

Universitätsklinikum Ulm
Klinik für Neurologie
Ärztlicher Direktor Prof. Dr. Ludolph

Amyotrophe Lateral Sklerose
Beschreibung positiver und negativer Prädiktoren für Überlebenszeit-
und Risikoanalysen

–

Eine retrospektive Untersuchung
bei 523 Patienten.

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

eingereicht von

Felix Oppl
Pforzheim

2008

Amtierender Dekan: Prof. Dr. Klaus-Michael Debatin

1. Berichterstatter: PD A. Sperfeld

2. Berichterstatter: PD A. Riecker

Tag der Promotion: 19.06.2009

Meinen Eltern gewidmet

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	IV
Abkürzungsverzeichnis	VI
1 Einleitung.....	1
1.1 Die Amyotrophe Lateralsklerose.....	1
1.2 Therapiemöglichkeiten.....	4
1.3 Identifizierung der zu untersuchenden Einflussfaktoren	4
1.4 Zielsetzung	6
2 Patienten und Methoden.....	7
2.1 Patienten	7
2.2 Methoden.....	9
2.2.1 Methodik der Datenerhebung	9
2.2.2 Vorgehen	9
2.2.3 Qualitätskontrolle	9
2.2.4 Untersuchte Variablen	10
2.2.5 Statistik	10
2.2.5.1 t-Test	11
2.2.5.2 z-Test.....	11
2.2.5.3 Kaplan Meier Überleben	12
2.2.5.4 Log Rank Test	12
2.2.5.5 Risikostratifizierung-Operationalisierte Prädiktoren Liste.....	13
3 Ergebnisse.....	14
3.1 Allgemeine Analyse des Studienkollektivs.....	14
3.1.1 Demografische Darstellung des Datensatzes	14
3.1.2 Die Einflussfaktoren - Übersicht.....	14
3.1.3 Der Einfluss des Body Mass Index	15
3.1.4 Der Einfluss des Alters	16
3.1.5 Der Einfluss der Krankheitsdauer	18
3.1.6 Der Einfluss des Serumkreatinins.....	23
3.1.7 Der Einfluss des Geschlechts	29

3.1.8 Der Einfluss des Erkrankungsbeginns (spinal/bulbär)	30
3.1.9 Der Einfluss der Vitalkapazität Vitamin E Studie	34
3.1.10 Der Einfluss der Vitalkapazität EXON HIT Studie	38
3.2 Die Kaplan Meier Überlebenskurven, Log Rank	42
3.3 Spezielle Analysen des Studienkollektivs	50
3.3.1 Risikostratifizierung.....	50
4 Diskussion	56
4.1 Diskussion Einflussfaktoren	56
4.2 Diskussion Risikostratifizierung anhand der OPL	66
4.3 Kritikpunkte, mögliche Fehlerquellen und Schwächen der OPL	70
4.4 Resümee der Diskussion	71
5 Zusammenfassung	72
6 Literaturverzeichnis	74
7 Danksagung.....	79
8 Lebenslauf	80

Abkürzungsverzeichnis

ALS	Amyotrophe Lateral Sklerose
ALT	Alanin Aminotransferase
AST	Aspartat Aminotransferase
BMI	Body Mass Index
CA	Carzinom
CRF	Case Report Form
DM	Diabetes Mellitus
DNA	Desoxyribonukleinsäure
EMG	Elektromyografie
FALS	Familiäre Amyotrophe Lateral Sklerose
FVC	Forcierte Vital Kapazität
HRST	Herzrythmusstörungen
KH-Dauer	Krankheitsdauer
KHK	Koronare Herzkrankheit
LEP	Linear estimate of rate of disease progression
LMN	Lower Motoneuron
M	Männlich
m	Meter
Max	Maximum
Min	Minimum
MW	Mittelwert
NCV	Nerve Conduction Velocity
NIPV	Nicht invasive pulmonale Ventilation
OPL	Operationalisierte Prädiktoren Liste
SALS	Sporadische Amyotrophe Lateral Sklerose
SD	Standarddeviation
SVC	Slow Vital Kapazität
UMN	Upper Motoneuron
VC	Vitalkapazität
W	Weiblich
WFN	World Federation of Neurology

1 Einleitung

1.1 Die Amyotrophe Lateralsklerose

Die amyotrophe Lateralsklerose ist die häufigste degenerative Systemerkrankung des motorischen Systems. Pathoanatomisches Korrelat der ALS ist ein fortschreitender Verlust von Motoneuronen in Großhirn, Hirnstamm und Rückenmark, welches sich klinisch durch eine hohe phänomenologische Heterogenität auszeichnet. Die Inzidenz wird mit 1,5–2/100000 im Jahr angegeben, die Prävalenz mit 6–8/100000 Einwohnern. Es wird eine Zunahme der Neuerkrankungen beobachtet. Das Verhältnis von Männern zu Frauen ist in etwa 1,5:1 bis 2:1 (Lilienfeld et al. 1989).

Bei Ausbruch der klinischen Symptomatik sind bereits zwischen 30 und 50% der unteren (= peripheren) und oberen (= zentralen) Motoneurone nachhaltig beeinträchtigt bzw. untergegangen (Brooks et al. 1996, Azzous et al. 2004), und so zeigt sich die ALS klinisch mit Paresen der unteren oder oberen Extremitäten, in selteneren Fällen auch mit einer initial bulbären Symptomatik (Storkebaum et al. 2005). Besonders in frühen Krankheitsstadien kann zwischen einem spinalen und einem bulbären Verlauf unterschieden werden.

Bei dem spinalen Beginn finden sich klinische Schädigungszeichen des 2. Motoneuron mit Symptomen wie Muskelschwäche, Muskelatrophie, Muskelkrämpfe und Faszikulationen im Bereich der Extremitäten, der Rumpf- und Atemmuskulatur mit Entwicklung einer respiratorischen Insuffizienz sowie klinische Schädigungszeichen des 1. Motoneuron mit gesteigerten Reflexen, Spastiken, einem positives Babinski-Zeichen und erhöhtem Muskeltonus.

Der bulbäre Beginn zeigt sich initial mit Sprechstörung, Schluckstörung, vermehrtem Speichelfluss, Zungenrandatrophie und Zungenfaszikulieren. Diese Zeichen zeigen sich später auch bei ca. 60% mit initial spinalem Erkrankungsbeginn.

Typischerweise bleibt die Sensibilität erhalten und es macht sich keine Beteiligung der Sinnesorgane (Auge, Gehör, Geschmack, Geruch) bemerkbar.

In der Regel gehört eine Beteiligung glatter Muskeln, wie Eingeweidemuskulatur, Schließmuskeln oder eine Beeinträchtigung der Blasenfunktion nicht zum Krankheitsbild (Friedrich-Baur-Institut 2006).

Der Krankheitsverlauf ist gekennzeichnet durch einen unaufhaltsam fortschreitenden Prozess mit linearem Niedergang der Muskelkraft. (Munsat et al. 1991). Der Tod tritt durch Atemversagen ein und folgt im Mittel zwischen 2 und 4 (Forsgren et al. 1983) bzw. zwischen 3 und 5 Jahren nach Erkrankungsbeginn (Azzous et al. 2004). Allerdings gibt es Ausnahmen und der natürliche zeitliche Verlauf der ALS variiert individuell von Patient zu Patient mit einem 20 fachen Unterschied vom langsamsten (einige Jahre) zum schnellsten Verlauf (wenige Monate). (Appel et al. 1987, Christensen et al. 1990, Norris et al. 1993). Etwa 10 % der Betroffenen überleben mehr als 10 Jahre, einige wenige Patienten sogar mehrere Jahrzehnte (Mulder et al. 1976, Grohme et al. 2001). Diese große Variabilität des Krankheitsfortschritts macht es sehr schwierig individuelle Prognosen zu liefern und Behandlungseffekte zu erkennen.

In ca. 10% der Fälle ist die Krankheit erblich bedingt (familiäre ALS = FALS). In der Mehrzahl der Fälle liegt ein autosomal-dominanter Erbgang vor (Orr et al. 2002). Häufiger (zu über 90%) sind die sporadischen Verläufe der Amyotrophen Lateralsklerose (SALS), (Horton et al. 1976, Mulder et al. 1986). Das mittlere Manifestationsalter beträgt für Patienten mit FALS 47-52 Jahre und 58-63 Jahre für die sporadische ALS.

Die Ätiologie der sporadisch auftretenden Form der ALS ist weitgehend ungeklärt (Storkebaum et al. 2005) und es existiert derzeit nur ein begrenztes Verständnis über die Mechanismen des Zellunterganges. Verschiedene Hypothesen wurden aufgestellt. In der Pathogenese der Erkrankung könnten nach Studienlage immunologische und entzündliche Faktoren, oxidativer Stress über freie Radikale, Glutamat-vermittelte Exzitotoxizität und andere Gründe eine Rolle bei der Entwicklung der ALS spielen. Die Unkenntnis einer beeinflussbaren Ursache impliziert die Suche nach Substanzen, die einen Teil dieser Hypothesen bedienen.

Die Diagnosestellung erfolgt nach den revidierten El Escorial-Kriterien von 1998. Die Basis der Diagnostik bildet die neurologische Untersuchung in Verbindung neurophysiologischer Messmethoden.

Zum Ausschluss aller anderen Ursachen der Krankheitssymptome können individuell weitere Untersuchungen wie weitere elektrophysiologische Tests, Blut- und Nervenwasseruntersuchungen sowie eine Nerven- und/oder Muskelbiopsie

zum Ausschluss infektiöser, entzündlicher und autoimmun vermittelter Erkrankungen nötig werden.

Die El-Escorial-Kriterien der „World Federation of Neurology“ (WFN) fordern für die Diagnose einer ALS den Nachweis von Zeichen der Degeneration des zweiten Motoneurons (klinisch, elektrophysiologisch oder neuropathologisch), Zeichen der Degeneration des ersten Motoneurons (klinisch) und die Progredienz der Symptome in einer Region oder Ausweitung auf andere Regionen.

Nicht nachweisbar sein dürfen elektrophysiologische bzw. pathologische Hinweise anderer Erkrankungen und Nachweise anderer Erkrankungen in der Bildung, die die beobachteten Symptome und Schädigungszeichen des ersten bzw. zweiten Motoneuron erklären könnten (Friedrich-Baur-Institut 2006).

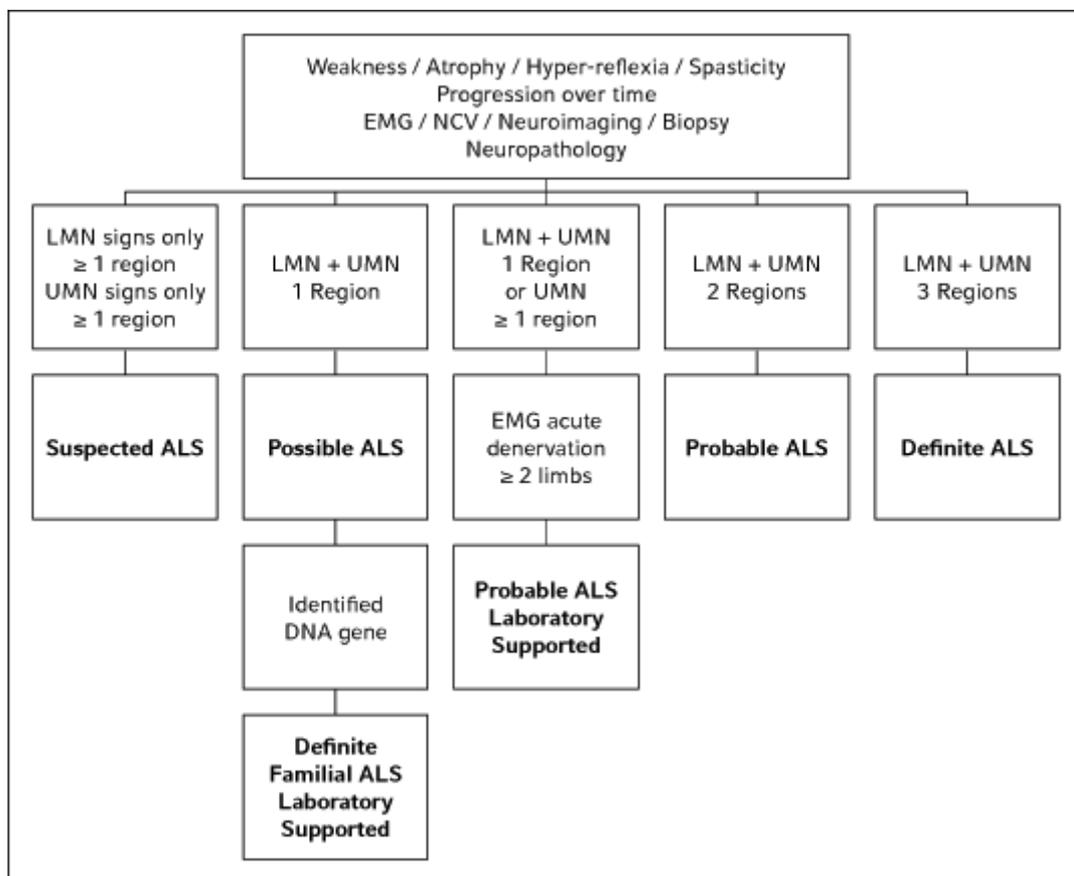


Abbildung 1: Tabelle zur Einschätzung der Wahrscheinlichkeit der Diagnose einer Amyotrophen Lateral Sklerose (ALS) nach revidierten El-Escorial-Kriterien 1998. Dargestellt sind die, zur Diagnosestellung notwendigen klinisch/physiologischen Untersuchungsmethoden wie Elektromyographie (EMG) und Nervenleitgeschwindigkeit (NCV) sowie die Anzahl betroffener Körperregionen mit Lokalisation des geschädigten Systems, das untere Motoneuron (LMN) und obere Motoneuron (UMN) (Friedrich-Baur-Institut 2006).

1.2 Therapiemöglichkeiten

Eine kurative Therapie ist derzeit nicht bekannt, deswegen liegt ein Fokus der Patientenversorgung in einer optimalen palliativmedizinischen und interdisziplinären Versorgung. Medikamentös steht der Glutamatantagonist Riluzol als einziges derzeit für die Behandlung der ALS zugelassenes Medikament zur Verfügung. Die Wirksamkeit von Riluzol zur Behandlung der ALS wurde in zwei randomisierten Studien gegen Placebo getestet und prospektiv bestätigt (Benjamin et al. 1994). Riluzol verlangsamt die Progression der Krankheit, führt aber nicht zu einer Heilung der ALS.

Für das Auffinden neuer Therapieoptionen ist für die Optimierung früher Phase Studien (Early Phase) notwendig um unterschiedlich aggressive Verlaufsformen miteinander vergleichbar zu machen und das Risiko der Patienten zu interpolieren. Dies könnte durch Einführung angemessener Zielvariablen und wirkungsvoller statistischer Modelle erreicht werden (Cheung et al. 2006).

So ist es für die Durchführung von Therapiestudien unabdingbar, die verschiedenen Einflussfaktoren genau zu kennen und deren Bedeutung für eine pharmakologische Untersuchung festzuhalten (Mandrioli et al. 2006).

1.3 Identifizierung der zu untersuchenden Einflussfaktoren

Die Erkrankung ist regelhaft lebenszeitverkürzend, wobei verschiedene, die Krankheitsdauer beeinflussende Faktoren aus epidemiologischen Untersuchungen bekannt sind. Diese Variablen werden statistisch genau untersucht um die Zusammenhänge zwischen individuell messbarer Unterschiede und der Progressionsrate der Erkrankung einzuschätzen.

Folgende Parameter korrelieren mit der betrachteten Überlebenszeit:

Der Ernährungszustand stellt einen unabhängigen Prädiktor für die Lebenserwartung dar (Desport et al. 1999). Magerer Körperbau wird normalerweise durch den BMI geschätzt (Kakiya et al. 2006) und der Body Mass Index (BMI) wurde bei geringeren Werten mit ungünstigerem Krankheitsverlauf assoziiert. Einige Studien berichten über einen Zusammenhang zwischen niedrigem BMI und schlechtem „outcome“ bei kritischer Erkrankung (Finkielman et al. 2005, Willett et al. 1999). Ursachen einer Mangelernährung können Schluckstörung, erhöhte Anforderungen an die Atemmuskulatur mit erhöhtem Energieverbrauch

bei Patienten mit bulbärem Erkrankungsbeginn sein (Kasarskis et al. 1996, Silani et al. 1998). Die Variable BMI wird bei der Datenauswertung hinsichtlich der Prognose untersucht.

Das Alter gibt Hinweise auf mögliche fulminantere Krankheitsverläufe. Höheres Alter bei Erkrankungsbeginn zeigt bei zahlreichen Studien starken, negativen Einfluss auf die Prognose an (Kurtzke et al. 1991, Strong et al. 1991, Chancellor et al. 1992, Haverkamp et al. 1995, Armon et al. 2000, Turner et al. 2002, Eisen et al. 1993, Paillisse et al. 2005, Desport 1999, del Aguila et al. 2003, Jablecki et al. 1989, Christensen et al. 1990, Norris et al. 1993, McCormick et al. 2004).

Bei den Berechnungen der Krankheitsdauer, wird der Zeitraum zwischen Diagnosestellung und Einschluss in die Studie, die tatsächliche Krankheitsdauer berechnet und ausgewertet. Die Gründe für häufigeres Versterben nach kürzerer Krankheitsdauer werden gesucht.

Das Serumkreatinin wurde einer Untersuchung zufolge bei niedrigeren Werten mit schlechterem Outcome verbunden (Paillisse et al. 2005).

Für die Betrachtung der Variable Geschlecht, scheint manchen Untersuchungen zufolge für das weibliche Geschlecht eine schlechtere Prognose zu bestehen (del Aguila et al. 2003), bei einer anderen Studie findet sich keine Korrelation (Turner et al. 2002). Ob sich für das weibliche Geschlecht eine schlechtere Prognose abzeichnet und welche Gründe das haben könnte, gilt es zu untersuchen.

Bei der Unterscheidung zwischen zwei unterschiedlichen Varianten des Erkrankungsbeginns zeigt sich der spinale Beginn als prognostisch günstiger gegenüber dem bulbären Krankheitsbeginn (Desport et al. 1999).

Die Funktion der Atmung bei Diagnosestellung, messbar durch die Bestimmung der Vitalkapazität (VC), zeigt sich bei niederen Werten als prognostisch ungünstig (Paillisse et al. 2005). Bei VC Werten von weniger als 80% ist die Prognose schlechter und die Überlebenszeit stärker reduziert (Desport et al. 1999). Ob sich eine geringe VC bei den jeweiligen Studien negativ auf die Prognose auswirkt, wird untersucht.

Da die Prüfung der Einzelfaktoren alleine nicht ausreicht um eine klare Antwort darauf zu finden wie stark einer dieser Faktoren ins Gewicht fällt und wie er in

der Population verteilt ist, müssen auch die Zusammenhänge und Verteilungen geprüft werden. Erst so wird es möglich Faktoren und Verteilungen zu finden, die in der Einzelauswertung zwar signifikant „gut“ oder „schlecht“ sind, sich aber möglicherweise innerhalb mancher Gruppierungen hohen oder niederen Risikos als gegenläufige Parameter wieder finden. Um diese Zusammenhänge darzustellen, müssen die Gruppen auch hinsichtlich aller anderen betrachteten Faktoren untersucht werden. Nur so kann ein tatsächlicher Einfluss gefunden, diskutiert und bewertet werden.

1.4 Zielsetzung

Da ein homogenes Patientengut nicht existiert, müssen zur optimalen und zielgerichteten Planung zukünftiger Studien Faktoren definiert werden, die signifikant am Überleben der Patienten beteiligt sind. Dabei ist das Ziel, anhand der gefundenen Einflussfaktoren, Einteilungen der Patienten in bestimmte Risikogruppen vornehmen zu können. So kann näherungsweise ein homogenes Patientengut mit ähnlichem Risikoprofil ermittelt werden (Mandrioli 2006). Durch dieses Vorgehen kann dann zu einem späteren Zeitpunkt die Auswirkung einer Therapiemaßnahme bei einer Patientengruppe mit geringeren Fallzahlen bzw. die Auswirkung der Therapie auf bestimmte Einzelfaktoren nachvollzogen werden.

Ziel dieser Arbeit ist es, eine Möglichkeit zu finden, Gruppen mit ähnlichem Risiko hinsichtlich der Progression der ALS anhand weniger, einfach zu erhebender Prognosefaktoren zu definieren.

2 Patienten und Methoden

2.1 Patienten

Die im Rahmen zwei getrennter Studien, EXON HIT therapeutics mit 400 Probanden und Vitamin E mit 160 Probanden 1998 erhobenen Daten, wurden für diese Arbeit ausgewertet. Die Studien dienten zur Untersuchung der Wirksamkeit, Verträglichkeit und Toleranz der Behandlung mit Pentoxiphyllin zusätzlich zur Einnahme von Riluzol (EXON HIT) und der zusätzlichen Gabe von Vitamin E unter Beibehaltung der Standardtherapie mit Riluzol (Vitamin E Studie). Die ALS Diagnosekriterien - El Escorial waren bei jedem der 560 Probanden beider Studien erfüllt. Die Probanden wurden regelmäßig von den jeweiligen ALS-Zentren betreut und ihr Krankheitsverlauf sowie demografische, klinische und laborchemische Untersuchungsergebnisse in Datenbanken nach den Richtlinien des „Case-Report-Form“ (CRF) dokumentiert. Ein Vergleich der Einschlusskriterien / Ausschlusskriterien bei den Studien Vitamin E und ExonHit wurde angestellt.

Tabelle 1: Einschlusskriterien für beide Studien.

Einschlusskriterien	Exon Hit	Vitamin E
Geschlecht	Männlich/Weiblich (E1)	Männlich/Weiblich (E5)
Alter	18 – 80 (E2)	18 – 75 (E4)
El Escorial Criteria	Probable or definite (E3)	Probable or definite (E1)
Symptom dauer	6 – 48 Monate (E4)	6 – 60 Monate (E2)
ALS-Beginn	Bulbär/Spinal (E6)	Bulbär/Spinal (E1)
ALS-Type	Sporadisch/Familiär (E7)	Sporadisch/Familiär (E1)
Vitalkapazität	-	>= 60% (E3)
Slow Vital Capacity	<= 100% (nach 3 Messungen)	-
Riluzol-Behandlung	50 mg/Tag für mind. 3 Monate	100 mg/Tag für mind. 3 Monate
Verhütung	Adäquate Verhütung (E10)	-
Einverständniserklärung	Schriftlich gegeben (E11)	Schriftlich gegeben (E7)

Tabelle 2: Ausschlusskriterien für beide Studien.

Ausschlusskriterien	ExonHit	Vitamin E
Gastrostoma	Kein (E5)	Kein (A3)
Tracheostoma	Kein (E5)	Kein (A2)
Nicht Invasive Pulmonale Ventilation (NIPV)	Keine (E5)	Kein (A2)
Monoklonale Gammopathie	-	Ausschluss durch Elektrophorese (E1)
Lebererkrankung/Niereninsuffizienz	Nicht vorhanden (A1)	Nicht vorhanden (A7/A8)
Motoneuronerkrankung	-	Nur ALS, keine andere Ursache (A4)
AST/ALT (im Serum)	Maximal 2x der Norm (A2)	Maximal 2x der Norm (A7)
Myokardinfarkt	Kein akuter Myokardinfarkt (A3)	-
Koronare Herzkrankheit (KHK)	Keine schwere KHK (A4)	-
Herzrhythmusstörungen (HRST)	Keine schwere HRST (A5)	-
Arterielle Hypotonie	Keine mit entsprechendem Risiko (A6)	-
Diabetes mellitus	Kein DM (A7)	-
Begleiterkrankungen	-	Keine lebensgefährliche oder Evaluierungsbeeinträchtigende
Warfarintherapie	-	Keine (A10)
Vitamin E-Einnahme	-	Keine über 1g/Tag in den letzten 3 Monaten (A11)
Pentoxifylline	Keine akt. Behandlung damit (A8)	-
Tumorerkrankung	Keine aktive Tumorerkrankung (A9)	Keine in den letzten 5 Jahren (A6), außer Basaliom/In-situ-
Psychiatrische Erkrankungen/Demenz	Keine, die Evaluation von Symptomen ver-	-
Kooperationsbereitschaft	-	Keine mangelnde (A9)
Hypersensibilität	Keine gegen Riluzol/Methylxanthine	-
Schwangerschaft/Stillzeit	Keine (A12)	Keine Schwangerschaft (E5)
Teilnahme an klinischer Studie	Keine in den letzten 3 Mon. (A13)	Keine in den letzten 3 Mon. (A1)

2.2 Methoden

2.2.1 Methodik der Datenerhebung

Die Datenerhebung orientierte sich nach den Vorgaben des Case-Report-Form (CRF). Blutproben der Patienten wurden nach den CRF Richtlinien gewonnen und entsprechend verarbeitet.

Entsprechend archiviert wurden die Daten durch Übertragung in einzelne Excel Tabellen. Die Patientendaten sind durch Identifikationsnummern und dem jeweiligen Geburtsdatum anonym gespeichert und hinreichend zuzuordnen.

2.2.2 Vorgehen

Die Vorhandenen Daten aus beiden Studien (Vitamin E und EXON HIT) wurden in eine vollständige, für SAS/SPSS importierbare Datei zusammengefügt. Alle relevanten Daten wurden anhand der Probandennummer und zur Kontrolle mit den Geburtsdaten entsprechend sortiert.

Tabelle 3: Identifikation der fehlenden Daten.

Fehlende Daten:	Anzahl fehlender Daten:
Größe	2
Gewicht	13
Vitalkapazität	8
Kreatininwert	17
Gesamt	40
Anzahl ausgeschlossener Patienten	37

Der Gesamt Datensatz war zuvor $n = 560$

2.2.3 Qualitätskontrolle

Durch das ständige Mitführen der Patientennummern und des Geburtsdatums wurden Fehler in der Übertragung ausgeschlossen – Überprüfung der Daten auf Richtigkeit durch Vergleich mit den Quelldateien und des mitführen der Patientennummern wurde durchgeführt.

Der Datensatz wurde hinsichtlich mehrerer Einflussfaktoren untersucht. Die betrachteten Variablen konnten später einer Einzel- und Gruppenanalyse unterzogen werden, wobei die einzelnen Faktoren zunächst als stetige Variable und dann zusätzlich in Klassen unterteilt, dargestellt und berechnet wurden.

Diese Einteilung erfolgte anhand vorbeschriebener Werte.

2.2.4 Untersuchte Variablen

Folgende Variablen wurden untersucht:

- 1) BMI = Body Mass Index [kg/m^2]
- 2) Alter = Alter in Jahren
- 3) Krankheitsdauer = Dauer der Erkrankung in Monaten
- 4) Kreatinin = Kreatinin Serumspiegel in [$\mu\text{mol}/\text{l}$]*
- 5) Geschlecht
- 6) Spinaler Erkrankungsbeginn / Bulbärer Erkrankungsbeginn
- 7) VC = Vitalkapazität in [%]**

*Das Kreatinin wird als stetige Variable, sowie dem Geschlecht angepasst, klassifiziert ausgewertet. Um Fehler bei der quantitativen Analyse des Kreatinins zu beseitigen, wurden gesondert für das Geschlecht, unter Berücksichtigung der Literatur, zwei dem unteren Normwert entsprechende Klassen eingeführt. Für die Betrachtung des weiblichen Geschlechts wurde der Wert 58 [$\mu\text{mol}/\text{l}$] gewählt, bei den Männern 74 [$\mu\text{mol}/\text{l}$]. Eine Gegenüberstellung der Gruppen >58 [$\mu\text{mol}/\text{l}$] (weiblich) und >74 [$\mu\text{mol}/\text{l}$] (männlich) vs. <58 [$\mu\text{mol}/\text{l}$] (w) und <74 [$\mu\text{mol}/\text{l}$] (m) wurde angestellt.

**Die Vitalkapazität wurde aufgrund unterschiedlicher Messverfahren innerhalb der Studien Exon Hit (slow Vital Kapazität aus 3 Messungen) und Vitamin E (Forced Vital Capacity, einfache Messung) getrennt nach diesen Studien ausgewertet.

Für jeden der untersuchten Faktoren wurde eine Darstellung ähnlichen Aufbaus erstellt. Der Zeitpunkt der Datenerhebung aller Variablen war jeweils der Zeitpunkt Studieneinschluss.

2.2.5 Statistik

Zur genaueren Analyse der Daten und zur Prüfung auf ein signifikantes Resultat wurde das Kollektiv hinsichtlich des Ereignisses Tod aufgeteilt und hinsichtlich der Studiendauer sowie der Krankheitsdauer untersucht. Die Standardabweichung wurde für die Gesamtpopulation gewählt.

Um Unterschiede der verschiedenen Parameter miteinander zu vergleichen

wird die Mittelwertdifferenz an der Streuung relativiert $\delta = m_1 - m_2 / \sigma$. Die Auswertungen der jeweiligen Mittelwertverteilungen und Proportionen wurden mit einem Independent Group t-Test bzw. dem z-Test ermittelt (siehe unten).

Alle klassifizierten Gruppierungen wurden anhand Kaplan-Meier-Kurven Überlebensanalysen unterzogen. Dabei wurde der Studienzeitraum auf das Ereignis Tod untersucht. Die Darstellung der Kaplan-Meier-Kurven mit dem Log-Rank Test für die jeweiligen Faktoren erfolgt gesammelt nach den weiter unten aufgetragenen Einzeldarstellungen (Siehe Abbildungen 2-13).

Eine einfache Risikostratifizierung wurde durchgeführt.

2.2.5.1 t-Test

Der t-Test verdankt seinen Namen dem zugrunde liegenden Prüfmaß t . Dieser Wert lässt sich aus den Stichprobenbeobachtungen berechnen und folgt einer bekannten Verteilung, der t-Verteilung.

Werden zwei unabhängige Stichproben untersucht, besteht eine gewisse Wahrscheinlichkeit, dass die Mittelwerte zweier Gruppen sich signifikant unterscheiden.

Wenn der erhaltene t-Wert bei einer bestimmten Aussagewahrscheinlichkeit (dem Konfidenzlevel) größer ist als die Streuung des t-Wertes, sind die betrachteten Mittelwerte signifikant unterschiedlich. Das Konfidenzlevel wird auf 95% gesetzt, es steht in Beziehung zum Signifikanzlevel $\alpha = 0,05$. Dabei wird angenommen, dass jede der Stichproben der untersuchten Population unabhängig voneinander ist.

Es gilt die Annahme, dass die Varianzen innerhalb der Gruppen gleich sind. Hierbei ist es nicht notwendig Gruppen gleicher Größe zu beobachten. Es wird die Nullhypothese getestet, dass zwei Mittelwerte gleich sind. Es wird ein zweiseitiger Test durchgeführt (Dimensionresearch 2005).

2.2.5.2 z-Test

Wie beim t-Test werden auch hier zwei unabhängige Stichproben untersucht. Es besteht eine gewisse Wahrscheinlichkeit, dass sich die Proportionen zweier Gruppen signifikant unterscheiden.

Es werden für zwei betrachtete Gruppen die Gruppengröße hinsichtlich der An-

zahl eines Ereignisses gegenüber einer zweiten Gruppe und deren Anzahl Ereignisse berechnet.

Auch hier gilt die Annahme, dass die betrachtete Stichprobe einer zufälligen Anordnung entspricht und, dass beide Gruppen unabhängig voneinander sind. Die jeweilige Gruppengröße muss nicht identisch sein.

Um die Nullhypothese zu testen, dass sich beide Proportionen zu gleichen Teilen entsprechen, wird ein zweiseitiger Test gerechnet (Dimensionresearch 2005).

2.2.5.3 Kaplan Meier Überleben

Mit Hilfe der Überlebenszeitanalyse lässt sich die Wahrscheinlichkeit berechnen, dass ein Ereignis bis zu einem bestimmten Zeitpunkt eintritt. Dieses ist mit der Kaplan-Meier-Methode auch dann möglich, wenn nicht alle Patienten identische Beobachtungszeiträume haben. Die Kaplan-Meier-Kurve ist hilfreich zum Ablesen spezifischer Überlebensraten oder Überlebenszeiten.

Ziel ist es für jedes Zeitintervall die Wahrscheinlichkeit für das Überleben eines Patienten zu berechnen. Die entscheidende Idee dieser Methode ist, dass die Ereignisse die Beobachtungsintervalle definieren, und nicht, dass die Beobachtungsintervalle fest vorgegeben sind. Ein neues Zeitintervall wird dadurch definiert, dass ein Patient verstirbt. Für jedes Zeitintervall wird die bedingte Wahrscheinlichkeit berechnet, dass der Patient das Zeitintervall überlebt, falls er schon bis zum Beginn des neuen Zeitintervalls überlebt hat. Die Gesamtwahrscheinlichkeit dafür, einen bestimmten Zeitpunkt zu überleben, lässt sich dann darstellen als Produkt der entsprechenden bedingten Wahrscheinlichkeiten (Ziegler 2002).

2.2.5.4 Log Rank Test

Der Log Rank Test ist bei der Überlebenszeitanalyse das Standardverfahren für einfache Gruppenvergleiche in klinisch-therapeutischen Studien. Mit diesem nichtparametrischen Test lässt sich statistisch überprüfen, ob das Mortalitätsrisiko in zwei oder mehr Gruppen verschieden ist (Ziegler 2007).

2.2.5.5 Risikostratifizierung-Operationalisierte Prädiktoren Liste

Zur Schaffung eines näherungsweise homogenen Probandenguts hinsichtlich des Risikos schneller zu versterben, wurde ein Punktesystem eingeführt welches der Annahme unterliegt, dass bestimmte Faktoren ab einem gewissen, vorher ermittelten Wert, negativen Einfluss auf die Überlebenszeit haben. Es wurde bei Erreichen des jeweiligen Wertes ein „Risikopunkt“ vergeben.

Die Patienten können, je nach der Anzahl erreichter Punkte eingeteilt werden und erneut einer Risikoanalyse mittels Kaplan Meier Kurven zugeführt werden (siehe Ergebnisse).

Die Zuteilung der Risikopunkte soll die Möglichkeit geben zu jedem Zeitpunkt der Erkrankung das individuelle Risiko abschätzen zu können und Gruppen ähnlichen Risikos identifizierbar zu machen.

3 Ergebnisse

3.1 Allgemeine Analyse des Studienkollektivs

3.1.1 Demografische Darstellung des Datensatzes

Der Gesamtdatensatz besteht aus den Daten von 560 Patienten. 37 Patienten wurden wegen fehlender Daten aus der Betrachtung genommen. (siehe Patienten und Methoden)

Die nunmehr 523 betrachteten Patienten setzen sich aus 35,7% Frauen und 64,2% Männern zusammen. Die Probanden kommen aus unterschiedlichen Regionen Europas. Aus Belgien 36 (6,8%) aus Frankreich 135 (25,8%) aus Deutschland 251 (47,9%) und aus England 101 (19,3%).

Das durchschnittliche Alter aller Patienten betrug 57 Jahre, wobei 22 Jahre das niedrigste und 79 Jahre das höchste Alter waren. Ein signifikanter Altersunterschied zwischen den Geschlechtern bestand nicht.

Die Krankheitsdauer bis zum Studieneinschluss betrug im Gesamtkollektiv durchschnittlich 23,8 Monate, wobei 77,8% einen „spinalen Erkrankungsbeginn“ zeigten. Entsprechend zeigen 22,2% einen „bulbären“ Erkrankungsbeginn. Bei 5% aller Patienten fand sich eine familiäre Häufung der Erkrankung.

Innerhalb der 18 Monate (550 Tage) Studiendauer sind 219 Patienten nach durchschnittlich 280,85 Tagen an den Folgen der Erkrankung verstorben.

In den Tabellen 4-7 sind die demographischen Daten des Kollektivs dargestellt. Den folgenden Texten, Tabellen und Abbildungen sind alle weiteren Details zu entnehmen.

3.1.2 Die Einflussfaktoren - Übersicht

Tabelle 4: Darstellung der stetigen Variablen für Body Mass Index (BMI), Alter, Krankheitsdauer (KH-Dauer) und Kreatinin der Gesamtgruppe in der Übersicht. Es sind die Mittelwerte dargestellt. In eckigen Klammern stehen die jeweiligen Maßeinheiten.

Variable	Gesamt	Nicht verstorben	Verstorben	männlich	weiblich
BMI [kg/m ²]	24,3	24,8	23,6	24,7	23,6
Alter [Jahre]	57,0	54,6	60,2	56,8	57,3
KH-Dauer [Monate]	23,8	25,8	21,1	23,9	23,6
Kreatinin [μ mol/l]	68,4	70,8	65,0	73,9	58,5

Tabelle 5: Darstellung der Vitalkapazität (VC) getrennt für die beiden Studien Vitamin E und EXON HIT. Es sind die Verteilungen und Mittelwerte angegeben. In eckigen Klammern steht die Maßeinheit.

Studie	Vitamin E	verstorben	EXON HIT	verstorben
Gesamt	140	48 (34,5%)	383	170 (44,4%)
VC [%]	86,3	72,8	71,0	63,4

Tabelle 6: Geschlechter, Verteilung

	Gesamt n=523	Nicht verstorben n=304	Verstorbene n=219
Männlich	336 (64,2%)	208 (62,0%)	128 (38,0%)
Weiblich	187 (35,7%)	96 (51,4%)	91 (48,6%)

Tabelle 7: Erkrankungsbeginn, Verteilung

	Gesamt n=523	Nicht verstorben n=304	Verstorbene n=219
spinaler Beginn	407 (77,8%)	251 (61,7%)	156 (38,3%)
bulbärer Beginn	116 (22,2%)	53 (45,7%)	63 (54,3%)

3.1.3 Der Einfluss des Body Mass Index

Tabelle 8: Body Mass Index (BMI). Es sind die Mittelwerte (MW) \pm die Standardabweichungen (SD), das Minimum (Min) und Maximum (Max) der Gesamtpopulation, der Lebenden und der Verstorbenen, zusätzlich aufgeteilt in Geschlecht angegeben, männlich (m), weiblich (w). In eckigen Klammern steht die Maßeinheit.

BMI [kg/m ²]	Gesamt	m	w	Lebend	m	w	Tot	m	w
	n = 523	n = 336	n = 187	n=304	n = 208	n = 96	n=219	n = 128	n = 91
		(64,2%)	(35,7%)		(62%)	(51,4%)		(38%)	(48,6%)
MW	24,3	24,7	23,6	24,8	25,1	24,1	23,6	24,0	23,0
\pm SD	\pm 3,9	\pm 3,7	\pm 4,3	\pm 3,9	\pm 3,6	\pm 4,5	\pm 3,8	\pm 3,64	\pm 4,1
Min-Max	13,7-44,9	16,4-44,9	13,7-44,4	16,2-44,9	17,0-44,9	16,2-44,4	13,7-36,9	16,1-35,4	13,7-36,8

Bei den verstorbenen Patienten zeigt sich ein signifikant geringerer BMI ($p = 0,0005$). Werden beide Geschlechter getrennt betrachtet, zeigt sich ein signifikanter Unterschied im Mittelwert des BMI - in der Gesamtgruppe ($p = 0,0022$) und in der Gruppe überlebender ($p = 0,0388$).

Innerhalb der Gruppe Verstorbener zeigt sich kein signifikanter BMI Unterschied

zwischen den Geschlechtern ($p = 0,0587$).

Tabelle 9: Body Mass Index (BMI) klassifiziert. Die stetigen Variablen wurden nach einer Einteilung (angelehnt an die WHO) klassifiziert. Dargestellt sind die Verteilungen der Gesamtgruppe und der Verstorbenen. In eckigen Klammern steht die Maßeinheit.

Klasse	BMI [kg/m ²]	Gesamt	Verstorben
1	BMI <23	190 (30,6%)	98 (51,5%)
2	BMI 23 - 25	123 (23,5%)	48 (39,0%)
3	BMI >25	210 (40,1%)	73 (34,7%)

Innerhalb der Klasse 1 (BMI < 23) finden sich mit über 50 % die meisten verstorbenen Patienten. (siehe Kaplan Meier Überlebenszeitanalysen).

Tabelle 10: Body Mass Index (BMI) gruppiert. Die stetigen Variablen wurden in zwei Ausprägungen nach Werten von </> 25 [kg/m²] klassifiziert. Dargestellt sind die Verteilungen der Gesamtgruppe und der Verstorbenen. In eckigen Klammern steht die Maßeinheit.

BMI [kg/m ²]	Gesamt	Verstorben
BMI <25	313	146 (46%)
BMI >25	210	73 (34%)

Die Anzahl verstorbener Patienten ist bei der Gruppe mit BMI Werten < 25 [kg/m²] proportional signifikant höher gegenüber der Gruppe mit BMI Werten >25 [kg/m²] ($p = 0,008$).

3.1.4 Der Einfluss des Alters

Tabelle 11: Alter. Es sind die Mittelwerte (MW) ± die Standardabweichungen (SD), das Minimum (Min) und Maximum (Max) der Gesamtpopulation, der Lebenden und der Verstorbenen, zusätzlich aufgeteilt in Geschlecht angegeben, männlich (m), weiblich (w). In eckigen Klammern steht die Maßeinheit.

Alter [Jahre]	Gesamt			Lebend			Tot		
	m	w		m	w		m	w	
	n = 523	n = 336	n = 187	n=304	n = 208	n = 96	n=219	n = 128	n = 91
	(64,2%)	(35,7%)		(62%)	(51,4%)		(38%)	(48,6%)	
MW	57	56,8	57,3	54,6	54,9	54,0	60,3	59,9	60,8
± SD	±11,6	±11,7	±11,4	±12,0	±12,4	±11,3	±10,1	±9,9	±10,4
Min-Max	22-79	28-79	22-79	27-79	28-79	27-77	22-79	29-77	22-79

Bei den verstorbenen Patienten zeigt sich ein signifikant höheres Alter ($p =$

0,0001).

Die Männer haben gegenüber den Frauen kein signifikant unterschiedliches Alter ($p = 0,6366$).

Innerhalb der Gruppe der Verstorbenen zeigt sich kein signifikanter Altersunterschied zwischen den Geschlechtern ($p = 0,5169$).

Innerhalb der Gruppe Lebender zeigt sich kein signifikanter Altersunterschied zwischen den Geschlechtern ($p = 0,9$).

Tabelle 12: Alter, klassifiziert. Die Variable „Alter“ wurde in 3 Klassen unterteilt. Dargestellt sind die Verteilungen der Gesamtgruppe und der Verstorbenen. In eckigen Klammern steht die Maßeinheit.

Klasse	Alter [Jahre]	Gesamt	Verstorben
1	Alter <40	50 (9,56%)	7 (14%)
2	Alter 40-60	250 (47,8%)	97 (38,8%)
3	Alter >60	223 (42,64%)	115 (51,5%)

Für eine genauere Analyse des Studienkollektivs wurden die Patienten verschiedener Altersgruppen gesondert dargestellt. Demnach bilden die Patienten mit einem Alter von weniger als 40 Jahren die kleinste Gruppe mit anteilig auch dem kleinsten Prozentsatz Verstorbenen.

Die Gruppengröße derer Patienten die ein Alter zwischen 40 und 60 Jahren aufweisen ist mit der Gruppengröße derer die älter als 60 Jahre alt sind in etwa identisch. Allerdings zeigt sich bei den älteren Patienten eine signifikant höhere Sterberate. Der Vergleich der Gruppe Alter <40 Jahre gegenüber der Gruppe Alter >60 zeigt proportional signifikant mehr Verstorbenen bei den Patienten die älter als 60 Jahre alt sind ($p=0,0001$).

Tabelle 13: Alter, klassifiziert. Die Variable „Alter“ wurde in 3 Klassen unterteilt. Dargestellt sind die Verteilungen der Gesamtgruppen, getrennt nach Geschlecht und deren Anteil Verstorbenen. In eckigen Klammern steht die Maßeinheit.

Klasse	Alter [Jahre]	Männlich n=336	Männlich verstorben	Weiblich n=187	Weiblich verstorben	z-Test p-Werte
1	Alter <40	33	3 (9,1%)	17	4 (23,5%)	0,357
2	Alter 40-60	161	60 (37,2%)	89	37 (41,5%)	0,627
3	Alter >60	142	65 (45,7%)	81	50 (61,7%)	0,031

Für eine genauere Analyse des Studienkollektivs wurden die Patienten verschiedener Altersgruppen auch hinsichtlich der Geschlechtsverteilung und des Anteils der im Studienzeitraum verstorbenen betrachtet.

Besonders häufig findet sich das Ereignis Tod bei den älteren Frauen. Innerhalb des Studienzeitraumes sind etwas mehr als 60% aller Frauen eines Alters von mehr als 60 Jahren verstorben. Im Gegensatz dazu nur etwas mehr als 45% der älteren Männer.

3.1.5 Der Einfluss der Krankheitsdauer

Tabelle 14: Krankheitsdauer (KH-Dauer). Es sind die Mittelwerte (MW) \pm die Standardabweichungen (SD), das Minimum (Min) und Maximum (Max) der Gesamtpopulation, der lebenden und der verstorbenen Patienten, zusätzlich aufgeteilt in Geschlecht angegeben, männlich (m), weiblich (w). In eckigen Klammern steht die Maßeinheit.

KH-Dauer [Monate]	Gesamt	m	w	Lebend	m	w	Tot	m	w
	n = 523	n = 336	n = 187	n=304	n = 208	n = 96	n=219	n = 128	n = 91
		(64,2%)	(35,7%)		(62,0%)	(51,4%)		(38,0%)	(48,6%)
MW	23,8	23,9	23,6	25,8	25,3	26,7	21,1	21,7	20,2
\pm SD	\pm 12,8	\pm 12,7	\pm 13,0	\pm 13,4	\pm 13,0	\pm 14,1	\pm 11,5	\pm 12,1	\pm 10,8
Min-Max	4,1-88,2	4,1-63,6	6,2-88,2	4,1-88,2	4,1-63,6	6,4-88,2	4,8-61,1	4,9-49,6	6,2-61,1

Bei den verstorbenen Patienten zeigt sich eine signifikant kürzerer Erkrankungsdauer gegenüber den Lebenden ($p = 0,0001$). Die Männer haben gegenüber den Frauen keine signifikant unterschiedliche Krankheitsdauer ($p = 0,7971$). Innerhalb der Gruppe der verstorbenen Patienten zeigt sich kein signifikanter Unterschied der Krankheitsdauer zwischen den Geschlechtern ($p = 0,3458$). Innerhalb der Gruppe Lebender zeigt sich kein signifikanter Unterschied der Krankheitsdauer zwischen den Geschlechtern ($p = 0,3962$).

Tabelle 15: Krankheitsdauer (KH-Dauer), klassifiziert. Die Variable Krankheitsdauer wurde in 3 Klassen unterteilt. Dargestellt sind die Verteilungen der Gesamtgruppen und der Verstorbenen. In eckigen Klammern steht die Maßeinheit.

Klasse	KH-Dauer [Monate]	Gesamt	Verstorben
1	KH-Dauer <24	298 (57,0%)	143 (47,9%)
2	KH-Dauer 24-36	127 (24,3%)	48 (37,8%)
3	KH-Dauer >36	98 (18,7%)	28 (28,6%)

Bei der Betrachtung der Erkrankungsdauer, aufgeteilt in verschiedene Zeitschnitte zeigt sich, dass die Patienten mit einer Krankheitsdauer >36 Monate weniger häufig in dem betrachteten Zeitraum verstorben sind. Dieser Zusammenhang gilt nur für den Gruppenvergleich der Gruppe KH–Dauer <24 Monate gegenüber Gruppe KH–Dauer >36 Monate ($p = 0,001$).

Tabelle 16: Krankheitsdauer (KH-Dauer), klassifiziert. Dargestellt sind die Verteilungen der Gesamtgruppen und der Verstorbenen unter Berücksichtigung des Krankheitsbeginns (spinal/bulbär). Die p-Werte beziehen sich auf die Proportionen der Populationen spinalen gegenüber bulbären Erkrankungsbeginn und deren jeweiligen Anteil Verstorbenen. In eckigen Klammern steht die Maßeinheit.

KH-Dauer [Monate]	Gesamt N=523	Spinal N=407	Spinal verstorben	Bulbär N=116	Bulbär verstorben	p -Werte
<24	298 (57,0%)	220 (54,0%)	98 (44,5%)	78 (67,2%)	45 (57,6%)	0,064
24-36	127 (24,3%)	100 (24,5%)	33 (33%)	27 (23,3%)	15 (55,5%)	0,062
>36	98 (18,7%)	87 (21,4%)	25 (28,7%)	11 (9,5%)	3 (27,27%)	1,224

Im Gruppenvergleich der Patienten mit spinalem Erkrankungsbeginn gegenüber Patienten mit bulbärem Erkrankungsbeginn fanden sich hinsichtlich proportional häufigeren Versterbens innerhalb der klassifizierten KH-Dauer keine signifikanten Zusammenhänge.

Für die Gruppe KH–Dauer <24 Monate gegenüber Gruppe KH–Dauer >36 Monate, zeigt sich ein signifikanter Zusammenhang hinsichtlich häufigeren Versterbens isoliert bei der Betrachtung der „spinalen“ Gruppe ($p = 0,014$).

Innerhalb der „bulbären“ Gruppe kann keine signifikante Beziehung zwischen kurzer Krankheitsdauer <24 Monate gegenüber KH-Dauer >36 Monate und häufigerem Versterben gefunden werden ($p=0,122$), (Fallzahlen).

Tabelle 17: Krankheitsdauer (KH-Dauer), klassifiziert. Es sind die Mittelwerte (MW) \pm die Standardabweichungen (SD), das Minimum (Min) und Maximum (Max) der Gesamtpopulation angegeben. Die p-Wert Analyse bezieht sich auf die Mittelwert Verteilung im betrachteten Merkmal Body Mass Index (BMI), Alter und Kreatinin, jeweils der Verstorbenen gegenüber den nicht Verstorbenen. In eckigen Klammern steht die jeweilige Maßeinheit.

KH-Dauer <24 [Monate]	BMI [kg/m ²]	Alter [Jahre]	Kreatinin [(μ mol/l)]
Gesamt n= 298 (57%)			
MW \pm SD	24,3 \pm 3,9	57,8 \pm 11,5	70,2 \pm 17,2
Min-Max	(15,2-44,4)	(22-79)	(33-129)
Nicht verstorben n=155 (52,2%)			
MW \pm SD	24,9 \pm 4,0	54,8 \pm 11,8	72,8 \pm 17,2
Min-Max	(17-44,4)	(28-76)	(34-123)
Verstorben n=143 (47, 9%)			
MW \pm SD	23,6 \pm 3,8	61,0 \pm 10,1	67,4 \pm 16,7
Min-Max	(15,2-36,8)	(22-79)	(33-129)
p	0,0047	0,0001	0,0064

Die Betrachtung aller Patienten mit einer zu Studieneinschluss gemessenen Krankheitsdauer von weniger als 24 Monaten zeigt hinsichtlich des BMI des Alters und des Kreatinin einen jeweils signifikanten Unterschied zwischen im Studienzeitraum Verstorbenen gegenüber den Lebenden.

Tabelle 18: Krankheitsdauer (KH-Dauer), klassifiziert. Es sind die Mittelwerte (MW) \pm die Standardabweichungen (SD), das Minimum (Min) und Maximum (Max) der Gesamtpopulation angegeben. Die p-Wert Analyse bezieht sich auf die Mittelwert Verteilung im betrachteten Merkmal Body Mass Index (BMI), Alter und Kreatinin, jeweils der Verstorbenen gegenüber den nicht Verstorbenen. In eckigen Klammern steht die jeweilige Maßeinheit.

KH-Dauer 24-36 [Monate]	BMI [kg/m ²]	Alter [Jahre]	Kreatinin [(μ mol/l)]
Gesamt n=127 (24,3%)			
MW \pm SD	23,9 \pm 3,9	55,8 \pm 11,6	66,3 \pm 19,9
Min-Max	(13,69-44,9)	(27-79)	(23-123,76)
Nicht verstorben n=79 (62,2%)			
MW \pm SD	24,4 \pm 4,0	53,7 \pm 12,1	68,9 \pm 19,0
Min-Max	(16,97-44,9)	(27-78)	(33-123,76)
Verstorben n=48 (37,8%)			
MW \pm SD	23,25 \pm 3,7	59,3 \pm 10,0	61,8 \pm 20,5
Min-Max	(13,69-30,9)	(34-79)	(23-121)
p	0,1084	0,008	0,0499

Die Betrachtung aller Patienten mit einer zu Studieneinschluss gemessenen Krankheitsdauer zwischen 24 und 36 Monaten zeigt hinsichtlich des Alters und des Kreatinin einen jeweils signifikanten Unterschied zwischen im Studienzeitraum Verstorbenen gegenüber den Lebenden. Ein signifikanter Unterschied des BMI kann hier nicht gefunden werden.

Tabelle 19: Krankheitsdauer (KH-Dauer), klassifiziert. Es sind die Mittelwerte (MW) \pm die Standardabweichungen (SD), das Minimum (Min) und Maximum (Max) der Gesamtpopulation angegeben. Die p-Wert Analyse bezieht sich auf die Mittelwert Verteilung im betrachteten Merkmal Body Mass Index (BMI), Alter und Kreatinin, jeweils der Verstorbenen gegenüber den nicht Verstorbenen. In eckigen Klammern steht die jeweilige Maßeinheit.

KH-Dauer	BMI	Alter	Kreatinin
>36 [Monate]	[kg/m ²]	[Jahre]	[(μ mol/l)]
Gesamt n=98 (18,7%)			
MW \pm SD	24,9 \pm 3,9	56,1 \pm 11,8	65,7 \pm 18,8
Min-Max	(16,26-35,3)	(28-79)	(24-130)
Nicht verstorben n=70 (71,4%)			
MW \pm SD	25,3 \pm 3,8	55,3 \pm 12,5	68,4 \pm 17,6
Min-Max	(16,26-35,3)	(28-79)	(39,78-130)
Verstorben n=28 (28,6%)			
MW \pm SD	24,1 \pm 3,9	58,1 \pm 9,5	58,8 \pm 20,2
Min-Max	(16,8-35,4)	(29-76)	(24-108)
p	0,1642	0,2886	0,0213

Die Betrachtung aller Patienten mit einer zu Studieneinschluss gemessenen Krankheitsdauer von mehr als 36 Monaten zeigt hinsichtlich des Kreatinin einen signifikanten Unterschied zwischen im Studienzeitraum verstorbenen gegenüber den Lebenden. Ein signifikanter Unterschied des BMI und des Alters kann hier nicht gefunden werden.

Tabelle 20: Krankheitsdauer (KH-Dauer), klassifiziert. Die p-Wert Analyse bezieht sich auf den Mittelwertvergleich im betrachteten Merkmal, Body Mass Index (BMI), Alter und Kreatinin, der Gesamtgruppen der jeweiligen Klassen KH-Dauer gegeneinander. Klasse 1 beschreibt das Kollektiv einer KH-Dauer <24 Monate, Klasse 2 einer KH-Dauer 24-36 Monate und Klasse 3 einer KH-Dauer von >36 Monate.

Krankheitsdauer Gesamtgruppen	BMI	Alter	Kreatinin
	p	p	p
Klasse 1 gegen Klasse 2	p = 0,3294	p = 0,1023	p = 0,0423
Klasse 2 gegen Klasse 3	p = 0,0585	p = 0,8481	p = 0,8183
Klasse 1 gegen Klasse 3	p = 0,2015	p = 0,2071	p = 0,029

Um die Feststellung, mit ohnehin längerer Krankheitsdauer ein geringeres Risiko zu haben im betrachteten Zeitintervall zu versterben, genauer zu untersuchen, wurden die jeweiligen Mittelwert Verteilungen der beobachteten Variablen aufgelistet und mittels p-Wert Analyse untersucht.

Tatsächlich zeigt sich bei der Gruppe mit kurzer Krankheitsdauer <24 Monate gegenüber der Gruppe mit Krankheitsdauer 24-36 Monate sowie gegenüber der Gruppe Krankheitsdauer >36 Monate ein jeweils signifikant höheres Serumkreatinin. Die Prüfung der Variable Kreatinin wird weiter unten vervollständigt. Die Gesamtmittelwerte der anderen Faktoren zeigen keine signifikanten Unterschiede.

3.1.6 Der Einfluss des Serumkreatinins

Tabelle 21: Darstellung des Serumkreatinin. Es sind die Mittelwerte (MW) \pm die Standardabweichungen (SD), das Minimum (Min) und Maximum (Max) der Gesamtpopulation, der Lebenden und der Verstorbenen, zusätzlich aufgeteilt in Geschlecht angegeben, männlich (m), weiblich (w). In eckigen Klammern steht die Maßeinheit.

Kreatinin [[$\mu\text{mol/l}$]]	Gesamt	m	w	Lebend	m	w	Tot	m	w
	n = 523	n = 336	n = 187	n=304	n = 208	n = 96	n=219	n = 128	n = 91
		(64,2%)	(35,7 %)		(62%)	(51,4%)		(38%)	(48,6%)
MW	68,4	73,93	58,5	70,8	75,6	60,5	65,0	71,3	56,3
\pm SD	\pm 18,3	\pm 18,4	\pm 13,5	\pm 17,7	\pm 17,7	\pm 13,6	\pm 18,3	\pm 19,2	\pm 13,1
Min-Max	23-130	31-130	23-103	33-130	33-130	35,4-103	23-129	31-129	23-86,5

Bei den verstorbenen Patienten zeigt sich ein signifikant niedrigerer Serumkreatininspiegel gegenüber den lebenden Patienten ($p = 0,0003$).

Die Männer haben gegenüber den Frauen einen signifikant höheren Serumkreatininspiegel ($p = 0,0001$).

Innerhalb der Gruppe der Verstorbenen ist ein signifikanter Unterschied zwischen den Geschlechtern zu finden ($p = 0,0001$).

Im jeweiligen Vergleich der lebenden mit den verstorbenen Männern und der lebenden und verstorbenen Frauen, zeigen sich bei den Verstorbenen jeweils signifikant geringere Kreatininwerte ($p = 0,0371$, $p = 0,0329$).

Tabelle 22: Darstellung des Kreatinin, klassifiziert für Geschlecht. Es sind die Mittelwerte (MW) \pm die Standardabweichungen (SD) angegeben. In eckigen Klammern steht die Maßeinheit. Die p-Wert Analyse bezieht sich auf die Mittelwert Verteilung im betrachteten Merkmal, Body Mass Index (BMI), Alter und Krankheitsdauer (KH-Dauer), jeweils der Gruppe höheren gegen die Gruppe niedrigeren Kreatinins.

Kreatinin [($\mu\text{mol/l}$)]	Männlich / Weiblich >74 / >58	Männlich / Weiblich <74 / <58	p
Gesamt	258	265	
Verstorbene	100 (38,7%)	119 (44,9%)	0,193
BMI [kg/m^2] MW \pm SD	24,8 \pm 3,9	23,8 \pm 3,9	0,0035
Alter [Jahre] MW \pm SD	58,1 \pm 11,6	55,5 \pm 11,5	0,0013
KH-Dauer [Monate] MW \pm SD	22,0 \pm 11,6	25,5 \pm 13,7	0,0017

Betrachtet man die Mittelwerte innerhalb der Gruppierungen für höheres gegenüber niederem Kreatinin, angepasst für das Geschlecht, so zeigt sich in der Gesamtbetrachtung für niedriges Kreatinin ein signifikant geringeres Alter, ein signifikant geringerer BMI, und eine signifikant längere Krankheitsdauer.

Es kann bei dieser Analyse keine signifikante Häufung der Todesfälle bei niederem Kreatininwert festgestellt werden.

Tabelle 23: Darstellung des Kreatinin, klassifiziert für Geschlecht, verstorbene. Es sind die Mittelwerte (MW) \pm die Standardabweichungen (SD) angegeben. In eckigen Klammern steht die Maßeinheit. Die p-Wert Analyse bezieht sich auf die Mittelwert Verteilung im betrachteten Merkmal, Body Mass Index (BMI), Alter und Krankheitsdauer (KH-Dauer), jeweils der Gruppe höheren gegen die Gruppe niedrigeren Kreatinins.

Kreatinin [($\mu\text{mol/l}$)]	Männlich / Weiblich >74 / >58 verstorbene	Männlich / Weiblich <74 / <58 verstorbene	p
Gesamt	100	119	
BMI [kg/m^2] MW \pm SD	24,0 \pm 3,9	23,2 \pm 3,8	0,1266
Alter [Jahre] MW \pm SD	62,4 \pm 8,8	58,5 \pm 10,6	0,0038
KH-Dauer [Monate] MW \pm SD	19,3 \pm 10,4	22,5 \pm 12,4	0,0482
Spinal	56 (56%)	100 (84%)	
Bulbär	44 (44%)	19 (16%)	

Betrachtet man die Mittelwerte innerhalb der Gruppierungen für höheres gegenüber niederem Kreatinin, angepasst für das Geschlecht, isoliert für die Betrachtung der im Studienzeitraum verstorbener, so zeigt sich in der Gesamtbetrachtung für niedriges Kreatinin ein signifikant geringeres Alter und eine signifi-

kant längere Krankheitsdauer. Der BMI ist nicht signifikant geringer. In der Gruppe Verstorbener mit hohem Kreatinin sind anteilig die meisten Patienten mit bulbärem Beginn zu finden.

Tabelle 24: Darstellung des Kreatinin, klassifiziert für Geschlecht, lebende. Es sind die Mittelwerte (MW) \pm die Standardabweichungen (SD) angegeben. In eckigen Klammern steht die Maßeinheit. Die p-Wert Analyse bezieht sich auf die Mittelwert Verteilung im betrachteten Merkmal, Body Mass Index (BMI), Alter und Krankheitsdauer (KH-Dauer), jeweils der Gruppe höheren gegen die Gruppe niedrigeren Kreatinins.

Kreatinin [($\mu\text{mol/l}$)]	Männlich / Weiblich >74 / >58 lebende	Männlich / Weiblich <74 / <58 lebende	p
Gesamt	158	146	
BMI [kg/m^2] MW \pm SD	25,3 \pm 3,8	24,3 \pm 4,0	0,0261
Alter [Jahre] MW \pm SD	55,3 \pm 12,3	53,8 \pm 11,7	0,2777
KH-Dauer [Monate] MW \pm SD	23,7 \pm 12,1	27,9 \pm 14,2	0,0057
Spinal	121 (76,5%)	130 (89,0%)	
Bulbär	37 (23,4%)	16 (10,9%)	

Betrachtet man die Mittelwerte innerhalb der Gruppierungen für höheres gegenüber niederem Kreatinin, angepasst für das Geschlecht, isoliert für die Betrachtung der den Studienzeitraum Überlebenden, so zeigt sich in der Gesamtbetrachtung für niederes Kreatinin ein signifikant geringerer BMI, und eine signifikant längere Krankheitsdauer. Das Alter ist nicht signifikant different.

Die Lebenden für beide Gruppen Kreatinin sind hochsignifikant jünger als die Verstorbenen ($p = 0,0001, 0,0002$).

Tabelle 25: Darstellung des Kreatinin, klassifiziert für männliches Geschlecht, 74 ($\mu\text{mol/l}$). Es sind die Mittelwerte (MW) \pm die Standardabweichungen (SD) angegeben. In eckigen Klammern steht die Maßeinheit. Die p-Wert Analyse bezieht sich auf die Mittelwert Verteilung im betrachteten Merkmal, Body Mass Index (BMI), Alter und Krankheitsdauer (KH-Dauer), jeweils der Gruppe höheren gegen die Gruppe niedrigeren Kreatinins.

Kreatinin [($\mu\text{mol/l}$)]	Männlich > 74	Männlich < 74	p
Gesamt	165	171	
Verstorbene	57 (34,5%)	71 (41,5%)	0,227
BMI [kg/m^2] MW \pm SD	25,3 \pm 3,4	24,2 \pm 3,8	0,0055
Alter [Jahre] MW \pm SD	57,2 \pm 12,1	56,5 \pm 11,3	0,5839
KH-Dauer [Monate] MW \pm SD	22,2 \pm 11,6	25,6 \pm 13,5	0,0139

Betrachtet man die Verteilungen getrennt für das Geschlecht, zeigt sich bei den Männern eine Korrelation zwischen hohem Kreatinin und hohem BMI. Das Alter unterscheidet sich bei den Männern in diesem Zusammenhang nicht signifikant.

Die Krankheitsdauer ist für geringeres Kreatinin signifikant länger.

Bei niederem Kreatinin kann bei diesem Grenzwert proportional keine signifikant höhere Anzahl Verstorbener gefunden werden.

Tabelle 26: Darstellung des Kreatinin, klassifiziert für weibliches Geschlecht, 58 ($\mu\text{mol/l}$). Es sind die Mittelwerte (MW) \pm die Standardabweichungen (SD) angegeben. In eckigen Klammern steht die Maßeinheit. Die p-Wert Analyse bezieht sich auf die Mittelwert Verteilung im betrachteten Merkmal, Body Mass Index (BMI), Alter und Krankheitsdauer (KH-Dauer), jeweils der Gruppe höheren gegen die Gruppe niedrigeren Kreatinins.

Kreatinin [[$\mu\text{mol/l}$]]	Weiblich > 58	Weiblich < 58	p
Gesamt	93	94	
Verstorbene	43 (46,2%)	48 (51,1%)	0,591
BMI [kg/m^2] MW \pm SD	23,9 \pm 4,6	23,3 \pm 4,0	0,6346
Alter [Jahre] MW \pm SD	59,7 \pm 10,4	54,9 \pm 11,8	0,0036
KH-Dauer [Monate] MW \pm SD	21,6 \pm 11,7	25,4 \pm 14,0	0,0456

Betrachtet man die Verteilungen getrennt für das Geschlecht, zeigt sich bei den Frauen ein entgegengesetzter Trend – der BMI zeigt sich bei beiden Gruppen als nahezu gleich aber es findet sich bei höherem Kreatinin ein signifikant höheres Alter.

Die Krankheitsdauer ist bei niedrigem Kreatinin stets signifikant höher.

Bei niedrigem Kreatinin kann bei diesem Grenzwert proportional keine signifikant höhere Anzahl Verstorbener gefunden werden.

Um festzustellen welchen Einfluss die Patienten mit bulbärem Beginn auf die Verteilungen ausüben, wurde die Darstellung getrennt für „Spinal“ und „Bulbär“ erweitert.

Tabelle 27: Darstellung des Kreatinin, klassifiziert für Geschlecht, Spinal. Es sind die Mittelwerte (MW) \pm die Standardabweichungen (SD) angegeben. In eckigen Klammern steht die Maßeinheit. Die p-Wert Analyse bezieht sich auf die Mittelwert Verteilung im betrachteten Merkmal, Body Mass Index (BMI), Alter und Krankheitsdauer (KH-Dauer), jeweils der Gruppe höheren gegen die Gruppe niedrigeren Kreatinins.

Kreatinin [($\mu\text{mol/l}$)]	Männlich / Weiblich >74 / >58 Spinal	Männlich / Weiblich <74 / <58 Spinal	P - Werte
Gesamt	177	230	
Verstorbene	56 (31,6%)	100 (43,47%)	0,018
BMI [kg/m^2] MW \pm SD	25,2 \pm 4,0	23,9 \pm 4,1	0,0015
Alter [Jahre] MW \pm SD	56,8 \pm 12,2	55,7 \pm 11,6	0,3543
KH-Dauer [Monate] MW \pm SD	22,8 \pm 11,9	26,0 \pm 13,5	0,013

Betrachtet man die Verteilungen isoliert bei der Gruppierung nach spinalem Erkrankungsbeginn, zeigen sich bei niedrigem Kreatinin eine signifikant längere Krankheitsdauer sowie ein signifikant geringerer BMI. Signifikante Altersunterschiede finden sich nicht.

Es kann isoliert für die Gruppe der „Spinalen“ Patienten eine signifikante Häufung der Todesfälle bei niedrigerem Kreatinin gefunden werden.

Tabelle 28: Darstellung des Kreatinin, klassifiziert für Geschlecht, Spinal verstorben. Es sind die Mittelwerte (MW) \pm die Standardabweichungen (SD) angegeben. In eckigen Klammern steht die Maßeinheit. Die p-Wert Analyse bezieht sich auf die Mittelwert Verteilung im betrachteten Merkmal, Body Mass Index (BMI), Alter und Krankheitsdauer (KH-Dauer), jeweils der Gruppe höheren gegen die Gruppe niedrigeren Kreatinins.

Kreatinin [($\mu\text{mol/l}$)]	Männlich / Weiblich >74 / >58 Spinal Verstorbene	Männlich / Weiblich <74 / <58 Spinal Verstorbene	P - Werte
Gesamt	56	100	
BMI [kg/m^2] MW \pm SD	24,9 \pm 3,9	23,3 \pm 3,9	0,0151
Alter [Jahre] MW \pm SD	61,4 \pm 9,3	58,3 \pm 10,5	0,0675
KH-Dauer [Monate] MW \pm SD	19,1 \pm 10,3	23,5 \pm 12,6	0,0273

Betrachtet man die Verteilungen isoliert bei der Gruppierung nach Verstorbenen mit spinalem Erkrankungsbeginn, zeigen sich bei geringeren Kreatinin Werten eine signifikant längere Krankheitsdauer und ein signifikant geringerer BMI. Ein signifikanter Unterschied bei dem Alter findet sich nicht.

Tabelle 29: Darstellung des Kreatinin, klassifiziert für Geschlecht, Spinal lebend. Es sind die Mittelwerte (MW) \pm die Standardabweichungen (SD) angegeben. In eckigen Klammern steht die Maßeinheit. Die p-Wert Analyse bezieht sich auf die Mittelwert Verteilung im betrachteten Merkmal, Body Mass Index (BMI), Alter und Krankheitsdauer (KH-Dauer), jeweils der Gruppe höheren gegen die Gruppe niedrigeren Kreatinins.

Kreatinin [($\mu\text{mol/l}$)]	Männlich / Weiblich >74 / >58 Spinal Lebende	Männlich / Weiblich <74 / <58 Spinal Lebende	P - Werte
Gesamt	121	130	
BMI [kg/m^2] MW \pm SD	25,4 \pm 4,1	24,3 \pm 4,1	0,0347
Alter [Jahre] MW \pm SD	54,7 \pm 12,7	53,8 \pm 11,9	0,5627
KH-Dauer [Monate] MW \pm SD	24,5 \pm 12,3	28,0 \pm 14,0	0,0369

Betrachtet man die Verteilungen isoliert bei der Gruppierung nach Lebenden mit spinalem Erkrankungsbeginn, zeigen sich bei geringeren Kreatinin Werten eine signifikant längere Krankheitsdauer und ein signifikant geringerer BMI. Signifikante Unterschiede hinsichtlich des Alters finden sich hier nicht.

Tabelle 30: Darstellung des Kreatinin, klassifiziert für Geschlecht, Bulbär. Es sind die Mittelwerte (MW) \pm die Standardabweichungen (SD) angegeben. In eckigen Klammern steht die Maßeinheit. Die p-Wert Analyse bezieht sich auf die Mittelwert Verteilung im betrachteten Merkmal, Body Mass Index (BMI), Alter und Krankheitsdauer (KH-Dauer), jeweils der Gruppe höheren gegen die Gruppe niedrigeren Kreatinins.

Kreatinin [($\mu\text{mol/l}$)]	Männlich / Weiblich >74 / >58 Bulbär	Männlich / Weiblich <74 / <58 Bulbär	P - Werte
Gesamt	81	35	
Verstorbene	44 (54,3%)	19 (54,28%)	0,9
BMI [kg/m^2] MW \pm SD	23,8 \pm 3,5	23,5 \pm 2,8	0,6546
Alter [Jahre] MW \pm SD	60,8 \pm 9,7	57,0 \pm 11,1	0,0665
KH-Dauer [Monate] MW \pm	20,3 \pm 10,9	21,9 \pm 13,8	0,5054

Isoliert für die Gruppierung nach klassifizierten Kreatinin Werten in der Gruppe der Patienten mit bulbärem Erkrankungsbeginn können für die Gesamtheit keine signifikanten Korrelationen hinsichtlich der Mittelwertverteilungen von BMI, Alter und Krankheitsdauer gefunden werden. Es kann keine signifikante Häufung der Todesfälle bei niedrigem Kreatinin nachgewiesen werden.

Tabelle 31: Darstellung des Kreatinin, klassifiziert für Geschlecht, Bulbär verstorben. Es sind die Mittelwerte \pm die Standardabweichungen angegeben. In eckigen Klammern steht die Maßeinheit. Die p-Wert Analyse bezieht sich auf die Mittelwert Verteilung im betrachteten Merkmal, Body Mass Index (BMI), Alter und Krankheitsdauer (KH-Dauer), jeweils der Gruppe höheren gegen die Gruppe niedrigeren Kreatinins.

Kreatinin ($\mu\text{mol/L}$)	Männlich / Weiblich >74 / >58 Bulbär Verstorben	Männlich / Weiblich <74 / <58 Bulbär Verstorben	P - Werte
Gesamt	44	19	
BMI [kg/m^2] MW \pm SD	22,8 \pm 3,5	23,1 \pm 3,0	0,7461
Alter [Jahre] MW \pm SD	63,6 \pm 7,9	59,3 \pm 11,5	0,0907
KH-Dauer [Monate] MW \pm SD	19,5 \pm 10,5	17,2 \pm 9,0	0,4091

Isoliert für die Gruppierung nach klassifizierten Kreatinin Werte in der Gruppe der Patienten mit bulbärem Erkrankungsbeginn können für die Verstorbenen keine signifikanten Korrelationen hinsichtlich der Mittelwertverteilungen von BMI, Alter und Krankheitsdauer gefunden werden.

3.1.7 Der Einfluss des Geschlechts

Siehe Kaplan Meier Überlebenszeitanalysen.

3.1.8 Der Einfluss des Erkrankungsbeginns (spinal/bulbär)

Zur genaueren Betrachtung dieser beiden Gruppen wurden die Daten hinsichtlich 4 stetiger Einflussfaktoren dargestellt und zusätzlich hinsichtlich des Ereignisses Tod aufgeteilt.

Tabelle 32: Darstellung Spinal / Bulbär. Es sind die Mittelwerte (MW) \pm die einfachen Standardabweichungen (SD), sowie das Minimum und das Maximum angegeben. In eckigen Klammern stehen die jeweiligen Maßeinheiten. Die p-Wert Analyse bezieht sich auf die Mittelwertverteilung im betrachteten Merkmal, Body Mass Index (BMI), Alter, Krankheitsdauer (KH-Dauer) und Kreatinin jeweils der Gruppe nicht verstorbener gegenüber verstorbener Patienten.

Spinal	BMI [Kg/m ²]	Alter [Jahre]	KH-Dauer [Monate]	Kreatinin [(μ mol)/l]
Gesamt n=407				
MW \pm SD	24,5 \pm 4,13	56,2 \pm 11,8	24,6 \pm 13,0	66,8 \pm 18,1
Min-Max	(13,69-44,9)	(22-79)	(4,1-88,2)	(23-130)
Nicht verstorben n=251 (61,7%)				
MW \pm SD	24,9 \pm 4,1	54,7 \pm 12,2	26,3 \pm 13,3	69,8 \pm 17,7
Min-Max	(16,26-44,9)	(27-79)	(4,1-88,2)	(33-130)
Verstorben n=156 (38,3%)				
MW \pm SD	23,8 \pm 4,0	59,4 \pm 10,1	21,9 \pm 12,0	62,0 \pm 18,1
Min-Max	(13,6-36,8)	(22-79)	(5,9-61,0)	(23-124)
p	0,0082	0,0001	0,0008	0,0001

Bei der Analyse innerhalb der Gruppe mit spinalem Erkrankungsbeginn zeigt sich in allen betrachteten Variablen ein signifikanter Mittelwertunterschied im Vergleich verstorbener gegenüber der im Studienzeitraum nicht verstorbener Patienten.

Tabelle 33: Darstellung Spinal / Bulbär. Es sind die Mittelwerte (MW) \pm die einfachen Standardabweichungen (SD), sowie das Minimum und das Maximum angegeben. In eckigen Klammern stehen die jeweiligen Maßeinheiten. Die p-Wert Analyse bezieht sich auf die Mittelwert Verteilung im betrachteten Merkmal, Body Mass Index (BMI), Alter, Krankheitsdauer (KH-Dauer) und Kreatinin jeweils der Gruppe nicht verstorbener gegenüber verstorbener Patienten.

Bulbär	BMI [kg/m ²]	Alter [Jahre]	KH-Dauer [Monate]	Kreatinin [(μ mol/l)]
Gesamt n=116				
MW \pm SD	23,7 \pm 3,3	59,7 \pm 10,3	20,9 \pm 11,8	74,0 \pm 17,5
Min-Max	(15,2-35,8)	(30-79)	(4,93-76,2)	(37-129)
Nicht verstorben n=53 (45,7%)				
MW \pm SD	24,6 \pm 2,8	56,5 \pm 10,5	23,2 \pm 13,2	75,7 \pm 18,1
Min-Max	(18,8-35,8)	(30-74)	(5,09-76,24)	(37-103)
Verstorben n=63 (54,3%)				
MW \pm SD	22,9 \pm 3,3	62,4 \pm 9,3	18,8 \pm 10,0	72,5 \pm 17,0
Min-Max	(15,2-30,9)	(34-79)	(4,93-49,6)	(40-129)
p	0,0038	0,0017	0,0436	0,3289

Bei der Analyse innerhalb der Gruppe mit bulbärem Erkrankungsbeginn zeigen sich im BMI, Alter und bei der Krankheitsdauer signifikante Mittelwertunterschiede im Vergleich verstorbener gegenüber im Studienzeitraum nicht verstorbener Patienten. Das Kreatinin unterscheidet sich nicht signifikant.

Im Vergleich der Patienten mit spinalem Erkrankungsbeginn gegenüber der Patienten mit bulbärem Erkrankungsbeginn finden sich proportional signifikant mehr Verstorbene bei den Patienten mit bulbärem Erkrankungsbeginn (p=0,0003).

Tabelle 34: Darstellung der p-Werte Spinal vs. Bulbär. Die p-Werte beziehen sich auf den Mittelwertvergleich der betrachteten Variablen, Body Mass Index (BMI), Alter, Krankheitsdauer (KH-Dauer) und Kreatinin der jeweiligen Gesamtgruppe Spinalen und bulbären Krankheitsbeginns aus Tab. 32 und 33.

Spinal vs. Bulbär	BMI	Alter	KH-Dauer	Kreatinin
	p	p	p	p
Gesamt	0,0556	0,0039	0,006	0,0002
Nicht verstorben	0,6119	0,3234	0,1239	0,2408
Verstorben	0,1177	0,0431	0,0299	0,0001

Betrachtet man die Gruppe derer genauer die einen bulbären Erkrankungsbeginn aufweisen so wird deutlich, dass sie im Vergleich mit den Patienten spinalen Erkrankungsbeginns zum Teil signifikante Mittelwertunterschiede der steti-

gen Variablen aufweisen.

Im Vergleich der Gesamtgruppen spinaler gegenüber bulbärer Patienten zeigen sich ein signifikant höheres Alter, eine signifikant kürzere Erkrankungsdauer und ein signifikantes höheres Serumkreatininlevel bei Patienten mit bulbärem Erkrankungsbeginn. Der BMI Wert unterscheidet sich nicht signifikant zwischen den betrachteten Gruppen.

Bei der Betrachtung der Gruppe der Nicht-Verstorbenen zeigen sich keine signifikanten Unterschiede.

Bei dem Vergleich der Gruppen der Verstorbenen mit spinalen und bulbären Erkrankungsbeginn zeigen sich bei den Patienten mit bulbärem Erkrankungsbeginn ein signifikant höheres Alter, eine signifikant geringere Krankheitsdauer und ein signifikant höheres Kreatinin. Der BMI unterscheidet sich nicht signifikant.

Tabelle 35: Geschlechterverteilung, Spinal. Dargestellt sind die jeweiligen Verteilungen und die jeweiligen Mittelwerte (MW) \pm die Standardabweichung (SD) der Variable Alter. In eckigen Klammern steht die Maßeinheit. Die p-Werte beziehen sich auf die jeweiligen Mittelwertverteilungen der Variable Alter männlicher gegenüber weiblicher Patienten sowie dem Anteil verstorbener gegenüber lebender Patienten.

Spinal N=407	Männlich N=275	Weiblich N=132	p
Nicht verstorben n=251 (61,7%)	179 (65%)	72 (54,5%)	
Verstorben n=156 (38,3%)	96 (35%)	60 (45,5%)	0,042
Alter [Jahre]			
MW	56,5	55,8	0,5756
\pm SD	$\pm 11,8$	$\pm 11,8$	

Betrachtet man die Gruppe der Patienten mit spinalem Erkrankungsbeginn, zeigt sich, dass proportional signifikant mehr weibliche Patienten verstorben sind. Das Alter in dieser Gruppe unterscheidet sich nicht signifikant zwischen männlichen und weiblichen Patienten.

Tabelle 36: Geschlechterverteilung, Bulbär. Dargestellt sind die jeweiligen Verteilungen und die jeweiligen Mittelwerte (MW) der Variable Alter \pm die Standardabweichungen (SD). In eckigen Klammern steht die Maßeinheit. Die p-Werte beziehen sich auf die jeweiligen Mittelwertverteilungen der Variable Alter männlicher gegenüber weiblicher Patienten sowie dem Anteil verstorbener gegenüber lebender Patienten.

Bulbär N=116	Männlich N=61	Weiblich N=55	p
Nicht verstorben n=53 (45,7%)	29 (47,5%)	24 (43,6%)	
Verstorben n=63 (54,3%)	32 (52,5%)	31 (56,4%)	0,806
Alter [Jahre]			
MW	58,4	61,1	0,158
\pm SD	\pm 11,2	\pm 9,0	

Betrachtet man die Gruppe der Patienten mit bulbärem Erkrankungsbeginn, zeigt sich, dass die weiblichen Patienten nicht signifikant häufiger verstorben sind. Das Alter in dieser Gruppe unterscheidet sich nicht signifikant zwischen männlichen und weiblichen Patienten.

Tabelle 37: Darstellung der p-Werte Spinal vs. Bulbär im betrachteten Merkmal Alter, untersucht nach Unterschieden zwischen jeweils männlichen und weiblichen Patienten. In eckigen Klammern steht die Maßeinheit.

Alter [Jahre] Männlich Spinal vs. Männlich Bulbär	Alter [Jahre] Weiblich Spinal vs. Weiblich Bulbär
p = 0,2738	p = 0,0032

Es findet sich ein signifikant höheres Alter bei den Frauen mit bulbärem Beginn gegenüber den Frauen mit spinalem Erkrankungsbeginn. Für Männer mit bulbärem Erkrankungsbeginn zeigt sich ein nicht signifikant höheres Alter gegenüber den Männern mit spinalem Erkrankungsbeginn.

3.1.9 Der Einfluss der Vitalkapazität Vitamin E Studie

Tabelle 38: Darstellung der Studienpopulation Vitamin E, Vitalkapazität (VC). Es sind die Mittelwerte (MW) \pm die einfachen Standardabweichungen (SD), sowie das Minimum und das Maximum angegeben. In eckigen Klammern stehen die jeweiligen Maßeinheiten. Die p-Werte beziehen sich auf die Mittelwerte der VC zwischen den Gruppen nicht verstorbener gegenüber verstorbener Patienten.

VITAMIN E	Gesamt	Nicht verstorben	Verstorben	p
Gesamt	140	91 (65%)	49 (35%)	
VC [%]				
MW	86,3	94,3	71,5	0,0001
\pm SD	\pm 25,1	\pm 19,8	\pm 27,0	
Min-Max	4-143	35-135	4-143	

Bei der Betrachtung des Studienkollektivs für die Vitamin E Studie finden sich bei den Verstorbenen signifikant niedrigere VC Werte gegenüber den nicht Verstorbenen.

Tabelle 39: Darstellung der Studie Vitamin E für spinale Patienten hinsichtlich der Vitalkapazität (VC). Es sind die Mittelwerte (MW) \pm die einfachen Standardabweichungen (SD), sowie das Minimum und das Maximum angegeben. In eckigen Klammern stehen die jeweiligen Maßeinheiten. Die p-Werte beziehen sich auf die Mittelwerte der VC zwischen den Gruppen nicht verstorbener gegenüber verstorbener Patienten.

VITAMIN E	Spinal	Nicht verstorben	Verstorben	p
Gesamt	111	78 (70,27%)	33 (29,73%)	
VC [%]				
MW	90,6	96,3	77,2	0,0001
\pm SD	\pm 20,5	\pm 17,8	\pm 20,2	
Min-Max	27-135	43-135	27-116	

Betrachtet man innerhalb der Studie Vitamin E nur die Patienten mit spinalem Erkrankungsbeginn hinsichtlich der Vitalkapazität der Verstorbenen gegenüber der Lebenden, so zeigt sich eine hochsignifikant niedrigere Vitalkapazität bei den Verstorbenen.

Tabelle 40: Darstellung der Studie Vitamin E für bulbäre Patienten hinsichtlich der Vitalkapazität (VC). Es sind die Mittelwerte (MW) \pm die einfachen Standardabweichungen (SD), sowie das Minimum und das Maximum angegeben. In eckigen Klammern stehen die jeweiligen Maßeinheiten. Die p-Werte beziehen sich auf die Mittelwerte der VC zwischen den Gruppen nicht verstorbenen gegenüber verstorbenen Patienten.

VITAMIN E	Bulbär	Nicht verstorben	Verstorben	p
Gesamt	29	13 (44,8%)	16 (55,1%)	
VC [%]				
MW	69,8	82,3	59,7	0,0611
\pm SD	\pm 32,9	\pm 25,9	\pm 34,5	
Min-Max	4-143	35-135	4-143	

Betrachtet man innerhalb der Studie Vitamin E nur die Patienten mit bulbärem Erkrankungsbeginn hinsichtlich der Vitalkapazität der Verstorbenen gegenüber der Lebenden, so zeigt sich eine nicht signifikant niedrigere Vitalkapazität bei den Verstorbenen (Fallzahlen).

Tabelle 41: Darstellung der Vitalkapazität (VC), Schnittpunkt 70%. Vitamin E Studie. Es sind die Mittelwerte (MW) \pm die Standardabweichungen (SD) für die Gesamtpopulation aufgelistet. In eckigen Klammern sind die Maßeinheiten dargestellt. Die Verteilungen männlicher (M) und weiblicher (W), sowie spinaler und bulbärer Patienten sind dargestellt. Die p-Werte beziehen sich jeweils auf die Mittelwertverteilung im betrachteten Merkmal Body Mass Index (BMI), Alter, Krankheitsdauer (KH-Dauer), und Kreatinin, klassifiziert nach VC $>/<$ 70% und dem Anteil verstorbenen Patienten.

VITAMIN E	VC >70 [%]	VC <70 [%]	p
gesamt	108	32	
verstorben	24 (22,2%)	24 (75,0%)	0,0001
BMI [Kg/m ²]			
MW	24,8	24,9	0,8883
\pm SD	\pm 3,6	\pm 4,0	
Alter [Jahre]			
MW	56,7	58,9	0,3105
\pm SD	\pm 10,6	\pm 11,2	
KH-Dauer [Monate]			
MW	22,3	18,1	0,1633
\pm SD	\pm 14,8	\pm 15,2	
Kreatinin [μ mol/l]			
MW	69,2	66,5	0,4376
\pm SD	\pm 17,3	\pm 17,0	
Geschlecht			
M	73 (68%)	19 (59%)	
W	35 (32%)	13 (41%)	
Spinal	94 (87%)	17 (53%)	
Bulbär	14 (13%)	15 (47%)	

Untersucht man die Studien gruppiert nach unterschiedlicher VC bei 70%, so zeigen sich für die Studie Vitamin E keine signifikanten Unterschiede bei BMI, Alter, Kreatinin und Krankheitsdauer. Bei niedrigerer Vitalkapazität finden sich proportional signifikant mehr Verstorbene.

Tabelle 42: Darstellung der Vitalkapazität (VC), Schnittpunkt 60%. Vitamin E Studie. Es sind die Mittelwerte (MW) \pm die Standardabweichungen (SD) für die Gesamtpopulation angegeben. In eckigen Klammern stehen die jeweiligen Maßeinheiten. Die p-Werte beziehen sich jeweils auf die Mittelwertverteilung im betrachteten Merkmal Body Mass Index (BMI), Alter, Krankheitsdauer (KH-Dauer), und Kreatinin, klassifiziert nach VC $>/<$ 60% und dem Anteil verstorbenen Patienten.

VITAMIN E	VC >60 [%]	VC <60 [%]	p
gesamt	126	14	
verstorben	38 (30,1%)	10 (71,4%)	0,003
Kreatinin [$\mu\text{mol/l}$]			
MW	68,3	70,4	0,6684
\pm SD	$\pm 17,6$	$\pm 14,9$	
KH-Dauer [Monate]			
MW	21,9	17,2	0,2668
\pm SD	$\pm 15,4$	$\pm 9,8$	

Untersucht man die Studien gruppiert nach unterschiedlicher VC bei 60%, so zeigen sich für die Studie Vitamin E keine signifikanten Unterschiede bei dem Kreatinin und der Krankheitsdauer. Bei niedrigerer Vitalkapazität finden sich proportional signifikant mehr Verstorbene.

Tabelle 43: Darstellung der Vitalkapazität (VC), Schnittpunkt 80%. Vitamin E Studie. Es sind die Mittelwerte (MW) \pm die Standardabweichungen (SD) für die Gesamtpopulation angegeben. In eckigen Klammern steht die Maßeinheit. Die p-Werte beziehen sich jeweils auf die Mittelwertverteilung im betrachteten Merkmal Body Mass Index (BMI), Alter, Krankheitsdauer (KH-Dauer), und Kreatinin, klassifiziert nach VC $>/<$ 80% und dem Anteil verstorbenen Patienten.

VITAMIN E	VC >80 [%]	VC <80 [%]	p
gesamt	88	52	
verstorben	17 (17,2%)	31 (59,6%)	0,0001
Kreatinin [$\mu\text{mol/l}$]			
MW	69,8	66,4	0,2631
\pm SD	$\pm 17,3$	$\pm 17,3$	

Untersucht man die Studien gruppiert nach unterschiedlicher VC bei 80%, so zeigen sich für die Studie Vitamin E keine signifikanten Unterschiede bei Kreatinin. Bei niedrigerer Vitalkapazität finden sich proportional signifikant mehr Verstorbene.

3.1.10 Der Einfluss der Vitalkapazität EXON HIT Studie

Tabelle 44: Darstellung der Studienpopulation Exon Hit, Vitalkapazität (VC). Es sind die Mittelwerte (MW) \pm die einfachen Standardabweichungen (SD), sowie das Minimum und das Maximum angegeben. In eckigen Klammern stehen die jeweiligen Maßeinheiten. Die p-Werte beziehen sich auf die Mittelwerte der VC zwischen den Gruppen nicht verstorbener gegenüber verstorbener Patienten.

EXON HIT	Gesamt	nicht verstorben	Verstorben	p
Gesamt	383	213 (55,6%)	170 (44,4%)	
VC [%]				
MW	71,0	77,0	63,4	0,0001
\pm SD	\pm 20,9	\pm 19,5	\pm 20,3	
Min-Max	7-115	7-103	13-115	

Bei der Betrachtung des Studienkollektivs für die Exon Hit-Studie finden sich bei den Verstorbenen signifikant niedrigere VC Werte gegenüber den nicht Verstorbenen.

Tabelle 45: Darstellung der Studie Exon Hit für Spinal, Vitalkapazität (VC). Es sind die Mittelwerte (MW) \pm die einfachen Standardabweichungen (SD), sowie das Minimum und das Maximum angegeben. In eckigen Klammern stehen die jeweiligen Maßeinheiten. Die p-Werte beziehen sich auf die Mittelwerte der VC zwischen den Gruppen nicht verstorbener gegenüber verstorbener Patienten.

EXON HIT	Spinal	Nicht verstorben	Verstorben	p
Gesamt	296	173 (58,4%)	123 (41,6%)	
VC [%]				
MW	72,0	78,2	63,4	0,0001
\pm SD	\pm 21,0	\pm 19,5	\pm 20,0	
Min-Max	7-115	7-103	13-115	

Betrachtet man innerhalb der Studie Exon Hit nur die Patienten mit spinalem Erkrankungsbeginn hinsichtlich der Vitalkapazität der Verstorbenen gegenüber der Lebenden, so zeigt sich eine hochsignifikant niedrigere Vitalkapazität bei den Verstorbenen.

Tabelle 46: Darstellung der Studie Exon Hit für Bulbär, Vitalkapazität (VC). Es sind die Mittelwerte (MW) \pm die einfachen Standardabweichungen (SD), sowie das Minimum und das Maximum angegeben. In eckigen Klammern stehen die jeweiligen Maßeinheiten. Die p-Werte beziehen sich auf die Mittelwerte der VC zwischen den Gruppen nicht verstorbener gegenüber verstorbener Patienten.

EXON HIT	Bulbär	Nicht verstorben	Verstorben	p
Gesamt	87	40 (46%)	47 (54%)	
VC [%]				
MW	67,4	72,2	63,3	0,0456
\pm SD	\pm 20,4	\pm 18,6	\pm 21,0	
Min-Max	16-100	33-100	16-97	

Betrachtet man innerhalb der Studie Exon Hit nur die Patienten mit bulbärem Erkrankungsbeginn, hinsichtlich der Vitalkapazität und vergleicht die VC Mittelwerte der Verstorbenen gegenüber der Lebenden, so zeigt sich eine signifikant niedrigere Vitalkapazität bei den Verstorbenen.

Tabelle 47: Darstellung der Vitalkapazität (VC), Schnittpunkt 70%. Exon Hit Studie. Es sind die Mittelwerte (MW) \pm die Standardabweichungen (MW) für die Gesamtpopulation aufgelistet. In eckigen Klammern sind die Maßeinheiten dargestellt. Die Verteilungen männlicher (M) und weiblicher (W), sowie spinaler und bulbärer Patienten sind dargestellt. Die p-Werte beziehen sich jeweils auf die Mittelwertverteilung im betrachteten Merkmal Body Mass Index (BMI), Alter, Krankheitsdauer (KH-Dauer), und Kreatinin, klassifiziert nach VC $>/<$ 70% und dem Anteil verstorbenen Patienten.

EXON HIT	VC >70%	VC <70%	p
gesamt	219	164	
verstorben	70 (31,9%)	100 (60,9%)	0,0001
BMI [Kg/m ²]			
MW	24,6	23,9	0,0825
\pm SD	\pm 4,1	\pm 3,6	
Alter [Jahre]			
MW	57,0	56,9	0,8275
\pm SD	\pm 11,8	\pm 12,0	
KH- Dauer [Monate]			
MW	24,8	24,4	0,7455
\pm SD	\pm 12,7	\pm 10,8	
Kreatinin [μ mol/l]			
MW	70,5	65,3	0,0068
\pm SD	\pm 18,26	\pm 18,8	
Geschlecht			
M	144 (65,7%)	100 (61%)	
W	75 (34,3%)	64 (39%)	
Spinal	179 (81,7%)	117 (71,3%)	
Bulbär	40 (18,3%)	47 (28,7%)	

Untersucht man die Studien gruppiert nach unterschiedlicher VC bei einem Grenzwert von 70%, so zeigt sich für die Studie Exon Hit ein signifikanter Unterschied bei dem Kreatinin Mittelwert. Bei geringerer VC findet sich ein im Mittel geringerer Kreatinin Wert. Das Alter, die Krankheitsdauer und der BMI unterscheiden sich nicht signifikant. Weiterhin finden sich proportional signifikant mehr Verstorbene in der Gruppe mit geringerer Vitalkapazität.

Tabelle 48: Darstellung der Vitalkapazität (VC), Schnittpunkt 60%. Exon Hit Studie. Es sind die Mittelwerte (MW) \pm die Standardabweichungen (SD) für die Gesamtpopulation dargestellt. In eckigen Klammern stehen die jeweiligen Maßeinheiten. Die p-Werte beziehen sich jeweils auf die Mittelwertverteilung im betrachteten Merkmal Body Mass Index (BMI), Alter, Krankheitsdauer (KH-Dauer), und Kreatinin, klassifiziert nach VC $>/<$ 60% und dem Anteil verstorbener Patienten.

EXON HIT	VC >60%	VC <60%	p
gesamt	267	116	
verstorben	98 (36,7%)	72 (62,0%)	0,0001
Kreatinin [μ mol/l]			
MW	70,2	63,8	0,0019
\pm SD	\pm 18,1	\pm 19,0	
KH-Dauer [Monate]			
MW	24,8	24,22	0,5939
\pm SD	\pm 12,2	\pm 10,8	

Untersucht man die Studien gruppiert nach unterschiedlicher VC bei 60%, so zeigen sich für die Studie Exon Hit signifikante Mittelwertunterschiede bei dem Kreatinin. Die Krankheitsdauer unterscheidet sich nicht signifikant. Bei niedrigerer Vitalkapazität finden sich proportional signifikant mehr verstorbene Patienten.

Tabelle 49: Darstellung der Vitalkapazität (VC), Schnittpunkt 80%. Exon Hit Studie. Es sind die Mittelwerte (MW) \pm die Standardabweichungen (SD) für die Gesamtpopulation dargestellt. In eckigen Klammern steht die Maßeinheit. Die p-Werte beziehen sich jeweils auf die Mittelwertverteilung im betrachteten Merkmal Body Mass Index (BMI), Alter, Krankheitsdauer (KH-Dauer), und Kreatinin, klassifiziert nach VC $>/<$ 80% und dem Anteil verstorbener Patienten.

EXON HIT	VC >80	VC <80	p
gesamt	156	227	
verstorben	45 (28,8%)	125 (55,0%)	0,0001
Kreatinin [μ mol/l]			
MW	71,2	66,4	0,0132
\pm SD	\pm 19,3	\pm 18,0	

Untersucht man die Studien gruppiert nach unterschiedlicher VC bei 80%, so zeigen sich für die Studie Exon Hit signifikante Mittelwertunterschiede bei dem Kreatinin. Bei niedrigerer Vitalkapazität finden sich proportional signifikant mehr verstorbene Patienten.

Betrachtet man die Population der Studie Exon Hit getrennt und aufgeteilt in verschiedene VC-Grenzwerte, finden sich bei jeweils geringerer Vitalkapazität auch stets signifikant geringere Kreatininmittelwerte.

Es zeigt sich für die Studie Exon Hit, dass in der Gruppe mit einer VC < 60% auch der geringste Kreatininmittelwert zu finden ist.

3.2 Die Kaplan Meier Überlebenskurven, Log Rank

Grafische Darstellung des signifikanten Unterschieds der jeweiligen Faktoren, hinsichtlich häufigeren Versterbens innerhalb der Studienzeit:

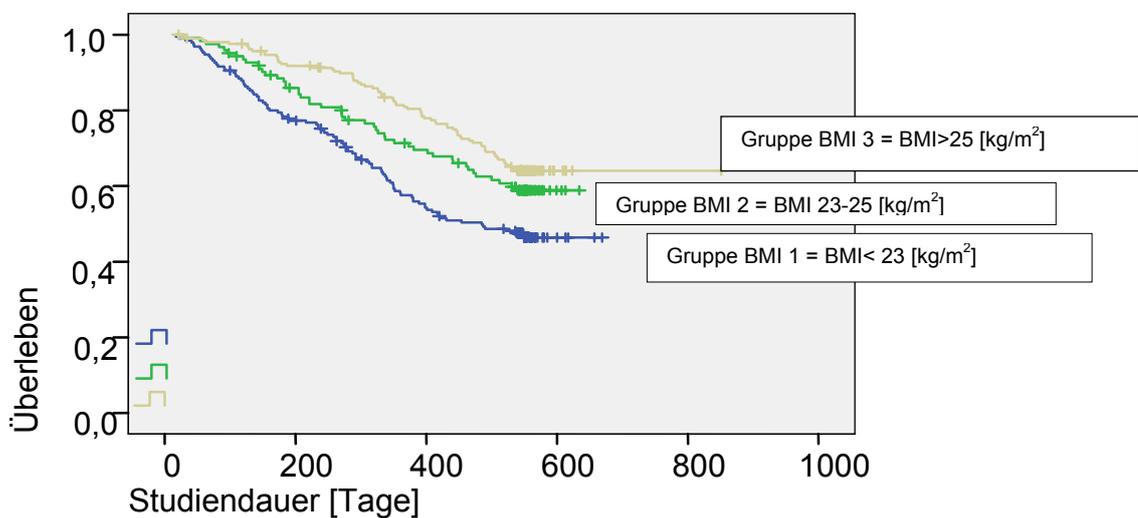


Abbildung 2: Kaplan Meier Überlebenszeitanalyse des Body Mass Index (BMI), klassifiziert in drei Gruppen. Gruppe BMI 1 bildet sich aus den Patienten eines BMI <23 [kg/m²], Gruppe BMI 2 bildet sich aus den Patienten eines BMI zwischen 23 und 25 [kg/m²], Gruppe BMI 3 bildet sich aus den Patienten eines BMI >25 [kg/m²]. Die Überlebensfunktion bezieht sich auf die Studiendauer, in Tagen. In eckigen Klammern steht die Maßeinheit.

Tabelle 50: Klassenvergleiche Log Rank Test für den Body Mass Index (BMI) in 3 Gruppen. Gruppe BMI 1 beschreibt das Kollektiv eines BMI Wertes <23 [kg/m²], Gruppe BMI 2 bildet sich aus den Patienten eines BMI zwischen 23 und 25 [kg/m²], Gruppe BMI 3 bildet sich aus den Patienten eines BMI >25 [kg/m²]. Dargestellt sind die p-Werte.

BMI zu Studiendauer	Gruppe BMI 1	Gruppe BMI 2	Gruppe BMI 3
Log Rank	p	p	p
Gruppe BMI 1		0,026	0,000
Gruppe BMI 2	0,026		0,201
Gruppe BMI 3	0,000	0,201	

Es findet sich ein signifikanter Unterschied hinsichtlich schnelleren und häufigeren Versterbens bei Patienten mit geringerem BMI.

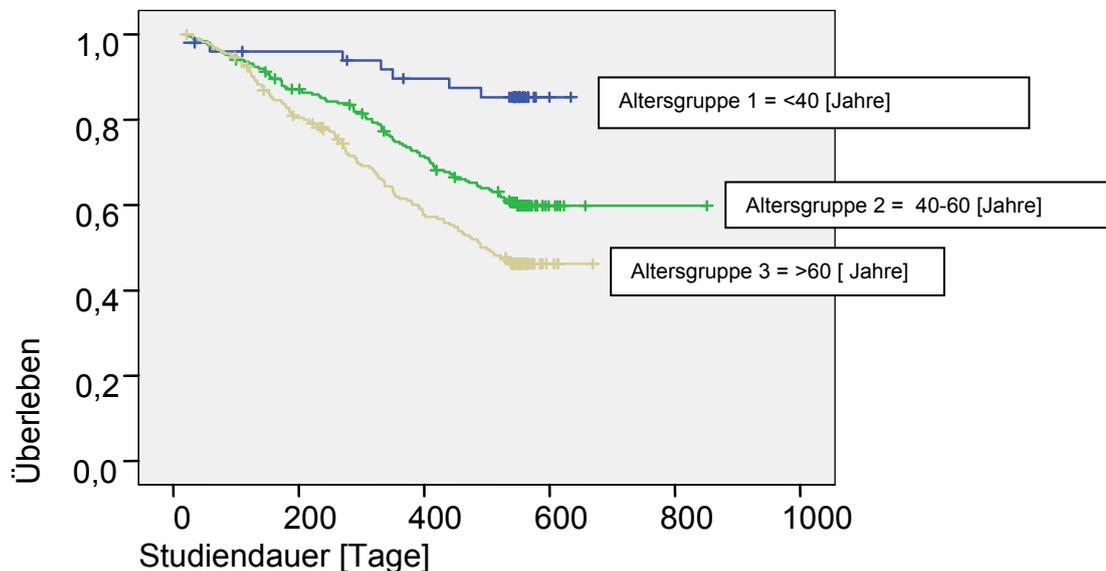


Abbildung 3: Kaplan Meier Überlebenszeitanalyse des Alters, klassifiziert in drei Gruppen. Altersgruppe 1 bildet sich aus den Patienten eines Alters <40 Jahre, Altersgruppe 2 bildet sich aus den Patienten eines Alters zwischen 40 und 60 Jahren, Altersgruppe 3 bildet sich aus den Patienten eines Alters >60 Jahren. Die Überlebensfunktion bezieht sich auf die Studiendauer, in Tagen. In eckigen Klammern steht die Maßeinheit.

Tabelle 51: Klassenvergleiche Log Rank Test für Alter in 3 Gruppen. Altersgruppe 1 bildet sich aus den Patienten eines Alters <40 Jahre, Altersgruppe 2 bildet sich aus den Patienten eines Alters zwischen 40 und 60 Jahren, Altersgruppe 3 bildet sich aus den Patienten eines Alters >60 Jahren. Dargestellt sind die p-Werte.

Alter zu Studiendauer	Altersgruppe 1	Altersgruppe 2	Altersgruppe 3
Log Rank	p	p	p
Altersgruppe 1		0,002	0,000
Altersgruppe 2	0,002		0,002
Altersgruppe 3	0,000	0,002	

Es findet sich ein signifikanter Unterschied hinsichtlich schnelleren und häufigeren Versterbens bei Patienten mit höherem Alter.

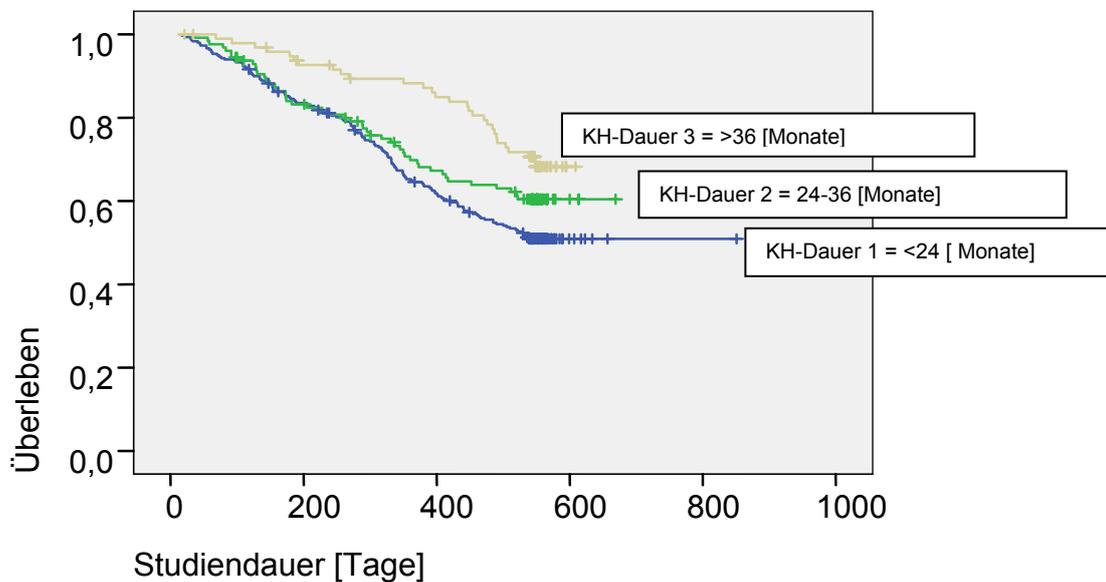


Abbildung 4: Kaplan Meier Überlebenszeitanalyse der Krankheitsdauer (KH-Dauer), klassifiziert in drei Gruppen. KH-Dauer 1 bildet sich aus den Patienten einer Krankheitsdauer <24 Monate, KH Dauer 2 bildet sich aus den Patienten einer Krankheitsdauer zwischen 24 und 36 Monaten, Gruppe 3 bildet sich aus den Patienten einer Krankheitsdauer >36 Monaten. Die Überlebensfunktion bezieht sich auf die Studiendauer, in Tagen. In eckigen Klammern steht die Maßeinheit.

Tabelle 52: Klassenvergleiche Log Rank Test für Krankheitsdauer (KH-Dauer) in 3 Gruppen. KH-Dauer 1 bildet sich aus den Patienten einer Krankheitsdauer <24 Monate, KH-Dauer 2 bildet sich aus den Patienten einer Krankheitsdauer zwischen 24 und 36 Monaten, KH-Dauer 3 bildet sich aus den Patienten einer Krankheitsdauer >36 Monaten. Dargestellt sind die p-Werte.

Krankheitsdauer	zu KH-Dauer 1	KH-Dauer 2	KH-Dauer 3
Studiendauer			
Log Rank	p	p	p
KH-Dauer 1		0,118	0,001
KH-Dauer 2	0,118		0,081
KH-Dauer 3	0,001	0,081	

Es findet sich ein signifikanter Unterschied hinsichtlich schnelleren und häufigeren Versterbens bei Patienten mit einer Krankheitsdauer <24 Monate gegenüber Patienten mit einer Krankheitsdauer >36 Monate.

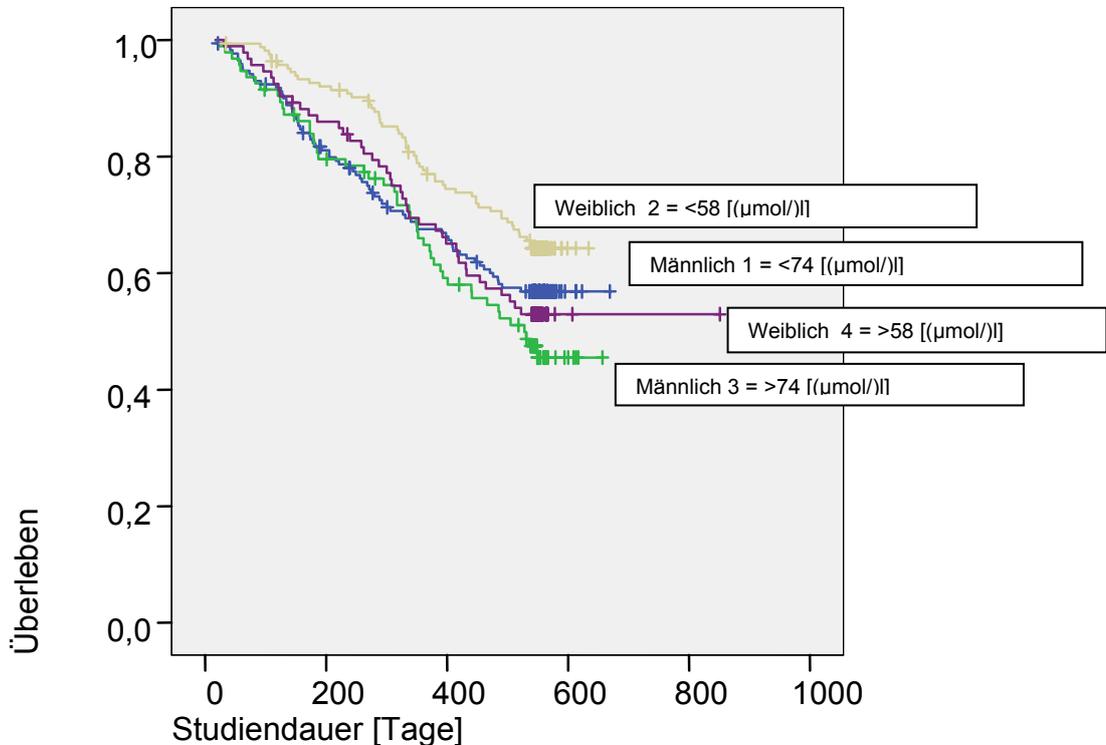


Abbildung 5: Kaplan Meier Überlebenszeitanalyse Kreatinin, klassifiziert in vier Gruppen. Männlich 1 bildet sich aus den männlichen Patienten eines Kreatinin <74 [(μmol/l)], weiblich 2 bildet sich aus den weiblichen Patienten eines Kreatinin <58 [(μmol/l)], männlich 3 bildet sich aus den männlichen Patienten eines Kreatinin >74 [(μmol/l)] und weiblich 4 bildet sich aus den weiblichen Patienten eines Kreatinin >58 [(μmol/l)]. Die Überlebensfunktion bezieht sich auf die Studiendauer, in Tagen. In eckigen Klammern steht die Maßeinheit.

Tabelle 53: Klassenvergleiche Log Rank Test für Kreatinin in 4 Gruppen. Männlich 1 bildet sich aus den männlichen Patienten eines Kreatinin <74 [(μmol/l)], weiblich 2 bildet sich aus den weiblichen Patienten eines Kreatinin <58 [(μmol/l)], männlich 3 bildet sich aus den männlichen Patienten eines Kreatinin >74 [(μmol/l)] und weiblich 4 bildet sich aus den weiblichen Patienten eines Kreatinin >58 [(μmol/l)]. Dargestellt sind die p-Werte.

Kreatinin zu Studiendauer	Männlich 1	Weiblich 2	Männlich 3	Weiblich 4
Log Rank	p	p	p	p
Männlich 1		0,208	0,067	0,761
Weiblich 2	0,208		0,003	0,415
Männlich 3	0,067	0,003		0,050
Weiblich 4	0,761	0,415	0,050	

Der signifikante Einfluss zwischen den Gruppen 2 zu 3 resultiert aus dem Vergleich zwischen männlichen Patienten eines Kreatinin >74 gegenüber weiblichen Patienten eines Kreatinin <58. Es wird von unterschiedlichen Normwerten

ausgegangen. Somit hat dieses Ergebnis keinen prädiktiven Wert.

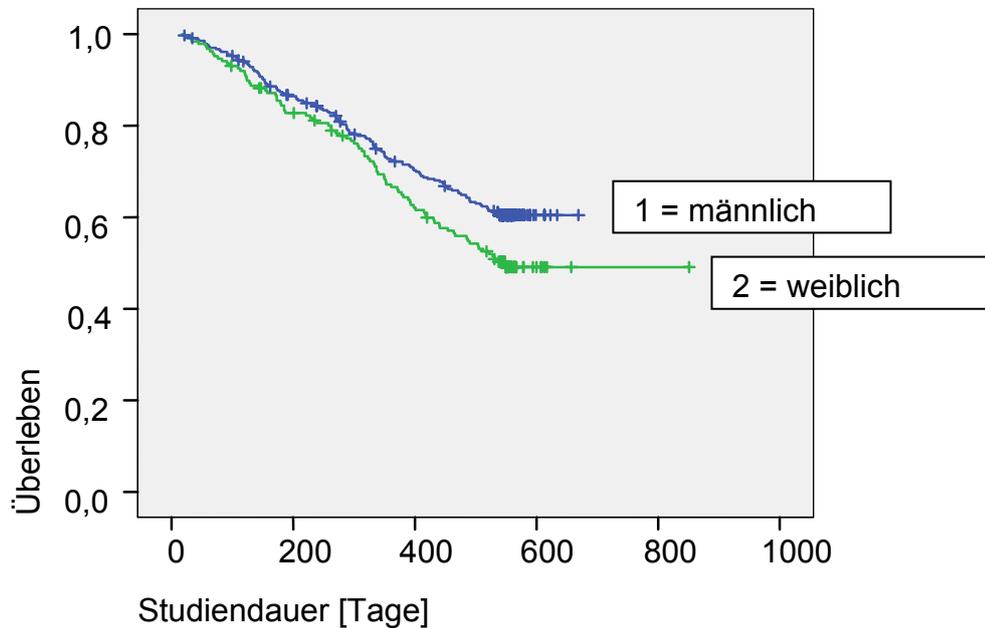


Abbildung 6: Kaplan Meier Überlebenszeitanalyse für Geschlecht, klassifiziert. Gruppe 1 bildet sich aus den männlichen Patienten, Gruppe 2 bildet sich aus den weiblichen Patienten. Die Überlebensfunktion bezieht sich auf die Studiendauer, in Tagen. In eckigen Klammern steht die Maßeinheit.

Tabelle 54: Gesamtvergleiche Log Rank Test für Geschlecht, klassifiziert. Gruppe 1 bildet sich aus den männlichen Patienten, Gruppe 2 bildet sich aus den weiblichen Patienten. Dargestellt ist der p-Wert.

Geschlecht zu Studiendauer	1 männlich
Log Rank	p
2 weiblich	0,024

Es findet sich ein signifikanter Unterschied hinsichtlich schnelleren und häufigeren Versterbens bei weiblichen Patienten gegenüber männlichen Patienten.

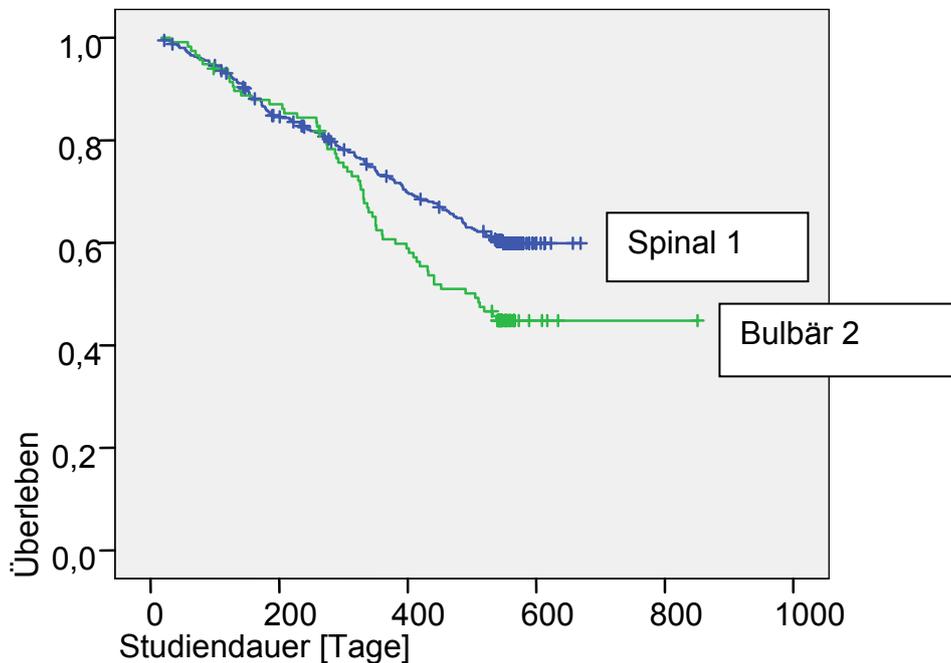


Abbildung 7: Kaplan Meier Überlebenszeitanalyse für Erkrankungsbeginn spinal / bulbär, klassifiziert. Gruppe 1 bildet sich aus den Patienten mit spinalem Erkrankungsbeginn, Gruppe 2 bildet sich aus den Patienten mit bulbärem Erkrankungsbeginn. Die Überlebensfunktion bezieht sich auf die Studiendauer, in Tagen. In eckigen Klammern steht die Maßeinheit.

Tabelle 55: Gesamtvergleiche Log Rank Test für Spinal / Bulbär, klassifiziert. Gruppe 1 bildet sich aus den Patienten mit spinalem Erkrankungsbeginn, Gruppe 2 bildet sich aus den Patienten mit bulbärem Erkrankungsbeginn. Dargestellt ist der p-Wert.

Spinal Bulbär zu Studiendauer	Spinal 1
Log Rank	p
Bulbär 2	0,006

Es findet sich ein signifikanter Unterschied hinsichtlich schnelleren und häufigeren Versterbens bei Patienten bulbären Erkrankungsbeginn gegenüber Patienten spinalen Erkrankungsbeginn.

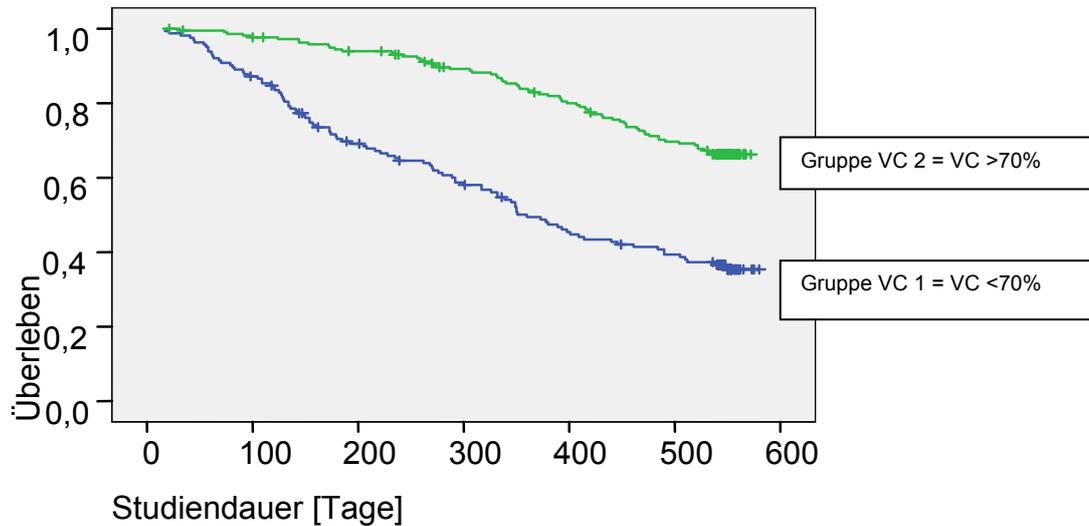


Abbildung 8: Kaplan Meier Überlebenszeitanalyse für Vitalkapazität (VC) für EXON HIT, klassifiziert. Gruppe VC 1 bildet sich aus den Patienten einer VC <70%, Gruppe VC 2 bildet sich aus den Patienten einer VC >70%. Die Überlebensfunktion bezieht sich auf die Studiendauer, in Tagen. In eckigen Klammern steht die Maßeinheit.

Tabelle 56: Gesamtvergleiche Log Rank Test für Vitalkapazität EXON HIT. Gruppe VC 1 bildet sich aus den Patienten einer VC <70%, Gruppe VC 2 bildet sich aus den Patienten einer VC >70%. Dargestellt ist der p-Wert.

Vitalkapazität zu Studiendauer	Gruppe VC 1
Log Rank	p
Gruppe VC 2	0,000

Es findet sich ein signifikanter Unterschied hinsichtlich schnelleren und häufigeren Versterbens bei Patienten mit einer Vitalkapazität <70% gegenüber Patienten mit einer Vitalkapazität >70%.

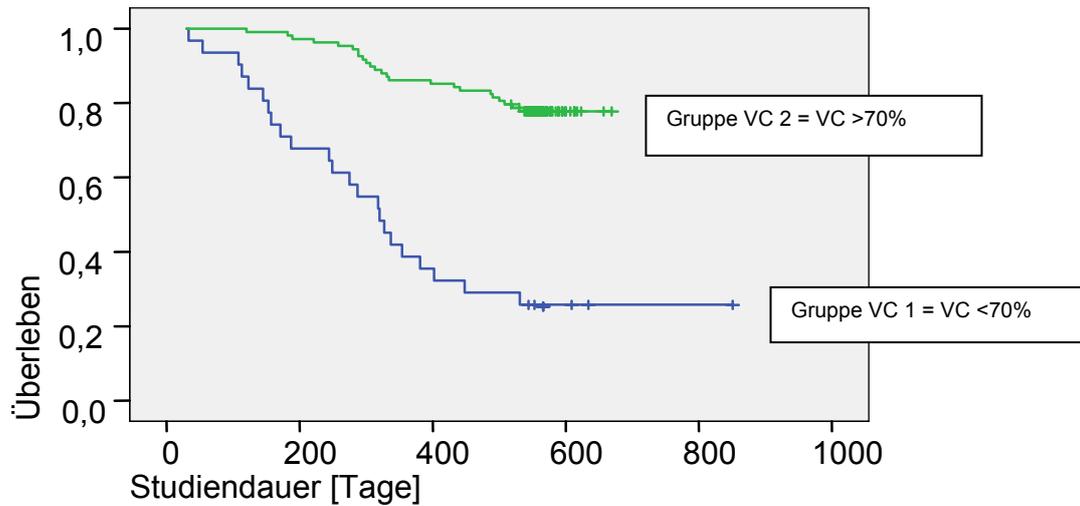


Abbildung 9: Kaplan Meier Überlebenszeitanalyse für Vitalkapazität (VC) für Vitamin E, klassifiziert. Gruppe VC 1 bildet sich aus den Patienten einer VC <70%, Gruppe VC 2 bildet sich aus den Patienten einer VC >70%. Die Überlebensfunktion bezieht sich auf die Studiendauer, in Tagen. In eckigen Klammern steht die Maßeinheit.

Tabelle 57: Gesamtvergleiche Log Rank Test für Vitalkapazität Vitamin E gegen Studiendauer. Gruppe VC 1 bildet sich aus den Patienten einer VC <70%, Gruppe VC 2 bildet sich aus den Patienten einer VC >70%. Dargestellt ist der p-Wert.

Vitalkapazität Vitamin E zu Studiendauer	Gruppe VC 1
Log Rank	p
Gruppe VC 2	0,000

Es findet sich ein signifikanter Unterschied hinsichtlich schnelleren und häufigeren Versterbens bei Patienten mit einer Vitalkapazität <70% gegenüber Patienten mit einer Vitalkapazität >70%.

3.3 Spezielle Analysen des Studienkollektivs

3.3.1 Risikostratifizierung

Tabelle 58: Operationalisierte Prädiktoren Liste. In eckigen Klammern stehen die jeweiligen Maßeinheiten.

Variable	Grenzwert	Punkte
Body Mass Index [Kg/m ²]	<25	1 Risikopunkt
Alter [Jahre]	>60	1 Risikopunkt (plus 1 Punkt wenn weiblich)
Krankheitsdauer [Monate]	<23	1 Risikopunkt (plus 1 Punkt wenn Bulbär)
Vitalkapazität [%]	<60	1 Risikopunkt
Gesamt erreichbar		6 Punkte

Tabelle 59: Risikopunkte. In eckigen Klammern stehen die jeweiligen Maßeinheiten. Es sind die Verteilungen, die Mittelwerte (MW), sowie die einfache Standardabweichung (SD) für Krankheitsdauer (KH-Dauer) angegeben. Für die Studiendauer sind der Mittelwert (MW) und der Median angegeben.

Risikopunkte	Anzahl Patienten	Anzahl verstorben	Prozent [%]	KH-Dauer [Monate] MW SD	Studiendauer [Tage] MW Median
0	55	15	27,27	MW 37,06 SD 11,71	MW 427 Median 457
1	130	31	23,8	MW 28,86 SD 12,13	MW 328 Median 351
2	146	59	40,4	MW 21,86 SD 12,32	MW 279 Median 295
3	110	53	48,2	MW 19,6 SD 10,28	MW 293 Median 326
4	53	39	73,5	MW 15,85 SD 8,51	MW 275 Median 292
5-6	29	22	75,8	MW 16,23 SD 7,99	MW 252 Median 267

Es zeigt sich, dass Patienten rein quantitativ bei größerer erreichter Anzahl von „Risikopunkten“ gegenüber den anderen Gruppen ein höheres Risiko haben häufiger und früher zu versterben.

So sind die Probanden mit insgesamt 5-6 Risikopunkten zu über 75% innerhalb der Studienzeit verstorben und auch in einer vergleichsweise kürzeren Zeit.

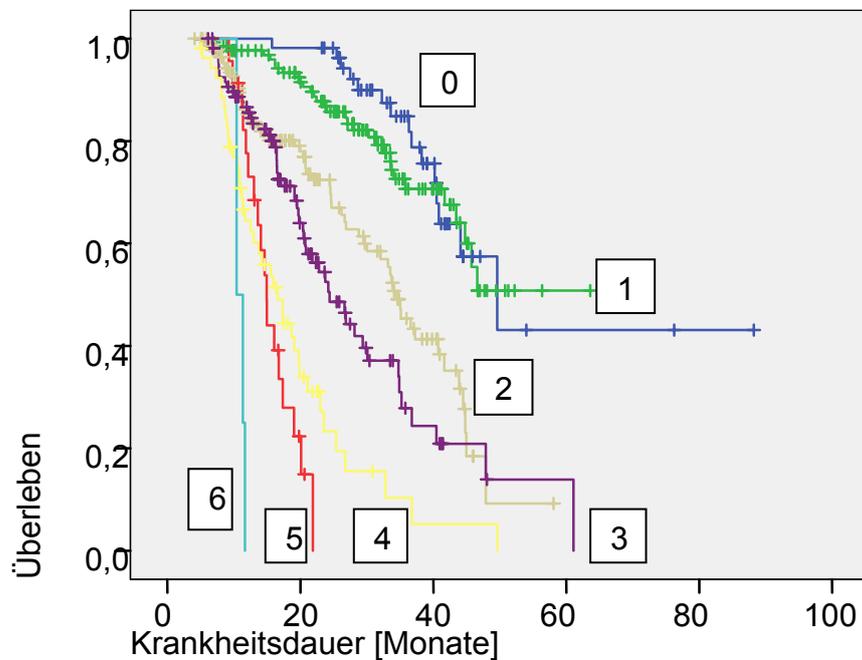


Abbildung 10: Kaplan Meier Überlebenszeitanalyse für Risikopunkte klassifiziert. Die Gruppen 1 – 6 bilden sich aus den zugeordneten Risikopunkten. Die Überlebensfunktion bezieht sich auf die Krankheitsdauer, in Monaten. In eckigen Klammern steht die Maßeinheit.

Tabelle 60: Gesamtvergleiche Log Rank Test für Risikopunkte. Die Gruppen 1 – 6 bilden sich aus den zugeordneten Risikopunkten. Dargestellt sind die p-Werte.

Risiko punkte	0	1	2	3	4	5	6
	p	p	p	p	p	p	p
0		0,497	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
1	0,497		0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
2	0,000	0,000		0,048	0,000	0,000	0,000
3	0,000	0,000	0,048		0,000	0,000	0,000
4	0,000	0,000	0,000	0,000		0,345	0,030
5	0,000	0,000	0,000	0,000	0,345		0,000
6	0,000	0,000	0,000	0,000	0,030	0,000	

Bei der Analyse der Risikopunkte gegenüber der Krankheitsdauer finden sich beim Vergleich 0 Punkte zu 1 Punkt und 4 Punkte zu 5 Punkte keine signifikanten Unterschiede. Bei allen anderen Konstellationen zeigt sich ein signifikanter Unterschied hinsichtlich schnelleren Versterbens bei jeweils höherer Anzahl erreichter Punkte.

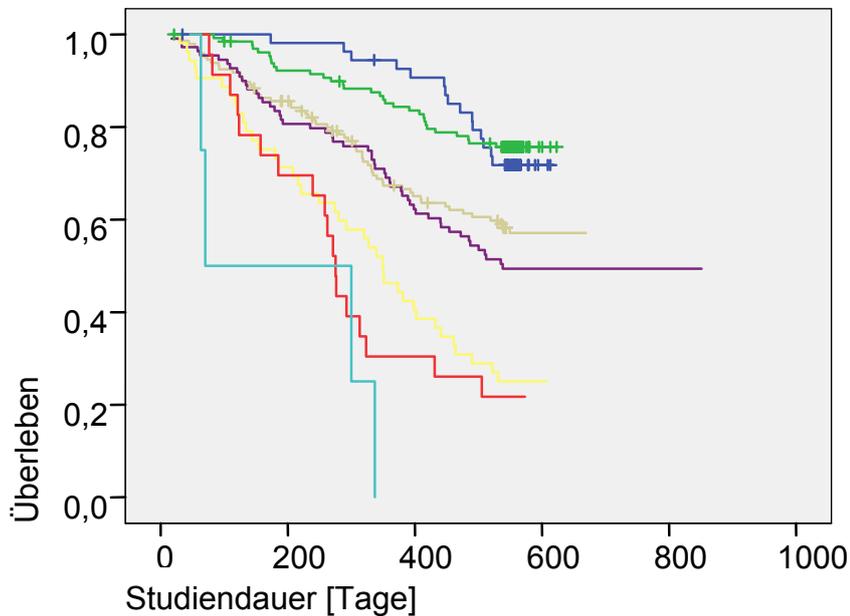


Abbildung 11: Kaplan Meier Überlebenszeitanalyse für Risikopunkte klassifiziert. Die Gruppen 1 – 6 bilden sich aus den zugeordneten Risikopunkten. Die Überlebensfunktion bezieht sich auf die Studiendauer, in Tagen. In eckigen Klammern steht die Maßeinheit.

Tabelle 61: Gesamtvergleiche Log Rank Test für Risikopunkte. Die Gruppen 1 – 6 bilden sich aus den zugeordneten Risikopunkten. Dargestellt sind die p-Werte.

Risiko punkte	0	1	2	3	4	5	6
	p	p	p	p	p	p	p
0		0,809	0,027	0,002	0,000	0,000	0,000
1	0,809		0,001	0,000	0,000	0,000	0,000
2	0,027	0,001		0,299	0,000	0,000	0,000
3	0,002	0,000	0,299		0,001	0,001	0,000
4	0,000	0,000	0,000	0,001		0,500	0,036
5	0,000	0,000	0,000	0,001	0,500		0,259
6	0,000	0,000	0,000	0,000	0,036	0,259	

Die Patienten, welche mehr Kriterien erfüllt haben und demnach mehr Risikopunkte auf diese Weise zugeteilt bekommen haben, versterben häufiger und früher. Bei einem Punkteabstand von mehr als einem Punkt zeigt sich stets ein signifikanter Unterschied hinsichtlich häufigeren und schnelleren Versterbens. Weitere signifikante Unterschiede finden sich beim Vergleich 1 Punkt zu 2 Punkte sowie 3 Punkte zu 4 Punkte.

Im weiteren Schritt werden die Patientengruppen nach Punkten zusammengefasst und graphisch anhand der Überlebenszeitkurve dargestellt.

Tabelle 62: Addierte Risikopunkte. In eckigen Klammern stehen die jeweiligen Maßeinheiten. Es sind die Verteilungen, die Mittelwerte (MW), sowie die einfache Standardabweichung (SD) für Krankheitsdauer (KH-Dauer) angegeben. Für die Studiendauer sind der Mittelwert (MW) und der Median angegeben.

Risikopunkte	Anzahl Patienten	Verstorben	Prozent [%]	KH Dauer [Monate]	Studiendauer [Tage]
0 & 1	185	46	24,8	MW 31,32 SD 12,57	MW 360 Median 398,5
2 & 3	256	112	43,75	MW 20,89 SD 11,54	MW 286 Median 305
4 & 5 & 6	82	61	74,3	MW 16,05 SD 8,33	MW 267 Median 275

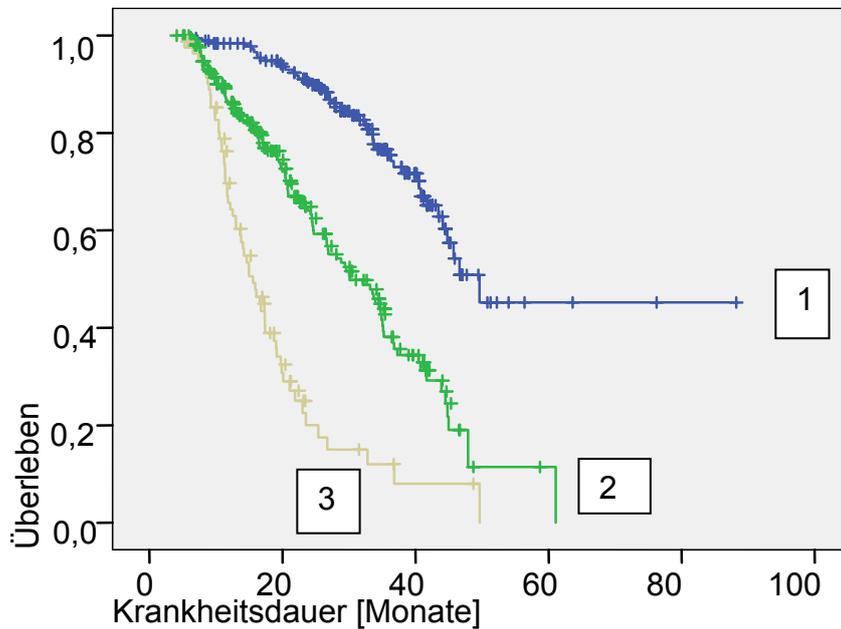


Abbildung 12: Kaplan Meier Überlebenszeitanalyse für Risikopunkte klassifiziert. Die Gruppen 1 – 3 bilden sich aus den zugeordneten und zusammengefassten Risikopunkten. Gruppe 1 beschreibt das Kollektiv mit den Risikopunkten 0&1, Gruppe 2 beschreibt das Kollektiv mit den Risikopunkten 2&3 und Gruppe 3 beschreibt das Kollektiv mit den Risikopunkten 4&5&6. Die Überlebensfunktion bezieht sich auf die Krankheitsdauer in Monaten. In eckigen Klammern steht die Maßeinheit.

Tabelle 63: Gesamtvergleiche Log Rank Test für Risikopunkte. Die Gruppen 1 – 3 bilden sich aus den zugeordneten und zusammengefassten Risikopunkten. Gruppe 1 beschreibt das Kollektiv mit den Risikopunkten 0&1, Gruppe 2 beschreibt das Kollektiv mit den Risikopunkten 2&3 und Gruppe 3 beschreibt das Kollektiv mit den Risikopunkten 4&5&6. Dargestellt sind die p-Werte.

In drei Risikogruppen	1	2	3
	p	p	p
1		0,000	0,000
2	0,000		0,000
3	0,000	0,000	

Es zeigt sich ein hochsignifikantes Ergebnis hinsichtlich schnelleren und häufigeren Versterbens, bei Patienten mit größerer Anzahl erreichter Risikopunkte.

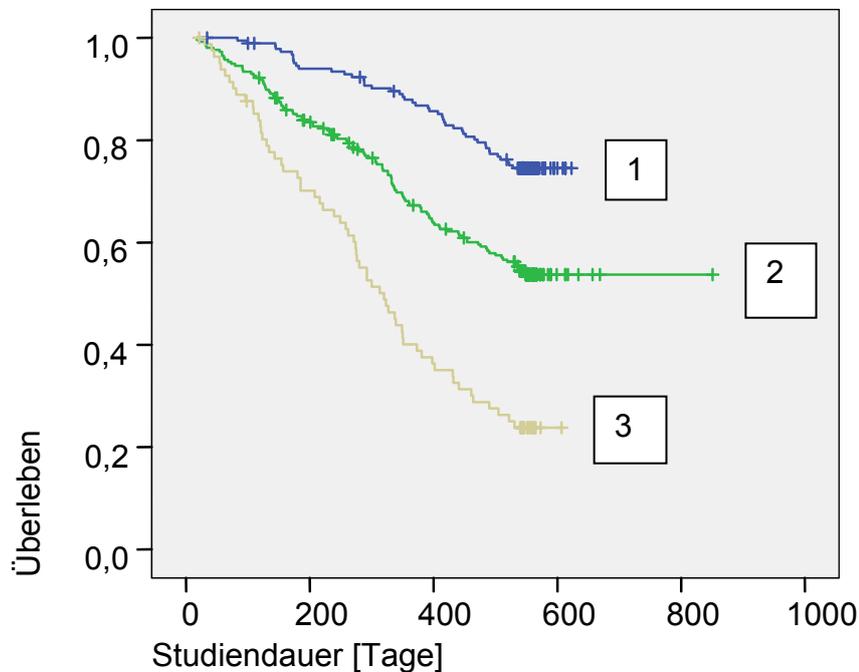


Abbildung 13: Kaplan Meier Überlebenszeitanalyse für Risikopunkte klassifiziert. Die Gruppen 1 – 3 bilden sich aus den zugeordneten und zusammengefassten Risikopunkten. Gruppe 1 beschreibt das Kollektiv mit den Risikopunkten 0&1, Gruppe 2 beschreibt das Kollektiv mit den Risikopunkten 2&3 und Gruppe 3 beschreibt das Kollektiv mit den Risikopunkten 4&5&6. Die Überlebensfunktion bezieht sich auf die Studiendauer in Tagen. In eckigen Klammern steht die Maßeinheit.

Tabelle 64: Gesamtvergleiche Log Rank Test für Risikopunkte. Die Gruppen 1 – 3 bilden sich aus den zugeordneten und zusammengefassten Risikopunkten. Gruppe 1 beschreibt das Kollektiv mit den Risikopunkten 0&1, Gruppe 2 beschreibt das Kollektiv mit den Risikopunkten 2&3 und Gruppe 3 beschreibt das Kollektiv mit den Risikopunkten 4&5&6. Dargestellt sind die p-Werte.

In drei Risikogruppen	1	2	3
	p	p	p
1		0,000	0,000
2	0,000		0,000
3	0,000	0,000	

Es zeigt sich ein hochsignifikantes Ergebnis hinsichtlich schnelleren und häufigeren Versterbens, bei Patienten mit größerer Anzahl erreichter Risikopunkte.

4 Diskussion

4.1 Diskussion Einflussfaktoren

Bei dieser Studie wurden die Daten von 523 an ALS erkrankter Patienten ausgewertet. Die untersuchte Population ist hinsichtlich demographischer Daten aus anderen Studien vergleichbar. Das durchschnittliche Alter von 57 Jahren (Norris et al. 1993), die Geschlechtsverteilung mit einem Verhältnis von Männern zu Frauen von 1,5:1 bis 2:1 (Lilienfeld et al. 1989). und die Verteilung der Patienten bei unterschiedlichem Erkrankungsbeginn mit einem Anteil bulbärer Patienten von ca. 20% (Armon et al. 2000), entspricht den meisten bisher untersuchten Populationen.

Bei der Analyse der Daten ergab sich bei manchen Parametern hinsichtlich des Ereignisses Tod, ein signifikanter Unterschied der Mittelwerte oder der Proportionen. Diese Ergebnisse wurden durch p-Wert Berechnungen der jeweiligen Mittelwerte oder Proportionen der nicht im 18 monatigen Studienzeitraum verstorbenen gegenüber den verstorbenen Patienten, sowie durch eine Analyse der klassifizierten Variablen mittels Kaplan Meier Kurven generiert. Eine weiterführende Untersuchung der Faktoren hinsichtlich ihres Einflusses und ihrer Verteilungen gegenüber der anderen betrachteten Faktoren ließ bestimmte Schlussfolgerungen zu, die für eine Optimierung einer Einteilung der Patienten in Gruppen ähnlichen Risikos, anhand eines Punktesystems maßgeblich waren. Nach einer allgemeinen Diskussion der jeweils untersuchten Variablen, folgt die Diskussion über eine Verwendung dieser zur Risikoanalyse.

BMI

Hinsichtlich eines Einflusses des BMI auf die Progression der Erkrankung, konnten geringere BMI Werte mit schlechter Prognose assoziiert werden. Einer Studie zufolge konnte der Ernährungszustand mittels des BMI geschätzt und bei niedrigen Werten mit schlechtem outcome assoziiert werden. Hierbei wurde eine vom neurologischen Status und Erkrankungsbeginn signifikante und unabhängige Korrelation zwischen Unterernährung und schlechtem Outcome bei ALS Patienten gezeigt. In dieser Studie wurde der Grenzwert des BMI für die Einordnung in eine Gruppe auf 18,5 [kg/m²] gesetzt, um den Einfluss von Unterernährung auf das neurologische Defizit, sowie den Einfluss auf das Überleben

zu erheben. Neun Patienten konnten dieser Studie und diesem Grenzwert zufolge als unterernährt eingestuft werden. Der Mittelwert des BMI der dort erhobenen Daten von 55 Patienten lag bei 23 [kg/m²] (Desport et al. 1999). Als eine weitere Ursache für Mangelernährung findet sich neben den in der Einleitung bereits beschriebenen Schluckstörungen und erhöhten Anforderungen an die Atemmuskulatur mit folglich erhöhtem Energieverbrauch bei Patienten mit bulbärem Erkrankungsbeginn (Kasarskis et al. 1996, Silani et al. 1998), ein erhöhter intrinsischer Energiebedarf, dessen Ursache bisher noch nicht vollständig geklärt ist (Desport et al. 2001). Im Tiermodell konnte erhöhter Energieverbrauch und ein Hypermetabolismus der Skelettmuskulatur nachgewiesen werden, der durch Gabe hochkalorischer Nahrung ausgeglichen und eine Verlängerung der mittleren Überlebenszeit um 20 % erreicht werden konnte (Dupuis et al. 2004). Einer anderen Datenauswertung von Desport zufolge fand sich ein im Mittel von 24,6 [kg/m²] (Desport et al. 2001). Dieser Mittelwert deckt sich mit dem Wert, der bei dieser hier untersuchten Population mit 24,3 [kg/m²] gefunden wurde.

Nach der Datenanalyse zeigt sich bei den Verstorbenen ein mit 23,5 [kg/m²] signifikant geringerer BMI gegenüber den Lebenden. Für eine genauere Bewertung eines solchen Zusammenhangs wurden getrennte Auswertungen und Gruppenvergleiche vorgenommen, die mögliche und zu berücksichtigende Unterschiede des BMI zeigen können.

Für die untersuchte Population wurde der BMI jeweils bei Patienten mit spinalem und bulbärem Erkrankungsbeginn sowie für männliches und weibliches Geschlecht verglichen und ausgewertet. Hierbei zeigt sich isoliert für Patienten mit spinalem und bulbärem Beginn jeweils signifikant niedrigere BMI Werte bei den Verstorbenen, so dass die Beobachtung von Desport bestätigt werden kann.

Patienten mit bulbärem Erkrankungsbeginn haben einen nicht signifikant geringeren BMI als die Patienten mit spinalem Erkrankungsbeginn. Weiterhin kann innerhalb der Gruppe Verstorbener kein signifikanter Unterschied der BMI Mittelwerte zwischen Patienten spinalen und bulbären Erkrankungsbeginn gefunden werden. Bei einer Beurteilung und Berechnung von gemischten ALS Studienkollektiven scheint diesen Daten zufolge, der Krankheitsbeginn unabhängig

vom BMI zu sein.

Ein weiteres wichtiges Kriterium zur Einschätzung des BMI war die Mittelwertverteilung zwischen den Geschlechtern. In der Gesamtbetrachtung findet sich ein signifikanter Unterschied des BMI Wertes zwischen den Geschlechtern. Demnach hatten die Frauen einen geringeren BMI. Für eine Risikoanalyse ist dieser Befund zunächst als mögliche Fehlerquelle für eine statistische Auswertung relevant. Es musste geprüft werden, ob eine einfache Gruppierung eines nicht für das Geschlecht angepassten BMI Grenzwertes möglicherweise zu Fehlschlüssen in der Analyse führen kann. Es hat sich aber innerhalb der Gruppe der verstorbenen Patienten kein signifikanter BMI Mittelwertunterschied zwischen den Geschlechtern mehr gezeigt. Demnach kann davon ausgegangen werden, dass ab einem gewissen fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung, mithilfe des BMI nicht mehr zwischen dem Geschlecht differenziert werden kann und bei signifikant höheren Sterberaten somit ein niedriger BMI-Wert mit schlechter Prognose oder schon fortgeschrittener Erkrankung einhergeht. Einer Einteilung des BMI in drei Gruppen von >23 [Kg/m^2], $23-25$ [Kg/m^2] und >25 [Kg/m^2] zufolge, konnte mittels Kaplan Meier Kurven und dem log rank Test gezeigt werden, dass geringere BMI-Werte mit schlechter Prognose assoziiert sind. Bei der Analyse der Proportionen bei klassifizierten Gruppierungen nach einem BMI <25 [Kg/m^2], finden sich insgesamt signifikant mehr Verstorbene. Dies zeigt, dass höherer BMI möglicherweise auch als Schutzfaktor gelten kann.

Alter

In der weiteren Analyse wurde das Alter der Patienten hinsichtlich der Progression und häufigerem Versterben untersucht. Das mittlere Alter betrug 57 Jahre bei Studieneinschluss und ist damit verglichen mit dem Alter der Studienpatienten von Desport um 6 Jahre geringer (Desport et al. 1999). Bei anderen Studien finden sich jeweils verschiedene mittlere Altersverteilungen, sodass 57 Jahre ein vergleichbarer Wert bleibt (Norris et al. 1993).

Es hat sich gezeigt, dass höheres Alter bei Krankheitsbeginn vielen Studien zufolge bei der Erkrankung ALS mit schlechter Prognose assoziiert ist. (Kurtzke et al. 1991, Strong et al. 1991, Chancellor et al. 1992, Haverkamp et al. 1995, Armon et al. 2000, Turner et al. 2002, Eisen et al. 1993, Paillisse et al. 2005,

Desport et al. 1999, del Aguila et al. 2003, Jablecki et al. 1989, Christensen et al. 1990, Norris et al. 1993, McCormick et al. 2004). Diese Ergebnisse konnten bestätigt werden. Das Alter der Verstorbenen gegenüber den nicht Verstorbenen ist signifikant höher.

Um mögliche, relevante Unterschiede der Altersverteilung bei unterschiedlichem Erkrankungsbeginn und unterschiedlichem Geschlecht zu identifizieren wurde auch hier eine getrennte Untersuchung durchgeführt. Bei der getrennten Analyse nach spinalem und bulbärem Erkrankungsbeginn zeigt sich jeweils ein signifikant höheres Alter bei den Verstorbenen. Das Alter beider Gesamtgruppen unterscheidet sich signifikant. Patienten mit bulbärem Beginn sind signifikant älter. Auch innerhalb der Gruppe Verstorbener findet sich ein signifikant höheres Alter bei den Patienten mit bulbärem Erkrankungsbeginn.

Signifikante Altersunterschiede zwischen den Geschlechtern konnten in der untersuchten Gesamtpopulation nicht gefunden werden. Für beide Geschlechter zeigt sich bei den Verstorbenen ein signifikant höheres Alter. Auch innerhalb der Gruppe verstorbener Patienten unterscheidet sich das Alter nicht signifikant zwischen den Geschlechtern.

Demnach kann davon ausgegangen werden, dass hohes Alter als isolierter Risikofaktor hinsichtlich häufigeren und schnelleren Versterben gelten kann.

Bei der Analyse der Proportionen bei klassifizierten Gruppierungen nach einem Alter >60 Jahren, finden sich hier insgesamt signifikant mehr Verstorbene. Weibliche Patienten eines Alters >60 Jahre sind proportional häufiger verstorben als die Männer dieser Altersgruppe.

Krankheitsdauer

Nach durchschnittlich zwischen 2 und 4 (Forsgren et al. 1983) bzw. zwischen 3 und 5 Jahren nach Erkrankungsbeginn (Azzous et al. 2004) versterben die meisten Patienten an den Folgen der Erkrankung.

Es gibt Ausnahmen und der natürliche zeitliche Verlauf der ALS variiert individuell von Patient zu Patient mit einem 20 fachen Unterschied vom langsamsten (einige Jahre) zum schnellsten Verlauf (wenige Monate). (Appel et al. 1987, Christensen et al. 1990, Norris et al. 1993) Bei einem kleinen Prozentsatz der Patienten, findet sich eine im Vergleich sehr langsame Progredienz der Erkrankung (Forsgren et al. 1983). Turner konnte bei einem Vergleich zwischen Pa-

tienten mit einer langen Überlebenszeit von mehr als 10 Jahren gegenüber der Patienten mit kurzer Überlebenszeit bei der Auswertung feststellen, dass sich außer einem im Mittel signifikant geringeren Alter die Variablen Geschlecht, Krankheitsbeginn und El Escorial Kriterien nicht signifikant unterscheiden und selbst einige Patienten mit hohem Alter und bulbärem Erkrankungsbeginn in der Gruppe der „long survivors“ zu finden sind. Diese Ergebnisse legen nahe, dass es möglicherweise noch andere bis jetzt unidentifizierte, prognostisch wirksame Variablen gibt (Turner et al. 2003). Bei der Datenanalyse wurde versucht, die vielfältigen Gründe für Versterben bei kürzerer Krankheitsdauer zu finden.

Bei der Untersuchung der zu Studienbeginn bestehenden Krankheitsdauer kann bei den Verstorbenen eine signifikant kürzere KH-Dauer gegenüber den Lebenden gefunden werden. Im Mittel ergab sich eine Gesamt KH Dauer von 23,8 Monaten, bei den Verstorbenen von 21,1 Monaten. Bei der getrennten Analyse nach spinalem und bulbärem Erkrankungsbeginn zeigt sich bei beiden Populationen eine signifikant geringere KH-Dauer bei den Verstorbenen. Innerhalb der Gruppe Verstorbener findet sich eine signifikant kürzere KH-Dauer bei den Patienten mit bulbärem Erkrankungsbeginn. In der Gesamtauswertung bestehen keine signifikanten Unterschiede der Krankheitsdauer zwischen den Geschlechtern.

Hinsichtlich des Ereignisses Tod findet sich für beide Geschlechter eine signifikant geringere KH-Dauer. Innerhalb der Gruppe Verstorbener unterscheidet sich die KH-Dauer nicht signifikant zwischen den Geschlechtern. Gruppiert nach KH-Dauer Werten <24 Monate finden sich gegenüber KH Dauer >36 Monaten signifikant mehr Verstorbene. In dieser Gruppe (KH < 24 Monate) finden sich anteilig mit 67,2% die meisten Patienten mit bulbärem Beginn. Die Gründe für mehr Verstorbene in der Gruppe mit geringer KH-Dauer sind somit nicht vollständig geklärt – es findet sich zwar ein hoher Anteil von Patienten mit bulbärem Beginn aber das Alter ist hierbei nicht signifikant different.

Kreatinin

Kreatinin bildet sich spontan aus einem irreversiblen Zyklus des muskulären Phosphokreatins und durch mit Nahrung zugeführte Proteinen. Kreatinin gelangt konstant zu 3% am Tag in den Blutkreislauf. Dies führt zu einem stabilen

Plasmaspiegel (Hagemann et al. 1988). Weil Kreatinin frei über die glomeruläre Filtration ausgeschieden und nicht reabsorbiert oder wieder verbraucht wird, wird Kreatinin zur Funktionsprüfung der Niere bestimmt. Geringes Kreatinin weist auf einen Muskelabbau, geringen Proteinhaushalt (bei Alten und chronisch Kranken), sowie Unterernährung hin (Combe et al. 2001).

In einer retrospektiven Studie mit 11000 kritisch kranken Patienten konnte eine signifikante, unabhängige Korrelation zwischen niedrigerem Kreatininserumspiegel und vermehrter Krankenhaussterblichkeit gefunden werden (Cartin-Ceba et al. 2007). Bei der ALS konnte bisher bei Datenauswertungen festgestellt werden, dass Kreatininwerte <60 [$\mu\text{mol/l}$] signifikant mit einer schlechten Prognose einhergehen (Paillisse et al. 2005).

Bei der Auswertung der Daten konnten mögliche Gründe für diesen Zusammenhang gefunden werden. Für die Gesamtpopulation stellt sich im Mittel ein Kreatininwert von 68 [$\mu\text{mol/l}$] dar. Bei den verstorbenen Patienten findet sich mit 65 [$\mu\text{mol/l}$] ein signifikant geringeres Kreatinin gegenüber den Lebenden. Bei einem Vergleich des Kreatinin zwischen den Geschlechtern zeigt sich für die Frauen ein signifikanter niedrigerer Wert. Innerhalb der Gruppe Verstorbener bleibt dieser signifikante Unterschied zwischen den Geschlechtern bestehen. Im jeweiligen Vergleich der lebenden mit den verstorbenen Männern und der lebenden und verstorbenen Frauen, zeigen sich bei den Verstorbenen jeweils signifikant geringere Kreatininwerte. Da ein signifikanter Unterschied des Kreatininwerts zwischen den Geschlechtern auch innerhalb der Gruppe Verstorbener gefunden wurde, wird davon ausgegangen, dass eine einfache Analyse der Gesamtpopulation zu einem Fehler bei den Berechnungen des Risikos führt.

Um eine wirkungsvolle Klassifizierung dieser Variable zu etablieren, wurde der Versuch unternommen, die Kreatiniegrenzwerte, jeweils um den unteren Normmittelwert für männliche Patienten, Grenzwert 74 [$\mu\text{mol/l}$] und für weibliche Patienten, Grenzwert 58 [$\mu\text{mol/l}$], dem Geschlecht anzupassen. Entsprechend der nun gefundenen Verteilung in der betrachteten Population, zeigt sich, im Gegensatz zu den Ergebnissen von Paillisse et al., kein signifikanter Anstieg der Todesfälle bei geringem Kreatinin.

Bei der Beobachtung der Patienten mit spinalem gegenüber bulbärem Beginn wird deutlich, dass das Kreatinin bei den Patienten bulbären Beginns stets hö-

her ist als bei den Patienten mit spinalem Erkrankungsbeginn. Dies entspricht der bei bulbärem Verlauf geringeren durch relevante neurogene Muskelatrophie betroffenen Muskelmasse. Die stets höheren Kreatininwerte bei den Patienten mit bulbärem Beginn, werden bei den angelegten Grenzwerten nicht erfasst. Die Auswertung wird „verzerrt“ dargestellt.

Betrachtet man aufgrund dieser Ergebnisse nur die Population mit spinalem Erkrankungsbeginn hinsichtlich eines jeweils dem Geschlecht angepassten und klassifizierten Kreatinin, so finden sich bei niedrigerem Kreatinin proportional signifikant mehr Verstorbene. Diese Befunde erklären, warum bei der Auswertung der nur nach Geschlecht klassifizierten Gesamtpopulation bei niedrigem Kreatinin keine signifikant häufigeren Todesfälle zu verzeichnen sind.

Es sollte bei der Analyse des Kreatinins darauf geachtet werden, dass in dieser Population weibliche Patienten gegenüber den männlichen ein stets geringeres Kreatinin aufweisen und, dass Patienten bulbären Krankheitsbeginns gegenüber Patienten spinalen Krankheitsbeginns ein stets höheres Kreatinin aufweisen.

Vergleicht man die Variable Kreatinin gruppiert nach einem, dem Geschlecht angepassten Kreatiniegrenzwert (weiblich >58 [$\mu\text{mol/l}$], <58 [$\mu\text{mol/l}$] und männlich >74 [$\mu\text{mol/l}$], <74 [$\mu\text{mol/l}$]), finden sich für die Gesamtpopulation bei niedrigem Kreatinin eine signifikant längere KH-Dauer, ein signifikant geringeres Alter und ein signifikant geringerer BMI. Isoliert bei der Betrachtung der Männer zeigt sich für niedriges Kreatinin ein geringerer BMI bei gleichem Alter, bei den Frauen ein geringeres Alter bei gleichem BMI. Im Umkehrschluss findet sich bei den Verstorbenen mit hohem Kreatinin das mit 62 Jahren höchste Alter bei sehr geringer KH-Dauer (19,3 Monate).

Betrachtet man in diesem Zusammenhang nur die Patienten mit spinalem Krankheitsbeginn findet sich eine dem Gesamtbild entsprechende Verteilung. Bei den Verstorbenen mit hohem Kreatinin findet sich auch hier eine kurze KH-Dauer bei einem hohen Alter von 61,4 Jahren. Bei den Lebenden mit geringem Kreatinin zeigt sich ein geringes Alter von 54 Jahren und eine enorm lange KH Dauer von 28 Monaten.

Die genauen Gründe für schnelles Versterben ohne messbaren Abfall des Kreatinin liegen demnach in einer Kombination mehrerer Faktoren.

Dabei gibt niedriges Kreatinin einen Hinweis auf eine lange Krankheitsdauer und kann keine Aussage bei Versterben nach kurzer Krankheitsdauer liefern, da hier die Werte noch nicht abgefallen sind.

Daten über mögliche bestehende Niereninsuffizienzen konnten nicht erfasst werden.

Geschlecht

Für die Betrachtung der Variable Geschlecht, scheint manchen Untersuchungen zufolge für das weibliche Geschlecht eine schlechtere Prognose zu bestehen (del Aguila et al. 2003), bei einer anderen Studie findet sich keine Korrelation (Turner et al. 2002). Frauen sind in den meisten bisher untersuchten Populationen mit einem Quotient von 1,5 (Turner et al. 2003) bzw. 1,7 (Haverkamp et al. 1995) unterrepräsentiert. Bei der hier untersuchten Population ist der Quotient 1,8 und in etwa vergleichbar. Bei höherem Alter konnte Haverkamp 1995 bei der Datenauswertung einen höheren Anteil weiblicher Patienten finden. Demnach fanden sich nur in der Gruppe der >70 jährigen im Verhältnis annähernd gleich viele weibliche wie männliche Patienten.

Bei den hier untersuchten nach verschiedenen Altersklassen eingeteilten Patienten, zeigt sich sowohl bei den <40 jährigen, bei den 40-60 jährigen und bei den >60 jährigen ein im Verhältnis stets ausgeglichener Quotient um 1. Allerdings versterben die Frauen eines Alter >60 Jahre signifikant häufiger als die Männer >60 Jahre (siehe Auswertung und Diskussionspunkt Alter).

Einer Studie zufolge konnte gezeigt werden, dass sich anteilig mehr Patienten bulbären Beginns in den Gruppen hohen Alters wiederfinden und dabei der Anteil der Frauen dominierte (Haverkamp et al. 1995). Diese Ergebnisse können hier in dem Sinne bestätigt werden, dass die Patienten mit bulbärem Beginn signifikant älter waren als diejenigen mit spinalem Beginn, und sich ein höherer Anteil weiblicher Patienten findet. Von 116 Patienten mit bulbärem Beginn entfallen 61 auf das männliche Geschlecht und 55 auf das weibliche, dies entspricht 18% aller Männer und 29% aller Frauen, hierbei findet sich kein Altersunterschied. Auffällig ist ein signifikant höheres Alter der Frauen mit bulbärem Beginn gegenüber den Frauen mit spinalem Beginn (siehe hierzu den Diskussionspunkt Alter und Erkrankungsbeginn). In der einzelnen Betrachtung ist weibliches Geschlecht mit schlechterer Prognose verbunden.

Leider kann aufgrund dieses Befundes keine Kausalität hinsichtlich eines Indikators gefunden werden. Es können sowohl das Alter, das Geschlecht oder der bulbäre Beginn ursächliche Bedeutung für die Prognose haben.

Eine Überlegung in diesem Zusammenhang ist, ob die ohnehin geringere Muskelmasse bei Frauen geringere Reserven zur längeren Bewältigung der Krankheit bedeuten. (Siehe zur Auswertung der Variable Geschlecht auch die Diskussionspunkte Erkrankungsbeginn und Alter).

Erkrankungsbeginn

Bei der Unterscheidung zwischen zwei unterschiedlichen Varianten des Erkrankungsbeginns zeigt sich der spinale Beginn als prognostisch günstiger gegenüber dem bulbären Krankheitsbeginn (Desport et al.1999). Juan Gil konnte 2007 feststellen, dass der Erkrankungsbeginn nicht direkt das Überleben beeinflusst als vielmehr für schnelleren Krankheitsfortschritt verantwortlich ist (Gil et al. 2007). Für die Gesamtgruppe der Patienten mit bulbärem Beginn fanden sich signifikant mehr Verstorbene innerhalb des Studienzeitraumes. Es konnte gezeigt werden, dass Patienten mit bulbärem Krankheitsbeginn nicht nur signifikant häufiger und früher verstorben sind, sondern auch ein insgesamt höheres Alter und eine kürzere KH-Dauer, als die Patienten mit spinalem Krankheitsbeginn aufweisen.

Bei der Betrachtung nur der verstorbenen Patienten mit bulbärem Erkrankungsbeginn, finden sich ein noch höheres Alter und eine noch kürzere KH-Dauer. Es zeigte sich ein signifikant höheres Alter der Frauen mit bulbärem Beginn gegenüber den Frauen mit spinalem Beginn.

Für die Männer bulbären Beginns zeigt sich kein signifikant höheres Alter gegenüber den Männern mit spinalem Beginn, und es zeigt sich auch kein signifikanter Altersunterschied zwischen den Geschlechtern bei bulbärem Beginn. Einer Studie von Norris zufolge konnte bulbärer Beginn ebenfalls mit höherem Alter assoziiert werden, allerdings war dieser Befund für beide Geschlechter gleichermaßen gegeben. In seiner Diskussion wurde daher dieser Zusammenhang als eine unspezifische Rolle des Alters, und nicht als ein Effekt des Geschlechtes betrachtet (Norris et al. 1993).

Vitalkapazität

Bei der Datenanalyse wurden die Patienten getrennt nach ihrer Zugehörigkeit der Studien untersucht, da bei der Exon Hit Studie die slow Vitalkapazität nach 3 Messungen und bei der Vitamin E Studie die FVC% erhoben wurden. Es wurden ausnahmslos alle Patienten in die Auswertung integriert auch wenn sie eine VC von nur 4 bzw. 7 erreicht hatten. Diese Untersuchung muss deshalb kritisch betrachtet werden. Gründe für die schlechte Messbarkeit der VC sind in einer herabgesetzten Fähigkeit des suffizienten Mundschlusses oder eines Laryngospasmus zum Zeitpunkt der Datenerhebung zu suchen (Turner et al. 2003). Für die Bestimmung der VC werden deshalb bessere Methoden wie z.B. die Erhebung des „sniff pressure“ gefordert (Fitting et al. 1999). Aufgrund von anderen Analysen bei denen gezeigt wurde, dass eine herabgesetzte VC sich negativ auf die Prognose auswirkt (Paillisse et al. 2005) und bei VC Werten von weniger als 80% die Prognose schlechter und die Überlebenszeit stärker reduziert ist (Desport et al. 1999), wurde die Analyse dieser Population trotz der gefundenen Ausreiserwerte an allen Patienten vorgenommen. Es konnten anhand der Verteilungen bei Gruppenanalysen aussagekräftige Ergebnisse produziert werden. Die FVC in % scheint den Werten der SVC in % überlegen, da eine bessere Vergleichbarkeit erreicht wird. Einer Studie von Meininger zufolge war die SVC aussagekräftiger als die FVC (Meininger 2005). Anstelle der FVC verwendet Desport die langsame Vitalkapazität (SVC) in %. Diese ist im Gegensatz zur FVC kein dynamischer sondern ein statischer Parameter für die Lungenfunktion (Desport et al. 2005).

Bei den Verstorbenen der Studie Exon Hit findet sich eine Vitalkapazität im Mittel von 63% bei der Vitamin E Studie von knapp 73% (FVC%). Die Verstorbenen beider Studien haben jeweils eine signifikant geringere Vitalkapazität.

Bei der Analyse der Populationen gesondert nach spinalem und bulbärem Erkrankungsbeginn konnte der signifikante Einfluss der Vitalkapazität ebenfalls bestätigt werden.

Gruppiert nach Werten <70% finden sich für beide Studien signifikant mehr Verstorbene. Bei der Auswertung der Population der Studie Exon Hit finden sich hierbei ein signifikant geringerer BMI bei geringerer VC und ein signifikant höherer Anteil Patienten mit bulbärem Krankheitsbeginn.

Die Verwendung dieser Variable zur Risikoanalyse wird weiter unten diskutiert. Bei dem Versuch die Vitalkapazität mit 3 unterschiedlichen Grenzwerte dem Kreatinin gegenüberzustellen, um damit einen möglichen Zusammenhang zwischen Muskelmasse und Vitalkapazität herzustellen, zeigt sich bei niedriger VC auch stets ein signifikant niedrigeres Kreatinin. Man kann geringere p - Werte und damit Unterschiede höherer Signifikanz bei dem geringsten ausgewerteten Grenzwert von VC 60% gegenüber dem Grenzwert 80% hinsichtlich der Kreatininwertverteilung finden. Ein linearer Abfall des Kreatinins bei verschiedenen abgestuften VC Grenzwerten kann der Tendenz nach bestätigt werden. Aufgrund der niedrigen Fallzahlen können bei der Vitamin E Studie keine signifikant abhängigen Daten gefunden werden.

4.2 Diskussion Risikostratifizierung anhand der OPL

Da es bisher keine einfache Methode gibt Patienten kollektive anhand einfacher Prognosefaktoren in homogene Gruppen gleichen Risikos einzuteilen (Mandrioli et al. 2006), wurde eine Operationalisierte Prädiktoren Liste (OPL) erstellt, anhand derer es möglich ist die zu erwartenden Überlebenszeiten einzugrenzen.

Die Bestimmung von individueller Überlebenszeit ist nicht nur für eine bessere Einschätzung der Behandlungseffekte sondern auch für die klinische Praxis relevant, um vor allem bei Patienten mit einer nur noch kurzen Lebenserwartung besser zu informieren und zu unterstützen (Mandrioli et al. 2006).

Überleben bleibt elementarer Endpunkt für Phase III ALS Studien. Diese Studien dauern in der Regel 18 Monate und es werden große Populationen benötigt um Behandlungseffekte deutlich zu machen (Meininger 2005). Wie auch bei der hier untersuchten Population konnten gängige Faktoren bestätigt werden, aber Aussagen über das erwartete Überleben anhand von Prognosefaktoren können derzeit nur bedingt gemacht werden, denn es existiert kein bestätigter stellvertretenden „Marker“ für Überleben (Lanka et al. 2008). Es wird gefordert, dass Patienten für kontrollierte Studien anhand prognostischer Faktoren zugeordnet werden könne (Mandrioli et al. 2006).

Ein solche Zuordnung und Einteilung konnte wie folgt anhand der oben beschriebenen, einfach zu erhebender Faktoren erfolgreich durchgeführt werden. Hinsichtlich der Vergabe von Risikopunkten zur Erstellung einer operationali-

sierten Prädiktoren Liste, wurden die untersuchten Beziehungen der jeweiligen Variablen zueinander genutzt. Die gefundenen Verteilungen die zeigen, dass sich z.T. mehrere Variable hinsichtlich ihres Einflusses auf die Überlebensdauer gegenseitig unterstützen, wurden berücksichtigt und mittels einer Punktevergabe für jeden einzelnen Patienten zugeordnet. Die Auswertung der Daten erlaubt es, eine „Schablone“ zu entwerfen anhand derer die Patienten, je nach erreichter Punktzahl, wieder gruppiert und hinsichtlich des Überlebens analysiert werden konnten. Dabei zeigt sich bei höherer Anzahl erreichter Punkte ein erhöhtes Risiko schneller zu versterben.

Im Einzelnen folgt die Begründung für die Punktevergabe der OPL.

Gruppiert nach BMI Werten $<25 \text{ [kg/m}^2\text{]}$ finden sich signifikant mehr Verstorbene - dies wird als ein Bestandteil der weiterführenden Risikoanalyse genutzt, demnach wird den Patienten eines BMI Wertes $<25 \text{ [kg/m}^2\text{]}$ ein Risikopunkt zugeordnet. Zwar findet sich auch bei anderen Grenzwerten für die Klassifizierung dieser Variable signifikante Korrelationen und insbesondere Unterernährung wird bei diesem Grenzwert nicht selektiv erfasst, sind hier die Gruppengrößen bei dem angelegten Wert größer, und somit können mehr Patienten für diesen Punkt rekrutiert werden. Dabei spielt es keine Rolle ob ein Punkt bei einem BMI von Beispielsweise $24 \text{ [kg/m}^2\text{]}$ erreicht wird, ist man mit einem Punkt schließlich noch immer in der Gruppe mit dem geringsten Risiko. Ein erhöhtes „Gesamtgruppenrisiko“ ergibt sich erst nach der Bewertung und der Punktevergabe auch der anderen Faktoren.

Da sich proportional signifikant mehr verstorbene Patienten eines Alters von mehr als 60 Jahren finden, wurde dieser Zusammenhang als ein weiterer Bestandteil der weiterführenden Risikoanalyse genutzt. Demnach wird den Patienten eines Alters von mehr als 60 Jahren 1 Risikopunkt zugeordnet. Aufgrund der gefundenen Verteilung, dass proportional signifikant mehr weibliche Patienten eines Alters >60 Jahre gegenüber den Männern >60 Jahre verstorben sind, wird bei der Risikopunktevergabe weibliches Geschlecht nur in Zusammenhang mit höherem Alter mit einem zusätzlichen Punkt bedacht. Für diese Konstellation können demnach zwei Risikopunkte erreicht werden.

Da sich zudem innerhalb der Gruppe Verstorbener ein signifikant höheres Alter bei den Patienten mit bulbärem Erkrankungsbeginn findet und diese Form des

Krankheitsbeginn mit ebenfalls schlechtem outcome assoziiert wurde, wird dieser Zusammenhang indirekt über die gewählte Punktevergabe erfasst.

Die Gründe, bei kurzer Krankheitsdauer ein hohes Risiko zu haben schneller an der Erkrankung zu versterben, können zu einem Teil dadurch erklärt werden, dass sich signifikant mehr Patienten mit bulbärem Krankheitsbeginn in dieser Gruppe sammeln. Für die Risikopunktevergabe wurde dieser Zusammenhang berücksichtigt und den Patienten mit einer Krankheitsdauer <23 Monate ein Risikopunkt zugeteilt. Zusätzlich wurde diesen Patienten ein weiterer Punkt zugeteilt, wenn sie einen bulbären Krankheitsbeginn vorweisen konnten. Demnach können bei dieser Konstellation zwei Risikopunkte erreicht werden.

Bei VC Werten <60% wurde jeweils ein Risikopunkt vergeben. Dabei wurde nicht hinsichtlich der FVC oder der SVC unterschieden, da für beide Studienpopulationen (Vitamin E und Exon Hit) bei diesem Grenzwert proportional signifikant mehr Verstorbene gefunden werden konnten. Für die Vitamin E Studie konnten bei diesem Grenzwert nur 14 Patienten erfasst werden von denen 10 verstorben sind. Bei der Exon Hit Studie konnten bei diesem Grenzwert 116 Patienten mit einem Punkt erfasst werden, von denen 72 (62%) verstorben sind.

Da das Kreatinin hinsichtlich der Einflussfaktoren Geschlecht und Erkrankungsbeginn sowie Krankheitsdauer gegenläufige Verteilungen aufzeigt, kann diese, als einfach klassifizierte Variable, für die hier dargestellte Risikopunktevergabe bei einem gemischten Kollektiv keine Verwendung finden.

Insgesamt können Patienten mittels der OPL maximal 6 Punkte erreichen. Die erhaltenen 6 Gruppen werden in 3 Gruppen zusammengefasst. Dabei bildet sich die Gruppe 1 aus der Anzahl erreichter Risikopunkte 0&1. Die Gruppe 2 aus der Anzahl erreichter Risikopunkte 2&3 und die Gruppe 3 mit dem höchsten Risiko aus der Anzahl Risikopunkte 4&5&6.

Anhand der OPL kann gezeigt werden, dass sich die untersuchte Population in 3 Gruppen unterschiedlichen Risikos einteilen lässt. Es zeigt sich ein linearer Trend der Risikogruppierung hinsichtlich Überlebens.

Je mehr Punkte die Patienten bei den vorher festgelegten Grenzwerten erreicht haben, desto mehr sind innerhalb der 18 Monate Studienzeit verstorben. Ebenfalls zeigt sich bei höherer Punktzahl eine geringere mittlere Überlebenszeit der

Verstorbenen nach Diagnosestellung.

Diese hier untersuchten, einfach zu erhebenden und stark an der Prognose beteiligten Faktoren, werden auch in zukünftigen Studien erhoben werden. Sie sind als Prognosefaktoren mit annehmbarer Genauigkeit auch für künftige Populationen etabliert und konnten auch in dieser Population reproduziert werden. Probleme stellen sich bei der Eingrenzung und Identifizierung der Patienten mit langen Überlebenszeiten, da hier die normalen Prognosefaktoren keine Aussage über das Risiko zulassen. Bei kurzer Überlebensdauer fällt es leichter anhand der Prognosefaktoren Aussagen über das erwartete Risiko zu machen. Ein weiteres Problem stellt sich für die Durchführung von klinischen Studien, da es innerhalb der Patienten mit schnellem Krankheitsprozess immer wieder Patienten gibt, welche doch lange Überlebenszeiten haben. Für große gut randomisierte Populationen machen diese Schwankungen keine Probleme, aber in Phase II oder kleinen Phase III Studien, kann sich eine erhebliche Verzerrung der Ergebnisse ergeben, da durch die Randomisierung Unterschiede im Outcome möglicherweise nicht berücksichtigt werden (Leigh 2004).

Mittels einer Einteilung der Patienten in Gruppen gleichen oder ähnlichen Risikos anhand der hier dargestellten OPL können nur recht grobe Aussagen gemacht werden. Es ist nicht ausgeschlossen, dass sich auch hier Patienten mit erheblich längeren Überlebenszeiten innerhalb der Gruppe hohen Risikos wiederfinden. Aber man hat mittels einer solchen Einteilung die Möglichkeit unabhängig einer Randomisierung vor und nach der Studiendurchführung diese Gruppen zu bilden zu untersuchen und zu vergleichen.

Da die Kombination der Prognosefaktoren anhand der OPL bisher nur an dieser Population erfolgreich angewendet werden konnte, müssen für die Nutzung bei künftigen Studien die Risikoverhältnisse an anderen Populationen reproduzierbar sein. Bei prospektiven und longitudinalen Erhebungen mit Dokumentation des Todeszeitpunktes und der Erhebung der entsprechenden Daten aber auch bei Daten aus schon stattgefunden Studien, können diese Risikoverhältnisse geprüft werden. Die Anwendbarkeit bei kleinen Studienpopulationen sollte dabei ebenfalls überprüft werden. Dabei könnten auch schon früher publizierte Methoden zur Risikostratifizierung hilfreich sein.

In verschiedenen Studien wurden anhand verschiedener Varianten einer Einteil-

lungsmöglichkeit Aussagen über erwartetes Risiko bei Patienten mit ALS geliefert. Dabei konnte neben anderen z.B. Haverkamp 1995 anhand von Berechnungen der erwartenden Zunahme des Krankheitsfortschritts über die Zeit, mittels verschiedener Variablen, Patienten einteilen (Haverkamp et al. 1995). Armon konnte 2000 mittels Bestimmung der LEP (Linear estimates of rate of disease progression) zeigen, dass eine Einteilung in verschiedene Risikogruppen möglich ist (Armon et al. 2000) und Meininger zeigte 2005 mittels des RL 401 „scores“ eine ebenfalls wirkungsvolle Einteilungsmethode (Meininger 2005). Dabei sind im Vorfeld der Studienplanung jeweils Untersuchungen der Patienten zu unterschiedlichen Zeitpunkten, um Änderungen des Krankheitsfortschritts zu identifizieren und zu quantifizieren, oder aufwändigere Berechnungen bzw. Zuordnungen der Variablen notwendig. Diese vielversprechenden Methoden zur Einschätzung des Risikos können weitere wertvolle Informationen liefern. Es könnte damit bei den, nach diesen Methoden identifizierten Risikogruppen, ein Vergleich bzw. eine Einteilung mit der hier dargestellten OPL durchgeführt werden, um zu zeigen, dass sich beispielsweise bei hochrisikopatienten, die negativen Attribute wie hohes Alter, geringe VC, bulbärer Erkrankungsbeginn bei kurzer KH-Dauer, niedriger BMI etc. ebenfalls rückwirkend addieren lassen und somit dieser Punktescore zu einer wirkungsvollen, einfach anwendbaren Methode etabliert werden könnte.

4.3 Kritikpunkte, mögliche Fehlerquellen und Schwächen der OPL

Prinzipiell kann die OPL noch, durch hinzufügen von weiteren negativen Prädiktoren oder der strengeren Auswahl der gewählten Grenzwerte, verfeinert werden. Insbesondere die hier ausgewertete Variable Vitalkapazität muss wegen der in die Berechnung eingegangener Ausreiserwerte und die Anwendung des Grenzwertes von 60% für beide untersuchten Populationen, trotz unterschiedlicher Datenerhebung von einmal der FVC in % und einmal der SVC in %, kritisch betrachtet werden, da die Aussagekraft möglicherweise dadurch geschmälert ist. Unter Umständen wäre für diese Variable eine Anpassung des „Scores“ auf Grenzwerte >80% gegen <80% und eine Einigung auf einheitliche Datenerhebung sinnvoll.

Die drei gebildeten Risikogruppen zeigen jeweils ein unterschiedliches Risiko.

Bei jeder dieser Gruppen können sich Patienten finden, die entgegen des zu erwartenden Risikos, kürzer oder länger überleben. Damit ist bei der individuellen Patientenberatung die sich auf diese Daten bezieht hinsichtlich einer individuell zu erwartenden Prognose, Vorsicht geboten. Besonders die Gruppe 2 bleibt mit mittlerem Risiko „undurchschaubar“. Hier finden sich, in Anlehnung an die Normalverteilung alle Patienten wieder, bei denen nicht geklärt werden kann ob sich ein langer oder doch kurzer Krankheitsverlauf anbahnt. Es kann lediglich eine Ähnlichkeit hinsichtlich „mittleren“ Risikos festgestellt werden, welches aber für klinische Studien und der Identifizierung von Behandlungseffekten ausreichen sollte.

4.4 Resümee der Diskussion

Wenn gezeigt werden kann, dass die OPL auch für andere, vergleichbare Populationen Gültigkeit besitzt, könnte innerhalb der „homogenen“ Gruppen gleichen Risikos, Einflüsse einer neuen Therapie einfacher sichtbar gemacht werden. Dabei wäre es ausreichend eine Studienpopulation anhand der (etablierten) Operationalisierten Prädiktoren Liste einzuteilen und zu untersuchen, nachdem die Studie durchgeführt wurde. Es sind aufgrund dieser Einteilungsmöglichkeit möglicherweise weniger Patienten für die Studiendurchführung notwendig, um mögliche Behandlungseffekte darzustellen.

5 Zusammenfassung

Bei der Amyotrophen Lateral Sklerose (ALS) ist es schwierig, hinsichtlich des zu erwartenden Krankheitsverlaufes Aussagen zu treffen, da es keinen stellvertretenden Indikator für das zu erwartende Risiko gibt. Für die Auswertbarkeit eines Behandlungseffektes bei klinischen Studien ist es notwendig, ein möglichst homogenes Patientengut hinsichtlich gleichen Risikos zu identifizieren. Dabei sollen die ohnehin aufwendigen Studien mit möglichst kleinen Fallzahlen auskommen. Ziel war es, mittels einfach zu erhebender Prognosefaktoren, eine Einteilung der Patienten in homogene Gruppen gleichen Risikos möglich zu machen.

Bei dieser Studie wurden die Daten von 523 ALS Patienten aus den zusammengefassten Studienpopulationen der Studie Vitamin E und Exon Hit, hinsichtlich der Prognosefaktoren BMI (Body Mass Index), Alter, Erkrankungsbeginn, Krankheitsdauer, Geschlecht, Kreatinin und der Vitalkapazität (VC), ausgewertet. Dabei wurde der Studienzeitraum von 18 Monaten hinsichtlich der jeweiligen Sterberate und der Mittelwertverteilungen der jeweiligen Variablen, mittels t-Test und z-Test, verstorbener gegenüber den im Studienzeitraum nicht verstorbener Patienten, sowie durch Kaplan Meier Überlebensanalysen und dem log rank Test ausgewertet.

Eine Punktevergabe zur Risikostratifizierung wurde anhand einer operationalisierten Prädiktoren-Liste (OPL) durchgeführt. Dabei wurden den Patienten, ab bestimmten Grenzwerten, bei denen ein erhöhtes Risiko erwartet wurde, Punkte zugeordnet. Je nach Anzahl erreichter Punkte wurden diese wieder gruppiert und mittels Kaplan Meier Kurven und dem log rank Test der weiteren statistischen Auswertung unterzogen.

Folgende der hier untersuchten Variablen sind in der Literatur bereits als wirksame Prognosefaktoren beschrieben worden und konnten bei den Einzelanalysen bestätigt werden. Demnach zeigt sich niedriger BMI, hohes Alter, niedrige VC, kurze Krankheitsdauer, bulbärer Erkrankungsbeginn und weibliches Geschlecht als prognostisch ungünstig. Die Variable Kreatinin konnte wegen signi-

fikanter Unterschiede zwischen dem Geschlecht und dem Erkrankungsbeginn nur bedingt als Risikofaktor für die Gesamtpopulation beschrieben werden. Sie stellt eher ein Indikator für lange Krankheitsdauer dar.

Mittels einer Einteilung der Patienten anhand der OPL konnten hohe Punktwerte mit schlechter Prognose assoziiert werden. Die Auswertung der Daten und die Einteilung der Patienten mittels der OPL erlauben es, die untersuchten Prognosefaktoren für Risikoanalysen nutzbar zu machen. Dabei konnten drei homogene Gruppen gebildet werden, die sich hinsichtlich des Risikos signifikant unterscheiden. Veränderungen im Outcome, aufgrund der Behandlungseffekte, können so bei klinischen Studien (möglicherweise auch bei kleineren Fallzahlen) besser sichtbar gemacht werden.

6 Literaturverzeichnis

1. Appel V, Stewart SS, Smith G, Appel SH (1987): A rating scale for amyotrophic lateral sclerosis: description and preliminary experience. *Ann Neurol* 22: 328-333.
2. Armon C, Graves MC, Moses D, Forte DK, Sepulveda L, Darby SM, Smith RA (2000): Linear estimates of disease progression predict survival in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve* 23: 874-882.
3. Azzous M, Ralph GS, Storkebaum E, Le Walmsley, Mitrophanous KA, Kingsman SM, Carmeliet P, Mazarakis ND (2004): VEGF delivery with retrogradely transported lentivector prolongs survival in a mouse ALS model. *Nature* 429: 413-417.
4. Bensimon G, Lacomblez L, Meininger V (1994): A Controlled Trial of Riluzole in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *N Engl J Med* 330: 585-591.
5. Brooks BR (1996): Clinical epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis. *Neurol Clin* 14: 399-420.
6. Cartin-Ceba R, Afessa B, Gajic O (2007): Low baseline serum creatinine concentration predicts mortality in critically ill patients independent of body mass index. *Crit Care Med* 35: 2420-2423.
7. Chancellor Am, Warlow CP (1992): Adult onset motor neuron disease: worldwide mortality, incidence and distribution since 1950. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 55: 1106-1115.
8. Cheung YK, Gordon PH, Levin B (2006): Selecting promising ALS therapies in clinical trials. *Neurology* 67: 1748-1751.
9. Christensen PB, Højer-Pedersen E, Jensen NB. (1990). Survival of patients with amyotrophic lateral sclerosis in two Danish counties. *Neurology* 40: 600-604.
10. Combe C, Chauveau P, Laville M, Fouque D, Azar R, Cano N, Canoud B, Roth H, Levere X, Aparicio M (2001): Influence of nutritional factors and

- haemodialysis adequacy on the survival of 1,610 French patients. *Am J Kidney Dis* 37: 81-88.
11. del Aguila MA., Longstreth WT, McGuire V, Koepsell TD, van Belle G (2003): Prognosis in amyotrophic lateral sclerosis, A population-based study. *Neurology* 60: 813-819.
 12. Desport JC, Preux PM, Magy L, Boirie Y, Vallat JM, Beaufrere B, Couratier P (2001): Factors correlated with hypermetabolism in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Am J Clin Nutr* 74: 328-334.
 13. Desport JC, Preux PM, Truong TC, Vallat JM, Sautereau D, Couratier P (1999): Nutritional status is a prognostic factor for survival in ALS patients. *Neurology* 53: 1059-1063.
 14. Desport JC, Torny F, Lacoste M, Preux PM, Couratier P (2005): Hypermetabolism in ALS: correlations with clinical and paraclinical parameters. *Neurodegener Dis* 2: 202-207.
 15. Dimensionresearch, Inc. (2005); t-Test Berechnung. Verfügbar unter: <http://www.dimensionresearch.com/resources/calculators/ttest.html> zuletzt abgerufen am 29.8.2008.
 16. Dimensionresearch, Inc. (2005); z-Test Berechnung. Verfügbar unter: <http://www.dimensionresearch.com/resources/calculators/ztest.html> zuletzt abgerufen am 29.8.2008.
 17. Dupuis LG, Aguilar JL, Oudart H, Tapia M, Barbeito L, Loeffler JP (2004): Mitochondria in amyotrophic lateral sclerosis: a trigger and a target. *Neurodegener Dis* 1: 245-254.
 18. Eisen A, Schulzer M, MacNeil M, Pant B, Mak E (1993): Duration of amyotrophic lateral sclerosis is age dependent. *Muscle Nerve* 16: 27-32.
 19. Finkielman JD, Gajic O, Afessa B (2004): Underweight is independently associated with mortality in post-operative and non-operative patients admitted to the intensive care unit: a retrospective study. *Emerg Med* 4: 1-7.

20. Fitting JW, Paillex R, Hirt L, Aebischer P, Schlupe M (1999): Sniff nasal pressure: a sensitive respiratory test to assess progression of amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Neurol* 46: 887–893.
21. Forsgren L, Almay BG, Holmgren G, Wall S (1983): Epidemiology of motor neuron disease in northern Sweden. *Acta Neurol Scand* 68: 20-29.
22. Friedrich-Baur-Institut (2006), Klinikum der Universität München-Amyotrophe Lateralsklerose. Verfügbar unter:
http://www.baur-institut.de/krankheitsbilder/amyotrophe_lateralsklerose/
zuletzt abgerufen am 29.8.2008.
23. Gil J, Torny F, Preux PM, Ananivi J, Couratier P (2004): Identification of prognostic factors in ALS by using a multi-state model; in Theme 5 Diagnosis, Prognosis and Disease Progression. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord* 5: 110-119.
24. Grohme K, Maravic MV, Gasser T, Borasio GD (2001): A case of amyotrophic lateral sclerosis with a very slow progression over 44 years. *Neuromusc Disord* 11: 414-416.
25. Hagemann P, Kahn SN (1988): Significance of low concentrations of creatinine in serum from hospital patients. *Clin Chem* 34: 2311-2312.
26. Haverkamp LJ, Appel V, Appel SH (1995): Natural history of amyotrophic lateral sclerosis in a database population. Validation of a scoring system and a model for survival prediction. *Brain* 118: 707-719.
27. Horton WA (1976): Familial motor neuron disease. Evidence for at least three different types. *Neurology* 26: 460-465.
28. Jablecki CK, Berry C, Leach J (1989): Survival prediction in amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve* 12: 833-841.
29. Kakiya R, Shoji T, Tsujimoto Y, Tatsumi N, Hatsuda S, Shinohara K, Kimota E, Tahara H, Koyama H, Emoto M, Ishimura E, Miki T, Tabata T, Nishizawa Y (2006): Body fat mass and lean mass as predictors of survival in hemodialysis patients. *Kidney Int* 70: 549-556.

30. Kasarskis EJ, Neville HE (1996): Management of ALS: nutritional care. *Neurology* 47: 118-120.
31. Kurtzke JF (1991): Risk factors in amyotrophic lateral sclerosis. *Adv Neurol* 56: 245-270.
32. Lanka V, Cudkovicz M (2008): Therapy development for ALS: Lessons learned and path forward. *Amyotroph Lateral Scler* 9: 131-140.
33. Leigh P (2004): Baseline disease characteristics. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord* 5: 64-67.
34. Lilienfeld DE, Chan E, Ehland J, Godbold J, Landrigan PJ, Marsh G, Perl DP (1989): Rising mortality from motoneuron disease in the USA, 1962-84. *Lancet* 1: 710-713.
35. Mandrioli J, Faglioni P, Nichelli P, Sola P (2006): Amyotrophic lateral sclerosis: Prognostic indicators of survival. *Amyotroph Lateral Scler* 7: 217-226.
36. McCormick I, Howard DB, Gardner J, Moxley K, Tandan R (2004): Prognostic value of body mass index in ALS; in Theme 5 Diagnosis, Prognosis and Disease Progression. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord* 5: 110-119.
37. Meininger V (2005): Clinical Trials in ALS: What Did We Learn from Recent Trials in Humans? *Neurodegener Dis* 2: 208-214.
38. Mulder DW (1986): Familial adult motor neuron disease: amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology* 36: 511-517.
39. Mulder DW, Howard FM Jr. (1976): Patient resistance and prognosis in amyotrophic lateral sclerosis. *Mayo Clin Proc* 51: 537-541.
40. Munsat TL, Andres PL, Skerry LM (1991): The use of quantitative techniques to define amyotrophic lateral sclerosis. In *Quantification of Neurological Deficit*, Munsat TL. Butterworths 1989: 129-142.
41. Norris F, Shepherd R, Denis E, U K, Mukai E, Elias L, Holden D, Norris H (1993): Onset, natural history and outcome in idiopathic adult motor neuron disease. *J Neurol Sci* 118: 48-55.

42. Orr HT (2002): A proposed mechanism of ALS fails the test in vivo. *Nat Neurosci* 5: 287-288.
43. Paillisse C, Lacomblez L, Dib M, Bensimon G, Garcia-Acosta S, Meininger V (2005): Prognostic factors for survival in amyotrophic lateral sclerosis patients treated with riluzole. *Amyotroph Lateral Scler* 6: 37-44.
44. Silani V, Kasarskis EJ, Yanagisawa N (1998): Nutritional management in amyotrophic lateral sclerosis: a worldwide perspective. *J Neurol* 245: 13-19.
45. Storkebaum E, Lambrechts D, Dewerchin M, Moreno-Murciano MP, Appelmans S, Oh H, Van Damme P, Rutten B, Man WY, De Mol M, Wyns S, Manka D, Vermeulen K, Van den Bosch L, Mertens N, Schmitz C, Robberecht W, Conway EM, Collen D, Moons L, Carmeliat P (2005): Treatment of motoneuron degeneration by intracerebroventricular delivery of VEGF in a rat model of ALS. *Nat Neurosci* 8: 85-92.
46. Strong MJ, Hudson AJ, Alvord WG (1991): Familial amyotrophic lateral sclerosis, 1850-1989: a statistical analysis of the world literature. *Can J Neurol Sci* 18: 45-58.
47. Turner, Bakker M, Sham P, Shaw CE, Leigh PN, Al-Chalabi A (2002): Prognostic modelling of therapeutic interventions in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord* 3: 15-21.
48. Turner, Parton MJ, Shaw CE, Leigh PN, Al-Chalabi A (2003): Prolonged survival in motor neuron disease: a descriptive study of the King's database 1990-2002. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 74: 995-997.
49. Willett WC, Dietz WH, Colditz GA (1999): Guidelines for Healthy Weight. *N Engl J Med* 341: 427-434.
50. Ziegler A, Lange S, Bender R (2002): Überlebenszeitanalyse: Eigenschaften und Kaplan-Meier Methode. *Dtsch Med Wochenschr* 127: 14-16.
51. Ziegler A, Lange S, Bender R (2007): Überlebenszeitanalyse: Der Log-Rank-Test. *Dtsch Med Wochenschr* 132: 39-41.

6 Danksagung

Bedanken möchte ich mich bei meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. Ludolph, Direktor der Klinik und Poliklinik für Neurologie Ulm, der es mir durch sein großes Vertrauen und seine unendliche Geduld ermöglichte, diese Arbeit fertigzustellen.

Mein besonderer Dank gilt:

Frau Dr. Sperfeld, die mir sehr wertvolle Ratschläge gegeben hat, viele Verbesserungsvorschläge gemacht und mich motiviert hat;

Herrn Daniel Ecker und Herrn Dr. Muche, die mir in Sachen Statistik immer zur Seite standen;

Herrn Dr. P. Kühnlein, der mir sehr wichtige Unterstützung und Motivation, vor allem kurz vor Abschluss dieser Arbeit, liefern konnte.

Für die Unterstützung, Motivation und fachlichen Rat gilt meine Hochachtung allen Beteiligten. Nur so konnte diese Arbeit gedeihen.

7 Lebenslauf

Persönliche Daten:

Name: Felix Oppl
Geburtsdatum: 13.03.1979
Geburtsort: Pforzheim
Staatsangehörigkeit: deutsch
Familienstand: ledig

Schulbildung:

1986 – 1999 Goetheschule – Freie Waldorfschule Pforzheim
09/1996 – 12/1996 High School - Vestal, New York
06/1999 Allgemeine Hochschulreife

Zivildienst:

09/1999 – 07/2000 Reha-Verein für psychisch Kranke e.V. in Freiburg

Nebentätigkeiten:

09/2000 – 02/2001 Pflegepraktikum in der unfallchirurgischen Abteilung
des St. Josefs Krankenhaus Freiburg

Hochschulbildung:

10/2001 Aufnahme des Medizinstudiums an der Universität
Ulm
08/2003 Physikum
08/2006 – 07/2007 Praktisches Jahr
05/2008 Staatsexamen Humanmedizin an der Universität Ulm

