^{110,123} Zudem konnten Massey et al. zeigen, dass sie im Vergleich zu rein optischen Beschreibungen verlässlichere Ergebnisse zur Mittelhirnatrophie liefern.¹²⁹

Die Einstellung der Mediansagittalebene ist auch hier durch initiale Ausrichtung der Axialebene gewährleistet. Während Oba et al. sich jedoch an der Cisterna interpeduncularis und dem Aquädukt als Mittellinie orientieren, wird sie in der vorliegenden Arbeit durch vier Orientierungspunkte eingestellt: 1) median liegender Punkt zwischen den Corpora mamillaria, 2) Mitte

des Aquädukts, 3) interkollikuläre Vertiefung der Vierhügelplatte und 4) Fissura mediana anterior am pontomedullären Übergang. Ob letztere genauer ist, müsste man im direkten Vergleich untersuchen. Es lässt sich allerdings vermuten, dass die Methode von Oba et al. durch nur zwei Ausrichtungspunkte etwas schneller durchführbar ist.

Die Kerbe am mesenzephalo-pontinen Übergang (Notch 1) und die inferiore Begrenzung der Vierhügelplatte in Mediansagittalebene eignen sich als präzise Landmarken; ebenso die Kerbe am ponto-medullären Übergang (Notch 2). Durch diese Fixpunkte können zwei parallele Geraden schnell und einfach rekonstruiert werden. Ein anschließendes einfaches Nachzeichnen der Begrenzungen von Mittelhirn und Pons lässt sich folglich verlässlich und mit geringen Flächeneffekten durchführen.

In der vorliegenden Studie wurde dem Problem einer standardisierten MRT-Akquisition aus dem Weg gegangen, indem nur 3T-Scans untersucht wurden. Um die Messmethode vergleichbarer und bedingungsloser einsetzen zu können, könnte in Zukunft untersucht werden, ob MRT-Scans verschiedener Aufnahmegeräte ähnliche Ergebnisse erzielen.

Die Entwicklung eines voll automatisierten „Magnetic Resonance Parkinson Index“ (MRPI) durch Nigro et al. 2017 liefert eine akkurate Alternative zur manuellen morphometrischen Messung, wie sie in der vorliegenden Studie durchgeführt wurde.¹³⁰ Ob sie effizienter und schneller durchführbar wäre und ebenso zur Veranschaulichung der hier erwarteten Ergebnisse geeignet, bedürfte der gesonderten Prüfung.

5.3 ENTWICKLUNG EINES SURROGATPARAMETERS

5.3.1 MEDIANSAGITTALE MITTELHIRNFLÄCHE

Den Diagnosen „PSP-FTD“ und „ALS-FTD“ liegen unterschiedliche Pathologien zugrunde: eine 4R-Tauopathie bzw. eine TDP-43-Proteinopathie. Oberstes Ziel der vorliegenden Arbeit war es, zu untersuchen, ob die in der Mediansagittalebene ausgemessene Mittelhirnfläche zwischen PSP-Patienten mit frontotemporalen Dysfunktionen (PSP-FTD; FTLD-TAU) und ALS-FTD-Patienten mit frontotemporalen Dysfunktionen (FTLD-TDP-43) unterscheiden kann. Zusätzlich wurde untersucht, inwieweit sie zwischen PSP und ALS sowie zwischen ALS und Gesunden differenzieren kann.

PSP-Patienten (91,81 mm², SD 3,96) haben, gefolgt von PSP-FTD- (105,07 mm², SD 5,12) und ALS-FTD-Patienten (106,32 mm², SD 5,94), die kleinste Mittelhirnfläche. Einen signifikanten Größenunterschied gibt es zwischen diesen drei Probandengruppen nicht. ALS-Patienten (140,77 mm², SD 2,30) und gesunde Kontrollen (137,30 mm², SD 2,15) haben im Vergleich dazu signifikant größere Mittelhirnflächen ($p < 0,0005$, 95% Konfidenzintervall). ALS-Patienten haben somit eine den Kontrollpersonen vergleichbare Mittelhirnfläche.

Aus diesen Ergebnissen lässt sich schlussfolgern, dass eine Unterscheidung von PSP-Patienten **ohne** frontotemporale Dysfunktionen (PSP) zu ALS-Patienten und gesunden Kontrollpersonen mithilfe der mediansagittalen Mittelhirnfläche möglich ist. Dies gilt ebenfalls für PSP-Patienten **mit** frontotemporalen Dysfunktionen (PSP-FTD). Die hier wichtige Differenzierung zwischen PSP-FTD-Patienten und ALS-FTD-Patienten ist jedoch nach den vorliegenden Untersuchungen nicht möglich. Folglich lässt sich anhand dieser Messmethode nicht eindeutig zwischen 4R-Tau- und TDP-43-Pathologie unterscheiden. Interessant ist jedoch, dass das Mittelhirn der ALS-FTD-Patienten in seiner Größe dem der PSP-FTD-Patienten ähnelt und somit durch die mediansagittale Mittelhirnfläche von ALS-Patienten unterschieden werden kann.

Eine genauere Betrachtung der Atrophiemuster von PSP-FTD und ALS-FTD kann helfen, Unterschiede und Gemeinsamkeiten der beiden Pathologien herauszufinden und somit die vorliegenden Ergebnisse zu interpretieren.

Wie bereits beschrieben, ist die Mittelhirnatrophie ein charakteristisches makropathologisches Zeichen der PSP. Bei den sechs weiteren Prädominanztypen der PSP, welche neben dem PSP-Richardson Syndrom (PSP-RS) existieren, wurde inkonstant eine solche Mittelhirnatrophie beschrieben.^{95,123,131–135}

Hassan et al. identifizierten einen signifikanten Unterschied des Mittelhirnvolumens bei PSP-RS und PSP-bvFTD im Vergleich zu Gesunden. Zwischen PSP-RS und PSP-bvFTD hingegen stellten sie keinen signifikanten Unterschied fest ($p = 0,44$). Diese Angaben decken sich mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit, in der PSP- und PSP-FTD-Patienten auch keine signifikanten Mittelhirnflächenunterschiede aufwiesen ($p = 0,367$). Zwar liefert der Vergleich beider Gruppen keine signifikanten Größenunterschiede, doch sind die Mittelhirnflächen im Mittel unterschiedlich groß: PSP = $91,814 \text{ mm}^2$ (3,958); PSP-FTD = $105,065 \text{ mm}^2$ (5,123). Die Beobachtung, dass die PSP-FTD eine geringere Mittelhirnatrophie aufweist als die PSP-RS, machten bereits andere Studien.^{131,135}

Longoni et al. beschrieben wiederum einen signifikanten Unterschied der Mittelhirnfläche zwischen PSP-RS und einer atypischen PSP-Variante, der PSP-P.¹²³ Sie führten diese Tatsache auf die unterschiedlich stark ausgeprägte vertikale Blickparese zurück. Das Ergebnis dieser Studie stimmt zwar nicht mit den vorliegenden Ergebnissen eines nicht-signifikanten Unterschiedes der Mittelhirnfläche zwischen PSP und PSP-FTD überein, verdeutlicht jedoch, dass es zwischen den PSP-Prädominanztypen unterschiedliche Atrophiemuster gibt. Dies unterstreicht auch die vorliegende Arbeit.

Mithilfe einer relativ großen radiologischen Studie mit 106 PSP-Patienten rekonstruierten Whitwell et al. 2020 die unterschiedlichen pathologischen Verteilungsmuster in Hirnstamm und

Großhirnrinde bei atypischer PSP.¹⁰⁷ Während die PSP-RS vor allem pathologische Tau-Ab-lagerungen in Basalganglien, Mittelhirn und Kleinhirn aufwies, waren bei PSP-F und PSP-SL zusätzlich kortikale Verteilungsmuster nachzuweisen. Die PSP-F war in ihrem Verteilungsmus-ter der PSP-RS recht ähnlich. Allerdings waren bei ihr zusätzlich vor allem im Frontal- und Temporallappen pathologische Korrelate zu erkennen. Die PSP-SL hingegen wies eine stär-kere kortikale Pathologie und eine etwas weniger ausgeprägte Pathologie im Mittelhirn auf. Es lässt sich daher vermuten, dass es bei atypischer PSP zu einer Verschiebung der Tau-Patho-logie vom Hirnstamm ausgehend zu weiter frontal kortikal gelegenen Hirnstrukturen kommt und die Mittelhirnfläche dadurch relativ an Größe zunimmt.⁵⁵ Vor diesem Hintergrund sind die unterschiedlichen Mittelhirnvolumina von PSP-RS, PSP-SL und PSP-F plausibel und es ließe sich erklären, weshalb die vorliegenden Messergebnisse von PSP und PSP-FTD unterschied-lich ausfallen. Die PSP-FTD-Gruppe der vorliegenden Arbeit setzt sich aus 7 PSP-SL, 5 PSP-F und 2 nicht eindeutig zuordenbaren Patienten (FTLD-Tau) zusammen. Um deren Einfluss auf die mediansagittale Mittelhirnfläche zu minimieren, müsste eine Gruppenunterteilung ge-mäß Whitwell et al. erfolgen.

Rohrer et al. beschreiben in einer prospektiven klinischen, neuropsychologischen und neuro-bildgebenden Analyse das gemeinsame Auftreten einer PSP mit einer nvPPA und untersu-chen unter anderem das Mittelhirnvolumen bei PSP-RS, PSP-SL und einer nvPPA (PNFA) ohne PSP.¹³⁶ Sie stellten einen signifikanten Volumenunterschied des Mittelhirns zwischen PSP-RS, PSP-SL und einer nvPPA fest und führten die Mittelhirnatrophie bei PSP-RS und vor allem bei PSP-SL auf eine Beteiligung der Basalganglien und subkortikaler Strukturen zu-rück, die bei einer nvPPA allein klinisch nicht zu beobachten sind. Daraus schlussfolgerten sie, dass die Mittelhirnatrophie als Biomarker eine Tau-Pathologie offenbaren kann. Doch fanden Whitwell et al. 2013 heraus, dass nicht jeder Patient mit einer PSP eine Mittelhir-natrophie aufweisen muss.¹³⁷ Ihnen zufolge sei eine Mittelhirnatrophie nicht an eine PSP-Pa-thologie (Tau), sondern vielmehr an die klinische Präsentation einer PSP-RS gebunden. Dies bestätigt die mehrheitliche Studienlage, die besagt, dass die Mittelhirnatrophie ein geeigneter Biomarker der PSP-RS ist.^{138–140} Im Umkehrschluss bedeutete dies, dass die Mittelhirnfläche bei den nicht-Richardson PSP-Syndromen ohne prädiktiven Wert in Hinblick auf die Histopa-thologie ist.

Mit Blick auf den Vergleich der mediansagittalen Mittelhirnfläche bei PSP-FTD und ALS-FTD macht die Schlussfolgerung von Whitwell et al. 2013 Sinn, wenn sie bedeutet, dass auch an-dere Pathologien eine Mittelhirnatrophie aufweisen können. Zwar kann die vorliegende Arbeit keine Aussage über klinische Auffälligkeiten insbesondere der ALS-FTD-Fälle zum Zeitpunkt des MRTs oder im Verlauf der Erkrankung tätigen, und somit nicht verifizieren, ob die Mittel-

hirnatrophie tatsächlich mit PSP-typischen Symptomen assoziiert ist. Doch gibt es einige klinische Studien, die PSP-ähnliche Symptome bei ALS-FTD (TDP-43) feststellten, von denen manche eine Mitbeteiligung des Hirnstamms bestätigten.^{18,141,142}

Das Mittelhirn-Tegmentum enthält den Nucleus ruber und die Substantia nigra sowie den III. und IV. okulären Hirnnervenkern. Hier finden demnach Verschaltungen statt, die die Extrapiramidalmotorik modulieren. Eine Atrophie des Mittelhirn-Tegmentums, wie sie in der vorliegenden Studie untersucht wird, müsste folglich mit klinischen Auffälligkeiten einhergehen, die die Grobmotorik, den Muskeltonus sowie die Augenbewegungen betreffen. McCluskey et al. veröffentlichten 2013 den klinischen Fall eines *ALS-Plus-Syndroms* mit Persönlichkeitsveränderungen, supranukleärer Blickparese und extrapyramidalmotorischen Symptomen. Er ähnelte klinisch einer PSP und erwies sich neuropathologisch gleichwohl als TDP-43-Proteinoopathie.¹⁸

Diese Beobachtung deckt sich letztendlich mit den vorliegenden Ergebnissen, die eine gleich starke Mittelhirnatrophie bei PSP-FTD (FTLD-Tau) und ALS-FTD (FTLD-TDP) aufweisen. Zugleich unterstreicht er die bereits oben beschriebene Vermutung, dass unterschiedliche Pathologien eine Mittelhirnatrophie aufweisen können.

Rusina et al. beschrieben drei autopsisch bestätigte FTLD-TDP-Fälle, die klinische Merkmale einer PSP, einer Frontotemporalen Demenz (bvFTD) sowie einer ALS im Sinne oberer- und unterer Motoneuronbeteiligung in sich vereinten.¹⁴³ Alle drei Fälle wiesen okulomotorische Defizite wie eine vertikale Blickparese und verlangsamte Sakkaden auf, die neuropathologisch durch Veränderungen im Mittelhirn-Tegmentum bestätigt werden konnten. Pathognomonische Mittelhirn-Zeichen wie das Kolibri-Zeichen konnten sie in ihrer Arbeit nicht nachweisen. Sie verzeichneten jedoch eindeutige neuronale TDP-43-Einschlüsse in subkortikalen Hirnstammstrukturen wie dem Mittelhirn. Diese Ergebnisse belegen, dass eine Beteiligung des Mittelhirns mit Mittelhirnatrophie bei ALS-FTD (FTLD-TDP) vorkommen kann.

Die signifikant unterschiedliche mediansagittale Mittelhirnfläche von ALS-FTD (106,32 mm², SD = 5,94) und ALS (140,77 mm², SD = 2,30) wird vor dem Hintergrund der Literatur plausibel. Eine FTLD-TDP kann durchaus mit PSP-ähnlicher Symptomatik erscheinen und eine entsprechende Mittelhirnpathologie aufweisen. Während die verschiedenen ALS-Spektren und ihre neuropathologische Korrelation im Mittelhirn bereits mehrfach beschrieben wurden, ist die Studienlage zur Mittelhirnatrophie bei *klassischer* ALS begrenzt. Bede et al. untersuchten 2019 in einer longitudinalen Bildgebungs-Studie mit 100 ALS-, 22 PLS-, 20 FTD-Patienten und 100 gesunden Kontrollen Unterschiede in ihrer Hirnstamm-Pathologie.¹⁴⁴ Dabei stellten sie fest, dass die ALS eine Hirnstammatrophy aufweist, die insbesondere die Medulla oblongata und, zu etwas geringen Anteilen, auch den Pons betrifft, also untere Hirnnervkerne, die bei der ALS betroffen sind.¹⁴⁵

Interessanterweise bestand laut ihrer Studie ein bemerkenswerter Unterschied der Hirnstamm-Volumina zwischen PLS und ALS. Demzufolge wies die PLS signifikant kleinere Volumina von Medulla oblongata, Pons und Mittelhirn auf.^{144,146} Diese Ergebnisse verdeutlichen, dass pathologische Verteilungsmuster und neurodegenerative Prozesse innerhalb des ALS-Spektrums variieren. Sie decken sich mit unserer Beobachtung der unterschiedlich großen Mittelhirnfläche zwischen ALS- und ALS-FTD-Patienten.

Einen besonderen Fall, der die hier beschriebene Problematik abschließend verdeutlicht und zusammenfasst, beschrieben Liu et al. 2020. Bei einem 83-jährigen Patienten wurde aufgrund der klinischen Symptomatik die Diagnose PSP-RS gestellt. Er entwickelte früh eine posturale Instabilität mit Stürzen, Augenmotilitätsstörungen und axiale Rigidität. Zusätzlich erkannte man das Bild einer PLS. Nach seinem Tod durchgeführte neuropathologische Untersuchungen ergaben eine Globuläre gliale Tauopathie (GGT), eine 4R-Tauopathie, die sich histopathologisch von einer 4R-Tauopathie des PSP-Typs unterscheidet.¹⁴⁷ Die schwere Mittelhirnatrophie, die Liu et al. in ihrem Fall feststellten, spräche einmal mehr für eine Tau-Pathologie, wie sie eingangs vermutet wurde.

Vor dem Hintergrund der Literatur lassen sich die **Ergebnisse der vorliegenden Studie** wie folgt zusammenfassen: Eine signifikante Mittelhirnatrophie bei PSP, PSP-FTD und ALS-FTD wird nicht durch die Qualität der Pathologie bestimmt, sondern durch die Quantität, unabhängig von dem abgelagerten Protein/-Aggregat. Die mediansagittale Mittelhirnfläche eignet sich aus diesem Grund nicht, zwischen 4R-Tau und TDP-43-Pathologie zu unterscheiden.

5.3.2 MEDIANSAGITTALE PONSFLÄCHE

Die vorliegende Studie veranschaulicht eine signifikante Atrophie des Pons bei PSP ($p = 0,0005$) und eine relative Atrophie bei PSP-FTD ($p = 0,210$). Verglichen mit der hier beobachteten Gruppen-übergreifenden Mittelhirnatrophie ist die Ponsatrophie weniger stark ausgeprägt. Mit Blick auf die Boxplots in Abbildung 12 lässt sich erkennen, dass eine Differenzierung der fünf Probandengruppen kaum möglich ist. Zwar verzeichnen die Berechnungen signifikante Unterschiede zwischen PSP und ALS bzw. gesunden Kontrollen, doch sind die Überschneidungen zwischen den Gruppen so stark, dass sich hier keine Unterscheidung allein durch die Betrachtung des Pons machen lässt. Diese Beobachtung ist konsistent mit früheren Studien, die das Ponsvolumen bei PSP und anderen atypischen Parkinsonerkrankungen und dem idiopathischen Parkinson-Syndrom untersucht haben.

Aiba et al. verzeichneten bei PSP eine stärkere und regelmäßige Mittelhirnatrophie im Vergleich zur Ponsatrophie. Dennoch konnten sie eindeutige Atrophien in Pons-Tegmentum und -Basis bei acht PSP-Fällen in der MRT nachweisen.¹⁰⁶ Kato et al. untersuchten ebenfalls acht

PSP-Patienten mittels MRT und stellten eine um 23% verkleinerte Fläche des Pons-Tegmentums fest. Im Vergleich zum Mittelhirn, das um etwa 45% atrophiert war, fiel die Ponsatrophie auch in diesen Fällen somit schwächer aus. Oba et al. bestätigten diese Beobachtung in einer MRT-basierten Studie mit 21 PSP-Patienten.¹⁰⁸

Cosottini et al. resümierten, dass die Ponsfläche sich aufgrund zahlreicher Überschneidungen mit den Kontrollpersonen als diagnostischer Marker nicht eignet.¹¹¹ Eindeutige Überschneidungen der mediansagittalen Ponsfläche sind auch in der vorliegenden Arbeit zu verzeichnen. Gemeinsam mit den Ergebnissen der AUROC-Analysen von PSP im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen ($AUROC_{\text{Pons}} = 0,751$, $AUROC_{\text{MH}} = 0,974$) verdeutlichen diese Beobachtungen, dass die mediansagittale Ponsfläche eine nur eingeschränkte Aussagekraft für die ätiologische Diagnose hat.

Die PSP-FTD-Patienten der vorliegenden Arbeit weisen, wenn auch nicht ganz so eindeutig wie die PSP-Patienten, im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen und ALS-Patienten eine kleinere Ponsfläche auf.

Die Ergebnisse einer automatisierten Hirnstamm-Untersuchung an 12 PSP-RS- und 18 atypischen PSP-Fällen von Bocchetta et al. bildeten ein ähnliches Resultat ab. Sie beschrieben eine signifikante Atrophie des Pons bei PSP-F und PSP-SL, die allerdings schwächer als bei PSP-RS ausfiel.¹⁴⁸ Hassan et al. hingegen konnten in ihrer Studie mit 66 Autopsie-geprüften PSP-Patienten keine eindeutigen Größenunterschiede des Pons zwischen PSP, PSP-bvFTD und gesunden Kontrollen feststellen.⁵⁵ Diese unterschiedlichen Ergebnisse spiegeln die hier eingeschränkte Aussagekraft der mediansagittalen Ponsfläche wider ($AUROC$ (PSP vs. PSP-FTD) = 0,630, $AUROC$ (PSP-FTD vs. HC) = 0,625, $AUROC$ (PSP-FTD vs. ALS) = 0,645).

In Hinblick auf den für diese Arbeit zentralen Vergleich von PSP-FTD und ALS-FTD vermag die Ponsfläche ähnlich der Ergebnisse von Cosottini et al. nicht zwischen den beiden Pathologien FTLD-TAU und FTLD-TDP-43 unterscheiden ($AUROC = 0,557$). Demzufolge weisen sowohl die PSP-FTD, als auch die ALS-FTD eine relative Atrophie des Pons auf. Neben pathologischen Korrelaten im Pons bei PSP-FTD¹⁴⁸ und ALS-FTD¹⁸ wurden jedoch auch bei der ALS eindeutige pontine Atrophien festgestellt. Folglich ließe sich vermuten, dass diese ebenfalls stärkere Volumenverluste im Vergleich zu gesunden Kontrollen aufweisen dürfte.¹⁴⁶ Dies lässt sich jedoch mit den vorliegenden Ergebnissen nicht bestätigen. Allgemein ist zu vermerken, dass eine Ponsatrophie allein ein recht unspezifischer Marker ist, da sie auch sekundär-vaskulär oder sekundär-entzündlich auftreten kann.

Die Hypothese, dass die Ponsfläche sich nicht allein eignet, um eine PSP-FTD (FTLD-TAU) von einer ALS-FTD (FTLD-TDP-43) zu unterscheiden, kann bestätigt werden. Eine Differenzierung zwischen PSP und ALS ist hierüber nicht möglich.

5.3.3 MITTELHIRN/PONS-RATIO

Auch für die M/P-Ratio galt es zu überprüfen, ob die Mittelhirnfläche im Verhältnis zur Ponsfläche signifikante Unterschiede zwischen PSP-Patienten mit frontotemporalen Dysfunktionen (PSP-FTD, FTLD-TAU) und ALS-FTD-Patienten mit frontotemporalen Dysfunktionen (FTLD-TDP-43) aufwies. Mithilfe der M/P-Ratio ließ sich ermitteln, dass bei gesunden Kontrollen und ALS das Mittelhirn größentechnisch etwa 25% des Pons entsprach, während es bei PSP, PSP-FTD und ALS-FTD etwa 20% des Pons abbildete. Dieser 5% Unterschied stellt einen signifikanten Unterschied dar. Die Ergebnisse der ANCOVA zur Prüfung auf Gruppenunterschieden entsprechen somit, mit einer Ausnahme (ALS < HC, $p = 0,001$), denen der Berechnungen für die mediansagittale Mittelhirnfläche. Eine Unterscheidung von PSP-Patienten **mit** frontotemporalen Dysfunktionen (PSP-FTD) zu ALS-Patienten und gesunden Kontrollpersonen ist mithilfe der M/P-Ratio möglich. Dies gilt ebenfalls für PSP-Patienten **ohne** frontotemporale Dysfunktionen (PSP). Wie bereits unter 4.4.3 beschrieben, ist auch hier die wichtige Differenzierung zwischen PSP-FTD (FTLD-TAU) und ALS-FTD (FTLD-TDP) nicht möglich. Beide Gruppen weisen eine M/P-Ratio von etwa 0,2 auf.

Die M/P-Ratio bei PSP wurde in der Vergangenheit bereits häufig beschrieben. Ursprünglich wurde sie insbesondere entwickelt, um mittels einfacher Methode bereits frühe Atrophiemuster bei PSP aufzudecken, noch bevor sich offensichtliche klinische und bildgebende Merkmale bei Patienten entwickelten.¹⁴⁹ In der Literatur beschriebene Ergebnisse spiegeln das Ergebnis der vorliegenden Arbeit wider.

Oba et al. bemerkten 2005 in einer Studie mit 21 PSP-Patienten eine signifikant kleinere M/P-Ratio bei PSP im Vergleich zu gesunden und erkrankten Kontrollpersonen. Im Unterschied zu den vorliegenden Ergebnissen, verzeichneten sie nicht einmal Überschneidungen der M/P-Ratios.¹⁰⁸ Massey et al. untersuchten neben Mittelhirn und Pons die M/P-Ratio an 12 pathologisch bestätigten und 21 klinisch diagnostizierten PSP-Fällen. Zwar ermittelten sie die mediansagittalen Flächen mithilfe von zwei über Mittelhirn und Pons-Basis liegenden Ellipsen, kamen jedoch zu dem gleichen Ergebnis einer signifikant kleineren M/P-Ratio im Vergleich zu Kontrollpersonen.¹²⁹ Und auch Möller et al. bestätigten diese Beobachtung innerhalb ihrer multizentrischen Studie mit 106 PSP-Patienten. Ihre Ergebnisse zeigen sogar, dass die mediansagittale Mittelhirnfläche sich noch besser eignet, um zwischen PSP und Kontrollpersonen zu unterscheiden.¹¹⁰ Dieses Erkenntnis deckt sich mit den vorliegenden Resultaten.

Andere Studien untersuchten die M/P-Ratio zusätzlich bei atypischen PSP-Varianten.

Longoni et al. beobachteten bei 10 PSP-RS und 10 PSP-P-Patienten signifikante Unterschiede sowohl zwischen den PSP-Syndromen und Kontrollpersonen als auch zwischen den PSP-Syndromen selbst.¹²³ Es stimmt mit den vorliegenden Ergebnissen überein, dass auch atypi-

sche PSP-Syndrome eine signifikant verringerte M/P-Ratio aufweisen, unterscheidet sich jedoch in der Abgrenzung zur typischen PSP. Hassan et al. berichteten einen signifikanten Unterschied der M/P-Ratio von 3 PSP-bvFTD und 63 PSP-RS-Fällen zu Kontrollpersonen, während die PSP-Syndrome untereinander keine signifikanten Unterschiede aufwiesen.⁵⁵ Diese Ergebnisse sind deckungsgleich mit den hier vorgelegten.

Dass PSP und PSP-FTD eine signifikant kleinere M/P-Ratio aufweisen als gesunde Kontrollen und ALS, war zu erwarten. Während bei PSP-Syndromen eine starke Mittelhirnatrophie mit einer leichten Ponsatrophie einhergeht, werden bei ALS primär allgemeine Atrophie-Muster im Hirnstamm, mit Augenmerk auf der Medulla oblongata, verzeichnet.¹⁴⁶

Die Unterscheidung einer Tau- (PSP-FTD) von einer TDP-43-Pathologie (ALS-FTD) war mittels M/P-Ratio (ANCOVA) nicht möglich ($p = 1,000$). Mit Blick auf die Boxplots in Abbildung 13 lässt sich eine eindeutige Überschneidung der M/P-Ratio von PSP-FTD und ALS-FTD feststellen. Diese Beobachtung unterstreicht die klinische Überschneidung beider Patientengruppen. Allerdings lassen sich auch eindeutige Überschneidungen der ALS-FTD über fast die gesamte Spannweite der anderen Untersuchungsgruppen erkennen. An dieser Stelle könnte die kleine Probandenzahl mit $n = 10$ in der Gruppe der ALS-FTD zu einer Verzerrung der Ergebnisse führen. Ebenfalls könnte das durchschnittlich jüngere Alter der ALS-FTD-Fälle an dieser Stelle zu einem Bias führen, da durch das Alter eingeleitete neurodegenerative Prozesse nicht so schwer ins Gewicht fallen.

5.4 GENAUIGKEIT

Je nach Probandengruppe unterscheiden die mediansagittale Mittelhirnfläche sowie die M/P-Ratio unterschiedlich gut zwischen Tau- und TDP-43-Pathologie.

In der vorliegenden Studie lassen sich PSP- von ALS-Patienten ab einer mediansagittalen Mittelhirnfläche von $<118,02 \text{ mm}^2$ abgrenzen. Die Sensitivität der Mittelhirnfläche beträgt in diesem Fall 100% und ihre Spezifität 89,6%. Sowohl die Genauigkeit von 92,1% als auch die Fläche unter der Kurve ($AUC = 0,982$, $p < 0,0005$) demonstrieren eine hohe Zuverlässigkeit der mediansagittalen Mittelhirnfläche, um zwischen PSP (Tau) und ALS (TDP-43) zu unterscheiden. Diese zuverlässigen Ergebnisse decken sich mit Angaben der Literatur, die Unterschiede zwischen PSP und (atypischen) Parkinsonerkrankungen überprüften.^{137,150}

Die M/P-Ratio ist ähnlich zuverlässig in der Unterscheidung von PSP und ALS (Genauigkeit = 92,1%, $AUC = 0,930$, $p < 0,0005$). Im Vergleich zur mediansagittalen Mittelhirnfläche weist sie eine geringere Sensitivität (= 81,8%) auf. Durch ihre zusätzliche relative Kontrolle für die Kopfgröße der Probanden liefert sie allerdings eine höhere Spezifität (= 95%).

Bei einem Schwellenwert von $<0,2025$ liegt der positiv prädiktive Wert für eine PSP-Diagnose sogar bei 85,5% (PPW bei mediansagittaler Mittelhirnfläche = 75,9%).

Studien, die die M/P-Ratio von PSP und anderen atypischen Parkinsonsyndromen bzw. Frontotemporalen Lappendegenerationen vergleichen, kommen zu ähnlichen Ergebnissen wie die vorliegende Arbeit.^{129,151}

Die mediansagittale Ponsfläche spielt, wie erwartet, keine Rolle zur Unterscheidung von PSP und ALS (Cut-Off < 487,18 mm², Sens. = 59,0%, Spez. = 89,6%, Genauigkeit = 82%, AUC = 0,767, $p < 0,0005$).¹⁵⁰

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass die mediansagittale Mittelhirnfläche und die M/P-Ratio in ihrer Aussagekraft ähnlich gut sind.¹²⁹ Bei Anwendung beider Parameter, erhöht die M/P-Ratio zusätzlich die Spezifität der mediansagittalen Mittelhirnfläche. Diese Ergebnisse decken sich mit der Literatur.¹¹¹ Möller et al. beschrieben 2017 die mediansagittale Mittelhirnfläche als verlässlichsten Parameter zur Identifizierung einer PSP.¹¹⁰ Zagnini et al. stellen ebenfalls fest, dass die Mittelhirnfläche die höchste Genauigkeit zur Differenzierung von PSP-RS zum idiopathischen Parkinson-Syndrom aufweist.¹⁵⁰ Mit Blick auf die sehr hohe Sensitivität der

mediansagittalen Mittelhirnfläche bei ebenfalls hoher Spezifität, kann somit die mediansagittale Mittelhirnfläche als alleiniges Untersuchungsmittel zur Differenzierung von PSP und ALS herangezogen werden. Dies veranschaulicht ebenfalls Abbildung 14 oben rechts.

Entsprechend der bereits weiter oben diskutierten Ergebnisse der ANCOVA veranschaulichen auch die ROC-Analysen, dass die mediansagittale Mittelhirnfläche sowie die M/P-Ratio sich nicht eignen, um zuverlässig zwischen PSP-FTD (FTLD-Tau) und ALS-FTD (FTLD-TDP-43) zu unterscheiden. Der durch die ROC-Analyse ermittelte Schwellenwert der mediansagittalen Mittelhirnfläche von <115,82 mm² liefert schwache Vorhersagen über eine mögliche zugrundeliegende PSP-FTD und somit über eine mögliche Tau-Pathologie. Die Genauigkeit beträgt in diesem Fall nur 66,7% und verdeutlicht gemeinsam mit der Fläche unter der Kurve (AUC = 0,614) die schwache Diskriminierungsstärke der mediansagittalen Mittelhirnfläche. Die Sensitivität (= 71,4%) und die Spezifität (= 60,0%) spiegeln dieses Ergebnis ebenfalls wider.

Auch die M/P-Ratio liefert ähnlich schwache Ergebnisse. Die im Vergleich zur Mittelhirnfläche jedoch deutlich höhere Sensitivität von 85,7% der M/P-Ratio könnte durch die im Verhältnis schwächer ausgeprägte Atrophie von Mittelhirn und Pons bei ALS-FTD zu erklären sein.¹⁴⁶ Mit einer Genauigkeit von 70,8% und einer Fläche unter der Kurve von 0,629 eignet sie sich dennoch nicht als Surrogatparameter zur Differenzierung von FTLD-Tau und FTLD-TDP-43, da sich die individuellen Messwerte zwischen den Gruppen vermehrt überschneiden. Auch die Ponsfläche liefert, wie erwartet, keine verlässlichen Ergebnisse.

Eine Studie von Zagnini et al. 2016 untersuchte die Genauigkeit unterschiedlicher MRT-Untersuchungsmethoden, um zwischen PSP und dem idiopathischen Parkinsonsyndrom zu differenzieren. Der Vergleich von morphometrischen sowie volumetrischen Parametern und der

Diffusions-Tensor-Bildgebung demonstrierte die überlegene diagnostische Genauigkeit der morphometrischen Untersuchung. Insbesondere die Mittelhirnfläche wies, gefolgt von Pons/Mittelhirn-Ratio und MRPI, die höchste Genauigkeit auf, um zwischen den beiden Erkrankungen zu unterscheiden.¹⁵⁰ Nigro et al. bestätigten diese Ergebnisse in einer weiteren Studie.¹³⁰ Zwar ist der Vergleich von PSP und idiopathischem Parkinsonsyndrom für die vorliegende Arbeit nicht von Bedeutung. Doch veranschaulichen diese Ergebnisse in Ermangelung von Studien zur Differenzierung von PSP(-FTD) und ALS(-FTD) die Wertigkeit der hier untersuchten Verfahren. Dass die morphometrische Messung somit der richtige Surrogatmarker ist, um zwischen den vorliegenden Diagnosen zu unterscheiden, lässt sich, auch wenn sie eine Unterscheidung von FTLD-Tau und FLTD-TDP-43 nicht zulässt, durch diese Studien unterstreichen.

Eine 100%ige Spezifität konnte für keinen der Parameter in keinem der hier aufgeführten Vergleiche erzielt werden. Mit Blick auf die Boxplots in 4.4.1, 4.4.2. und 4.4.3. lassen sich gruppenübergreifende Überschneidungen der individuellen Messwerte feststellen, die eine 100%ige Spezifität nicht ermöglichen.

Abschließend ist zu erwähnen, dass die AUC-Analysen unkorrigiert durchgeführt wurden. Die Ergebnisse der ANCOVA und der hier diskutierten Werte stimmen somit nicht zu hundert Prozent überein. Um die Ergebnisse noch repräsentativer zu gestalten, müssten die AUC-Analysen nach Alter, TIV und Geschlecht korrigiert werden.

5.5 REPRODUZIERBARKEIT

Die Interrater-Reliabilität fällt in der vorliegenden Studie für die drei berechneten Parameter unterschiedlich aus. Während die mediansagittale Mittelhirnfläche bei beiden Auswertern sehr ähnlich gemessen wurde, weisen die Messwerte der Ponsfläche signifikante Unterschiede zwischen beiden Auswertern auf ($p < 0,0005$). Dadurch ergaben sich ebenfalls unterschiedliche Ergebnisse der M/P-Ratio ($p < 0,0005$). Die starken Korrelationen zwischen den beiden Untersuchenden lässt jedoch auf konsistente Messungen schließen ($ICC_{MHF} = 0,980$, $ICC_{Pons} = 0,948$, $ICC_{M/P} = 0,961$, $p < 0,0005$).

Die Test-Retest-Untersuchungen fallen bei beiden Auswertern etwas unterschiedlich aus. Auswerter 2 weist an beiden Versuchstagen konstant ähnlich große Messergebnisse für Mittelhirn ($p = 0,393$), Pons ($p = 0,163$) und M/P-Ratio ($p = 0,059$) auf. Eine starke Reliabilität der Wiederholungsmessungen bestätigt auch der sehr gute Intraklassen-Korrelations-Koeffizient ($ICC_{MHF} = 0,982$, $ICC_{Pons} = 0,942$, $ICC_{M/P} = 0,964$, $p < 0,0005$).¹²⁰ Auswerter 1 hingegen erzielt für die Messwiederholungen des Mittelhirns nur durch Entfernen von fünf Ausreißern eindeutige, statistisch nicht signifikante Ergebnisse ($p = 0,053$, $n = 35$). Die Messungen des Pons dagegen sind über beide Versuchstage konsistent ($p = 0,312$). Dass nach Entfernen der Ausreißer keine

signifikanten Unterschiede der Messungen bestehen, veranschaulicht die leichte Ungenauigkeit, mit der Auswerter 1 gemessen hat. Der sehr gute Intraklassen-Korrelations-Koeffizient für alle drei Parameter zeigt jedoch ein insgesamt konsistentes Messergebnis ($ICC_{MHF} = 0,984$, $ICC_{Pons} = 0,974$, $ICC_{M/P} = 0,982$, $p < 0,0005$).¹²⁰

Die Differenzen beider Reliabilitäten lassen sich mit hoher Wahrscheinlichkeit durch die unterschiedlichen Vorkenntnisse beider Untersuchenden erklären. Sie legen nahe, dass eine neuroradiologische Expertise die Untersuchungsergebnisse positiv beeinflusst. Bei unerfahrenen Untersuchenden könnte diesem Problem zukünftig durch drei- bis viermalige Messdurchläufe aus dem Weg gegangen werden. Die guten Untersuchungsergebnisse des erfahrenen Radiologen legen nahe, dass die hier geprüfte Messmethode durch erfahrene Untersuchende zuverlässig reproduzierbar ist.

Zu gleichem Ergebnis kommen Studien, die mit identischen oder ähnlicher Untersuchungsmethoden Mittelhirnfläche, Ponsfläche und M/P-Ratio untersucht haben.^{110,129,130,152} Zwar haben andere Studien eine Überlegenheit der Genauigkeit des MRPI festgestellt,¹⁵³ doch kommen der vorliegenden Untersuchungsmethode die Einfachheit sowie die geringe Durchführungskosten zu Gute. Demnach ist das Messen von mediansagittaler Mittelhirnfläche und median-sagittaler Ponsfläche ein klinisch einfach und schnell verfügbares Verfahren, das mit einem geringen Risiko für Messfehler einhergeht.¹⁰⁸

5.6 LIMITATIONEN

Zum jetzigen Zeitpunkt kann eine *definitive* PSP nur neuropathologisch gestellt werden.¹³ Die vorliegende Studie beruht auf klinischen Diagnosen. Die klinischen Diagnosekriterien der PSP und der ALS sind zwar sehr spezifisch^{3,13,17}, eine abschließende Sicherheit über die zugrundeliegende Pathologie und die damit einhergehende Diagnose gibt es in der vorliegenden Arbeit dennoch nicht.¹⁵⁴

Der Rekrutierung waren durch die relative Seltenheit von ALS und PSP Grenzen gesetzt.^{52,154,155} Aus diesem Grund wurden auch MRT-Scans aus Magdeburg in die Studie aufgenommen, die ein repräsentatives Studienkollektiv mit 36 PSP- und 77 ALS-Patienten ermöglichten. Im Vergleich zu anderen Studien ist die untersuchte Probandenzahl somit verhältnismäßig groß.^{109,111} In Hinblick auf Subgruppenanalysen (PSP-FTD; ALS-FTD) wären größere Stichproben wünschenswert. Durch die teilweise sehr kleinen Kohorten ($n_{ALS-FTD} = 10$, $n_{PSP-FTD} = 14$) muss die vorliegende Arbeit daher als Pilotstudie gewertet werden, da die geringe Patientenzahl die Signifikanz der ermittelten Mittelhirnatrophie einschränkt. Dies bedeutet, dass mit der vorliegenden Arbeit keine Diskriminanzanalyse, sondern lediglich eine Untersuchung auf Gruppenunterschiede durchgeführt wurde.

Durch initiales Matching ist das Verhältnis von Frauen und Männern über die Gruppen hinweg gleich und hat somit keinen Einfluss auf die Untersuchungsergebnisse. Ein Einfluss durch das

Alter ließ sich trotz Matchings allerdings nicht vermeiden. Die 36 PSP-Patienten waren durchschnittlich 71 Jahre alt. Respondek et al. veröffentlichten 2014 eine retrospektive multizentrische Studie mit 100 gesicherten PSP-Patienten, die bei Erkrankungsbeginn 65 Jahre alt waren und durchschnittlich mit 73 Jahren starben.⁴⁴ Da in der vorliegenden Studie keine Informationen über Krankheitsbeginn, -dauer und Todeszeitpunkt vorlagen, kann nicht beurteilt werden wie weit die Probanden in ihrer Erkrankung fortgeschritten waren. Dies stellt eine Schwäche der Studie dar, da die Mittelhirnatrophie umso ausgeprägter sein dürfte, je später im Krankheitsverlauf sie gemessen wird.¹⁰⁸ Zu Teilen konnte dieses Problem durch Korrektur der Varianzanalyse mittels der Kovariate „Alter“ umgangen werden.

Auch wenn grundsätzlich durch Matching mit einer Abweichung von ± 5 Jahren ein vergleichbares Altersniveau angestrebt wurde, lässt sich ein Altersunterschied zwischen den Gruppen erkennen. Statistisch signifikant jünger waren die ALS-FTD-Patienten (63,04 Jahre). Dies liegt zum einen an der kleinen Kohorte ($n = 10$), wodurch Ausreißer stärker ins Gewicht fallen, zum anderen daran, dass sechs der zehn ALS-FTD-Patienten aus Ermangelung passender Matching-Partner nicht nach Alter gematcht wurden. Dies belegt die relativ gleich verteilte Standardabweichung zwischen PSP- und ALS-Patienten sowie gesunden Kontrollen ($SD_{PSP} = 6,10$, $SD_{ALS} = 6,42$, $SD_{HC} = 6,36$) und die davon stark abweichende Standardabweichung der ALS-FTD-Patienten ($SD_{ALS-FTD} = 10,63$). Aufgrund ihrer Wichtigkeit für den Gruppenvergleich wurde an dieser Stelle auf ein Alters-Matching verzichtet.

In Hinblick auf die, eingangs erläuterte, Überschneidung von PSP und ALS im Rahmen einer Frontotemporale Lappendegeneration, müssen Limitationen bezüglich der untersuchten Studiengruppen erwähnt werden. Ein Auseinanderhalten der beiden Krankheitsentitäten ist insbesondere im Falle einer PSP-PLS mit oder ohne frontotemporalen Dysfunktionen schwierig. Diese konkrete Überschneidung lässt sich mit der vorliegenden Studie nicht überprüfen, da lediglich eine Aufteilung in PSP-FTD und ALS-FTD vorgenommen wurde. Da die PSP-PLS eine sehr seltene Variante der PSP ist, ist es schwierig eine geeignete Anzahl an Patienten für eine Studie zu rekrutieren. Aus diesem Grund wurde hier nur zwischen PSP-FTD und ALS-FTD unterschieden.

5.7 KOMMENTAR

In den vergangenen dreißig Jahren wurden große diagnostische Fortschritte bei den neurodegenerativen Erkrankungen erzielt. Erkenntnisse auf makro- und mikroskopischer Ebene sorgten für ein besseres Verständnis von Pathomechanismen und ebneten so einen Weg zur Früherkennung.

Doch bedeuteten neu erworbene Erkenntnisse über neurodegenerative Prozesse, pathologische Korrelate und genetische Zusammenhänge gleichzeitig auch Verknüpfung vorher ungeahnter Krankheitsentitäten. Ursprünglich erstellte Krankheitsdefinitionen, Klassifikationen und diagnostische Kriterien mussten immer wieder korrigiert werden.

Zum Spektrum dieser sich überlappenden neurodegenerativen Erkrankungen gehören die Progressive supranukleäre Blickparese, die Amyotrophe Lateralsklerose und die Frontotemporale Demenzen, welche letzten mit den beiden erstgenannten assoziiert sein können.

Kognitive Beeinträchtigungen und frontotemporale Dysfunktionen wurden bereits früh bei PSP erkannt.¹⁵⁶ Erst später stellte man die Beteiligung des Tractus corticospinalis fest.^{8,19} Auch die ALS wurde schon seit Ende des 19. Jahrhunderts mit kognitiven Defiziten in Verbindung gebracht, die heute Bestandteil der El Escorial Diagnosekriterien sind.^{3,17} Extrapiramidale Merkmale treten bei ihr zwar seltener auf, können jedoch klinisch als PSP-ähnliches Krankheitsbild in Erscheinung treten.¹⁸ Als präzisere Alternative zur Zuordnung nosologischer Entitäten nach rein klinisch-syndromalen Kriterien bieten sich Kriterien der molekularen Pathologie oder der molekularen Genetik an. Klinische Kernbefunde erleichtern die klinische Diagnosen und lassen unter Umständen Rückschlüsse auf die zugrundeliegende Pathologie zu. Kein bildgebendes Verfahren vermag bisher Tau- (PSP-FTD/PSP-PLS) von TDP-43-Pathologien (ALS-FTD/ALS-Plus-Syndrom) zu unterscheiden.

Die mediansagittale Mittelhirnfläche als Surrogatparameter, ein Marker, der die Pathologie nicht misst, jedoch mit ihr korrelieren kann, sollte diese Lücke schließen. Dieses erwünschte Ziel wurde verfehlt. Stattdessen führt dieser MRT-Parameter die Überschneidung neurodegenerativer Erkrankungen innerhalb des Spektrums der FTLD vor Augen.

Die fortschreitenden, tödlichen Erkrankungen ALS, PSP und FTD verdeutlichen die Dringlichkeit geeigneter Surrogatmarker, mittels derer Pathologien vorhergesagt werden können. Erkenntnisse über die unterschiedlichen Pathologien, die verschiedenen Verteilungsmuster und genetische Veränderungen haben zu großen Fortschritten der Neurologie beigetragen. Nichtsdestotrotz gibt es nach wie vor ungelöste diagnostische Probleme, deren Lösung die Voraussetzung für gezielt einzusetzende Therapien wäre. Noch können PSP (FTLD-Tau) und ALS (FTLD-TDP-43) nicht in jedem Fall zu Lebzeiten präzise voneinander getrennt werden. Die Untersuchung geeigneter Biomarker steht erst am Anfang und longitudinale, Autopsie-gestützte, klinische Studien sind nötig, um Licht in das klinische Dunkel zu werfen.

VI. LITERATURVERZEICHNIS

1. van Es MA, Hardiman O, Chio A, Al-Chalabi A, Pasterkamp RJ, Veldink JH, u. a. Amyotrophic lateral sclerosis. *The Lancet*. November 2017;390(10107):2084–98.
 2. Boxer AL, Yu JT, Golbe LI, Litvan I, Lang AE, Höglinger GU. Advances in progressive supranuclear palsy: new diagnostic criteria, biomarkers, and therapeutic approaches. *Lancet Neurol*. Juli 2017;16(7):552–63.
 3. Brooks BR, Miller RG, Swash M, Munsat TL. El Escorial revisited: Revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord*. Januar 2000;1(5):293–9.
 4. Franke C, Storch A. Störungen der Basalganglienfunktion: Bewegungsstörungen. In: Zettl UK, Sieb JP, Herausgeber. *Diagnostik und Therapie neurologischer Erkrankungen: state of the art 2019*. 1. Auflage. München: Elsevier; 2019. S. 1-25.
 5. Nath U, Ben-Shlomo Y, Thomson RG, Lees AJ, Burn DJ. Clinical features and natural history of progressive supranuclear palsy: A clinical cohort study. *Neurology*. 25. März 2003;60(6):910–6.
 6. Boeve BF. Links Between Frontotemporal Lobar Degeneration, Corticobasal Degeneration, Progressive Supranuclear Palsy, and Amyotrophic Lateral Sclerosis: *Alzheimer Dis Assoc Disord*. Oktober 2007;21(4):S31–8.
 7. Kaat LD, Boon AJW, Kamphorst W, Ravid R, Duivenvoorden HJ, Swieten JC van. Frontal presentation in progressive supranuclear palsy. *Neurology*. 21. August 2007;69(8):723–9.
 8. Josephs KA, Katsuse O, Beccano-Kelly DA, Lin WL, Uitti RJ, Fujino Y, u. a. Atypical Progressive Supranuclear Palsy With Corticospinal Tract Degeneration: *J Neuropathol Exp Neurol*. April 2006;65(4):396–405.
 9. Agarwal S, Highton-Williamson E, Caga J, Matamala JM, Dharmadasa T, Howells J, u. a. Primary lateral sclerosis and the amyotrophic lateral sclerosis–frontotemporal dementia spectrum. *J Neurol*. 1. August 2018;265(8):1819–28.
 10. Woolley SC, Strong MJ. Frontotemporal Dysfunction and Dementia in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Neurol Clin*. November 2015;33(4):787–805.
 11. Mackenzie IRA, Neumann M. Molecular neuropathology of frontotemporal dementia: insights into disease mechanisms from postmortem studies. *J Neurochem*. 15. Juni 2016;138(S1):54–70.
 12. Dickson DW, Josephs KA, Amador-Ortiz C. TDP-43 in differential diagnosis of motor neuron disorders. *Acta Neuropathol (Berl)*. 1. Juli 2007;114(1):71–9.
 13. Höglinger GU, Respondek G, Stamelou M, Kurz C, Josephs KA, Lang AE, u. a. Clinical diagnosis of progressive supranuclear palsy: The movement disorder society criteria. *Mov Disord*. 2017;32(6):853–64.
 14. Josephs KA, Dickson DW. Frontotemporal Lobar Degeneration with Upper Motor Neuron Disease/ Primary Lateral Sclerosis. *Neurology*. 30. Oktober 2007;69(18):1800–1.
 15. Dickson DW, Rademakers R, Hutton ML. Progressive Supranuclear Palsy: Pathology and Genetics. *Brain Pathol*. 2007;17(1):74–82.
-

16. Kosaka T, Fu YJ, Shiga A, Ishidaira H, Tan CF, Tani T, u. a. Primary lateral sclerosis: Upper-motor-predominant amyotrophic lateral sclerosis with frontotemporal lobar degeneration – immunohistochemical and biochemical analyses of TDP-43. *Neuropathology*. 2012;32(4):373–84.
 17. Ludolph A, Drory V, Hardiman O, Nakano I, Ravits J, Robberecht W, u. a. A revision of the El Escorial criteria - 2015. *Amyotroph Lateral Scler Front Degener*. 27. August 2015;16(5–6):291–2.
 18. McCluskey LF, Elman LB, Martinez-Lage M, Van Deerlin V, Yuan W, Clay D, u. a. Amyotrophic Lateral Sclerosis–Plus Syndrome With TAR DNA-Binding Protein-43 Pathology. *Arch Neurol* [Internet]. 1. Januar 2009 [zitiert 22. Dezember 2020];66(1). Verfügbar unter: <http://archneur.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archneur.66.1.121>
 19. Nagao S, Yokota O, Nanba R, Takata H, Haraguchi T, Ishizu H, u. a. Progressive supranuclear palsy presenting as primary lateral sclerosis but lacking parkinsonism, gaze palsy, aphasia, or dementia. *J Neurol Sci*. Dezember 2012;323(1–2):147–53.
 20. King A, Curran O, Al-Sarraj S. Atypical progressive supranuclear palsy presenting as primary lateral sclerosis. *J Neurol Sci*. Juni 2013;329(1–2):69.
 21. Gordon PH. Amyotrophic Lateral Sclerosis: An update for 2013 Clinical Features, Pathophysiology, Management and Therapeutic Trials. *Aging Dis*. 1. Oktober 2013;4(5):295–310.
 22. Kasper E, Schuster C, Machts J, Kaufmann J, Bittner D, Vielhaber S, u. a. Microstructural White Matter Changes Underlying Cognitive and Behavioural Impairment in ALS – An In Vivo Study Using DTI. *Lenglet C, Herausgeber. PLoS ONE*. 11. Dezember 2014;9(12):e114543.
 23. Couratier P, Corcia P, Lautrette G, Nicol M, Marin B. ALS and frontotemporal dementia belong to a common disease spectrum. *Rev Neurol (Paris)*. Mai 2017;173(5):273–9.
 24. Strong MJ, Abrahams S, Goldstein LH, Woolley S, Mclaughlin P, Snowden J, u. a. Amyotrophic lateral sclerosis - frontotemporal spectrum disorder (ALS-FTSD): Revised diagnostic criteria. *Amyotroph Lateral Scler Front Degener*. Mai 2017;18(3–4):153–74.
 25. Rothstein JD. Current hypotheses for the underlying biology of amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Neurol*. 12. Februar 2009;65(S1):S3–9.
 26. Renton AE, Majounie E, Waite A, Simón-Sánchez J, Rollinson S, Gibbs JR, u. a. A hexanucleotide repeat expansion in C9ORF72 is the cause of chromosome 9p21-linked ALS-FTD. *Neuron*. 20. Oktober 2011;72(2):257–68.
 27. Renton AE, Chiò A, Traynor BJ. State of play in amyotrophic lateral sclerosis genetics. *Nat Neurosci*. Januar 2014;17(1):17–23.
 28. Alsultan AA, Waller R, Heath PR, Kirby J. The genetics of amyotrophic lateral sclerosis: current insights. *Degener Neurol Neuromuscul Dis*. 13. Mai 2016;6:49–64.
 29. Saberi S, Stauffer JE, Schulte DJ, Ravits J. Neuropathology of Amyotrophic Lateral Sclerosis and Its Variants. *Neurol Clin*. November 2015;33(4):855–76.
 30. Ravits J, Paul P, Jorg C. Focality of upper and lower motor neuron degeneration at the clinical onset of ALS. *Neurology*. 8. Mai 2007;68(19):1571–5.
-

31. Swinnen B, Robberecht W. The phenotypic variability of amyotrophic lateral sclerosis. *Nat Rev Neurol*. November 2014;10(11):661–70.
 32. Tard C, Defebvre L, Moreau C, Devos D, Danel-Brunaud V. Clinical features of amyotrophic lateral sclerosis and their prognostic value. *Rev Neurol (Paris)*. Mai 2017;173(5):263–72.
 33. Logroscino G, Traynor BJ, Hardiman O, Chiò A, Mitchell D, Swingler RJ, u. a. Incidence of Amyotrophic Lateral Sclerosis in Europe. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. April 2010;81(4):385–90.
 34. Huisman MHB, de Jong SW, van Doormaal PTC, Weinreich SS, Schelhaas HJ, van der Kooij AJ, u. a. Population based epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis using capture-recapture methodology. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1. Oktober 2011;82(10):1165–70.
 35. Kiernan MC, Vucic S, Cheah BC, Turner MR, Eisen A, Hardiman O, u. a. Amyotrophic lateral sclerosis. *The Lancet*. März 2011;377(9769):942–55.
 36. Chio A, Calvo A, Moglia C, Mazzini L, Mora G, PARALS study group. Phenotypic heterogeneity of amyotrophic lateral sclerosis: a population based study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1. Juli 2011;82(7):740–6.
 37. Ravits JM, La Spada AR. ALS motor phenotype heterogeneity, focality, and spread. *Neurology*. 8. September 2009;73(10):805–11.
 38. Brooks BR. El escorial World Federation of Neurology criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Sci*. 1. Juli 1994;124:96–107.
 39. Statland JM, Barohn RJ, Dimachkie MM, Floeter MK, Mitsumoto H. Primary Lateral Sclerosis. *Neurol Clin*. November 2015;33(4):749–60.
 40. Chio A, Logroscino G, Hardiman O, Swingler R, Mitchell D, Beghi E, u. a. Prognostic factors in ALS: A critical review. *Amyotroph Lateral Scler Off Publ World Fed Neurol Res Group Mot Neuron Dis*. 2009;10(5–6):310–23.
 41. Litvan I, Agid Y, Calne D, Campbell G, Dubois B, Duvoisin RC, u. a. Clinical research criteria for the diagnosis of progressive supranuclear palsy (Steele-Richardson-Olszewski syndrome): Report of the NINDS-SPSP International Workshop. *Neurology*. 1. Juli 1996;47(1):1–9.
 42. Steele JC, Richardson JC, Olszewski J. Progressive Supranuclear Palsy. *Achieves Neurol*. April 1964;10:333–59.
 43. Williams DR, de Silva R, Paviour DC, Pittman A, Watt HC, Kilford L, u. a. Characteristics of two distinct clinical phenotypes in pathologically proven progressive supranuclear palsy: Richardson’s syndrome and PSP-parkinsonism. *Brain*. 1. Juni 2005;128(6):1247–58.
 44. Respondek G, Stamelou M, Kurz C, Ferguson LW, Rajput A, Chiu WZ, u. a. The phenotypic spectrum of progressive supranuclear palsy: A retrospective multicenter study of 100 definite cases. *Mov Disord*. 2014;29(14):1758–66.
 45. Kurz C, Ebersbach G, Respondek G, Giese A, Arzberger T, Höglinger GU. An autopsy-confirmed case of progressive supranuclear palsy with predominant postural instability.
-

- Acta Neuropathol Commun [Internet]. 14. November 2016 [zitiert 6. August 2019];4. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5109838/>
46. Litvan I, Hauw JJ, Bartko JJ, Lantos PL, Daniel SE, Horoupian DS, u. a. Validity and reliability of the preliminary NINDS neuropathologic criteria for progressive supranuclear palsy and related disorders. *J Neuropathol Exp Neurol*. Januar 1996;55(1):97–105.
 47. Komori T, Arai N, Oda M, Nakayama H, Mori H, Yagishita S, u. a. Astrocytic plaques and tufts of abnormal fibers do not coexist in corticobasal degeneration and progressive supranuclear palsy. *Acta Neuropathol (Berl)*. 1. September 1998;96(4):401–8.
 48. Dickson DW, Ahmed Z, Algom AA, Tsuboi Y, Josephs KA. Neuropathology of variants of progressive supranuclear palsy: *Curr Opin Neurol*. August 2010;23(4):394–400.
 49. Stanford PM, Halliday GM, Brooks WS, Kwok JBJ, Storey CE, Creasey H, u. a. Progressive supranuclear palsy pathology caused by a novel silent mutation in exon 10 of the tau gene: Expansion of the disease phenotype caused by tau gene mutations. *Brain*. 1. Mai 2000;123(5):880–93.
 50. Höglinger GU, Melhem NM, Dickson DW, Sleiman PMA, Wang LS, Klei L, u. a. Identification of common variants influencing risk of the tauopathy progressive supranuclear palsy. *Nat Genet*. Juli 2011;43(7):699–705.
 51. Litvan I, Mangone CA, McKee A, Verny M, Parsa A, Jellinger K, u. a. Natural history of progressive supranuclear palsy (Steele-Richardson-Olszewski syndrome) and clinical predictors of survival: a clinicopathological study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. Juni 1996;60(6):615–20.
 52. Golbe LI. The Epidemiology of Progressive Supranuclear Palsy. In: *Handbook of Clinical Neurology* [Internet]. Elsevier; 2008 [zitiert 11. Dezember 2020]. S. 457–9. (Dementias; Bd. 89). Verfügbar unter: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0072975207012420>
 53. Schrag A, Ben-Shlomo Y, Quinn N. Prevalence of progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy: a cross-sectional study. *The Lancet*. 20. November 1999;354(9192):1771–5.
 54. Respondek G, Höglinger GU. The phenotypic spectrum of progressive supranuclear palsy. *Parkinsonism Relat Disord*. Januar 2016;22:S34–6.
 55. Hassan A, Parisi JE, Josephs KA. Autopsy-proven progressive supranuclear palsy presenting as behavioral variant frontotemporal dementia. *Neurocase*. 1. Dezember 2012;18(6):478–88.
 56. Williams DR, Holton JL, Strand K, Revesz T, Lees AJ. Pure akinesia with gait freezing: A third clinical phenotype of progressive supranuclear palsy. *Mov Disord*. 2007;22(15):2235–41.
 57. Boeve BF, Lang AE, Litvan I. Corticobasal degeneration and its relationship to progressive supranuclear palsy and frontotemporal dementia. *Ann Neurol*. 2003;54(S5):S15–9.
 58. Josephs KA, Boeve BF, Duffy JR, Smith GE, Knopman DS, Parisi JE, u. a. Atypical progressive supranuclear palsy underlying progressive apraxia of speech and nonfluent aphasia. *Neurocase*. 1. August 2005;11(4):283–96.
-

59. Warren JD, Rohrer JD, Rossor MN. Frontotemporal dementia. *BMJ* [Internet]. 6. August 2013 [zitiert 24. November 2020];347. Verfügbar unter: <https://www.bmj.com/content/347/bmj.f4827>
 60. Hodges JR, Davies R, Xuereb J, Kril J, Halliday G. Survival in frontotemporal dementia. *Neurology*. 12. August 2003;61(3):349–54.
 61. Neary D, Snowden JS, Gustafson L, Passant U, Stuss D, Black S, u. a. Frontotemporal lobar degeneration: A consensus on clinical diagnostic criteria. *Neurology*. 1. Dezember 1998;51(6):1546–54.
 62. Rosen HJ, Gorno-Tempini ML, Goldman WP, Perry RJ, Schuff N, Weiner M, u. a. Patterns of brain atrophy in frontotemporal dementia and semantic dementia. *Neurology*. 22. Januar 2002;58(2):198–208.
 63. Rascovsky K, Hodges JR, Knopman D, Mendez MF, Kramer JH, Neuhaus J, u. a. Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. *Brain*. September 2011;134(9):2456–77.
 64. Gorno-Tempini ML, Hillis AE, Weintraub S, Kertesz A, Mendez M, Cappa SF, u. a. Classification of primary progressive aphasia and its variants. *Neurology*. 15. März 2011;76(11):1006–14.
 65. Bang J, Spina S, Miller BL. Frontotemporal dementia. *The Lancet*. 24. Oktober 2015;386(10004):1672–82.
 66. Woollacott IOC, Rohrer JD. The clinical spectrum of sporadic and familial forms of frontotemporal dementia. *J Neurochem*. 2016;138(S1):1–26.
 67. Mann DMA, Snowden JS. Frontotemporal lobar degeneration: Pathogenesis, pathology and pathways to phenotype. *Brain Pathol*. 18. Januar 2017;27(6):723–36.
 68. Rabinovici GD, Miller BL. Frontotemporal lobar degeneration. *CNS Drugs*. 1. Mai 2010;24(5):375–98.
 69. Goldman JS, Farmer JM, Wood EM, Johnson JK, Boxer A, Neuhaus J, u. a. Comparison of family histories in FTL subtypes and related tauopathies. *Neurology*. 13. Dezember 2005;65(11):1817–9.
 70. Rohrer JD, Guerreiro R, Vandrovcova J, Uphill J, Reiman D, Beck J, u. a. The heritability and genetics of frontotemporal lobar degeneration. *Neurology*. 3. November 2009;73(18):1451–6.
 71. Hutton M, Lendon CL, Rizzu P, Baker M, Froelich S, Houlden H, u. a. Association of missense and 5'-splice-site mutations in tau with the inherited dementia FTDP-17. *Nature*. Juni 1998;393(6686):702–5.
 72. Baker M, Mackenzie IR, Pickering-Brown SM, Gass J, Rademakers R, Lindholm C, u. a. Mutations in progranulin cause tau-negative frontotemporal dementia linked to chromosome 17. *Nature*. August 2006;442(7105):916–9.
 73. DeJesus-Hernandez M, Mackenzie IR, Boeve BF, Boxer AL, Baker M, Rutherford NJ, u. a. Expanded GGGGCC hexanucleotide repeat in non-coding region of C9ORF72 causes chromosome 9p-linked frontotemporal dementia and amyotrophic lateral sclerosis. *Neuron*. 20. Oktober 2011;72(2):245–56.
-

74. Lee G, Leegers CJ. Tau and Tauopathies. *Prog Mol Biol Transl Sci.* 2012;107:263–93.
 75. Neumann M, Sampathu DM, Kwong LK, Truax AC, Micsenyi MC, Chou TT, u. a. Ubiquitinated TDP-43 in Frontotemporal Lobar Degeneration and Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Science.* 6. Oktober 2006;314(5796):130–3.
 76. Sieben A, Van Langenhove T, Engelborghs S, Martin JJ, Boon P, Cras P, u. a. The genetics and neuropathology of frontotemporal lobar degeneration. *Acta Neuropathol (Berl).* September 2012;124(3):353–72.
 77. Ioannidis P, Konstantinopoulou E, Maiovis P, Karacostas D. The frontotemporal dementias in a tertiary referral center: Classification and demographic characteristics in a series of 232 cases. *J Neurol Sci.* 15. Juli 2012;318(1):171–3.
 78. Kumfor F, Piguet O. Disturbance of Emotion Processing in Frontotemporal Dementia: A Synthesis of Cognitive and Neuroimaging Findings. *Neuropsychol Rev.* 1. September 2012;22(3):280–97.
 79. Snowden JS, Neary D, Mann DMA, Goulding PJ, Testa HJ. Progressive language disorder due to lobar atrophy. *Ann Neurol.* 1992;31(2):174–83.
 80. Mesulam MM. Primary progressive aphasia. *Ann Neurol.* 2001;49(4):425–32.
 81. Hodges JR, Patterson K. Semantic dementia: a unique clinicopathological syndrome. *Lancet Neurol.* 1. November 2007;6(11):1004–14.
 82. Knopman DS, Roberts RO. Estimating the Number of Persons with Frontotemporal Lobar Degeneration in the US Population. *J Mol Neurosci.* 1. November 2011;45(3):330–5.
 83. Strong MJ, Grace GM, Freedman M, Lomen-Hoerth C, Woolley S, Goldstein LH, u. a. Consensus criteria for the diagnosis of frontotemporal cognitive and behavioural syndromes in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler.* Januar 2009;10(3):131–46.
 84. Phukan J, Elamin M, Bede P, Jordan N, Gallagher L, Byrne S, u. a. The syndrome of cognitive impairment in amyotrophic lateral sclerosis: a population-based study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* Januar 2012;83(1):102–8.
 85. Ringholz GM, Appel SH, Bradshaw M, Cooke NA, Mosnik DM, Schulz PE. Prevalence and patterns of cognitive impairment in sporadic ALS. *Neurology.* 23. August 2005;65(4):586–90.
 86. Lomen-Hoerth C, Anderson T, Miller B. The overlap of amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia. *Neurology.* 8. Oktober 2002;59(7):1077–9.
 87. Turner MR, Barohn RJ, Corcia P, Fink JK, Harms MB, Kiernan MC, u. a. Primary lateral sclerosis: consensus diagnostic criteria. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1. April 2020;91(4):373–7.
 88. de Vries BS, Rustemeijer LMM, van der Kooij AJ, Raaphorst J, Schröder CD, Nijboer TCW, u. a. A case series of PLS patients with frontotemporal dementia and overview of the literature. *Amyotroph Lateral Scler Front Degener.* November 2017;18(7–8):534–48.
 89. Norlinah IM, Bhatia KP, Østergaard K, Howard R, Arabia G, Quinn NP. Primary lateral sclerosis mimicking atypical parkinsonism. *Mov Disord.* 2007;22(14):2057–62.
-

90. Geser F, Brandmeir NJ, Kwong LK, Martinez-Lage M, Elman L, McCluskey L, u. a. Evidence of Multisystem Disorder in Whole-Brain Map of Pathological TDP-43 in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Arch Neurol* [Internet]. 1. Mai 2008 [zitiert 28. Juli 2020];65(5). Verfügbar unter: <http://archneur.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archneur.65.5.636>
 91. Hardiman O, Al-Chalabi A, Chio A, Corr EM, Logroscino G, Robberecht W, u. a. Amyotrophic lateral sclerosis. *Nat Rev Dis Primer*. Dezember 2017;3(1):17071.
 92. Lee VMY, Goedert M, Trojanowski JQ. Neurodegenerative Tauopathies. *Annu Rev Neurosci*. März 2001;24(1):1121–59.
 93. Goedert M. Tau protein and neurodegeneration. *Semin Cell Dev Biol*. 1. Februar 2004;15(1):45–9.
 94. Williams DR. Tauopathies: classification and clinical update on neurodegenerative diseases associated with microtubule-associated protein tau. *Intern Med J*. 2006;36(10):652–60.
 95. Rohrer JD, Warren JD. Phenotypic signatures of genetic frontotemporal dementia. *Curr Opin Neurol*. Dezember 2011;24(6):542–9.
 96. Cruts M, Gijselinck I, van der Zee J, Engelborghs S, Wils H, Pirici D, u. a. Null mutations in progranulin cause ubiquitin-positive frontotemporal dementia linked to chromosome 17q21. *Nature*. August 2006;442(7105):920–4.
 97. Forman MS, Farmer J, Johnson JK, Clark CM, Arnold SE, Coslett HB, u. a. Frontotemporal dementia: Clinicopathological correlations. *Ann Neurol*. 2006;59(6):952–62.
 98. Josephs KA, Hodges JR, Snowden JS, Mackenzie IR, Neumann M, Mann DM, u. a. Neuropathological background of phenotypical variability in frontotemporal dementia. *Acta Neuropathol (Berl)*. 1. August 2011;122(2):137–53.
 99. Kobayashi Z, Tsuchiya K, Arai T, Yokota O, Yoshida M, Shimomura Y, u. a. Clinicopathological characteristics of FTLTDP showing corticospinal tract degeneration but lacking lower motor neuron loss. *J Neurol Sci*. 15. November 2010;298(1–2):70–7.
 100. Dharmadasa T, Huynh W, Tsugawa J, Shimatani Y, Ma Y, Kiernan MC. Implications of structural and functional brain changes in amyotrophic lateral sclerosis. *Expert Rev Neurother*. 4. Mai 2018;18(5):407–19.
 101. Shen D, Cui L, Fang J, Cui B, Li D, Tai H. Voxel-Wise Meta-Analysis of Gray Matter Changes in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Front Aging Neurosci* [Internet]. 30. März 2016 [zitiert 26. März 2021];8. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4811926/>
 102. Schuster C, Kasper E, Machts J, Bittner D, Kaufmann J, Benecke R, u. a. Focal thinning of the motor cortex mirrors clinical features of amyotrophic lateral sclerosis and their phenotypes: a neuroimaging study. *J Neurol*. November 2013;260(11):2856–64.
 103. Bede P, Bokde A, Elamin M, Byrne S, McLaughlin RL, Jordan N, u. a. Grey matter correlates of clinical variables in amyotrophic lateral sclerosis (ALS): a neuroimaging study of ALS motor phenotype heterogeneity and cortical focality. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1. Juli 2013;84(7):766–73.
-

104. Kim HJ, de Leon M, Wang X, Kim HY, Lee YJ, Kim YH, u. a. Relationship between Clinical Parameters and Brain Structure in Sporadic Amyotrophic Lateral Sclerosis Patients According to Onset Type: A Voxel-Based Morphometric Study. PLoS ONE [Internet]. 17. Januar 2017 [zitiert 26. März 2021];12(1). Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5240978/>
 105. Trojsi F, Corbo D, Caiazzo G, Piccirillo G, Monsurrò MR, Cirillo S, u. a. Motor and extra-motor neurodegeneration in amyotrophic lateral sclerosis: A 3T high angular resolution diffusion imaging (HARDI) study. *Amyotroph Lateral Scler Front Degener.* 1. Dezember 2013;14(7–8):553–61.
 106. Aiba I, Hashizume Y, Yoshida M, Okuda S, Murakami N, Ujihira N. Relationship between brainstem MRI and pathological findings in progressive supranuclear palsy — study in autopsy cases. *J Neurol Sci.* 25. November 1997;152(2):210–7.
 107. Whitwell JL, Tosakulwong N, Botha H, Ali F, Clark HM, Duffy JR, u. a. Brain volume and flortaucipir analysis of progressive supranuclear palsy clinical variants. *NeuroImage Clin.* 1. Januar 2020;25:102152.
 108. Oba H, Yagishita A, Terada H, Barkovich AJ, Kutomi K, Yamauchi T, u. a. New and reliable MRI diagnosis for progressive supranuclear palsy. *Neurology.* 28. Juni 2005;64(12):2050–5.
 109. Kato N, Arai K, Hattori T. Study of the rostral midbrain atrophy in progressive supranuclear palsy. *J Neurol Sci.* 15. Juni 2003;210(1–2):57–60.
 110. Möller L, Kassubek J, Südmeyer M, Hilker R, Hattingen E, Egger K, u. a. Manual MRI morphometry in Parkinsonian syndromes. *Mov Disord.* 2017;32(5):778–82.
 111. Cosottini M, Ceravolo R, Faggioni L, Lazzarotti G, Michelassi MC, Bonuccelli U, u. a. Assessment of midbrain atrophy in patients with progressive supranuclear palsy with routine magnetic resonance imaging. *Acta Neurol Scand.* 2007;116(1):37–42.
 112. Slowinski J, Imamura A, Uitti RJ, Pooley RA, Strongosky AJ, Dickson DW, u. a. MR imaging of brainstem atrophy in progressive supranuclear palsy. *J Neurol.* 1. Januar 2008;255(1):37–44.
 113. Kasper E, Schuster C, Machts J, Bittner D, Vielhaber S, Benecke R, u. a. Dysexecutive functioning in ALS patients and its clinical implications. *Amyotroph Lateral Scler Front Degener.* 27. April 2015;16(3–4):160–71.
 114. Ashburner J, Friston KJ. Unified segmentation. *NeuroImage.* 1. Juli 2005;26(3):839–51.
 115. Ashburner J, Barnes G, Chen CC, Daunizeau J, Flandin G, Friston K, u. a. SPM12 manual. Wellcome Trust Cent Neuroimaging Lond UK. 2014;2464.
 116. Martin Bland J, Altman DouglasG. STATISTICAL METHODS FOR ASSESSING AGREEMENT BETWEEN TWO METHODS OF CLINICAL MEASUREMENT. *The Lancet.* 8. Februar 1986;327(8476):307–10.
 117. Bland JM, Altman DG. Measuring agreement in method comparison studies. *Stat Methods Med Res.* Juni 1999;8(2):135–60.
 118. Giavarina D. Understanding Bland Altman analysis. *Biochem Medica.* 5. Juni 2015;25(2):141–51.
-

119. Swets JA. Measuring the accuracy of diagnostic systems. *Science*. 3. Juni 1988;240(4857):1285–93.
 120. Koo TK, Li MY. A Guideline of Selecting and Reporting Intraclass Correlation Coefficients for Reliability Research. *J Chiropr Med*. 1. Juni 2016;15(2):155–63.
 121. Savoirdo M. Differential diagnosis of Parkinson's disease and atypical parkinsonian disorders by magnetic resonance imaging. *Neurol Sci*. 1. Mai 2003;24(1):s35–7.
 122. Warmuth-Metz M, Naumann M, Csoti I, Solymosi L. Measurement of the Midbrain Diameter on Routine Magnetic Resonance Imaging: A Simple and Accurate Method of Differentiating Between Parkinson Disease and Progressive Supranuclear Palsy. *Arch Neurol*. 1. Juli 2001;58(7):1076.
 123. Longoni G, Agosta F, Kostić VS, Stojković T, Pagani E, Stošić-Opinčal T, u. a. MRI measurements of brainstem structures in patients with Richardson's syndrome, progressive supranuclear palsy-parkinsonism, and Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2011;26(2):247–55.
 124. Asato R, Akiguchi I, Masunaga S, Hashimoto N. Magnetic resonance imaging distinguishes progressive supranuclear palsy from multiple system atrophy. *J Neural Transm*. 1. Dezember 2000;107(12):1427–36.
 125. Albrecht F, Bisenius S, Neumann J, Whitwell J, Schroeter ML. Atrophy in midbrain & cerebral/cerebellar pedunculi is characteristic for progressive supranuclear palsy – A double-validation whole-brain meta-analysis. *NeuroImage Clin* [Internet]. 19. Februar 2019 [zitiert 6. August 2019];22. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6402426/>
 126. Schonfeld SM, Golbe LI, Sage JI, Safer JN, Duvoisin RC. Computed tomographic findings in progressive supranuclear palsy: Correlation with clinical grade. *Mov Disord*. 1987;2(4):263–78.
 127. Schott JM. A neurological MRI menagerie. *Pract Neurol*. 1. Juni 2007;7(3):186–90.
 128. Massey LA, Micallef C, Paviour DC, O'Sullivan SS, Ling H, Williams DR, u. a. Conventional magnetic resonance imaging in confirmed progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy. *Mov Disord*. 2012;27(14):1754–62.
 129. Massey LA, Jäger HR, Paviour DC, O'Sullivan SS, Ling H, Williams DR, u. a. The mid-brain to pons ratio. *Neurology*. 14. Mai 2013;80(20):1856–61.
 130. Nigro S, Arabia G, Antonini A, Weis L, Marcante A, Tessitore A, u. a. Magnetic Resonance Parkinsonism Index: diagnostic accuracy of a fully automated algorithm in comparison with the manual measurement in a large Italian multicentre study in patients with progressive supranuclear palsy. *Eur Radiol*. Juni 2017;27(6):2665–75.
 131. Agosta F, Kostić VS, Galantucci S, Mesaroš Š, Svetel M, Pagani E, u. a. The in vivo distribution of brain tissue loss in Richardson's syndrome and PSP-parkinsonism: a VBM-DARTEL study. *Eur J Neurosci*. 2010;32(4):640–7.
 132. Quattrone A, Morelli M, Williams DR, Vescio B, Arabia G, Nigro S, u. a. MR parkinsonism index predicts vertical supranuclear gaze palsy in patients with PSP-parkinsonism. *Neurology*. 20. September 2016;87(12):1266–73.
-

133. Santos-Santos MA, Mandelli ML, Binney RJ, Ogar J, Wilson SM, Henry ML, u. a. Features of Patients With Nonfluent/Agrammatic Primary Progressive Aphasia With Underlying Progressive Supranuclear Palsy Pathology or Corticobasal Degeneration. *JAMA Neurol.* 1. Juni 2016;73(6):733.
134. Josephs KA, Duffy JR, Strand EA, Machulda MM, Senjem ML, Master AV, u. a. Characterizing a neurodegenerative syndrome: primary progressive apraxia of speech. *Brain.* Mai 2012;135(5):1522–36.
135. Whitwell JL, Weigand SD, Boeve BF, Senjem ML, Gunter JL, DeJesus-Hernandez M, u. a. Neuroimaging signatures of frontotemporal dementia genetics: C9ORF72, tau, progranulin and sporadics. *Brain.* 1. März 2012;135(3):794–806.
136. Rohrer JD, Paviour D, Bronstein AM, O’Sullivan SS, Lees A, Warren JD. Progressive supranuclear palsy syndrome presenting as progressive nonfluent aphasia: a neuropsychological and neuroimaging analysis. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* 30. Januar 2010;25(2):179–88.
137. Whitwell JL, Jack CR, Parisi JE, Gunter JL, Weigand SD, Boeve BF, u. a. Midbrain atrophy is not a biomarker of progressive supranuclear palsy pathology. *Eur J Neurol.* 2013;20(10):1417–22.
138. Paviour DC, Price SL, Lees AJ, Fox NC. MRI derived brain atrophy in PSP and MSA-P. *J Neurol.* 1. April 2007;254(4):478–81.
139. Tsai RM, Lobach I, Bang J, Whitwell JL, Senjem ML, Jack CR, u. a. Clinical correlates of longitudinal brain atrophy in progressive supranuclear palsy. *Parkinsonism Relat Disord.* Juli 2016;28:29–35.
140. Whitwell JL, Xu J, Mandrekar J, Gunter JL, Jack CR, Josephs KA. Rates of brain atrophy and clinical decline over 6 and 12-month intervals in PSP: determining sample size for treatment trials. *Parkinsonism Relat Disord.* März 2012;18(3):252–6.
141. Yu-Wai-Man C, Petheram K, Davidson AW, Williams T, Griffiths PG. A Supranuclear Disorder of Ocular Motility as a Rare Initial Presentation of Motor Neurone Disease. *Neuro-Ophthalmol.* 16. Januar 2011;35(1):38–9.
142. Moon SY, Lee BH, Seo SW, Kang SJ, Na DL. Slow vertical saccades in the frontotemporal dementia with motor neuron disease. *J Neurol.* 25. September 2008;255(9):1337.
143. Rusina R, Kovacs GG, Fiala J, Hort J, Ridzoň P, Holmerová I, u. a. FTLN-TDP with motor neuron disease, visuospatial impairment and a progressive supranuclear palsy-like syndrome: broadening the clinical phenotype of TDP-43 proteinopathies. A report of three cases. *BMC Neurol.* 10. Mai 2011;11:50.
144. Bede P, Chipika RH, Finegan E, Li Hi Shing S, Doherty MA, Hengeveld JC, u. a. Brainstem pathology in amyotrophic lateral sclerosis and primary lateral sclerosis: A longitudinal neuroimaging study. *NeuroImage Clin [Internet].* 24. Oktober 2019 [zitiert 2. Februar 2021];24. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6849418/>
145. Brettschneider J, Del Tredici K, Toledo JB, Robinson JL, Irwin DJ, Grossman M, u. a. Stages of pTDP-43 pathology in amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Neurol.* Juli 2013;74(1):20–38.
146. Bede P, Chipika RH, Finegan E, Li Hi Shing S, Chang KM, Doherty MA, u. a. Progressive brainstem pathology in motor neuron diseases: Imaging data from amyotrophic lateral

- sclerosis and primary lateral sclerosis. Data Brief [Internet]. 3. Februar 2020 [zitiert 5. Februar 2021];29. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7016370/>
147. Liu AJ, Chang JE, Naasan G, Boxer AL, Miller BL, Spina S. Progressive supranuclear palsy and primary lateral sclerosis secondary to globular glial tauopathy: a case report and a practical theoretical framework for the clinical prediction of this rare pathological entity. *Neurocase*. 3. März 2020;26(2):91–7.
148. Bocchetta M, Iglesias JE, Chelban V, Jabbari E, Lamb R, Russell LL, u. a. Automated Brainstem Segmentation Detects Differential Involvement in Atypical Parkinsonian Syndromes. *J Mov Disord*. Januar 2020;13(1):39–46.
149. Owens E, Krecke K, Ahlskog JE, Fealey R, Hassan A, Josephs KA, u. a. Highly specific radiographic marker predates clinical diagnosis in progressive supranuclear palsy. *Parkinsonism Relat Disord*. 1. Juli 2016;28:107–11.
150. Zanigni S, Calandra-Buonaura G, Manners DN, Testa C, Gibertoni D, Evangelisti S, u. a. Accuracy of MR markers for differentiating Progressive Supranuclear Palsy from Parkinson's disease. *NeuroImage Clin*. 30. Mai 2016;11:736–42.
151. Silsby M, Tweedie-Cullen RY, Murray CR, Halliday GM, Hodges JR, Burrell JR. The midbrain-to-pons ratio distinguishes progressive supranuclear palsy from non-fluent primary progressive aphasia. *Eur J Neurol*. 2017;24(7):956–65.
152. Silsby M, Tweedie-Cullen RY, Murray CR, Halliday GM, Hodges JR, Burrell JR. The midbrain-to-pons ratio distinguishes progressive supranuclear palsy from non-fluent primary progressive aphasia. *Eur J Neurol*. 2017;24(7):956–65.
153. Hussl A, Mahlke P, Scherfler C, Esterhammer R, Schocke M, Poewe W, u. a. Diagnostic accuracy of the magnetic resonance Parkinsonism index and the midbrain-to-pons area ratio to differentiate progressive supranuclear palsy from Parkinson's disease and the Parkinson variant of multiple system atrophy. *Mov Disord*. 2010;25(14):2444–9.
154. Litvan I. Update on epidemiological aspects of progressive supranuclear palsy. *Mov Disord*. 2003;18(S6):43–50.
155. Chiò A, Logroscino G, Traynor B, Collins J, Simeone J, Goldstein L, u. a. Global Epidemiology of Amyotrophic Lateral Sclerosis: a Systematic Review of the Published Literature. *Neuroepidemiology*. 2013;41(2):118–30.
156. Albert ML, Feldman RG, Willis AL. The 'subcortical dementia' of progressive supranuclear palsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. Februar 1974;37(2):121–30.

VII. DANKSAGUNG

Ein besonderer Dank geht an meinen Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Johannes Prudlo, der mir durch die Vergabe dieses Dissertationsthemas die Möglichkeit gab, mich tiefgehend mit neurodegenerativen Erkrankungen auseinander zu setzen, mir stets für Fragen zur Seite stand und mich in der Ausarbeitung und Fertigstellung dieser Arbeit unterstützte.

Ganz herzlich möchte ich mich bei Herrn Dr. med. Daniel Cantré für die Betreuung über die gesamte Zeit meiner Promotion und die Hilfe zur Lösung von sowohl fachlichen als auch praktischen Problemen bedanken. Vielen Dank, dass Sie sich als zweiter Auswerter so viel Zeit für die DICOM-Vermessungen genommen haben.

Ein weiterer großer Dank gilt Herrn Dr. rer. hum. Martin Dyrba für die intensive Unterstützung bei der Rekrutierung und Organisation der Daten sowie die geduldige Beantwortung meiner vielen Fragen.

Vielen herzlichen Dank auch an Herrn Dr. med. Jochem König. Ohne seine fachliche Expertise und seine großzügige Unterstützung wäre die statistische Auswertung meiner Arbeit nicht möglich gewesen. Dies gilt ebenso für die Unterstützung durch Frau Dr. phil. Anna Gesine Marie Temp, die mich ausführlich und mit guten Hinweisen an die Statistik der Arbeit heranzuführte.

Ein persönliches Dankeschön geht an meine Eltern und meine Geschwister, an meinen Mann Alexander und an meine Freundinnen Tessa, Rina und Vera. Für die fachliche Unterstützung, das Korrekturlesen sowie für den ständigen Rat, die motivierenden Worte und die unerschöpfliche Geduld. Ohne diese Unterstützung wäre die Fertigstellung nicht möglich gewesen.

VIII. EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG

Ich versichere eidesstattlich durch eigenhändige Unterschrift, dass ich die Arbeit selbstständig und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Stellen, die wörtlich oder sinngemäß aus Veröffentlichungen entnommen sind, habe ich als solche kenntlich gemacht.

Die Arbeit ist noch nicht veröffentlicht und ist in gleicher oder ähnlicher Weise noch nicht als Studienleistung zur Anerkennung oder Bewertung vorgelegt worden. Ich weiß, dass bei Abgabe einer falschen Versicherung die Prüfung als nicht bestanden zu gelten hat.

Berlin,

(Abgabedatum)

(Caroline Makowsky)