

Klinik für Neurologie der Universität Ulm
Prof. Dr. med. A.C. Ludolph

Klinik, elektrophysiologische und kernspintomographische
Untersuchungen bei adulten Vorderhornkrankungen

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

von

Leonie Flaith
aus Leonberg

2006

Amtierender Dekan: Prof. Dr. Klaus-Michael Debatin

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Jan Kassubek

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Herbert Schreiber

Tag der Promotion: 12.07.2007

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Abkürzungsverzeichnis	3
1. Einleitung	4
1.1 Klinik der Spinalen Muskelatrophien	5
1.2 Diagnostik der Spinalen Muskelatrophien	9
1.3 Zielsetzung der Arbeit	13
2. Material und Methoden	15
2.1 Anamnese	17
2.2 Klinisch-neurologische Untersuchung	17
2.3 Einteilung in Schweregrade	18
2.4 Elektroneurographie	19
2.5 Bildmorphologie mittels Kernspintomographie	19
2.6 Laborchemische Untersuchungen	20
2.7 Genetische Untersuchungen	20
2.8 Statistische Tests	21

3.	Ergebnisse	22
3.1	Daten des Patientenkollektivs	22
3.2	Einteilung der Patienten in Untergruppen	27
3.3	Elektroneurographie	31
3.4	Kernspintomographie	33
3.5	Laborchemische Untersuchung	37
3.6	Genetische Aspekte	38
3.7	Charakteristika der vier Untergruppen	39
4.	Diskussion	44
4.1	Klinische Charakteristika der Untergruppen	45
4.2	Bewertung der Methodik	52
4.3	Conclusio	54
5.	Zusammenfassung	56
6.	Literaturverzeichnis	58
	Anhang: Fragebogen	
7.	Danksagung	65

Abkürzungsverzeichnis

ALS	Amyotrophe Lateralsklerose
ALAT	Alaninaminotransferase
ASAT	Aspartataminotransferase
BMI	Body mass index
BWK	Brustwirbelkörper
CK	Kreatinkinase
DML	Distale motorische Latenz
FA	Flip-Winkel
FOV	Field of view
HMN	Hereditäre Motoneuropathie
HMSN	Hereditäre motorische und sensorische Neuropathie
HWK	Halswirbelkörper
Gamma-GT	Gamma-Glutamyltransferase
LMND	Lower motor neuron disease
LWK	Lendenwirbelkörper
MR	Magnetresonanz
MRT	Magnetresonanztomographie
MSAP	Muskelsummenaktionspotential
NAIP	Neuronal apoptosis inhibitor protein
NLG	Nervenleitgeschwindigkeit
OE	Obere Extremität
PEG	Perkutane endoskopische Gastrostomie
SL	Schichtdicke
SMA	Spinale Muskelatrophie
SMN	Survival motorneuron
SNAP	Sensibles Nervenaktionspotential
SOD	Superoxide dismutase
TE	Echozeit
TR	Wiederholungszeit
UE	Untere Extremität

1. Einleitung

Das motorische System ist für die Selbständigkeit des Menschen von essentieller Bedeutung. Dies wird besonders deutlich, wenn er aufgrund einer Muskelschwäche die uneingeschränkte Mobilität verliert und in den Aktivitäten des täglichen Lebens auf fremde Hilfe angewiesen ist. Die Teilnahme des Individuums am sozialen Leben, aber auch die Lebensqualität im allgemeinen leidet darunter oft. Die Persönlichkeit, der Lebensstil vor der Erkrankung, wirtschaftliche, umweltbedingte und viele andere Faktoren bestimmen dann das Ausmaß sozialer Kontakte (Piccininni et al. 2004).

Zu den Ursachen für eine Muskelschwäche bzw. -atrophie zählt die Gruppe der verschiedenen Motoneuronerkrankungen. Sie umfasst eine Vielzahl von Krankheiten des zentralen und peripheren Nervensystems und zeichnet sich durch eine vornehmliche Affektion des motoneuronalen Systems aus. Aus anatomischer Sicht wird das motorische System aus zwei nacheinander geschalteten Neuronen, dem ersten und zweiten motorischen Neuron, gebildet. Das erste motorische Neuron bildet den Motorkortex und die Pyramidenbahn, das zweite Motoneuron, periphere Motoneuron, hat seinen Ursprung in den Vorderhornzellen des Rückenmarkes und bildet im Verlauf die peripheren motorischen Nerven (Bouche et al. 1999). Je nach vornehmlicher Beeinträchtigung eines oder beider Motoneurone können als vereinfachendes Prinzip drei Gruppen von Motoneuronerkrankungen unterschieden werden: die überwiegende Degeneration des ersten Motoneurons führt zum Krankheitsbild der Spastischen Spinalparalyse, die Schädigung des zweiten Motoneurons zu einer spinalen Muskelatrophie (SMA) und die kombinierte Degeneration beider Systeme ist wesentliches Merkmal der Amyotrophen Lateralsklerose (ALS) (Donaghy 1999, Ince et al. 2003). Bei allen diesen Krankheitsgruppen sind sowohl sporadische als auch hereditäre Formen bekannt.

Die vorliegende Arbeit befasst sich mit den spinalen Muskelatrophien (SMA). Zu den SMA gehören klinisch und genetisch heterogene Krankheitsvarianten, bei denen es zu einem selektiven, chronisch progredienten Untergang von motorischen Vorderhornzellen und zum Teil auch von motorischen Neuronen im

Bereich der Hirnnervenkerne kommt (Zerres et al. 2003, Morrison 1996). Im Erwachsenenalter ist der Begriff „Vorderhornkrankung“ üblich.

1.1 Klinik der spinalen Muskelatrophie

Diese sporadischen als auch familiären Erkrankungen zeichnen sich bei der klinischen Untersuchung durch eine rein motorische, periphere Lähmung mit Muskelatrophie, Muskelschwäche, Faszikulationen der betroffenen Muskulatur, einem schlaffen Muskeltonus sowie abgeschwächten beziehungsweise erloschenen Muskeigenreflexen aus.

Dagegen bleiben gewöhnlich das sensible System, die Entleerung von Blase und Darm sowie die intellektuelle Leistungsfähigkeit der Patienten völlig uneinträchtigt.

Beim Betrachten von Erstbeschreibungen der spinalen Muskelatrophien finden sich vier „survival-motoneuron“ (SMN)-positive Varianten (Zerres et al. 2003):

- **Die infantile spinale Muskelatrophie vom Typ Werdnig-Hoffmann:**

SMA I

Sie ist gekennzeichnet durch Muskelhypotonie und ausbleibende motorische Entwicklung. Die Symptome werden bei fast allen Fällen in den ersten Lebensmonaten manifest. Während die mentale Entwicklung normal verläuft, kommt es früh zu respiratorischen Problemen mit Ernährungsschwierigkeiten, und die Mehrzahl der Patienten verstirbt in den ersten Lebensjahren (Zerres et al. 2003; Lefebvre et al. 1997).

- **die intermediäre SMA oder chronic childhood SMA: SMA II**

Der Erkrankungsbeginn liegt auch hier in den ersten Lebensmonaten (6 bis 18 Monate), die geringere Progredienz durch längere Stillstandsphasen führt zu einer deutlich besseren Prognose als bei SMA I. Trotz verminderter motorischer Entwicklung erlernen viele erkrankte Kinder, frei zu sitzen oder gar zu krabbeln. Als klinischer Befund findet sich häufig eine Kyphoskoliose, welche die respiratorische Kapazität zusätzlich einschränkt,

über 90 % der Patienten vollenden jedoch das erste Lebensjahrzehnt (Zerres et al. 2003; Iannaccone 1998)

- **die juvenile SMA vom Typ Kugelberg-Welander: SMA III**

Per definitionem liegt eine SMA III vor, wenn der Patient ohne Hilfe laufen gelernt hat (International SMA Consortium 1992 und 1999). Der Krankheitsbeginn liegt bei 0 bis 30 Jahren, der Verlauf ist so unterschiedlich, dass auf eine weitere Untergliederung dieser Gruppe sinnvoll ist:

SMA IIIa: Beginn vor dem dritten Lebensjahr, das Gehen ist möglich, Aufstehen und Treppensteigen wird nur unter Schwierigkeiten erlernt. Die Mehrzahl der Patienten ist innerhalb von 15 bis 20 Jahren auf den Rollstuhl angewiesen.

SMA IIIb: Beginn zwischen dem dritten und 30. Lebensjahr, die motorische Entwicklung verläuft normal. Die Prognose ist um so günstiger, je später die Erkrankung beginnt (Zerres u. Rudnik-Schöneborn 1995)

- **die adulte SMA: SMA IV**

Der Erkrankungsbeginn liegt jenseits des 30. Lebensjahres, und der Verlauf ist dem der SMA III ähnlich. Das Gehvermögen bleibt in den meisten Fällen lange erhalten, die Lebenserwartung ist nicht reduziert. Kennzeichnend sind auch die geringe Progredienz und das proximale Verteilungsmuster (Zerres et al. 1995).

Neben den SMN-positiven Varianten der SMA finden sich weitere hereditäre Formen der SMA:

- **Rezessive SMA:** Dazu gehören die Spinale Muskelatrophie 2 (SMA 2), die SMA mit kongenitalen Frakturen (Kelly et al. 1999), die SMA mit pontocerebellärer Hypoplasie und mitochondriale Erkrankungen (Rudnik-Schöneborn et al. 2003).
- **X-chromosomale SMA:** Dieser SMA-Form werden die Bulbospinale Muskelatrophie Typ Kennedy (Kennedy's Disease) (La Spada et al. 1992) und die X-chromosomale SMA mit Arthrogryposis zugeordnet (Kobayashi et al. 1995).

- **Dominante, proximale SMA:** Sie beinhaltet die autosomal dominante bulbospinale Muskelatrophie, die scapulooperoneale SMA, die benigne, kongenitale SMA mit Kontrakturen sowie die kongenitale SMA mit Beinschwäche (Rudnik-Schöneborn et al. 1994, Kausch et al. 1991).
- **Distale SMA:** Zu den zahlreichen Formen der distalen SMA werden die Hereditären Motoneuropathien (HMN-Typ 1, 2, 5, 5b, 7 u.a.) gezählt (Takata et al. 2004).
- **Sonderformen:** Dazu gehören die fokale Amyotrophie (sporadisch), die Brown-Vialetto-van Laere- und Fazio-Londe- Variante sowie die paraspinale Muskelatrophie (Dipti et al. 2004).

Abgegrenzt von den hereditären Varianten finden sich die Vorderhornerkrankungen des Erwachsenenalters, die weniger als zehn Prozent aller Motoneuronerkrankungen umfassen (Van den Berg-Vos et al. 2001). Die sporadische adulte SMA ist im Vergleich zu den genetisch definierten Formen wenig erforscht und zeichnet sich durch eine große Heterogenität aus.

Die Klassifikation der hereditären Varianten orientiert sich am Alter bei Erkrankungsbeginn, der Schwere der Erkrankung sowie den erreichten motorischen Fähigkeiten der Patienten wie Sitzen, Stehen und Gehen. In den letzten Jahren wurde der Einfluss genetischer Komponenten bei der SMA aufgedeckt (Figlewicz u. Orrell 2003, Takata et al. 2004). Diese Erkenntnisse führen dazu, dass die oben genannte Einteilung erneuert werden muss. Beispielhaft sei erwähnt, dass SMN-Deletionen sowohl bei kongenitalen als auch adulten Formen gefunden werden (Figlewicz u. Orrell 2003). Mehr als 95 % der autosomal rezessiven SMA-Formen der Kindheit weisen eine Deletion im SMN-Gen auf (Sun et al. 2005), während bei den Erwachsenen nur ungefähr 30 % SMN-positiv sind (Van den Berg-Vos et al. 2001).

Bei der proximalen spinalen Muskelatrophie überwiegt die autosomal rezessive Vererbung, nur selten liegt ein autosomal dominanter Erbgang vor, wobei vom klinischen Bild nicht auf den entsprechenden Erbgang geschlossen werden kann

(Zerres et al. 2003). Die autosomal rezessive Störung liegt auf dem humanen Chromosom 5q. Es wurden zwei SMA-Kandidatengene identifiziert, die für das SMN-Gen („survival motoneuron gen“) und das „neuronal apoptosis inhibitor protein“ (NAIP) kodieren und die Krankheitsursache darstellen (Jablonka u. Sendtner 2003). Dabei verursachen Mutationen im SMN1-Gen eine SMA, nicht jedoch Mutationen im SMN2-Gen (Veldink et al. 2001). Für die SMA I bis III gilt also bei entsprechenden klinischen Zeichen die homozygote Deletion oder Mutation des SMN1-Gens als Beweis für die Diagnose SMA.

Hinsichtlich der Pathogenese der SMA aufgrund einer SMN-Genveränderung sind weitere wichtige Erkenntnisse gewonnen worden. Obwohl beide SMN-Kopien, SMN-1 und SMN-2, für ein SMN-Protein kodieren, welches Teil eines Multiproteinkomplexes im Zytoplasma und im Zellkern aller Zelltypen ist (Ferri et al. 2003; Narayanan et al. 2002), führt das SMN-2-Gen zu einer verstümmelten und weniger stabilen Form des SMN-Proteins (Jablonka u. Sendtner 2003). Weitere Untersuchungen zeigten, dass Exon 7 des SMN1 zu SMN2 konvertiert. Diese Gen-Konversion von SMN-1 zu SMN-2 hat eine verminderte Menge an SMN-Protein kompletter Länge zur Folge, sie ist jedoch noch höher als bei einer reinen SMN-1-Deletion, so dass die Vermutung nahe liegt, dass diese Gen-Konversion auch mit einem SMA-Typ-IV-Phänotyp assoziiert sein kann (Mazzei et al. 2004). Die Zahl der SMN-2-Kopien ist dabei umgekehrt proportional zur Schwere der SMA, das heißt Patienten mit milden Krankheitsverläufen weisen mehr Kopien auf als Patienten mit schweren Verläufen. Alle Erkrankten haben jedoch wenigstens eine SMN-2-Kopie, denn der vollständige Verlust aller SMN-Gene führt zum Tod des Embryos (Iannaccone et al. 2004).

Es bleibt aber weiter ungeklärt, wieso die verminderte Menge an SMN-Protein speziell zu einer Degeneration der Motoneurone führt und andere somatische Zellen unbeeinträchtigt lässt (Jablonka u. Sendtner 2003).

1.2 Diagnostik der Spinalen Muskelatrophie

Zur Diagnostik der Spinalen Muskelatrophie und auch anderer Motoneuron-erkrankungen stehen elektrophysiologische Methoden wie die Elektroneuro-graphie und -myographie, Labordiagnostik, bildgebende Verfahren sowie die Neuropathologie zur Verfügung.

Elektrophysiologie: Nervenleitgeschwindigkeit

Bei der elektrophysiologischen Untersuchung ist durch Ableitung der motorischen und sensiblen Nervenleitgeschwindigkeit (NLG) mittels Oberflächenelektroden die Überprüfung der peripheren Nervenfunktion möglich. Neben der Nervenleitgeschwindigkeit beinhaltet die Elektrophysiologie auch die Bestimmung der sensiblen Nervenaktionspotentiale (SNAP), der distalen motorischen Latenz (DML), der Muskelsummenaktionspotentiale sowie die Bestimmung der F-Wellen. Bei den F-Wellen kommt das Potential durch rückläufige Erregung der α -Moto-neurone über die Vorderwurzeln und konsekutive Impulsaussendung zum Muskel zustande.

Elektromyographie:

Die elektromyographische Untersuchung dient der Abgrenzung möglicher Muskelerkrankungen. Gleichzeitig kann das Ausmaß der Nervenschädigung durch die Ableitung von Muskelaktionspotentialen mit Hilfe konzentrischer Nadel-elektroden abgeschätzt werden. Bei neurogener Muskelatrophie finden sich Zeichen der Denervation als pathologische Spontanaktivität mit Fibrillations-potenzialen und positiven scharfen Wellen. Das Interferenzmuster ist dabei gelichtet, es besteht vermehrte Polyphasie.

Labordiagnostik:

Durch die Bestimmung der Routine-Laborwerte können differentialdiagnostisch Stoffwechselerkrankungen erfasst werden. Wichtiger Parameter ist auch die

Kreatinkinase, die bei Patienten mit SMA normal bis geringfügig erhöht ist, während bei Muskeldystrophien eine deutliche Erhöhung der Kreatinkinase festgestellt werden kann.

Bildgebung :

Die Bildgebung stellt eine weitere Möglichkeit dar, um pathologische Veränderungen bei Motoneuronerkrankungen zu detektieren. Die Magnetresonanztomographie (MRT) hat sich bei angeborenen und erworbenen Rückenmarkserkrankungen seit langem als sinnvolles und nützliches bildgebendes Verfahren erwiesen (Barakos et al.1990; Nadich et al. 1989). Auf der Ebene des motorischen Kortex und des Spinalmarkes können bei Patienten mit Amyotropher Lateralsklerose Signalabnormalitäten von geringer Spezifität in konventionellen T2-gewichteten Magnetresonanz-Bildern festgestellt werden, ein darüber hinaus gehendes Potential nicht-konventioneller MR-Techniken wie der MR-Spektroskopie und diffusionsgewichteter Bildgebung für die ALS-Diagnostik und auch für das Monitoring des Krankheitsverlaufes ist Gegenstand zahlreicher Studien (Comi et al. 1999).

Die kernspintomographische Untersuchung des zervikalen Rückenmarks und umgebender Strukturen in neutraler und flektierter Position bei Patienten mit juveniler asymmetrischer segmentaler spinaler Muskelatrophie zeigte in einer Studie an einer Untersuchungsgruppe von 16 Patienten eine Atrophie des Rückenmarks in einem schmalen vertikalen Segment vor dem vierten bis siebten Halswirbelkörper. In flektierter Haltung zeigte sich eine deutliche anteriore Verdrängung und anteroposteriore Abflachung des unteren zervikalen Rückenmarks gegen die Wirbelkörper. Bei allen Patienten verengte die posteriore Dura mater den Subarachnoidalraum, so dass der kernspintomographischen Bildgebung bei flektiertem Nacken eine diagnostische Bedeutung bei juveniler asymmetrischer segmentaler SMA zuzukommen scheint (Pradhan u. Gupta 1997). Eine weitere Studie stellte in der MRT-Untersuchung zweier Kinder mit SMA vom Werdnig-Hoffmann-Typ bei einem der Patienten Läsionen in der Vorderhornregion des Halsmarks mit erhöhten Signalintensitäten in der T2-Wichtung dar, die mit den Befunden der Histopathologie in Einklang zu bringen sind. Auch beim zweiten

Patienten ließen sich erhöhte T2-Signalintensitäten im Hals- und Brustmark nachweisen, so dass sich die MR-Bildgebung in Verbindung mit der Klinik, der neurologischen Untersuchung und den Muskelbiopsie-Befunden in der Diagnostik und im Verlauf dieser seltenen Motoneuron-Erkrankung als hilfreich erweisen kann (Hsu et al. 1998).

Auch bei einem Patienten mit langsam progressiver SMA der Hände, dem O´Sullivan-McLeod-Syndrom (Harding et al. 1983; Serratrice 1984), ergab die T2-gewichtete MRT-Untersuchung des zervikalen Rückenmarks symmetrische Signalintensitätserhöhungen in der Region der Vorderhornzellen, während der Durchmesser des Rückenmarks normale Werte aufwies (Petiot et al. 2000).

Neuropathologische Befundung:

Bei der neuropathologischen Untersuchung post mortem ist bei Motoneuron-erkrankungen erkennbar, dass nach dem selektiven Untergang motorischer Vorderhornzellen im Rückenmark und den motorischen Hirnnervenkernen die abgestorbenen Neurone durch Astrozyten und Mikroglia ersetzt werden. Es handelt sich dabei um die sogenannte reaktive Gliawucherung (Rudnik-Schöneborn 1990). Der progrediente Verlust von Motoneuronen führt auch zu einer makroskopisch sichtbaren Atrophie der motorischen Vorderwurzel. Dagegen ist die chronische neurogene Atrophie der abhängigen Skelettmuskulatur muskelbiopsisch in der Gruppenatrophie benachbarter Fasern auszumachen, wobei durch die Denervation der Faserdurchmesser deutlich abnimmt und zu einer Kaliberreduktion führt. Faserstruktur und Querstreifung der Skelettmuskulatur bleiben jedoch erhalten (Rudnik-Schöneborn 1990).

Die adulten sporadischen und hereditären SMA-Typen ziehen, nachdem die SMN-Gen-assoziierten Formen entschlüsselt sind, die Aufmerksamkeit medizinischer Forschung auf sich. Es handelt sich dabei um eine sehr heterogene Krankheitsgruppe mit schnell fortschreitendem Krankheitsverläufen, aber auch Varianten mit langen stationären Phasen (Talbot et al. 1996). Nicht nur die Krankheitsverläufe variieren dabei sehr stark, sondern auch das Verteilungs-

muster der befallenen beziehungsweise atrophierten Skelettmuskulatur ist individuell verschieden und verlangt nach einer neuen Einteilung der strukturellen Gemeinsamkeiten. Die Entdeckung des SMN-Gens hatte zwar große Bedeutung für die Erklärung der Krankheitsentstehung, trotzdem gibt es viele Anzeichen, dass außer dieser genetischen Grundlage weitere Faktoren die Pathogenese modifizieren. Welche Faktoren für die enorme klinische Variabilität der adulten sporadischen und hereditären SMA-Typen verantwortlich sind, ist jedoch noch nicht geklärt.

Hinsichtlich des Versuchs einer neuen Klassifikation der SMA-Formen kann auf eine Arbeit aus dem Jahr 2003 mit dem Titel „Sporadic lower motor neuron disease with adult onset: classification of subtypes“ der Autoren Van den Berg-Vos et al. verwiesen werden (Van den Berg-Vos et al. 2003). Das Patientenkollektiv bei dieser Studie umfasste 49 Patienten mit der sporadischen SMA-Form des Erwachsenenalters, bei denen klinische und elektrophysiologische Untersuchungen durchgeführt wurden. Dabei fanden sich 13 Patienten mit langsam progressiver SMA (Gruppe 1), acht Patienten mit distaler SMA (Gruppe 2), 14 Patienten mit segmentaler distaler SMA (Gruppe 3a) und 14 Patienten mit segmentaler proximaler SMA (Gruppe 3b). In dieser Studie wurde eine generalisierte Muskelschwäche definiert, wenn mehr als sechs Extremitätenregionen betroffen sind, während sechs oder weniger befallene Extremitätenregionen als nicht generalisierte Muskelschwäche eingestuft wurden.

Die Patienten mit langsam progressiver SMA zeigten eine generalisierte symmetrische Muskelschwäche, im Gegensatz zu allen anderen Gruppen, die als nicht generalisiert bezeichnet wurden und eine symmetrische (Gruppe 2) und asymmetrische (Gruppe 3) Muskelschwäche aufwiesen.

Grundlage für die Durchführung dieser niederländischen Studie sieht die Arbeitsgruppe um Van den Berg-Vos auch in der schwierigen Abgrenzung der SMA von der Amyotrophen Lateralsklerose mit in einem Teil der Fälle schwer abgrenzbaren klinischen Zeichen des ersten Motoneurons. Die ALS ist die häufigste und am schwersten verlaufende Variante unter den Motoneuron-

Erkrankungen. Sie ist charakterisiert durch die Degeneration der unteren Motoneurone im Vorderhorn sowie der oberen Motoneurone im motorischen Kortex. Patienten weisen oft noch keine Zeichen des oberen Motoneurons auf, die Krankheit wird deswegen unter der Bezeichnung „lower motor neuron disease“ (LMND) beziehungsweise Vorderhornerkrankung zusammengefasst (Van den Berg-Vos et al. 2003). Unter den erwachsenen Patienten mit Motoneuronenerkrankung zeigen ungefähr 10 % ausschließlich Zeichen des unteren Motoneurons (Traynor et al. 2000), was die Abgrenzung zu Motoneuronenerkrankungen wie der SMA mit alleinigem Befall des unteren Motoneurons klinisch erschwert. In weiteren klinischen Studien wird über Patienten mit LMND berichtet, dass diese in beträchtlicher Anzahl eine ALS entwickeln (Norris 1991), deswegen wurde von Van den Berg-Vos und Mitarbeitern eine Krankheitsdauer von mindestens vier Jahren gefordert, da nach dieser Zeit weniger als 10 % dieser Patienten weiterhin nur Zeichen des unteren Motoneurons präsentieren werden (Van den Berg-Vos et al. 2003). Die Autoren machten weiterhin deutlich, dass klinische, pathologische, elektrophysiologische, immunologische und seit kurzem auch genetische Befunde wie die Deletion des SMN-Gens eine Unterscheidung zwischen Patienten mit adulter Vorderhornerkrankung, die nie eine ALS entwickeln, von solchen mit typischer ALS erleichtern.

1.3 Zielsetzung der Arbeit

In der vorliegenden Arbeit soll evaluiert werden, in wie fern die Klassifikation der SMA nach Van den Berg-Vos 2003 (Van den Berg-Vos 2003) auch bei diesem Patientenkollektiv anwendbar ist, ob sie die charakteristischen Merkmale dieser seltenen Krankheitsvariante hervorheben kann und ob sie sich für die Klinik als praktikabel erweist und vielleicht als Grundlage für weitere genotypische Evaluationen dienen kann.

Die hereditären Formen des Kinderalters sollen keine nähere Berücksichtigung finden, sondern es soll vielmehr den sporadischen adulten SMA-Varianten besondere Beachtung zuteil werden und insbesondere der Versuch einer Subtypenzuordnung vollzogen werden.

Die vorliegende Arbeit widmet sich dabei der klinischen, elektrophysiologischen, laborchemischen und bildgebenden Charakterisierung von 22 Patienten, die während oder nach der Pubertät eine Vorderhornkrankung entwickelt haben. Kein Patient aus der analysierten Gruppe zeigte bisher eine Affektion des ersten Motoneurons oder wurde invasiv beatmungspflichtig. Die Anamnese sollte Aufschluss über krankheitsbezogene Daten und Komorbiditäten geben, wobei auch die individuellen Krankheitsverläufe anamnestisch nachvollzogen, analysiert und atypische Symptome dokumentiert wurden. Die phänotypische Differenzierung erfolgte über die klinisch-neurologische und elektrophysiologische Untersuchung. Anhand der kernspintomographischen Bildgebung des Schädels und des oberen Spinalmarkes sollten eventuelle umschriebene neuropathologische Schädigungsmuster detektiert werden.

2. Material und Methoden

Es wurden 22 SMA-Patienten aus dem Patientenstamm der Neurologischen Ambulanz der Universitätsklinik Ulm rekrutiert. Diese Sprechstunde wird von 150 neuen Patienten mit Motoneuron-Erkrankungen pro Jahr frequentiert. Das Kollektiv bestand aus erwachsenen Personen (fünf Frauen und 17 Männern). Der jüngste Teilnehmer war 32 Jahre alt, der älteste 73. Einer der männlichen Patienten war türkischer, alle übrigen deutscher Abstammung. Die demographischen Charakteristika sind im folgenden in Tabelle 1 wiedergegeben:

Tab. 1 : Demographische Charakteristika des Patientenkollektivs

	Weiblich	Männlich	Gesamt
Anzahl	5	17	22
Alter (MW+Stdabw)	44,2 ± 12,5 Jahre	53,4 ± 11,5 Jahre	51,3 ± 12,1 Jahre
Manifestations- Alter (MW+Stdabw)	23,4 ± 13,4 Jahre	32,9 ± 14,6 Jahre	32 ± 13,2 Jahre
KH-Dauer (MW+Stdabw)	20,8 ± 16,8 Jahre	20,5 ± 17,8 Jahre	20,6 ± 17,2 Jahre

MW = Mittelwert; Stdabw = Standardabweichung; KH-Dauer = Krankheitsdauer

Ein positives Ethikvotum der Ethikkommission der Universität Ulm liegt vor. Alle Teilnehmer erhielten zunächst ein Informationsschreiben über Sinn und Zweck der Studie mit der Bitte um Teilnahme. Nach erklärter Teilnahmebereitschaft wurden die Patienten in die neurologische Abteilung eingeladen, um ihre detaillierte Krankheitsgeschichte aufzunehmen.

Die Anamnesegespräche wurden anhand eines standardisierten Fragebogens geführt (siehe Anhang). Der Fragebogen ist ein an der Universitätsklinik Ulm etabliertes Instrument für neurologische Studien. Er gliedert sich in die Bereiche administrative Angaben, Manifestation und Krankheitsverlauf.

Bei der weiteren Untersuchung wurden folgende Parameter erfasst:

- standardisierte klinisch-neurologische Untersuchung
- elektrophysiologische Untersuchung
- bildmorphologische Untersuchung mit Hilfe der Kernspintomographie (Schädel, oberes Myelon)
- relevante Laborparameter (CK, ASAT, ALAT, Gamma-GT, Myoglobin, Aldolase, Kreatinin, Harnsäure, Harnstoff, Cholesterin, Triglyceride)
- genetische Testung (survival motor neuron: SMN, superoxide dismutase: SOD1, Dynactin)

Als Einschlusskriterien galten:

- Erkrankungsbeginn nach der Pubertät
- mindestens vierjährige Krankheitsdauer
- elektrophysiologisch und klinisch ergeben sich keinerlei Hinweise für eine Affektion des ersten Motoneurons
- beim klinischen Untersuchungsbefund werden die betroffenen Extremitätenregionen erfasst (Muskelschwäche, Muskelatrophie sowie Faszikulationen sind vorhanden)

Als Ausschlusskriterien galten:

- Krankheiten in der Vorgeschichte, die eine Motoneuron-Affektion vortäuschen können
- Zeichen des 1. Motoneurons / Pyramidenbahnzeichen
- deutliche sensible Syndrome bei der neurologischen Untersuchung
- invasive Beatmung

2.1 Anamnese

Anamnestisch wurde zunächst auf personenbezogene Daten wie aktuelles Alter, Geschlecht, Größe und Gewicht eingegangen. Der aktuelle Krankheitsstand sowie Begleiterkrankungen, Operationen, Unfälle, gastroenterologische und kardiovaskuläre Erkrankungen wurden ebenso erfragt wie zusätzliche Erkrankungen und Ereignisse sowie der psychische Befund.

Bei den krankheitsbezogenen Daten wurden Manifestationsalter, definiert nach dem Auftreten des ersten Symptoms, der genaue Manifestationsort, die Familienanamnese, motorische Meilensteine wie Sitzen, Stehen, Laufen aber auch Verlaufsdaten sowie Zeitpunkt der Hilfsmittelversorgung erfragt .

2.2 Klinisch neurologische Untersuchung

Bei der standardisierten neurologischen Untersuchung wurden detailliert die einzelnen Symptome des zentralen Nervensystems und des peripheren Nervensystems überprüft.

Die Untersuchung gliederte sich in motorische Funktionen, wie Verteilungsmuster der Paresen und deren Ausmaß, Koordination, Reflexstatus (Muskeleigenreflexe, Fremdre reflexe) mögliche pathologische Reflexe sowie sensible Symptome.

Inspektorisch wurde auf mögliche Deformitäten, Faszikulationen, Muskelatrophien, Kontrakturen und trophische Störungen geachtet.

Die Zuordnung der Patienten in verschiedenen Gruppen erfolgt in Abhängigkeit der betroffenen Extremitätenregionen. Anhand der Myotome lässt sich die Zahl der betroffenen Muskelpartien bestimmen. Dabei wird per definitionem von einer generalisierten Muskelschwäche gesprochen, wenn mehr als sechs Extremitätenregionen betroffen sind und von nicht generalisierter oder segmentaler Muskelschwäche bei sechs oder weniger Körperregionen.

Die Einteilung der Körperregionen nach Van den Berg-Vos et al. ist in Tabelle 2 im Detail wiedergegeben:

Tab.2: Einteilung der Körperregionen nach Van den Berg-Vos et al. (2003)

Körperregion	Muskelgruppen	Spinalebene
Obere Halsregion	Schulterabduktion, Armbeugung	C5 ± C6
Mittlere Halsregion	Armstreckung, Handextension und -flexion, Fingerstreckung	C7 ± C8
Untere Halsregion	Fingerspreizen, Ab- und Adduktion sowie Opposition des Daumens, Fingerbeuger	C8 ± Th1
Obere Lumbosakralregion	Hüftbeugung und -adduktion	L1 ± L2
Mittlere Lumbosakralregion	Hüftextension und -abduktion, Kniestreckung, Fuß- und Zehenheber	L3 ± L5
Untere Lumbosakralregion	Kniebeugung, Plantarflexion der Füße und Zehen	S1 ± S2

C = Zervikalebene; Th = Thorakalebene; L = Lumbalebene; S = Sakralebene

2.3 Einteilung in Schweregrade

Ein weiteres mögliches Unterscheidungskriterium der SMA liegt in der Schweregradeinteilung. Anhand der Kraftgrade kann bei der systematischen Untersuchung verschiedener Muskelgruppen die Anzahl der betroffenen Partien ermittelt werden und in Schweregrad I bis III eingeteilt werden. Bei der systematischen Untersuchung der Kopfflexoren, -extensoren, -wender, Schulterheber, Armabduktoren, -adduktoren, -beuger, -strecker, Hand-Extensoren, des Faustschlusses, der Fingerspreizer, -beuger, -strecker, Rumpfmuskulatur, Hüftbeuger, -strecker, -abduktoren, -adduktoren, Kniebeuger, -strecker, Fußheber, -senker kann bei bis zu sieben betroffenen Regionen mit vermindertem Kraftgrad von Schweregrad I

gesprochen werden, Schweregrad II umfasst acht bis 14 und Schweregrad III mehr als 15 Regionen.

2.4 Elektroneurographie

Die elektrophysiologische Analyse erfolgte gemäß den Standardtechniken (Ludin 1993) an einem Standardgerät (Multiliner, TÖNNIES®, Würzburg).

Die antidrome Messung der sensiblen Nerven wurde an Nervus suralis und Nervus radialis durchgeführt, die motorische Nervenuntersuchung erfolgte an Nervus medianus und Nervus tibialis.

Die Referenzwerte für die oben genannten Messungen stammen aus dem elektrophysiologischen Labor der Neurologischen Klinik der Universität Ulm und sind vergleichbar mit den in der Literatur angegebenen Daten (Ludin 1993).

2.5 Bildmorphologie mittels Kernspintomographie

Die MRT-basierten Untersuchungen wurden zur Detektion von Veränderungen des oberen Rückenmarks durchgeführt. Die Bildakquisition erfolgte mittels standardisierter T1- und T2-gewichteter MRT-Sequenzen des zervikalen und thorakalen Myelons an einem Scanner mit der Feldstärke 1,5 Tesla (Symphony®, Siemens, Erlangen, Deutschland). Der Myelon-Durchmesser wurde sowohl auf zervikaler (Höhe HWK 2) als auch auf thorakaler Ebene (Höhe BWK 4) von zwei unabhängigen Untersuchern an einer Workstation mit Siemens MagicView 300®-Software vermessen. Folgende Sequenzen wurden akquiriert: T1-gewichtetes sagittales Turbo Spin Echo (Wiederholungszeit (TR) 768 msec; Echozeit (TE) 16 msec; Flip-Winkel (FA) 150°; Schichtdicke (SL) 3 mm; Blickfeld (FOV) 260 mm), T2-gewichtetes sagittales Turbo Spin Echo (TR 3100 /TE 108 /FA 180° /SL 3 /FOV 260), T2-gewichtetes transversales Turbo Spin Echo (TR 935 /TE 26 /FA 30° /SL 4 / FOV 200). Alle Sequenzen wurden im Hinblick auf regionale Signalveränderungen visuell ausgewertet. Bei allen Messungen wurden die sagittalen

T1-gewichteten Bilder auf Höhe der Basis des zweiten Halswirbelkörpers und des vierten thorakalen Wirbelkörpers ausgewertet. Die Bewertung des Durchmessers beinhaltete den anterior-posterioren Durchmesser des Spinalkanals und den anterior-posterioren Durchmesser des Rückenmarks. Als Kontrollkollektiv dienten 96 altersgematchte Personen, bei denen die kernspintomographische Untersuchungen aufgrund chronischer Schmerzsyndrome, Distorsion der Halswirbelsäule und anderer unspezifischer Beschwerden durchgeführt wurden; keiner von ihnen zeigte in der klinischen Untersuchung ein fokales neurologisches Defizit.

Für die Untersuchung des Schädels wurden folgende Sequenzen verwendet: T1-gewichtetes sagittales Spin Echo (TR 456 /TE 12 /FA 70 /SL 5 /FOV 230), T1-gewichtetes transversales Spin Echo (TR 597 /TE 14 /FA 70 /SL 5 /FOV 230); T2-gewichtetes transversales Turbo Spin Echo (TR 3750 /TE 98 /FA 140 /SL 5 /FOV 230), T2-gewichtete coronare Flair (TR 9000 /TE 130 /FA 150 / SL 5 /FOV 230), sowie eine Diffusionswichtung.

2.6 Laborchemische Untersuchungen

Die laborchemischen Parameter umfassten Kreatinkinase (CK), Aspartataminotransferase (ASAT), Alaninaminotransferase (ALAT), Gamma-Glutamyltransferase (Gamma-GT), Myoglobin, Aldolase, Kreatinin, Harnsäure, Harnstoff, Cholesterin, Triglyceride.

2.7 Genetische Untersuchung

Zusätzlich wurden genetische Parameter wie SMN und SOD1 (Superoxid-Dismutase) kontrolliert. Die Suche nach einer SOD1-Mutation beruht auf der Tatsache, dass bislang über 100 Mutationen der SOD1 bekannt sind, wobei einige der Mutationen eine Vorderhornkrankung verursachen können (Aoki et al. 1998, Ohi et al. 2004). Aufgrund der Erkenntnis, dass bei den autosomal rezessiven SMA-Formen des Erwachsenen ungefähr 30 % der Patienten SMN-positiv sind

(Van den Berg-Vos et al. 2001), sollte auch bei diesem Patientenkollektiv eine Aussage über SMN-Mutationen bei sporadischer Vorderhornerkrankung gewonnen werden. Beide Gene, SMN und SOD1, wurden bei allen Patienten durchsequenziert.

2.8 Statistische Tests

Zur statistischen Untersuchung dienten deskriptive Angaben wie Mittelwert, Standardabweichung und absolute Häufigkeiten. Der Mann-Whitney-U-Test wurde zum Vergleich zwischen den Gruppen herangezogen, der Korrelationskoeffizient nach Spearman zur Korrelationsanalyse.

3. Ergebnisse

3.1 Daten des Patientenkollektivs

Im untersuchten Kollektiv lag eine Dominanz des männlichen Geschlechts vor: 17 männliche Patienten und fünf Frauen, das entspricht einem Verhältnis von 3,4:1. Die Körpergröße reichte von 158 cm bis 186 cm, das Gewicht lag zwischen 46 kg und 115 kg.

Alle der 22 untersuchten Personen hatten die motorischen Meilensteine wie Sitzen, Stehen, Laufen im Kindesalter bereits erreicht, wobei fünf der 22 Patienten deutlich verzögert Laufen lernten. Wie viel später das Laufen erlernt wurde, war nicht eruierbar. Acht Patienten waren zum Zeitpunkt der Untersuchung rollstuhlpflichtig, wobei ein Patient nach nur dreijährigem Krankheitsverlauf auf einen Rollstuhl angewiesen war, die übrigen erst nach mehr als fünf Jahren.

Wichtige Daten, die das gesamte Patientenkollektiv unabhängig von Untergruppen betreffen und charakterisieren, sind in der folgenden Auflistung zusammengefasst:

Gesamtes Patientenkollektiv:

Manifestationslokalisation :

Gliedmaßen vs. bulbär	21 / 0
Rumpfmuskulatur	1
Arme vs. Beine	3 / 16
Proximal vs. Distal	13 / 6
Asymmetrisch vs. symmetrisch	13 / 7

Generalisierte Muskelschwäche :

(> 6 Extremitätenregionen) : 11 / 22

Nicht generalisierte Muskelschwäche :	
(< 6 Extremitätenregionen)	11 / 22
Tremor :	12 / 22
Haltetremor :	9 / 12
Halte- und Aktionstremor :	3 / 12
Muskelkrämpfe :	13 / 22
Muskeltonus :	
Schlaff :	14 / 22
Normal :	5 / 22
Hoch :	0 / 22
Faszikulationen :	17 / 22

Schwere der Erkrankung:

Zahl der betroffenen Extremitätenregionen : 5 (1-12)
(MW)

Tab.3: Zahl der betroffenen Extremitätenregionen in Gruppe 1

Gruppe 1:	Zahl der betroffenen Extremitätenregionen
Pat. 1	9
Pat. 2	9
Pat. 3	9
Pat. 4	8
Pat. 5	9
Pat. 6	7
Pat. 7	7
Pat. 8	6
Pat. 9	6
Pat. 10	6
Pat. 11	7

Pat. = Patient

Tab.4: Zahl der betroffenen Extremitätenregionen in den Gruppen 2, 3, 4

Gruppe 2	Zahl der betroffenen Extremitätenregionen
Pat. 1	7
Gruppe 3a	Zahl der betroffenen Extremitätenregionen
Pat. 1	3
Pat. 2	1
Pat. 3	3
Gruppe 3b	Zahl der betroffenen Extremitätenregionen
Pat. 1	4
Pat. 2	4
Pat. 3	3
Pat. 4	4
Pat. 5	5
Pat. 6	2
Pat. 7	7

Pat. = Patient

Bei keinem der Patienten konnte eine geistige Retardierung oder eine Epilepsie festgestellt werden. Okulomotorik und Blickfolge waren bei allen Patienten normal. Bezüglich der Kopfkontrolle fand sich bei keinem der Patienten eine Auffälligkeit. Auffallend war die Fazialisschwäche einer der Patienten, die jedoch nicht in Zusammenhang mit der SMA stand. Trophische Störungen waren in Form von lividen Hautveränderungen und nach proximal verschobener Haargrenze vor allem an den Füßen bei zehn Patienten zu beobachten. Des weiteren zeigten sich bei keinem der Patienten eine Dysarthrie, Zungenatrophie, Hypalgesie, Blasen-funktionsstörung oder eine Pigmentstörung. Beatmung, ein Tracheostoma, sowie eine PEG waren Ausschlusskriterien dieser Studie, so dass sie bei keinem der Patienten zu finden waren.

Im folgenden sind weitere auffällige Parameter aufgeführt:

Dysphagie:	2 / 22
Pallästhesie:	
Mall. Lat. (<5/8)	4 / 22
Proc. Styl. (<5/8)	0 / 22
Hypästhesie:	1 / 22
Thermhypästhesie (leicht):	1 / 22
Gynäkomastie:	8 / 22
Skoliose:	3 / 22

Manifestationslokalisation:

Bis auf eine Ausnahme konnte der Beginn der Muskelschwäche bei allen Patienten an den Gliedmaßen lokalisiert werden. Bei keinem Patienten wurde eine bulbäre Manifestationslokalisation festgestellt, ein männlicher Patient bemerkte die Muskelschwäche zuerst an der Rumpfmuskulatur (Bauchmuskulatur).

16 Patienten lokalisierten den Beginn der Muskelschwäche am Oberschenkel, dabei war sie bei 13 an der proximal unteren Extremität lokalisiert und dementsprechend bei drei weiteren Erkrankten an der distalen unteren Extremität, wobei der asymmetrische und symmetrische Beginn gleichverteilt war. Somit ist bei diesem Patientenkollektiv die proximale untere Extremität der häufigste Manifestationsort der Muskelschwäche.

Die obere Extremität war nur bei drei Patienten als Manifestationsort auszumachen, bei allen drei war jedoch die distale obere Extremität betroffen.

Einen asymmetrischen Beginn der Muskelschwäche hatten 13 Patienten, symmetrisch war er dagegen nur bei sieben. Eindeutige Paresen wiesen 14 der Untersuchten auf, während Muskelatrophien inspektorisch bei allen bis auf den Erkrankten mit Schwäche der Bauchmuskulatur auffielen.

Neben der Mehrzahl der Patienten mit Muskelhypotonie befand sich auch ein Patient mit zwar herabgesetztem Tonus der oberen Extremitäten, jedoch normalem Tonus seiner unteren Extremitäten. Bei den trophischen Störungen

handelte es sich in den meisten Fällen um Veränderungen an den Zehen und Füßen, wobei sich vor allem rötlich livide Hautveränderungen und eine nach proximal verschobene Haargrenze feststellen ließen.

Muskelatrophien:

Die Untersuchung der lokalen Muskelatrophien an der oberen Extremität ergab bei 13 Personen eine proximale und distale Atrophie, für jeweils zwei der Untersuchten eine proximale oder distale Atrophie, bei drei weiteren Patienten fand sich keinerlei Atrophie der oberen Gliedmaßen.

Bei der Muskulatur der unteren Extremität ergab sich ein ähnliches Muster im Vergleich zur oberen Extremität: 12 Patienten mit sowohl proximaler als auch distaler Atrophie, ein Patient mit rein proximaler Atrophie, vier mit rein distaler Atrophie und drei weiteren Personen mit keinerlei Atrophie der unteren Extremitätenmuskulatur.

Kontrakturen:

Kontrakturen an der oberen Extremität zeigten zwei Erkrankte, bei einem war die proximale und beim anderen die distale Region betroffen. An der proximalen und distalen Extremität wies ein weiterer Patient Kontrakturen auf.

Reflexstatus:

In den meisten Extremitätenregionen war die Muskelschwäche assoziiert mit Muskelschwund und erloschenen oder abgeschwächten Reflexen, jedoch wurde bei zwei Untersuchten ein abweichender Reflexstatus entdeckt.

Bei einem SMA-Kranken fielen sehr lebhaftere Reflexe an den oberen Extremitäten auf im Vergleich zu untermittellebhaften bis mittellebhaften Reflexen der unteren Extremität. In diesem Fall war die untere Extremität als Manifestationsort bekannt, aber auch die obere Extremität zeigte leichte Muskelschwächen und Atrophien. Ein weiterer männlicher Patient ließ sich durch lebhaftere Reflexe allein an seiner linken, gering muskelgeschwächten oberen Extremität abgrenzen.

Komorbidität:

Die Untersuchung von Zusatzerkrankungen ergab, dass drei SMA-Patienten nach Manifestation ihrer Krankheit auch an einem Tumorleiden erkrankten, es handelte sich dabei um ein Mamma-Karzinom, einen Kolontumor und einen Morbus Hodgkin. Alle drei Tumorerkrankungen wurden kurativ behandelt und galten als rezidivfrei, so dass nicht von einem paraneoplastischen Syndrom ausgegangen wird.

Fünf SMA-Erkrankte gaben an, an depressiven Episoden zu leiden, und bei einer weiteren Patientin war eine Migräne mit Aura bekannt. Bei einem männlichen Erkrankten ließen sich multiple Krankheitsgeschehen eruieren, darunter auch eine Migräne, sowie degenerative Veränderungen der Hals- und Lendenwirbelsäule mit Bandscheibenvorfällen, beidseitige Gonarthrose, eine rechtsseitige Hörstörung und Bronchialasthma bei multiplen Allergien.

Auffallend waren auch die zahlreichen Folgeerscheinungen der SMA, die sich in deformierenden Veränderungen der Wirbelsäule in Form von Skoliosen, Hyperlordosierung und –kyphosierung, aber auch Hohlfußbildung zeigten.

Zwei Patienten berichteten, eine deutliche Verschlechterung und Progression ihrer Motoneuron-Erkrankung nach einem operativen Eingriff mit Narkosemitteln, zum Beispiel bei einer Sigmadivertikulitis, bemerkt zu haben.

3.2 Einteilung der Patienten in Untergruppen

Nach der erwähnten Klassifikation von van den Berg-Vos et al. konnten auch bei diesem Patientenkollektiv vier verschiedene Gruppen abgegrenzt werden:

Die langsam progressive SMA (Gruppe 1) bildet dabei mit 11 Patienten zahlenmäßig die größte Gruppe und zeichnet sich durch eine generalisierte, symmetrische Muskelschwäche aus. Die übrigen 11 Patienten präsentieren sich mit nicht generalisierter Muskelschwäche, dabei konnte ein Patient der distalen SMA (Gruppe 2) zugeordnet werden, die sich wie Gruppe 1 durch eine symmetrische Muskelschwäche auszeichnete.

Gruppe 3 wird von nicht generalisierten, asymmetrischen SMA-Formen gebildet, wobei drei Patienten als segmentale distale SMA (Gruppe 3a) und sieben weitere als segmentale proximale SMA (Gruppe 3b) klassifiziert werden konnten.

Tab. 5: Demographische Daten der vier Gruppen der SMA nach Van den Berg-Vos et al.

	<u>Gruppe 1:</u> Langsam progressive SMA			<u>Gruppe 2:</u> Distale SMA n=1			<u>Gruppe 3a:</u> Segmentale distale SMA			<u>Gruppe 3b:</u> Segmentale prox. SMA		
	ges.	M	W	ges.	M	W	ges.	M	W	ges.	M	W
Anzahl	11	8	3	1	1	-	3	3	-	7	5	2
Alter [MW;J]	53,5	56,4	46,0	-	45	-	52,7	52,7	-	48,1	50,8	41,5
Manif.- Alter [MW;J]	24,4	27,5	16	-	35	-	39	39	-	36,7	37,6	34,5
KH- Dauer [MW;J]	29,3	27,6	30	-	10	-	13,7	13,7	-	11,4	9,4	7

SMA = Spinale Muskelatrophie; KH-Dauer = Krankheitsdauer; n = Anzahl; MW = Mittelwert; J = Jahre

Neuromuskuläre Symptome: In der folgenden Tabelle Nr. 6 werden die Gruppen 1 bis 3b aus dem untersuchten Kollektiv nach der van den Berg-Vos-Einteilung hinsichtlich neuromuskulärer Symptome charakterisiert.

Tab. 6: Charakteristische neuromuskuläre Merkmale der einzelnen Gruppen:

	<u>Gruppe 1:</u> Langsam progressive SMA	<u>Gruppe 2:</u> Distale SMA	<u>Gruppe 3a:</u> Segmentale distale SMA	<u>Gruppe 3b:</u> Segmentale proximale SMA
Manif.-lokalisierung				
Gliedmaßen	11	1	3	5
Bulbär	-	-	-	2
OE / UE	0 / 11	0 / 1	3 / 0	2 / 4
proximal	10	-	-	5
distal	1	1	3	2
unilateral	6	1	3	5
bilateral	5	-	-	2
Aktuelle Symptome				
proximal	8	-	2	2+4
distal	8	1	2	2
unilateral	5	-	2	2
bilateral	6	1	1	5
Faszikulationen	8	1	3	6
Muskeltonus				
schlaff	11	1	1	4
erhöht	-	-	-	-
normal	-	-	2	3
Muskelkrämpfe	5	1	2	5
Tremor	6	-	2	3
Haltetremor	4		2	2
Halte-/ Aktionstremor	2	-	-	1
Muskelatrophie				
OE	10	1	3	5
proximal	-	-	-	5
distal	1	1	1	-
prox.+distal	9	-	2	3
Muskelatrophie				
UE	11	1	1	5
proximal	-	-	-	2
distal	3	1	1	-
prox.+distal	8	-	-	3

OE = Obere Extremität; UE = Untere Extremität; prox. = proximal; SMA = Spinale Muskelatrophie;
Manif.-lokalisierung = Manifestationslokalisierung

In Tabelle Nr. 7 werden allgemeine Charakteristika, die die Gruppen nach van den Berg-Vos betreffen, zusammengefasst.

Tab. 7: Allgemeine Charakteristika der Gruppen nach Van den Berg-Vos et al. (2003)

	<u>Gruppe 1:</u> langsam progressive SMA	<u>Gruppe 2:</u> distale SMA	<u>Gruppe 3a:</u> segmentale distale SMA	<u>Gruppe 3b:</u> segmentale proximale SMA
Paresedominanz	-	distal	distal	proximal
Symmetrisch	+	+	-	-
generalisiert	+	-	-	-
Manifestationsalter (in J:MW+ Stdabw.)	24,4 ± 13,9	35	39 ± 16,7	36,7 ± 11,7
Krankheitsdauer (in J:MW+ Stdabw.)	29,3 ± 19,2	10	13,7 ± 10,2	11,4 ± 8,6
bulbär	+	-	-	-
Resp. Insuffizienz	+	-	-	-

J = Jahre; MW = Mittelwert; Stdabw = Standardabweichung; Resp. Insuffizienz = Respiratorische Insuffizienz; SMA = Spinale Muskelatrophie

3.3 Elektroneurographie

Die Ergebnisse der elektrophysiologischen Messungen sind in Tab. Nr. 8 für die einzelnen Patienten wiedergegeben.

Tab.8: Messergebnisse der Elektroneurographie für Nervus radialis und suralis:

	N. radialis		N. suralis	
	SNAP [μ V]	NLG [m/s]	SNAP [μ V]	NLG [m/s]
Gruppe 1				
P 1	32	47↓	2,3 ↓	38 ↓
P 2	67	51	7,2	47
P 3	61	57	13	38 ↓
P 4	36	60	17	47
P 5	11 ↓	58	2,4 ↓	42↓
P 6	15	63	0,4 ↓	35 ↓
P 7	24	53	2,8 ↓	41 ↓
P 8	9 ↓	86	↓↓	↓↓
P 9	37	63	14,3	57
P10	32	59	12,5	50
Gruppe 2				
P1	39	55	↓↓	↓↓
Gruppe 3a				
P 1	33	56	27,8	54
P 2	28	68	32,6	44
P 3	26	59	11,4	40 ↓
Gruppe 3b				
P 1	31	53	30	54
P 2	26	57	35	46
P 3	17	55	4,6 ↓	42↓
P 4	20	63	13	49
P 5	33	64	26	48
P 6	28	69	20	61
P 7	18	48 ↓	5,2	52

SNAP = sensibles Nervenaktionspotential; NLG = Nervenleitgeschwindigkeit; ↓↓= nicht beurteilbar
 ↓ = erniedrigt; N. = Nervus; P = Patient. Die Einheiten sind in eckigen Klammern angegeben.

Tab.9: Messergebnisse der Elektroneurographie für Nervus medianus und tibialis:

	N. medianus				N. tibialis			
	DML [ms]	MSAP [mV]	NLG [m/s]	F- Wellen [ms]	DML [ms]	MSAP [mV]	NLG [m/s]	F- Wellen [ms]
Gruppe 1								
P 1	6,4	1,1 ↓	42		4,4	2,3 ↓	41↓	
P 2	3,6	11,2	43		3,0	12,1	53	
P 3	14,5	3,0 ↓	43		8,6	10,6	62	27
P 4	14	17	44	59	9,2	12,9	60	
P 5	1,9	2,9 ↓	44	26	4,5	13,3	49	47
P 6	3,8	13,7	51,9					
P 7	4,4	3,8 ↓	41	52				
P 8	2,6	6,1	57	24	4,5	10,3	40	53
P 9	3,9	29	42	53	3,2	10,8	59	25
P10	2,5	6,7	50		3,4	13	64	24
Gruppe 2								
P 1	↓↓	↓↓	↓↓	↓↓	↓↓	↓↓	↓↓	↓↓
Gruppe 3a								
P 2	11,6	18	49	48	7,9	13	68	27
P 3	4,0	12,5	44	58				
P 4	3,7	20	56	48				
Gruppe 3b								
P 1	3,6	31	56	43	3,2	15	68	
P 2	3,8	18	48	49	3,2	15,6	55	29
P 3	4,2	3,2 ↓	45	62	3,2	6,0	53	29
P 4	13	16	45	52	8,8	10	56	29
P 5	12	7,7	46	51	6,5	8	63	28
P 6	4,1	16	46	55	4,4	23,8	48 ↓	54
P 7	4,4	16,6	50	50	43,1	0,3 ↓		

N. = Nervus; P = Patient; DML = distale motorische Latenz; MSAP = Muskelsummenaktionspotential; NLG = Nervenleitgeschwindigkeit; ↓↓ = nicht beurteilbar; ↓ = erniedrigt. Die Einheiten sind in eckigen Klammern angegeben.

Die Messungen der Elektroneurographie für die einzelnen Gruppen nach Van den Berg-Vos et al. ergaben in Gruppe 1 einen axonalen Nervenschaden des Nervus radialis bei drei Patienten, sowie einen axonalen Nervenschaden für den Nervus suralis bei fünf Patienten. Bei dem Patienten der Gruppe 2 konnte ein axonaler Schaden des Nervus suralis nachgewiesen werden. In der Gruppe 3a war bei

einem Patienten nicht differenzierbar, ob ein axonaler oder demyelinisierender Schaden des Nervus suralis vorlag, während lediglich ein Patient aus Gruppe 3b einen axonalen Schaden des Nervus suralis aufwies. Bei der Untersuchung der motorischen Nerven konnte bei vier Patienten der Gruppe 1 ein axonaler Schaden des Nervus medianus nachgewiesen werden, ebenso bei einem Patient der Gruppe 2 und 3b, während in Gruppe 3a keiner der Patient betroffen war. Ein axonaler Schaden des Nervus tibialis zeigten lediglich ein Patient der Gruppe 1 und 2, sowie ein Patient der Gruppe 3b.

Für den Nervus suralis konnten bei dem einzigen Patienten der Gruppe 2 keinen messbaren Werte für SNAP und NLG bestimmt werden, auch das MSAP des Nervus medianus war deutlich erniedrigt.

In Gruppe 3a fand sich lediglich bei einem Patienten ein erniedrigter Messwert für die NLG des Nervus suralis, während in Gruppe 3b bei einem Patienten erniedrigte Werte für SNAP und NLG des Nervus suralis sowie ein vermindertes MSAP für den Nervus medianus gefunden wurden. Zusätzlich wies eine zweite Person eine erniedrigte NLG für den Nervus tibialis auf. Die NLG des Nervus radialis und das MSAP des Nervus tibialis befanden sich bei einem weiteren unterhalb der Norm.

3.4 Kernspintomographie

Untersuchung des zervikalen und thorakalen Myelons

In keiner der T1- und T2-gewichteten Aufnahmen entlang des Rückenmarks konnten Veränderungen der Signalintensität, wie Signalanhebungen oder Signalverminderungen, gefunden werden. Die Messungen des Spinalkanals auf Höhe HWK 2 und auf Höhe BWK 4 zeigten keine signifikanten Unterschiede gegenüber dem Kontrollkollektiv. Ebenso konnte bei der Messung des anterior-posterioren Durchmessers des Rückenmarks (D-SC) Höhe HWK 2 (D-SC_C-2) und Höhe BWK 4 (D-SC_T-4) keine signifikanten Unterschiede zwischen den Kontrollpersonen und den SMA-Patienten gefunden werden (Kontrolle vs SMA: D-

SC_C-2, $p=0,231$; D-SC_T-4, $p=0,244$). Der Durchmesser des Myelons auf zervikaler Ebene (Höhe HWK 2) und auf thorakaler Ebene (Höhe BWK 4) zeigte also im Bezug auf das Kontrollkollektiv keinerlei Unterschiede, somit konnte keine zervikale oder thorakale Atrophie des Myelons bei diesem Patientenkollektiv festgestellt werden. Die Erkenntnisse dieser kernspintomographischen Substudie sind in die Publikation „MR-pathologic comparison of upper spinal cord in different motor neuron diseases“ der Autoren Sperfeld et al. eingeflossen (Sperfeld et al. 2005). In der folgenden Grafik sind die Ergebnisse abgebildet:

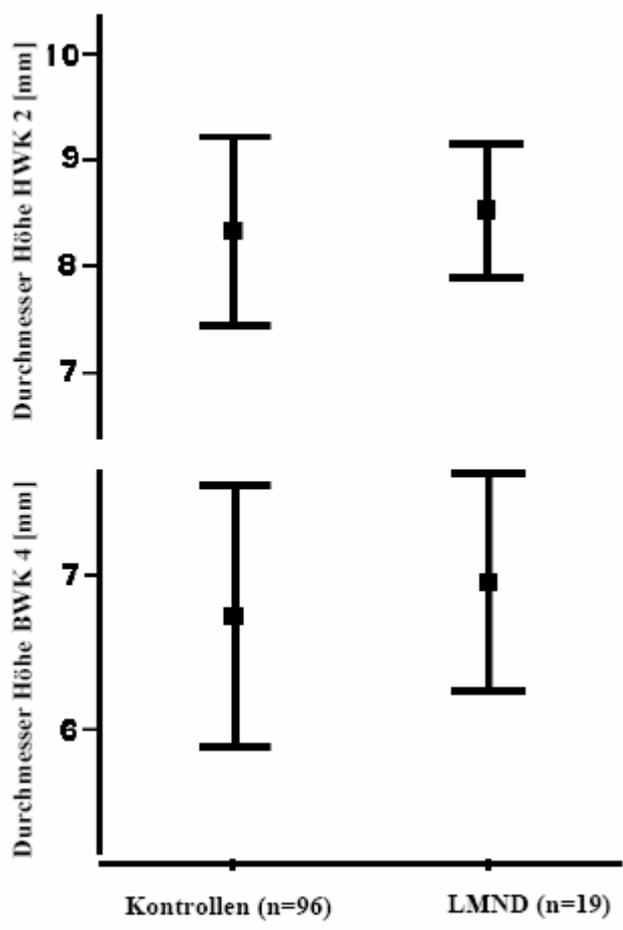


Abb.1: Anterior-posteriore Durchmesser des Myelons auf Höhe HWK 2 und BWK 4 in mm bei 19 Patienten mit SMA (LMND: lower motorneuron disease) und 96 Kontrollpersonen (HWK = Halswirbelkörper; BWK = Brustwirbelkörper; n = Anzahl)

Untersuchung des Schädels: In Tabelle Nr. 10 sind die Ergebnisse der kernspintomographischen Untersuchungen noch einmal zusammengefasst.

Tab. 10: Untersuchungsergebnisse der Kernspintomographie des Schädels und des zervikalen und thorakalen Myelons in Gruppe 1:

Pat.Nr.:	Auffälligkeiten im kranialen und zervikalen MRT:
1 (46 J, m)	Myelon: Breitbasige Protrusionen in HWK 3/4; 5/6; Maximum bei 6/7
2 (70 J, m)	Myelon: Minimale Protrusion HWK 6/7 Schädel: Geringere kortikale Atrophie als Altersnorm entsprechend
3 (63 J, m)	Myelon: Etwas steilgestellte HWS ohne pathologischen Befund Schädel: Kortikale Atrophie nicht sicher über Altersnorm
4 (73 J, m)	Myelon: Massive Fehlstellung der HWS und BWS: Hyperlordose, ausgeprägte degenerative WS-Veränderungen Schädel: deutliche kortikale und innere Atrophie, kortikale Atrophie nicht sicher über Altersnorm; minimale subkortikale Läsionen
5 (62 J, m)	Myelon: geringfügige Steilstellung im HWS-Bereich Schädel: vereinzelte subkortikale Hypointensitäten, v.a. im Stammganglienbereich im Sinne einer Mikroangiopathie; Corpus callosum unregelmäßig strukturiert: Normvariante
6 (64 J, w)	Myelon: deutliche degenerative HWS-Veränderungen, HWK 4/5 Maximum 5/6 mit deutlichen Kantenirregularitäten und Abnutzungszeichen Schädel: kortikale Atrophie nicht über Altersnorm; leichtgradige zerebrale Mikroangiopathie
7 (33 J, m)	Deutlich reduzierte Untersuchungsqualität, keine Auffälligkeiten
8 (42 J, w)	Myelon: minimale Bandscheiben-Vorwölbungen ohne patholog. Wert
9 (32 J, w)	Myelon: multiple kleinere Protrusiones HWK 4/5; Maximum 5/6; BWK 3/4 Schädel: eine subkortikale Läsion unklarer Ätiologie (am ehesten lakunär/vaskulär) im okzipitalen Marklager rechts
10 (46 J, m)	Myelon: minimale Protrusiones HWK 3/4; 5/6; 6/7 Schädel: Einzelne subkortikale Läsionen im linken frontalen Marklager
11 (58 J, m)	Untersuchung nicht durchführbar wegen Klaustrophobie

Pat.Nr. = Patienten-Nummer; M = männlich; w = weiblich; J = Jahre; BWK = Brustwirbelkörper; HWK = Halswirbelkörper; MRT = Magnetresonanztomographie; WS = Wirbelsäule; HWS = Halswirbelsäule

Tab. 11: Untersuchungsergebnisse der Kernspintomographie des Schädels und des zervikalen und thorakalen Myelons in Gruppe 2:

Pat.Nr.:	Auffälligkeiten im kranialen und zervikalen MRT:
1 (45 J, m)	Myelon: leichte degenerative WS-Veränderungen, leichtgradige Protrusion HWK 5/6; Maximum 6/7

Pat.Nr. = Patienten-Nummer; M = männlich; J = Jahre; HWK = Halswirbelkörper; MRT = Magnetresonanztomographie; WS = Wirbelsäule

Tab. 12: Untersuchungsergebnisse der Kernspintomographie des Schädels und des zervikalen und thorakalen Myelons in Gruppe 3a:

Pat.Nr.:	Auffälligkeiten im kranialen und zervikalen MRT:
1 (54 J, m)	Myelon: breitbasige Protrusion HWK 6/7 Schädel: Corpus callosum unregelmäßig konfiguriert: Normvariante; fragliche Minimalvariante eines Cavum septi pellucidi
2 (60 J, m)	Myelon: Hyperlordosierung der HWS; Protrusion HWK 3/4; Maximum 4/5
3 (44 J, m)	Untersuchung nicht durchführbar wegen Klaustrophobie

Pat.Nr. = Patienten-Nummer; M = männlich; J = Jahre; HWK = Halswirbelkörper; MRT = Magnetresonanztomographie; HWS = Halswirbelsäule

Tab. 13: Untersuchungsergebnisse der Kernspintomographie des Schädels und des zervikalen und thorakalen Myelons in Gruppe 3b:

Pat.Nr.:	Auffälligkeiten im kranialen und zervikalen MRT:
1 (30 J, w)	Myelon: leichte Protrusionen in HWK 3/4; 4/5; 5/6
2 (57 J, m)	Myelon: leichte Protrusionen in HWK 3/4; 4/5; 5/6; Maximum 6/7, leichte degenerative, ossäre Veränderungen in diesem Bereich Schädel: geringgradige kortikale Atrophie, nicht über Altersmaß hinaus (parietal/präzentral betont)
3 (43 J, m)	Myelon: Steilstellung der HWS; keine Protrusionen Schädel: kleine am ehesten lakunäre subkortikale Läsion im frontalen Marklager links
4 (47 J, w)	Myelon: Protrusionen in HWK 3/4; Maximum 5/6; kein sicheres Myelopathie-Signal Schädel: Cavum septi pellucidi
5 (43 J, m)	Myelon: Protrusionen in HWK 5/6 und BWK 2/3; kein Myelopathie-Signal Schädel: leichtgradige generalisierte kortikale Atrophie sicher über Altersnorm hinaus; Cavum septi pellucidi
6 (43 J, m)	Keine Auffälligkeiten
7 (68 J, m)	Myelon: deutliche Degeneration der WS, v.a. obere HWS, kleinere Protrusionen HWK 5/6 Schädel: größere ältere subkortikale Läsion temporal rechts; im Stammganglienbereich

Pat.Nr. = Patienten-Nummer; M = männlich; w = weiblich; J = Jahre; BWK = Brustwirbelkörper; HWK = Halswirbelkörper; MRT = Magnetresonanztomographie; HWS = Halswirbelsäule; WS = Wirbelsäule

3.5 Laborchemische Untersuchungen

Bei den laborchemischen Untersuchungen waren vor allem die Werte von Kreatinkinase (CK) und Laktatdehydrogenase (LDH) von Bedeutung. Bei insgesamt sechs Patienten wurden erhöhte Werte für CK und LDH gefunden, wobei keine

gruppenspezifische Verteilung zu erkennen war. In allen Fällen trat eine gleichzeitige Erhöhung von CK und LDH auf.

Erhöhte Cholesterinwerte fanden sich bei fünf Patienten, auch hier zeigte sich eine gleichmäßige Verteilung auf die vier verschiedenen Gruppen. Die übrigen untersuchten Laborwerte lagen weitgehend im Normbereich. Abweichungen vom Normbereich bei vereinzelt Patienten ließen keinen Schluss auf eine bestimmte Stoffwechselstörung zu.

3.6 Genetische Aspekte

Bei der Einteilung nach genetischen Aspekten fiel auf, dass acht der SMA-Patienten eine positive Familienanamnese angaben und vier Patienten eine SMN-Deletion aufwiesen, wobei alle vier Patienten der Gruppe 1 angehörten. Bei keinem der untersuchten Patienten konnte eine SOD1-Mutation festgestellt werden. Bei den acht Untersuchten mit positiver Familienanamnese handelt es sich um vier verschiedene Familien. Ein Patient, dessen Zwillingsbruder bereits vor Beginn unserer Studie an einer SMA verstorben war, zeigte ebenfalls eine schwere Verlaufsform. Es konnte eine Familie rekrutiert werden, bei der sowohl Vater und Tochter, ein Bruder des Vaters, als auch ein weiterer entfernter Verwandter von der Krankheit betroffen sind. Hier gelang es bisher nicht, den genetischen Hintergrund zu erkennen. Des weiteren schlossen wir einen Vater und seinen ebenfalls betroffenen Sohn in die Studie ein. Bei den vier Untersuchten mit SMN-Deletion handelt es sich um zwei Frauen mit einem Manifestationsalter von 3 und 18 Jahren und zwei Männern, bei denen das Manifestationsalter bei 10 und 15 Jahren lag.

3.7 Charakteristika der vier klassifizierten Gruppen :

Gruppe 1: langsam progressive SMA

Die 11 Patienten dieser Gruppe wurden durch drei weibliche und acht männliche Patienten vertreten und zeichneten sich durch ein deutlich niedrigeres mittleres Manifestationsalter von $24,4 \pm 13,9$ Jahren gegenüber den übrigen Gruppen mit 36 bis 39 Jahren aus. Die mittlere Krankheitsdauer betrug zum Zeitpunkt der Erfassung bei diesen Patienten $29,3 \pm 19,2$ Jahre und lag damit mehr als 15 Jahre über der mittleren Krankheitsdauer der übrigen Gruppen.

Die Manifestationslokalisation befand sich in Gruppe 1 bei allen Patienten an der unteren Extremität, bei 10 an der proximalen unteren Extremität und lediglich bei einem an der distalen unteren Extremität. Sechs Patienten gaben einen asymmetrischen Beginn an, fünf einen symmetrischen. Jedem dieser Patienten war es möglich, Sitzen, Stehen und Laufen im Kindesalter zu lernen. Zum Untersuchungszeitpunkt war sieben Betroffenen das Stehen, Gehen und Treppensteigen nicht mehr möglich, sie waren auf einen Rollstuhl angewiesen. Bis auf eine Patientin wiesen alle Paresen auf, alle zeigten Muskelatrophien, wobei acht Patienten sie an der oberen und unteren Extremität jeweils distal und proximal präsentierten, zwei vor allem an den distalen Gliedern und ein weiterer an der proximalen und distalen oberen Extremität sowie distaler unterer Extremität.

Nach exakter Analyse der Kraftgrade war eine stärkere Muskelschwäche der Beine gegenüber den Armen feststellbar, die nahezu einheitlich unter den Erkrankten zu finden war. Kontrakturen waren in dieser Gruppe nur bei zwei Patienten zu beobachten.

Zum Reflexstatus bleibt zu bemerken, dass die Reflexe bei sieben Patienten völlig erloschen und bei den übrigen vier deutlich vermindert waren. Alle SMA-Erkrankten dieser Gruppe zeigten einen reduzierten Muskeltonus und mit Ausnahme von drei Patienten auch deutliche Faszikulationen.

Beim Reflexstatus der langsam progressiven SMA-Formen fällt eine deutliche Verminderung auf, wobei bei sieben Patienten die Reflexe vollständig erloschen sind.

Bei der Untersuchung von trophischen Störungen fiel auf, dass mit acht Patienten die Mehrzahl der Gruppe 1 betroffen sind. In allen Fällen handelte es sich dabei um trophische Störungen der Zehen und Vorfüße, teils auch der Finger mit rötlichen lividen Hautverfärbungen und nach proximal verschobener Haargrenze. Auffällig war das bei fünf von acht männlichen Patienten häufige Auftreten einer Gynäkomastie in dieser Untergruppe. Lediglich zwei dieser Patienten hatte mit 27 kg/m² und 32 kg/m² einen erhöhten BMI, so dass auch von einer Pseudogynäkomastie im Rahmen des Übergewichts ausgegangen werden kann. Vereinzelt traten Skoliosen und andere Deformitäten auf. Bei sechs Patienten war ein Tremor zu beobachten, wobei ein Halte- und Aktionstremor in gleichem Maße auftrat wie ein reiner Haltetremor, zudem wurden von fünf Patienten Muskelkrämpfe angegeben. Bei zwei Erkrankten ließ sich eine Pallhypästhesie (von 3/8 bis 4/8) feststellen. Skoliosen und Deformitäten waren allein dieser Untergruppe zuzuordnen, wobei drei Patienten eine Skoliose und ein weiterer eine erhebliche Kyphose der HWS präsentierte. Deformitäten konnten bei zwei Patienten registriert werden, dabei handelte es sich um eine deutliche Überstreckung aller Finger.

Bezüglich der Klassifikation ergibt sich bei Gruppe 1 für neun Patienten der Schweregrad III und für zwei weitere Schweregrad II.

Die Gruppe 1 mit der Form der langsam progressiven SMA zeigte sich in den meisten untersuchten Parametern einheitlich, der große Unterschied gegenüber den anderen Gruppen liegt in der respiratorischen Insuffizienz und der bulbären Beteiligung, die allein in dieser Gruppe möglich ist, jedoch bei keinem der Erkrankten dieses Patientenkollektivs bis dahin aufgetreten war.

Gruppe 2: distale SMA

Da diese Gruppe nur durch einen männlichen Patienten vertreten wurde, ist es nicht möglich, allgemein gültige Rückschlüsse zu ziehen, dennoch soll im Folgenden dieser einzelne Patient und seine Befunde vorgestellt werden.

Der 45-jährige Patient bemerkte im Alter von 35 Jahren eine Muskelschwäche an der distalen unteren Extremität in Form einer Fußheberschwäche links. Das

Gehen war bald nur mit Zuhilfenahme eines Rollators möglich, und die amyotrophe, distale und diskret beinbetonte Tetraparese wurde von einem schlaffen Muskeltonus und gelegentlichen Faszikulationen im Bereich der Oberarme und Oberschenkel begleitet. Die Kraftgrade waren deutlich vermindert vor allem an den distalen Extremitäten.

Der einzige Patient dieser Gruppe wurde in Schweregrade Grad III eingeteilt.

Gruppe 3a: segmental distale SMA

Die segmental distale SMA trat bei drei männlichen Erkrankten auf, bei denen das mittlere Manifestationsalter bei $39 \pm 16,7$ Jahren lag und die mittlere Krankheitsdauer bisher $13,7 \pm 10,2$ Jahre betrug.

Als Manifestationslokalisation gaben alle drei Patienten die distale obere Extremität mit asymmetrischem Beginn an; allen war Sitzen, Gehen, Stehen und Treppensteigen möglich, keiner wies Paresen auf. Die Muskelatrophien präsentierten sich bei zwei Patienten an der distalen und diskret an der proximalen oberen Extremität, dagegen waren beim dritten Patienten sowohl an der oberen distalen als auch an der unteren distalen Extremität Atrophien deutlich zu erkennen. Kontrakturen waren nicht zu finden.

Der Reflexstatus war weitgehend normal, bei einem Patient war nur der Achillessehnenreflex beidseitig erloschen, bei dem anderen ließen sich untermittellebhaft bis normale Reflexe untersuchen. Die Muskelschwäche beschränkte sich bei allen im Wesentlichen auf die Hand- und Fingermuskulatur, zusätzlich waren bei einem noch die Fußsenker und bei einem weiteren die Beuge- und Streckmuskulatur des Oberarmes geschwächt. Sowohl reduzierter als auch normaler Muskeltonus lagen in dieser Gruppe vor. Trophische Störungen und Gynäkomastie waren im Gegensatz zu Gruppe 1 nicht zu beobachten, während Faszikulationen bei allen Patienten vorhanden waren.

Ein asymmetrisches Verteilungsmuster lag bei zwei Patienten vor, das gleiche galt auch für eine Pallhypästhesie am Malleolus lateralis. Skoliosen fanden sich keine, lediglich der Patient mit Schwäche der Fußmuskulatur zeigte eine beidseitige Hohlfußbildung. Muskelkrämpfe wurden von zwei Patienten angegeben, ein Halte-tremor ließ sich bei zwei feststellen.

Maßgebend war die vornehmliche Manifestation an der distalen oberen Extremität in dieser Gruppe. Im Vergleich mit den anderen Betroffenen dieses Patientenkollektivs war auch anhand der Schweregradeinteilung ersichtlich, dass es sich hier um drei Patienten mit geringer eingeschränkten motorischen Fähigkeiten handelt.

Zwei Erkrankte aus Gruppe 3a können Schweregrad I und einer Schweregrad II zugeordnet werden.

Gruppe 3b: segmental proximale SMA

Diese Gruppe wurde repräsentiert von zwei weiblichen und fünf männlichen Erkrankten. Das mittlere Manifestationsalter betrug $36,7 \pm 11,7$ Jahren und die mittlere Krankheitsdauer $11,4 \pm 8,6$ Jahre. Unter den segmental proximalen SMA-Formen (Gruppe 3b) bildet ein Patient mit Manifestationsbeginn an der Bauchmuskulatur die Ausnahme, von den übrigen sechs Patienten bemerkten vier zuerst eine Schwäche der unteren Extremität, drei der proximalen und einer der distalen unteren Extremität. Bei zwei weiteren begann sich die Erkrankung an der distalen beziehungsweise proximalen oberen Extremität.

Von einem asymmetrischen Beginn berichteten fünf Patienten. Alle waren fähig zu sitzen, stehen und gehen, lediglich einem Patienten war das Treppensteigen nicht mehr möglich.

Bei zwei Patienten war die Muskelschwäche der proximalen oberen Extremität stärker ausgeprägt als die der proximalen unteren Extremität, bei einem waren beide gleich stark betroffen, bei einem weiteren nur die proximale untere.

Vier Patienten dieser Gruppe waren durch Paresen und alle durch Muskelatrophien betroffen. Zwei mal waren obere sowie untere Extremität sowohl distal als auch proximal atrophiert, sonst ließ sich in dieser Gruppe keine einheitliche Aussage hinsichtlich der Muskelatrophien machen. Lediglich bei dem Betroffenen mit Schwäche der Bauchmuskulatur ließen sich keine eindeutigen Muskelatrophien beobachten.

Kontrakturen hatte keiner dieser Patienten, jedoch wiesen zwei einen Befund mit nahezu ausnahmslos erloschenen Reflexen auf, dagegen gab es zwei Patienten mit annähernd normalen Reflexen. Eine auffallende Reflexkonstellation zeigte

einer der Patienten, neben gesteigerten Reflexen an seiner oberen Extremität präsentiert er untermittellebhaft Reflexe an der unteren Extremität. Bei ihm war die untere Extremität als Manifestationslokalisation bekannt, jedoch zeigen sich auch an den Armen schon leichte Muskelschwächen und -atrophien. Der Muskeltonus war bei vier Patienten reduziert und bei drei weiteren normal, während Faszikulationen bei sechs Patienten vorhanden waren.

Des Weiteren waren trophische Störungen und ein asymmetrisches Verteilungsmuster nur bei zwei Patienten zu beobachten. Zwei der fünf männlichen Patienten zeigten eine diskrete Gynäkomastie. Skoliosen oder Deformitäten waren dagegen bei keinem zu finden. Vier Patienten wiesen eine Pallhypästhesie am Malleolus lateralis auf. Bei zwei Patienten konnte ein Haltetremor beobachtet werden, bei einem weiteren ein Halte- und Aktionstremor und fünf Patienten gaben Muskelkrämpfe an.

In der Gruppe 3b sind drei Patienten mit Schweregrad I, zwei Patienten mit Schweregrad II und ein Patient mit Schweregrad III.

4. Diskussion

Unter dem Begriff der Vorderhornkrankungen werden Krankheitsentitäten subsummiert, die durch einen selektiven Funktionsverlust des zweiten motorischen Neurons gekennzeichnet sind. Dieser Subgruppe der Motoneuronkrankungen werden eine Reihe spezifischer, sich meist im Kindesalter manifestierender, z.T. genetisch klassifizierter Syndrome wie zum Beispiel die autosomal rezessive SMN-Gen assoziierte spinale Muskelatrophie zugeordnet. Die Vorderhornkrankungen des Erwachsenenalters umfassen dabei insgesamt weniger als zehn Prozent aller Motoneuronkrankungen (Van den Berg-Vos et al. 2003).

Die Aufgabe der vorliegenden Arbeit war es, anhand einer Patientengruppe mit ausschließlicher Vorderhornaffektion charakteristische Merkmale dieser seltenen Krankheitsvariante hervorzuheben und somit die klinische Basis für weitergehende genotypische Evaluationen zu schaffen. Als Grundlage für eine Einteilung unserer 22 untersuchten Patienten diente die von Van den Berg-Vos et al. (2003) vorgeschlagene Klassifikation der Vorderhornkrankungen.

Die klinisch, elektrophysiologisch, laborchemisch sowie kernspintomographisch charakterisierten 22 Patienten mit adulter Vorderhornkrankung ließen sich gemäß der vorgeschlagenen Klassifizierung nach van den Berg-Vos (2003) in vier verschiedene Gruppen einteilen. Dabei konnte festgestellt werden, dass die Einteilung nach klinischen Kriterien praktikabel ist. In der vorliegenden Arbeit ist es gelungen, der Gruppe der langsam progressiven SMA (Gruppe 1) 11 Patienten, der Gruppe der distalen SMA (Gruppe 2) ein Patient, der Gruppe der segmentalen distalen SMA (Gruppe 3a) drei Patienten und der Gruppe der segmentalen proximalen SMA (Gruppe 3b) sieben Patienten zuzuordnen. Alle untersuchten Patienten mit Vorderhornkrankung ließ sich einer Gruppe zuordnen.

Im Vergleich zu anderen durchgeführten Studien sollten die klinischen Charakteristika der Untergruppen analysiert werden.

4.1 Klinische Charakteristika der Untergruppen im Vergleich mit anderen Studien

Langsam progressive SMA: Gruppe 1

Die 11 Patienten dieser Gruppe zeigten eine generalisierte (> 6 Extremitätenregionen) und schwerwiegende Muskelschwäche. Bei der Betrachtung des Schweregrads der Erkrankung wurde auch beim Vergleich der Untergruppen deutlich, dass Patienten mit langsam progressiver SMA in ihrer motorischen Leistung erheblich stärker eingeschränkt waren als alle anderen Subgruppen.

Betrachtete man die Patientendaten gemäß der Gruppeneinteilung, so fiel das deutlich frühere Manifestationsalter der Gruppe 1 gegenüber den anderen Untergruppen auf. Im Gegensatz dazu war das Manifestationsalter in der Studie von Van den Berg-Vos et al. 2003 deutlich höher, es war etwa im Manifestationsalter einer ALS zu finden (im Mittel um 58 Jahre), während der Mittelwert der hier untersuchten Patienten bei 24,4 Jahren lag. Andere Vorstudien berichteten im Einklang mit diesem Ergebnis auch von einer früheren Manifestation der langsam progressiven SMA (Müller 1952; Harding et al. 1983; Norris 1991).

Auch bei der mittleren Krankheitsdauer unterschied sich die langsam progressive SMA mit 29,3 Jahren deutlich von den übrigen SMA-Untergruppen mit 10 bis 14 Jahren, aber auch von den Patienten der Van den Berg-Vos-Studie, die mit 11 Jahren erheblich unter unserer mittleren Krankheitsdauer lag.

Die asymmetrische Manifestationslokalisation und die weitere symmetrische Ausbreitung der Symptome im Verlauf der Krankheit, die bei vielen Patienten der Gruppe 1 auffiel, ist auch schon bei den Patienten von Van den Berg-Vos et al. und in weiteren früheren Studien beschrieben worden (Harding et al. 1983). Bemerkenswert war, dass alle unsere Patienten mit langsam progressiver SMA die untere Extremität als Manifestationsort angaben. Im Gegensatz zu den Patienten bei Van den Berg-Vos dominierte bei unseren Patienten nicht die distale untere Extremität als Beginn der Symptome, sondern die proximale untere Extremität (bei zehn von elf Patienten). Eine weitere Besonderheit der Gruppe 1 gegenüber den anderen Gruppen zeigte sich auch in der erheblichen Muskel-

schwäche. Dabei war die Parese der unteren Extremität deutlich stärker ausgeprägt als die der oberen.

Zu dieser Feststellung kamen auch Van den Berg-Vos et al. bei ihren Patienten. Auch Müller schrieb, dass die Muskelschwäche in den Beinen bei Patienten mit langsam progressiver SMA sehr viel häufiger auftritt als bei ALS-Patienten (Müller 1952). In den anderen Gruppen unseres Patientenkollektivs ließ sich dagegen auch bei Patienten, deren Manifestation im Bereich der unteren Extremität lag, eher eine Muskelschwäche der oberen Extremität verzeichnen, allerdings noch in deutlich geringerem Maße als in Gruppe 1.

In der Van den Berg-Vos-Studie wiesen fünf Patienten dieser Gruppe eine Vitalkapazität unter 80 % auf, nur zwei von ihnen hatten tatsächlich Symptome der respiratorischen Insuffizienz nach einer Krankheitsdauer von elf und 27 Jahren. Bei unseren Patienten wurde keine Messung der Vitalkapazität durchgeführt, auch weil bei keinem Patienten der klinische Verdacht auf eine Beteiligung der Atemmuskulatur nahe lag beziehungsweise sich Symptome zeigten.

Beim Reflexstatus der langsam progressiven SMA-Formen fiel eine deutliche Verminderung auf, wobei bei allein sieben der untersuchten Patienten die Reflexe vollständig erloschen waren. Bei den Gruppen 2, 3a, 3b zeigten sich im Gegensatz dazu nur in Einzelfällen völlig erloschene Reflexe, die meisten dieser Patienten wiesen untermittellebhaft bis normale Reflexe auf.

Auch hinsichtlich der Muskelatrophien fanden sich bei der langsam progressiven SMA einheitliche Ergebnisse: Acht der elf Patienten präsentierten sowohl an der oberen als auch unteren Extremität und jeweils proximal und distal deutliche Atrophien, bei drei anderen waren keine ganz so deutlichen Atrophien vorzufinden und bei zwei Patienten überwog die Atrophie distaler Muskelgruppen. Nur zwei der 22 Erkrankten wiesen Kontrakturen auf, beide wurden Gruppe 1 zugeordnet.

Bei der langsam progressiven SMA-Form präsentierten sich alle unsere Probanden mit schlaffem Muskeltonus, ansonsten waren in den anderen Untergruppen schlaffer und normaler Muskeltonus ausgeglichen. Faszikulationen konnte man bei fast allen beobachten, hier gab es keine gruppenspezifischen Auffälligkeiten. Entsprechend der Van den Berg-Vos-Klassifikation lag in Gruppe 1 und 2 ein symmetrisches, in Gruppe 3a und 3b dagegen ein asymmetrisches Verteilungsmuster vor, dies war auch für das vorliegende Patientenkollektiv

weitgehend zutreffend, wobei die Mehrzahl der Patienten einen symmetrischen Befall aufwies.

Mit Hilfe der Elektroneurographie konnte in Gruppe 1 die größte Anzahl von Patienten mit axonalen Nervenschäden gefunden werden. Acht Patienten wiesen einen axonalen Schaden der sensiblen Nerven auf, die übrigen Gruppen waren deutlich weniger betroffen. Weniger einheitlich zeigten sich die Ergebnisse der kernspintomographischen Untersuchung. Außer Bandscheibenprotrusionen bei einigen Patienten fielen keine Besonderheiten in der Gruppe 1 auf. Die laborchemischen Untersuchungen zeigten ebenfalls keine gruppenspezifische Auffälligkeiten, jedoch fiel bei der genetischen Untersuchung auf, dass alle detektierten SMN-Deletionen dieser Gruppe zugeordnet werden konnten. In diesem Zusammenhang müssen weitere Patienten untersucht werden, um eine fundiertere Aussage hierzu treffen zu können.

Die elf Patienten mit langsam progressiver SMA zeigten sich nicht nur hinsichtlich der untersuchten Parameter sehr einheitlich, sondern sie stellten auch im untersuchten Patientenkollektiv zahlenmäßig die größte Gruppe dar. Im Gegensatz dazu fiel die erheblich geringere Anzahl der Patienten in Gruppe 1 bei der Vorstudie von Van den Berg-Vos et al. auf: hier waren lediglich 13 der 49 Patienten dieser Variante zuzuordnen.

Distale SMA: Gruppe 2

Dieser Gruppe werden Patienten mit sporadischer adulter Vorderhornkrankung zugeordnet, die sich durch symmetrische und distale Muskelschwäche auszeichnen. Die Klinik der distalen SMA präsentiert sich meist sehr homogen, auch im Vergleich zu den anderen Untergruppen. Es handelt sich dabei um eine langsam fortschreitende symmetrische Muskelschwäche und Atrophie, die Beine und Füße zuerst erfasst und dann Jahre später auf Hände und Unterarme fortschreitet (Van den Berg-Vos 2003). Der so klassifizierte Patient bestätigte diesen Verlauf beispielhaft: Zu Beginn litt er an einer Fußheberschwäche und später auch an einem Befall der oberen Extremität, wobei die Schwäche der unteren Extremität überwog. Das Manifestationsalter und die Krankheitsdauer

waren sehr gut mit der Van den Berg-Vos-Studie vergleichbar und auch, dass die geringsten Patientenzahlen in dieser Gruppe zu finden waren, stimmte bei beiden Studien überein.

Die distale SMA sollte von der hereditären, motorischen und sensorischen Neuropathie (HMSN) Typ 2 abgegrenzt werden, der axonalen Variante der Charcot-Marie-Tooth-Krankheit, bei der klinisch nicht immer ein Sensibilitätsverlust vorhanden ist (Harding u. Thomas 1980a; Van den Berg-Vos 2003). Zwischen distaler SMA und HMSN-Typ 2 kann durch die häufigere Schwäche der oberen Extremität (Harding u. Thomas 1980b) und durch die erniedrigten oder abwesenden sensiblen Nervenaktionspotenziale in der HMSN-Typ 2 unterschieden werden (Harding 1993). In dieser Hinsicht zeigte unser Patient zwar keine messbaren Werte für die sensiblen Nervenaktionspotenziale und die Nervenleitgeschwindigkeit des Nervus suralis. Bei ihm lag jedoch eine stärkere Schwäche der distalen unteren Extremität und nicht der oberen Extremität vor, so dass an der Diagnose distale SMA festgehalten werden kann.

Die elektroneurographische Untersuchung erbrachte einen axonalen Schaden für den Nervus suralis, medianus und tibialis, so dass sich im Vergleich mit den Patienten der anderen Gruppen eine deutlichere Degeneration zeigt. Die kernspintomographische Untersuchung erbrachte lediglich leichte degenerative Wirbelsäulenveränderungen und Protrusionen. In der laborchemischen und genetischen Untersuchung konnten ebenfalls keine Auffälligkeiten gefunden werden.

Segmentale distale SMA: Gruppe 3a

Die Patienten dieser Gruppe präsentieren sich klinisch durch eine Muskelschwäche und Muskelatrophie der Hand und des Unterarms und wurden erstmals von Hirayama (Hirayama et al. 1963) beschrieben, der die Bezeichnung „juvenile Muskelatrophie der unilateralen oberen Extremität“ vorschlug. Später sprach er von der „juvenilen Muskelatrophie der distalen oberen Extremität“, weil ungefähr 33 % der Patienten eine kontralaterale Schwäche der Hand und des Unterarmes aufwiesen, die jedoch weniger stark ausgeprägt war (Hirayama 1972; Hashimoto et al. 1976). Sowohl Hirayama als auch andere Autoren berichteten, dass der Musculus deltoideus, biceps und triceps brachii betroffen sein können und dass im

befallenen Arm lebhaftere Reflexe vorkommen können (Hirayama et al. 1963; Sobue et al. 1978).

Bei den drei männlichen Patienten unserer Gruppe 3a konnten an der betroffenen oberen Extremität des einen Patienten ebenfalls lebhaftere Reflexe festgestellt werden, während sich am übrigen Körper ein normaler Reflexstatus fand. Bei einem weiteren fiel auf, dass seine gering bis nicht befallene Extremitätenseite lebhaftere Reflexe zeigte, seine ausgeprägter befallene Seite dagegen nicht. Beim dritten Patienten konnten keine lebhaften Reflexe gefunden werden.

Die Arbeitsgruppe um Van den Berg-Vos fand im Gegensatz zu Hirayama bei 29% ihrer Patienten eine proximale Muskelschwäche im ipsilateralen Arm und eine distale Muskelschwäche im kontralateralen Arm zusammen mit lebhaften Reflexen. Diese Feststellung interpretierten Van den Berg-Vos et al. im Sinne eines Fortschreitens der Erkrankung in benachbarte Rückenmarksegmente und schlugen deswegen den Terminus "segmentale distale SMA" vor. Im Gegensatz zu den Patienten aus der Van den Berg-Vos-Studie, bei denen es sich um Kaukasier handelte, konnte bei unseren Patienten der Gruppe 3a keine proximale Muskelschwäche im ipsilateralen Arm und eine distale im kontralateralen Arm beobachtet werden. Bei 33 % der Patienten entdeckten Van den Berg-Vos et al. in der Elektromyographie Veränderungen in den Regionen der unteren Extremitäten, die auf eine noch deutlich ausgedehntere Erkrankung des Rückenmarks schließen lässt.

Bei der elektroneurographischen Untersuchung unserer Patienten wies im Gegensatz zu allen anderen Gruppen keiner der Gruppe 3a einen axonalen Nervenschaden auf.

In der Studie von Van den Berg-Vos et al. wies einer der Patienten eine Atrophie und Signalanhebung im MRT des zervikalen Rückenmarks auf Höhe HWK 3/4 auf, welche als umschriebene Schädigung des Myelons interpretiert und auch in anderen Studien beschrieben wurde (Nogues 2000). In unserem gesamten Patientenkollektiv konnten keine entsprechenden Befunde dargestellt werden. Des Weiteren bestimmten Van den Berg-Vos et al. ein höheres Manifestationsalter und eine höhere Anzahl an betroffenen Frauen als in allen anderen vorbeschriebenen Studien. Im Einklang dazu konnte bei unseren drei Patienten mit segmentaler distaler SMA sogar ein noch höheres Manifestationsalter berechnet werden, mit

39 Jahren das höchste von allen vier Untergruppen. Dagegen war im Vergleich zur niederländischen Studie bei uns in dieser Gruppe keine weibliche Patientin vertreten. Van den Berg-Vos et al. hoben hervor, dass das Auftreten der "segmentalen distalen SMA" sowohl bei Frauen als auch bei älteren Menschen für die klinische Anwendung von besonderer Wichtigkeit ist.

Weiterhin kamen Van den Berg-Vos et al. zu dem Ergebnis, dass diese Patienten eine relativ gutartige Krankheitsform haben, da sich die Krankheitssymptome und -zeichen nach einer mittleren Erkrankungsdauer von 16 Jahren auf zwei Gliedmaßen beschränkten. Für unsere Patienten ergab sich eine mittlere Erkrankungsdauer von knapp 14 Jahren, ihre Beeinträchtigung im täglichen Leben war sehr gering.

Zwei Erkrankte aus Gruppe 3a konnten dem Schweregrad I und einer dem Schweregrad II zugeordnet werden, bei zwei Patienten waren nur an der oberen Extremität Muskelatrophien sichtbar, dabei sowohl proximal als auch distal. Ein weiterer Patient wies distal deutlichere Atrophien auf, jeweils an oberer und unterer Extremität.

Zusätzlich war im Gegensatz zu allen anderen Parametern die Pallhypästhesie in den Gruppen 3a und 3b dominierend. Während in Gruppe 1 nur zwei Patienten betroffen waren, präsentierte sich Gruppe 3a mit zwei von drei Patienten, die alle eine Pallhypästhesie am Malleolus lateralis aufwiesen.

Insgesamt war die vornehmliche Manifestation an der distalen oberen Extremität in dieser Gruppe auffallend. Im Vergleich zu den anderen Betroffenen dieses Patientenkollektivs war auch anhand der Schweregradeinteilung ersichtlich, dass es sich hier um drei Patienten mit gering eingeschränkten motorischen Fähigkeiten handelte, so dass sich für Patienten in Gruppe 3a im Vergleich zu den anderen Untergruppen das geringste Krankheitsausmaß ergab.

Segmentale proximale SMA: Gruppe 3b

Der Phänotyp asymmetrischer proximaler Muskelschwäche der Arme von Patienten der Gruppe 3b ist weniger bekannt, dagegen sind Patienten mit ipsilateraler Muskelschwäche und Atrophie in der Schulter und proximalen Armmuskeln schon früher beschrieben worden (Kaeser et al. 1983; Katz et al. 1999). Bei der Mehrzahl der Patienten schreitet die Krankheit zur kontralateralen Schulter fort, bei einer Minderheit zu den unteren Extremitäten und der Nackenmuskulatur.

Bei der Mehrheit der Patienten der Studie Van den Berg-Vos et al. konnte eine ähnliche Form der Krankheitsprogression gefunden werden, bei der benachbarte Rückenmarkssegmente mit betroffen waren. Bei einem dieser Patienten hatte sich nach einer Krankheitsdauer von mehr als 20 Jahren eine geringe Beinschwäche entwickelt. Diese Feststellung ließen Van den Berg-Vos et al. nicht nur auf eine ausgedehnte Ausbreitung in den zervikalen Vorderhornzellen, sondern auch in den Motoneuronen der thorakalen und lumbosakralen Regionen schließen. Diese Veränderungen wurden auch durch den Nachweis in der Elektromyographie bestätigt (Van den Berg-Vos et al. 2003), wobei auch die proximale Muskelschwäche, die in dem Arm mit Manifestationsbeginn gemessen wurde, häufig recht schwerwiegend und vergleichbar mit der von Patienten mit langsam progressiver SMA war.

Bezüglich der Lokalisation der Muskelschwäche ergab sich für unsere Patientengruppe ein deutlich anderes Bild. Bei der Mehrzahl war die untere Extremität ausgeprägter betroffen als die obere Extremität, so dass also die proximalen Beinabschnitte überwogen. Bei zwei Patienten waren überwiegend die Beine betroffen, bei einem weiteren war bisher nur eine Muskelschwäche der proximalen unteren Extremität festgestellt worden. Ein ausgeglichener Befall der proximalen unteren und oberen Extremität zeigte ein weiterer Patient und nur bei den übrigen zwei waren die Arme stärker befallen als die Beine.

Weiterhin fiel den Autoren der Van den Berg-Vos-Studie das deutliche Überwiegen des männlichen Geschlechts in dieser Patientengruppe auf, dieser Befund stimmte mit Beschreibungen von Kaeser und Kollegen überein (Kaeser et al. 1983). Im Gegensatz dazu war bei unserer Patientengruppe das weibliche

Geschlecht mit zwei von sieben Patienten so stark vertreten wie in keiner anderen Untergruppe, so dass diese Beobachtung von uns nicht bestätigt werden konnte. Diese Variante der adulten Vorderhornkrankung scheint eine günstige Prognose zu haben (Kaeser et al. 1983), dennoch gehen Van den Berg-Vos et al. davon aus, dass die Aktivitäten des täglichen Lebens durchaus funktionell beeinträchtigt werden können.

Die Patienten der Gruppe 3b zeigten sich hinsichtlich Muskelatrophien uneinheitlich, hier hatte ein Patient keine Muskelatrophien, zwei wiesen deutliche Atrophien an unterer und oberer Extremität auf, sowie proximal als auch distal, bei vier weiteren waren vornehmlich die proximalen Muskelgruppen an Armen und Beinen atrophiert.

Erwähnenswert war die auffallende Reflexkonstellation eines männlichen Patienten der Gruppe 3b, der an der oberen Extremität lebhaft und an seiner unteren Extremität untermittellebhaft Reflexe präsentierte. Die Unterschiede im Reflexbefund zwischen unterer und oberer Extremität wurden bei fehlenden eindeutigen Pyramidenbahnzeichen und dem Wissen, dass die Erkrankung an der unteren Extremität manifest wurde, nicht als Zeichen des ersten Motoneurons gewertet. Gegen eine Erkrankung mit Befall des ersten und zweiten Motoneurons sprach auch der Verlauf bis zum Zeitpunkt der Untersuchung, das Manifestationsalter und die Klinik weiterer Betroffener in der Familie.

4.2 Bewertung der Methodik

Die in der vorliegenden Studie verwendeten Untersuchungsmethoden haben für die Klassifizierung des Patientenkollektivs und Charakterisierung der einzelnen Untergruppen unterschiedlichen Stellenwerte.

Die Anamnese ist Grundlage für jede klinische Untersuchung und ermöglicht den Krankheitsverlauf des einzelnen Patienten nachzuvollziehen. Besonders das Erfragen des Erkrankungsbeginns, der Krankheitsdauer und der Manifestationslokalisation kann bei der Klassifizierung der Patienten richtungsweisend sein.

Die standardisierte klinisch-neurologische Untersuchung ist ohne Zweifel der zentrale Bestandteil bei der Klassifizierung der Patienten. Motorische Funktionen,

vor allem das Verteilungsmuster der Paresen und deren Ausmaß, ermöglichen es, anhand der Einteilung der Körperregionen nach Van den Berg-Vos et al. (siehe Tabelle 2) eine Zuordnung der Patienten in die vier verschiedenen Gruppen entsprechend ihrem klinischen Phänotyp vorzunehmen.

Die elektrophysiologische Untersuchung ist für einen Patienten mit Motoneuron-erkrankung von hohem Wert und ermöglicht es eine neurogene Schädigung festzustellen. Des Weiteren ist eine Differenzierung zwischen einem axonalen und einem demyelinisierenden Nervenschaden möglich. Bezüglich der Klassifizierung nach van den Berg-Vos et al. ist diese Untersuchung von nachgeordnetem Wert, da die Gruppeneinteilung anhand des Verteilungsmusters der klinisch erkennbaren Parese vorgenommen wird. Dennoch ist sie für die Charakterisierung der einzelnen Untergruppen von großer Bedeutung.

Bei der kernspintomographischen Untersuchung des zervikalen und thorakalen Myelons sowie des Schädels konnten bei diesem Patientenkollektiv keine krankheitsspezifischen Veränderungen festgestellt werden. Da der progrediente Verlust von Motoneuronen auch zu einer makroskopisch sichtbaren Atrophie der motorischen Vorderwurzel führen kann (Rudnik-Schöneborn 1990), hat die kernspintomographische Untersuchung des Myelons nach einer möglichen Atrophie des zervikalen oder thorakalen Myelons ihren Wert als ergänzende Untersuchung ohne zentrale Bedeutung. Die Untersuchung des Schädels zum Ausschluss von Veränderungen der Signalintensität bei Patienten mit SMA ist dagegen entbehrlich.

Die laborchemischen Untersuchungen konnten zur Klassifizierung des Patientenkollektivs keinen entscheidenden Beitrag leisten. Dennoch haben laborchemische Untersuchungen Relevanz in dieser Studie, da sie eine Stoffwechselstörung im Rahmen der SMA hätten aufdecken können und so entscheidende Hinweise in Bezug auf die Pathogenese der SMA möglich gewesen wären.

Bei der genetischen Untersuchung ließen sich alle Patienten mit SMN1-Mutation der Gruppe 1 zuordnen, es müssen aber weitere Untersuchungen folgen, um eine definierte Aussage machen zu können. Die einheitliche Zuordnung der SMN1-Mutation zur langsam progressiven SMA bei diesem Patientenkollektiv zeigt eindrücklich, dass diese genetische Untersuchung von großem Wert ist.

4.3 Conclusio

Bei den verschiedenen Varianten der adulten Vorderhornkrankungen, die in der Studie von Van den Berg-Vos et al. beschrieben wurden, war die Mehrzahl der Patienten männlich. Das Verhältnis von Männern zu Frauen war dabei 4:1 (vergleichbar mit Werten in der Literatur 6:1) (Hirayama u. Tokumaru 2000, Sobue et al. 1978, Katz et al. 1999) . In unserem Patientenkollektiv fanden sich mit 17 Männern gegenüber 5 Frauen vergleichbare Zahlen (Verhältnis von 3,4:1). Diese Beobachtung legte die Vermutung nahe, dass durchaus auch hormonelle und eventuell genetische Faktoren Einfluss auf die Pathogenese haben.

Beachtenswert ist, dass bei der Van den Berg-Vos –Studie nach einer mittleren Erkrankungsdauer des gesamten Patientenkollektivs von 12 Jahren, die Mehrzahl der Patienten aus Gruppe 1 noch keine respiratorische Insuffizienz aufwies und die Untersuchten aus Gruppe 2 und 3 mit nicht-generalisierter Krankheitsvariante eine immer noch recht milde Verlaufsform und keine respiratorischen Symptome zeigten. Keiner unserer Patienten aus Gruppe 1, der generalisierten Form, präsentierte nach einer mittleren Erkrankungsdauer von 29 Jahren Symptome der respiratorische Insuffizienz. Auch in den Gruppen 2 und 3 war die Atemmuskulatur in keinem der Fälle beeinträchtigt, so dass auch hier eine sehr milde Verlaufsform vorlag.

Aufgrund dieser Beobachtungen gingen Van den Berg-Vos et al. bei den sporadischen Vorderhornkrankungen mit Manifestation im Erwachsenenalter von einer guten Prognose aus. Die klinischen Phänotypen der verschiedenen Untergruppen helfen ihrer Meinung nach die zahlreichen Varianten der Vorderhornkrankung voneinander zu unterscheiden. Auch beim vorliegenden Patientenkollektiv konnten die Patienten in die einzelnen Gruppen eindeutig zugeordnet werden, so dass in folgenden Studien die Klassifizierung nach Van den Berg-Vos et al. immer leichter fallen dürfte. Dennoch ist zur Zeit noch unklar, über welchen Zeitraum Patienten beobachtet werden müssen, bis die Diagnose Vorderhornkrankung mit Sicherheit gestellt werden kann.

Die vorgeschlagene Klassifikation von Van den Berg-Vos et al. zeigte eine gute Anwendbarkeit auf unser Patientenkollektiv, jeder Patient konnte anhand der definierten Kriterien einer Untergruppe zugeordnet werden, so dass anhand der

Analyse unserer Patientengruppe mit ausschließlicher Vorderhornaffektion diese Gliederung als praktikabel gelten kann. Die Klassifikation ermöglicht es, charakteristische Merkmale dieser seltenen Krankheitsvariante hervorzuheben und somit die klinische Basis für weitergehende genotypische Evaluationen zu schaffen. Gerade bei der großen Heterogenität dieser Krankheitsgruppe ist mit Hilfe der Klassifikation gemäß Van den Berg-Vos et al. ein guter Ausgangspunkt gegeben, um in Zukunft Patienten mit adulter sporadischer SMA in ihre entsprechende Untergruppe einzuteilen und ihren Krankheitsverlauf zu dokumentieren. Damit ist es möglich, weitere klinische Erfahrungen zu sammeln und möglicherweise Angaben zur Prognose zu machen.

Die prospektive Analyse der Patienten wird die Spezifität der Klassifikation unter den vorgestellten Gesichtspunkten exakter bestimmen. Mit prospektiven Studien kann auch untersucht werden, inwiefern spezifische klinische und pathogenetische Parameter helfen können, Patienten mit einer benigneren Variante der Vorderhornkrankung zu identifizieren.

5. Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit widmet sich der klinischen, elektrophysiologischen, laborchemischen und bildgebenden Untersuchung von 22 Patienten mit sporadischer adulter Spinaler Muskelatrophie (SMA). Da es sich um eine sehr seltene Entität handelt, war das Ziel der Arbeit die phänotypische Charakterisierung.

Das Patientenkollektiv setzte sich aus fünf Frauen und 17 Männern zusammen, die während oder nach der Pubertät eine Vorderhornkrankung entwickelt haben. Das mittlere Erkrankungsalter lag bei $32 \pm 13,2$ Jahren, die durchschnittliche Krankheitsdauer betrug aktuell $20,1 \pm 16,4$ Jahre, wobei aus der analysierten Gruppe bislang kein Patient Zeichen des ersten Motoneurons entwickelt hat. Dabei wurden individuelle und krankheitsbezogene Daten und Komorbidität erfragt, eine klinisch-neurologische Untersuchung, eine Elektrophysiologie einschließlich Elektroneurographie, sowie Laboruntersuchungen und eine Kernspintomographie des Schädels und des oberen Spinalmarkes durchgeführt.

Grundlage für diese Arbeit war die im Jahre 2003 von Van den Berg-Vos et al. vorgeschlagene Klassifikation der adulten Vorderhornkrankungen. Diese Klassifikation ließ sich auch auf unser Patientenkollektiv anhand definierter Kriterien anwenden, wobei 11 Patienten der Gruppe der langsam progressiven SMA (Gruppe 1, generalisierte Form), ein Patient der distalen SMA (Gruppe 2), drei Patienten der segmentalen distalen SMA (Gruppe 3a) und sieben Patienten der segmentalen proximalen SMA (Gruppe 3b) zugeordnet werden konnten.

Beim Vergleich des Manifestationsalters der Gruppe 1 fiel auf, dass das Manifestationsalter unserer Patienten nahezu um die Hälfte niedriger war als das Manifestationsalter der Patienten der Van den Berg-Vos-Studie. Auch bei der mittleren Krankheitsdauer (29,3 Jahre) lagen unsere Patienten mit langsam progressiver SMA (Gruppe 1) deutlich über der mittleren Krankheitsdauer (11 Jahre) der Studie von Van den Berg-Vos et al. Die asymmetrische Manifestationslokalisation und die weitere symmetrische Ausbreitung der Symptome im Verlauf der Krankheit ist bei unseren Patienten der Gruppe 1 als auch in der niederländischen Studie und anderen Vorstudien aufgefallen. Im Gegensatz zur Studie von Van den Berg-Vos et al. war nicht die distale untere Extremität Hauptmanifestationsort der Gruppe 1, sondern die proximale untere

Extremität. Der distalen SMA (Gruppe 2) konnte nur ein Patient zugeordnet werden, und in der Studie von Van den Berg-Vos et al. fanden sich hier auch die geringsten Patientenzahlen. Diese Untergruppe beschrieben Van den Berg-Vos et al. als langsam fortschreitende symmetrische Muskelschwäche und Atrophie, die Beine und Füße zuerst erfasst und Jahre später auf Hände und Unterarme übergreift, was am Krankheitsverlauf unseres Patienten beispielhaft nachvollzogen werden konnte. In der Gruppe der segmentalen distalen SMA (Gruppe 3a) war bei unserem Patientenkollektiv die distale obere Extremität vornehmlicher Manifestationsort. Anhand der Schweregradeinteilung war ersichtlich, dass es sich um die Untergruppe mit dem geringsten Krankheitsausmaß handelte. Im Gegensatz zu den Autoren um Van den Berg-Vos, die den Phänotyp einer asymmetrischen proximalen Muskelschwäche der Arme bei seinen Patienten beschrieben, lag bei unseren Patienten der segmentalen proximalen SMA (Gruppe 3b) die Muskelschwäche in den proximalen Beinabschnitten, wobei der klinische Phänotyp bei beiden übereinstimmte. Bei der elektrophysiologischen und kernspintomographischen Untersuchungen konnten keine gruppenspezifischen Besonderheiten erfasst werden.

Bei der kernspintomographischen Untersuchung des zervikalen und thorakalen Myelons konnte in keiner der T1- und T2-gewichteten Aufnahmen Veränderungen der Signalintensität entlang des Rückenmarks gefunden werden. Der Durchmesser des Myelons auf zervikaler Ebene, Höhe Halswirbelkörper 2 und auf thorakaler Ebene, Höhe Brustwirbelkörper 4 zeigte im Bezug auf das Kontrollkollektiv keinerlei Unterschiede. Bei den kernspintomographischen Aufnahmen des Schädels konnten keine pathologischen Besonderheiten festgestellt werden.

Die vorgeschlagene Klassifikation von Van den Berg-Vos et al. zeigte eine gute Anwendbarkeit auf das in der vorliegenden Studie untersuchte Patientenkollektiv. Die Zuordnung zu einer Untergruppe war bei jedem Patienten möglich, so dass diese Gliederung bei Patienten mit ausschließlicher Vorderhornaffektion als praktikabel gelten kann. Sie ist in der Lage, charakteristische Merkmale dieser seltenen Krankheitsvariante hervorzuheben und somit die klinische Basis für weitergehende genotypische Evaluationen zu schaffen.

6. Literaturverzeichnis

Aoki M, Abe K, Itoyama Y: Molecular analyses of the Cu/Zn superoxide dismutase gene in patients with familial amyotrophic lateral sclerosis (ALS) in Japan. *Cell Mol Neurobiol* 18: 639-647 (1998)

Barakos JA, Marks AS, Dillon WP, Norman D: MR imaging of acute transverse myelitis and AIDS myelopathy. *J Comput Assist Tomogr* 14: 45-50 (1990)

Bouche P, Le Forestier N, Maisonobe T, Fournier E, Willer JC: Electrophysiological diagnosis of motor neuron disease and pure motor neuropathy. *J Neurol* 246: 520-525 (1999)

Comi G, Rovaris M, Leocani L: Neuroimaging in amyotrophic lateral sclerosis. *Euro Neurol* 6: 629-637 (1999)

Dipti S, Childs AM, Livingston JH, Aggarwal AK, Miller M, Williams C, Crow YJ: Brown-Vialetto- Van Laere syndrome; variability in age at onset and disease progression highlighting the phenotypic overlap with Fazio-Londe disease. *Brain Dev* 27: 443-446 (2005)

Donaghy M: Classification and clinical features of motor neuron diseases and motor neuropathies in adults. *J Neurol* 246: 331-333 (1999)

Ferri A, Melki J, Kato AC: Progressive and selective degeneration of motoneurons in a mouse model of SMA. *Neuro Report* 15: 275-280 (2003)

Figlewicz DA, Orrell RW: The genetics of motor neuron diseases. *Taylor & Francis Healthsciences* 4: 225-231 (2003)

Harding AE, Bradbury PG, Murray NMF: Chronic asymmetrical spinal muscular atrophy. *J Neurol Sci* 59: 69-83 (1983)

Harding AE, Thomas PK: The clinical features of hereditary motor and sensory neuropathy types I and II. *Brain* 103: 259-280 (1980a)

Harding AE, Thomas PK: Hereditary distal spinal muscular atrophy. A report of 34 cases and a review of the literature. *J Neurol Sci* 45: 337-348 (1980b)

Hashimoto O, Asada M, Ohta M, Kuroiwa Y: Clinical observations of juvenile nonprogressive muscular atrophy localized in hand and forearm. *J Neurol* 211: 105-110 (1976)

Hirayama K, Tsubaki T, Toyokura Y, Okinaka S: Juvenile muscular atrophy of unilateral upper extremity. *Neurology* 13: 373-380 (1963)

Hirayama K: Juvenile non-progressive muscular atrophy localized in the hand and forearm-observations in 38 cases. *Rinsho Shinkeigaku* 12: 313-324 (1972)

Hirayama K, Tokumaru Y: Cervical dural sac and spinal cord in juvenile muscular atrophy of distal upper extremity. *Neurology* 54: 1922-1926 (2000)

Hsu CF, Chen CY, Yuh YS, Chen YH, Hyu YT, Zimmerman RA: MR findings of Werdnig-Hoffmann disease in two infants. *Am J Neuroradiol* 19: 550-552 (1998)

Iannaccone ST: Spinal muscular atrophy. *Semin Neurol* 18: 19-26 (1998)

Iannaccone ST, Smith SA, Simard LR: Spinal muscular atrophy. *Cur Neuro Neurosci Rep* 4: 74-80 (2004)

Ince PG, Evans J, Knopp M, Forster G, Hamdalla HHM, Wharton SB, Shaw PJ: Corticospinal tract degeneration in the progressive muscular atrophy variant of ALS. *Neurology* 60: 1252-1258 (2003)

International SMA consortium: Meeting report. *Neuromusc Disord* 2: 423-428 (1992)

International SMA consortium: Meeting report. *Neuromusc Disord* 9: 264-271 (1999)

Jablonka S, Sendtner M: Molecular and cellular basis of spinal muscular atrophy. *Taylor & Francis Healthsciences* 4: 144-149 (2003)

Katz JS, Wolfe GI, Andersson PB, Saperstein DS, Elliott JL, Nations SP: Brachial amyotrophic diplegia. A slowly progressive motor neuron disorder. *Neurology* 53: 1071-1076 (1999)

Kausch K, Muller CR, Grimm T, Ricker K, Rietschel M, Rudnik-Schöneborn S, Zerres K: No evidence for linkage of autosomal dominant proximal spinal muscular atrophies to chromosome 5q markers. *Hum Genet* 86: 317-318 (1991)

Kaesler HE, Feinstein R, Tackman W: Unilateral scapulohumeral muscular atrophy. *Eur Neurol* 22: 70-77 (1983)

Kelly TE, Amoroso K, Ferre M, Blanco J, Allinson P, Prior TW: Spinal muscular atrophy variant with congenital fractures. *Am J Med Genet* 87: 65-68 (1999)

Kobayashi H, Baumbach L, Cox Matise T, Schiavi A, Greenberg F, Hoffman EP: A gene for a severe lethal form of X-linked arthrogyrosis (X-linked infantile spinal muscular atrophy) maps to human chromosome Xp11.3-q11.2. *Hum Molec Genet* 4: 1213-1216 (1995)

La Spada AR, Roling DB, Harding AE, Warner CL, Spiegel R, Hausmanova-Petrusewicz I, Yee WC, Fischbeck KH: Meiotic stability and genotype-phenotype correlation of the trinucleotide repeat in X-linked spinal and bulbar muscular atrophy. *Nat Genet* 2: 301-304 (1992)

Lefebvre S, Bulet P, Liu Q, Bertrand S, Clermont O, Munnich A, Dreyfuss G, Melki J: Correlation between severity and SMN protein level in spinal muscular atrophy. *Nat Genet* 16: 265-269 (1997)

Ludin HP. *Praktische Elektromyographie*. Stuttgart, Germany : Enke; 1993

Mazzei R, Gambardella A, Conforti FL, Magariello A, Patitucci A, Gabriele AL, Sprovieri T, Labate A, Valentino P, Bono F, Bonavita S, Zappia M, Muglia M, Quattrone A: Gene conversion events in adult-onset spinal muscular atrophy. *Acta Neurol Scand* 109: 151-154 (2004)

Morrison KE: Advances in SMA research: review of gene deletions. *Neuromusc Disord* 6: 397-408 (1996)

Müller R: Progressive motor neuron disease in adults. A clinical study with special reference to the course of the disease. *Acta Psychiat Neurol Scand* 27: 137-156 (1952)

Nadich TP, McLone DG: Congenital pathology of the spine and spinal cord. *Radiology Diagnosis/Imaging/Intervention*. Philadelphia, Pa: Lipincott Kap 102: 48-54 (1989)

Narayanan U, Ospina JK, Frey MR, Hebert MD, Matera AG: SMN, the spinal muscular protein, forms a preimport snRNP complex with snurportin1 and importin beta. *Hum Mol Genet* 11: 1785-1795 (2002)

Nogues M: Brachial amyotrophic diplegia: a slowly progressive motor neuron disorder. *Neurology* 54: 2354 (2000)

Norris FH: Adult progressive muscular atrophy and hereditary spinal muscular atrophies. In: Vinken PJ, Bruyn GW, Klawans HL, de Jong JMBV (Hrsg) Handbook of clinical neurology. Elsev Sci Amsterd: 13-34 (1991)

Ohi T, Nabeshima K, Kato S, Yazawa S, Takechi S: Familial amyotrophic lateral sclerosis with His46Arg mutation in Cu/Zn superoxide dismutase presenting characteristic clinical features and Lewy body-like hyaline inclusions. J Neurol Sci 225: 19-25 (2004)

Petiot P, Gonon V, Froment JC, Vial C, Vighetto A: Slowly progressive spinal muscular atrophy of the hands (O´Sullivan-McLeod-syndrome): clinical and magnetic resonance imaging presentation. J Neurol 247: 654-655 (2000)

Pradhan S, Gupta RK: Magnetic resonance imaging in juvenile asymmetric segmental spinal muscular atrophy. J Neurol Sci 146: 133-138 (1997)

Piccininni M, Falsini C, Pizzi A: Quality of life in hereditary neuromuscular diseases. Acta Neurol Scand 109: 113-119 (2004)

Rudnik-Schöneborn S: Proximale spinale Muskelatrophien des frühen Kindesalters. Med Dissertation, Universität Bonn, S. 13-16 (1990)

Rudnik-Schöneborn S, Wirth B, Zerres K: Evidence of autosomal dominant mutations in childhood-onset proximal spinal muscular atrophy. Am J Hum Genet 55: 112-119 (1994)

Rudnik-Schöneborn S, Sztriha L, Aithala GR, Houge G, Laegreid LM, Seeger J, Huppke M, Wirth B, Zerres K: Extended phenotype of pontocerebellar hypoplasia with infantile spinal muscular atrophy. Am J Med Genet 117A: 10-17 (2003)

Serratrice G: Amyotrophie spinale distale chronique localisee`aux deux membres superieurs (type O`Sullivan et McLeod). Rev Neurol (Paris) 140: 368-369 (1984)

Sobue I, Saito N, Iida M, Ando K: Juvenile type of distal and segmental muscular atrophy of upper extremities. Ann Neurol 3: 429-432 (1978)

Sperfeld AD, Bretschneider V, Flaith L, Unrath A, Hanemann CO, Ludolph AC, Kassubek J: MR-pathologic comparison of upper spinal cord in different motor neuron diseases. Eur Neurol 53: 74-77 (2005)

Sun Y, Grimmmer M, Schwarzer V, Schoenen F, Fischer U, Wirth B: Molecular and functional analysis of intragenetic SMN1 mutations in patients with spinal muscular atrophy. Hum Mutat 25: 64-71 (2005)

Takata RI, Speck Martins CE, Passosbueno MR, Abe KT, Nishimura AL, Dorvalina Da Silva M, Monteiro Jr A, Lima MI, Kok F, Zatz M: A new locus for recessive distal spinal muscular atrophy at Xq13.1-q21. J Med Genet 41: 224-229 (2004)

Talbot K, Rodrigues N, Bernet G, Bittner R, Davies K: Evidence for compound heterozygosity causing mild and severe forms of autosomal recessive spinal muscular atrophy. J Med Genet 33: 1019-1021 (1996)

Traynor BJ, Codd MB, Corr B, Forde C, Frost E, Hardiman O: Clinical features of amyotrophic lateral sclerosis according to the El Escorial and Airlie House diagnostic criteria. Arch Neurol 57: 1171-1176 (2000)

Van den Berg-Vos RM, Van den Berg LH, Jansen GH, Parton M, Shaw CE, Hessling-Janssen ALW, Wokke JHJ: Hereditary pure motor neuron disease with adult onset and rapid progression. J Neurol 248: 290-296 (2001)

Van den Berg-Vos RM, Visser J, Franssen H, de Visser M, de Jong JMBV, Kalmijn S, Wokke JHJ, Van den Berg LH: Sporadic lower motor neuron disease with adult onset: classification of subtypes. *Brain* 126: 1036-1047 (2003)

Veldink JH, Van den Berg LH, Cobben JM, Stulp RP, De Jong JM, Vogels OJ, Baas F, Wokke JH, Scheffer H: Homozygous deletion of the survival motor neuron 2 gene is a prognostic factor in sporadic ALS. *Neurology* 56: 749-752 (2001)

Zerres et al.: Genetic basis of adult-onset autosomal recessive spinal muscular atrophy. *Lancet* 346: 741-742 (1995)

Zerres K, Korinthenberg R, Rudnik-Schöneborn S: Spinale Muskelatrophien. In: Pongratz D, Zierz S (Hrsg.) *Neuromuskuläre Erkrankungen*, Deutscher Ärzte-Verlag; Köln, S. 211-239 (2003)

Zerres K, Rudnik-Schöneborn S: Natural history in proximal spinal muscular atrophy (SMA): clinical analysis of 445 patients and suggestions for a modification of existing classifications. *Arch Neurol* 52: 518-523 (1995)

7. Danksagung

Ich danke

PD Dr. Jan Kassubek und Dr. Anne-Dorte Sperfeld für die Überlassung des Themas und die wirklich sehr gute Betreuung.

C. Flaith für die Unterstützung

M. Böhm für die guten Ratschläge

S. Flaith für die kritische Durchsicht des Manuskripts

H. Fox und C. Martin für ihre außergewöhnlichen Computerkenntnisse

R. Zant, der mich auf diese Doktorarbeit aufmerksam gemacht hat.

Besonderer Dank geht an die Patienten, die so bereitwillig an unserer Studie teilgenommen haben und teils sehr lange Anfahrtswege in Kauf genommen haben.

Name: _____ Vorname: _____

(Geburtsname: _____)

Geburtsdatum
 Tag Monat Jahr

Geburtsort: Stadt: _____ Land: _____

Adresse (aktuell):

Strasse: _____

Stadt: _____

Land: _____

Telefonnummer Patient: _____

 Angehörige: _____

 Angehörige: _____

Hausarzt:

Name: _____

Adresse: _____

Telefon: _____

FAX: _____

Neurologe:

Name: _____

Adresse: _____

Telefon: _____

FAX: _____

1. <u>Alter</u>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	Jahre
2. <u>Geschlecht</u>	<input type="checkbox"/>	(männlich „0“, weiblich „1“)
3. <u>Größe</u>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	cm
4. <u>Gewicht</u>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	kg
5. <u>Manifestationsalter</u>	<input type="text"/> <input type="text"/>	Jahre
6. <u>Familienanamnese</u>	<input type="checkbox"/>	(ja „1“, nein „0“)
7. <u>sitzen je mgl.</u>	<input type="checkbox"/>	(ja „1“, nein „0“)
8. <u>stehen je mgl.</u>	<input type="checkbox"/>	(ja „1“, nein „0“)
9. <u>laufen je mgl.</u>	<input type="checkbox"/>	(ja „1“, nein „0“)
10. <u>Rollstuhl?</u>	<input type="checkbox"/>	(ja „1“, nein „0“)
11. <u>wann RS</u>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	Jahresangabe
12. <u>Beginn I</u>	<input type="checkbox"/>	(OE „1“, UE „2“, nicht bekannt „0“)
13. <u>Beginn II</u>	<input type="checkbox"/>	(prox „1“, distal „2“, nicht bekannt „0“)
14. <u>Beginn III</u>	<input type="checkbox"/>	(bulbär „1“, Zwerchfell „2“, nein „0“)
15. <u>asymmetrisch</u>	<input type="checkbox"/>	(ja „1“, nein „0“)
16. <u>Paresen</u>	<input type="checkbox"/>	(ja „1“, nein „0“)
17. <u>Atrophien</u>	<input type="checkbox"/>	(ja „1“, nein „0“)
18. <u>Ophthalmoplegie</u>	<input type="checkbox"/>	(ja „1“, nein „0“)
19. <u>Sensibilitätsstörungen</u>	<input type="checkbox"/>	(ja „1“, nein „0“)
20. <u>Tremor</u>	<input type="checkbox"/>	(ja „1“, nein „0“)
21. <u>Tremorart</u>	<input type="checkbox"/>	(Haltetrem. „1“, Aktionstrem. „2“, Halte/Aktion „3“, entfällt „0“)
22. <u>Muskelkrämpfe</u>	<input type="checkbox"/>	(ja „1“, nein „0“)
23. <u>Retardierung</u>	<input type="checkbox"/>	(ja „1“, nein „0“)
24. <u>Epilepsie</u>	<input type="checkbox"/>	(ja „1“, nein „0“)
<u>Kommentar:</u>		

KOORDINATION / SENSIBILITÄT / SONSTIGES

- 1. Beatmung (ja „1“, nein „0“)
- 2. Tracheostoma (ja „1“, nein „0“)
- 3. PEG (ja „1“, nein „0“)
- 4. Pallästhesie mall lat. /
- 5. Pallästhesie Proc. Styl. /
- 6. Hypästhesie (nein „0“, strumpf-/handschf. „1“, nerv „2“, Niveau/Hemi „3“)
- 7. Thermhypästhesie (nein „0“, strumpf-/handschf. „1“, nerv „2“, Niveau/Hemi „3“)
- 8. Hypalgesie (nein „0“, strumpf-/handschf. „1“, nerv „2“, Niveau/Hemi „3“)
- 9. Blasenfkt („0“ o.b., „1“ urge, „2“ inkontinent)
- 10. Gynäkomastie (ja „1“, nein „0“)
- 11. Menstruationsstörungen (ja „1“, nein „0“)
- 12. Skoliose (ja „1“, nein „0“)
- 13. Pigmentstörungen (ja „1“, nein „0“)

Kommentar:

.....

.....

.....

.....

KOPF / HALS / HIRNNERVEN

- 1. Deformitäten (ja „1“, nein „0“)
- 2. Kopfkontrolle (ja „1“, nein „0“)
- 3. Okulomotorik (pathologisch „1“, o.B. „0“)
- 4. Ptosis (ja „1“, nein „0“)
- 5. Sakkaden (ja „1“, nein „0“)
- 6. N. V (pathologisch „1“, o.B. „0“)
- 7. N. VII (pathologisch „1“, o.B. „0“)
- 8. Dysarthrie (ja „1“, nein „0“)
- 9. Dysphagie (ja „1“, nein „0“)
- 10. Zungenatrophie (ja „1“, nein „0“)

Zusatz:

.....

.....

.....

.....

MANIFESTATION

1. Alter Jahre
2. Geschlecht (männlich „0“, weiblich „1“)
3. Größe cm
4. Gewicht kg
5. Manifestationsalter Jahre
6. Familienanamnese (ja „1“, nein „0“)
7. sitzen je mgl. (ja „1“, nein „0“)
8. stehen je mgl. (ja „1“, nein „0“)
9. laufen je mgl. (ja „1“, nein „0“)
10. Rollstuhl? (ja „1“, nein „0“)
11. wann RS Jahresangabe
12. Beginn I (OE „1“, UE „2“, nicht bekannt „0“)
13. Beginn II (prox „1“, distal „2“, nicht bekannt „0“)
14. Beginn III (bulbär „1“, Zwerchfell „2“, nein „0“)
15. asymmetrisch (ja „1“, nein „0“)
16. Paresen (ja „1“, nein „0“)
17. Atrophien (ja „1“, nein „0“)
18. Ophthalmoplegie (ja „1“, nein „0“)
19. Sensibilitätsstörungen (ja „1“, nein „0“)
20. Tremor (ja „1“, nein „0“)
21. Tremorart (Haltetrem. „1“, Aktionstrem. „2“, Halte/Aktion „3“, entfällt „0“)
22. Muskelkrämpfe (ja „1“, nein „0“)
23. Retardierung (ja „1“, nein „0“)
24. Epilepsie (ja „1“, nein „0“)

Kommentar:

SMA Studie

MOTORIK

Hüft-Streck	rechts	<input type="checkbox"/>									
	links	<input type="checkbox"/>									
Hüft-Abd	rechts	<input type="checkbox"/>									
	links	<input type="checkbox"/>									
Hüft-Add	rechts	<input type="checkbox"/>									
	links	<input type="checkbox"/>									
Knie-Beug	rechts	<input type="checkbox"/>									
	links	<input type="checkbox"/>									
Knie-Streck	rechts	<input type="checkbox"/>									
	links	<input type="checkbox"/>									
Fuß-Heb	rechts	<input type="checkbox"/>									
	links	<input type="checkbox"/>									
Fuß-Senk	rechts	<input type="checkbox"/>									
	links	<input type="checkbox"/>									

Kommentar:

.....

.....

.....

.....

TONUS / TROPHIK / REFLEXE

1. Tonus normal „0“, schlaff „1“, hoch „2“
2. Faszikulationen (ja „1“, nein „0“)
3. trophische Störungen (ja „1“, nein „0“)
4. troph. Störungen, wo? _____
5. Atrophie lokal OE (nein „0“, proximal „1“, distal „2“, prox/dist „3“)
6. Atrophie lokal UE (nein „0“, proximal „1“, distal „2“, prox/dist „3“)
7. Kontrakturen OE (nein „0“, proximal „1“, distal „2“)
8. Kontrakturen UE (nein „0“, proximal „1“, distal „2“)
9. Deltoideusreflex (erloschen „0“, schwach „1“, mittel „2“, lebhaft „3“, ↑↑ „4“)
10. BSR (erloschen „0“, schwach „1“, mittel „2“, lebhaft „3“, ↑↑ „4“)
11. TSR (erloschen „0“, schwach „1“, mittel „2“, lebhaft „3“, ↑↑ „4“)
12. RPR (erloschen „0“, schwach „1“, mittel „2“, lebhaft „3“, ↑↑ „4“)
13. Trömner/Knips (ja „1“, nein „0“)
14. BHR (erloschen „0“, schwach „1“, mittel „2“, lebhaft „3“, ↑↑ „4“)
15. ADD (erloschen „0“, schwach „1“, mittel „2“, lebhaft „3“, ↑↑ „4“)
16. PSR (erloschen „0“, schwach „1“, mittel „2“, lebhaft „3“, ↑↑ „4“)
17. ASR (erloschen „0“, schwach „1“, mittel „2“, lebhaft „3“, ↑↑ „4“)
18. pathologische Reflexe (ja „1“, nein „0“)

Kommentar: