

Universitätsklinikum Ulm

Klinik für Neurologie

Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. A.C. Ludolph

**Das Flail-Arm-Syndrom
als Variante der amyotrophen Lateralsklerose**

Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
der Universität Ulm

vorgelegt von
Viviane Hildebrandt
aus Stuttgart

2015

Amtierender Dekan: Prof. Dr. Thomas Wirth

1. Berichterstatter: Prof. Dr. A. C. Ludolph

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Rainer Muehe

Tag der Promotion: 17.12.2015

I Inhaltsverzeichnis

I Inhaltsverzeichnis	I
II Abkürzungsverzeichnis	III
1 Einleitung	1
1.1 Allgemeines	1
1.2 Subtypen.....	1
1.3 Geschichte des Flail-Arm-Syndroms	4
1.4 Studienlage.....	6
1.5 Ziele dieser Arbeit.....	7
2 Material und Methoden	9
2.1 Patientenkollektiv und Einschlusskriterien	9
2.2 Methoden.....	10
2.2.1 Datenerhebung	10
2.2.2 Datenbank.....	11
2.2.3 Kontrollgruppe	12
2.2.4 Variablen	13
2.2.5 Statistische Auswertung.....	16
3 Ergebnisse.....	19
3.1 Allgemeine Daten	19
3.2 Geschlechtsverteilung.....	20
3.3 Alter bei Krankheitsbeginn	21
3.3.1 Alter bei Krankheitsbeginn – geschlechtsspezifisch.....	23
3.4 Ort der Erstsymptomatik	24
3.5 EI-Escorial-Kriterien bei Diagnosestellung	25
3.6 Body-Mass-Index (BMI)	26
3.7 Fehldiagnosen & Folgen	28
3.8 Überleben	30
3.8.1 Anteil von Patienten mit Riluzol.....	30
3.8.2 Überlebenszeitanalyse	31
3.8.3 Prognostische Faktoren	35
4 Diskussion	40
4.1 Geschlechterverhältnis	40
4.2 Alter bei Krankheitsbeginn	41
4.3 Ort der Erstsymptomatik	42
4.4 EI-Escorial-Kriterien bei Diagnosestellung	43
4.5 Body-Mass-Index (BMI)	45
4.6 Überleben und prognostische Faktoren	46

I Inhaltsverzeichnis

4.6.1 Anzahl von Patienten mit Riluzol-Therapie.....	46
4.6.2 Überleben.....	47
4.7 Fehldiagnosen und ihre Folgen	48
4.8 Limitationen	50
4.9. Ausblick	51
5 Zusammenfassung.....	53
6 Literaturverzeichnis	55
III Danksagung.....	IV
IV Lebenslauf.....	V

II Abkürzungsverzeichnis

II Abkürzungsverzeichnis

ALS	amyotrophe Lateralsklerose
BMI	Body-Mass-Index
BSV	Bandscheibenvorfall
MMN	multifokale motorische Neuropathie
PBP	progressive Bulbärparalyse
PEG	perkutane endoskopische Gastrostomie
PMA	progressive Muskelatrophie
PLS	primäre Lateralsklerose
SMA	spinale Muskelatrophie
VC	Vitalkapazität
WHO	World Health Organisation

1 Einleitung

1.1 Allgemeines

Die amyotrophe Lateralsklerose ist mit einer Inzidenz von circa 3 auf 100 000 Einwohner pro Jahr eine der häufigsten degenerativen Erkrankungen des Nervensystems (http://www.baur-institut.de/krankheitsbilder/amyotrophe_lateral-sklerose/).

Erstmalig beschrieben wurde die Erkrankung während des 19. Jahrhunderts durch den französischen Neurologen Jean-Martin Charcot (Goetz 2000); der Name der Erkrankung rührte einerseits vom Hauptsymptom der Erkrankung, der „Amyotrophie“, also dem Muskelschwund. Andererseits wird als Lateralsklerose die Degeneration von Nervenzellen im Bereich des Vorder- und Seitenstranges bezeichnet; das untergegangene Nervengewebe wird dann nach und nach durch Gliazellen ersetzt (Rowland und Shneider 2001). Seither ist diese Erkrankung Mittelpunkt vielerlei Forschungen und Studien gewesen, wobei von der Erstbeschreibung bis hin zu ersten Hinweisen zu Ursache und Entstehung der Erkrankung mehr als ein Jahrhundert vergangen ist.

1.2 Subtypen

Bedingt durch das Bestreben, diese Erkrankung genauer zu charakterisieren, sind über die Jahre auch mehrere Varianten und Unterformen beschrieben worden. Einige stellten sich tatsächlich als Subtypen heraus (wie beispielsweise die primäre Lateralsklerose), andere mit ähnlicher Symptomatik wurden als separat anzusehende Erkrankung (wie das Kennedy-Syndrom) mit abweichender Ätiologie eingeordnet.

Trotz dieser Erkenntnisse existiert aktuell noch keine weltweit einheitliche Einteilung der Unterformen und Varianten; diese differieren abhängig von Land und Autor.

1 Einleitung

Zu den wichtigen Formen werden jedoch fast immer gezählt:

- die **klassische Form der amyotrophen Lateralsklerose**, auch **ALS mit spinalem Beginn** oder **Charcot-ALS** genannt.

Hiervon sind ungefähr zwei Drittel aller ALS-Fälle betroffen. Die meisten Patienten erkranken zwischen dem 55. und 65. Lebensjahr. Als Erstsymptome gelten Atrophien oder Paresen einer oder mehrerer Muskelgruppen, was sich an Rumpf oder Extremitäten manifestieren kann. Häufig treten Faszikulationen auf.

Die Lähmungen sind zu Anfang fast immer asymmetrisch, greifen jedoch im Verlauf so gut wie immer auf die Gegenseite über (http://www.baur-institut.de/krankheitsbilder/amyotrophe_lateralsklerose/).

Zu einer Beteiligung der Hirnnervenkerne kommt es häufig erst im weiteren Krankheitsverlauf. Patienten mit klassischer ALS haben eine Lebenserwartung von zwei bis drei Jahren, wobei die Variabilität hier sehr groß ist (Wijesekera und Leigh 2009).

- die **ALS mit bulbärem Beginn**, früher **progressive Bulbärparalyse (PBP)**.

Diese Form geht mit einer primären Schädigung der Hirnnervenkerne einher und tritt bei 20% der Betroffenen mit amyotropher Lateralsklerose auf. Sie zeichnet sich durch eine initiale Beeinträchtigung von Sprech-, Schluck- und Kaumuskelatur aus (http://www.baur-institut.de/krankheitsbilder/amyotrophe_lateralsklerose/). Im Verlauf, meist innerhalb von 1-2 Jahren, kommt es zu einer Beteiligung der Extremitätenmuskulatur (Karam et al. 2010). Eine Sialorrhoe, aufgrund der Unfähigkeit zu schlucken, kann für Betroffene sehr belastend sein. Auffallend häufig kommt es bei dieser Patientengruppe auch zu pseudobulbären Symptomen mit pathologischem Lachen und Weinen (Wijesekera und Leigh 2009).

- die **primäre Lateralsklerose (PLS)**.

Diese Form tritt bei ungefähr zwei bis fünf Prozent aller Patienten mit Motoneuronerkrankung auf (Singer et al. 2007). Die PLS stellt vornehmlich

1 Einleitung

eine Erkrankung des ersten Motoneurons dar, Zeichen des zweiten Motoneurons sind selten.

Die Erkrankung tritt immer im Erwachsenenalter auf und beinhaltet eine langsam fortschreitende, symmetrisch auftretende, spastische Lähmung, beginnend an den unteren Extremitäten. Erst im weiteren Krankheitsverlauf breitet sich die PLS auf Rumpf, obere Extremitäten und die Hirnnervenkerne aus (Hudson et al. 1993).

Weist ein Patient auch Spastik auf, entwickelt aber nicht innerhalb von drei Jahren Muskelatrophien, kann davon ausgegangen werden, dass dieser Patient an PLS erkrankt ist (Tartaglia et al. 2007).

Es gibt Hinweise darauf, dass die Erkrankungsdauer 20 Jahre und mehr betragen kann, was ein weiteres Unterscheidungskriterium zur klassischen Form der ALS darstellt (Gordon et al. 2009).

- **die progressive Muskelatrophie (PMA).**

Im Gegensatz zur PLS ist die PMA als Erkrankung des zweiten Motoneurons definiert. Es wird diskutiert, ob diese Form wirklich zum Spektrum der ALS gehört (Kim et al. 2009); da jedoch Krankheitsverlauf, Therapieoptionen und Prognose weitgehend mit denen der ALS übereinstimmen, wird die PMA meist hinzu gezählt. Die Patienten zeigen schwere Lähmungen und Atrophien der Extremitäten, welche rasch voranschreiten (Meyer et al. 2007). Diese Form soll mehr als fünf Prozent aller Motoneuronerkrankungen ausmachen.

Teils werden im Krankheitsverlauf jedoch Zeichen des ersten Motoneurons entwickelt und es erfolgt ein Übergang zur klassischen ALS (Wijesekera und Leigh 2009).

- **das Flail-leg-Syndrom.**

Auch hierbei handelt es sich vorwiegend um ein Syndrom des zweiten Motoneurons, wobei die distalen unteren Extremitäten symmetrisch von Paresen, Muskelatrophien und Reflexverlusten betroffen sind (Wijesekera und Leigh 2009).

1 Einleitung

sowie

- **das Flail-Arm-Syndrom.** (siehe 1.3)

Abzugrenzen hiervon, aber dennoch zugehörig zum Bereich der Vorderhornkrankungen ist die Gruppe der **adulten spinalen Muskelatrophien**. Diese betreffen auch Vorderhornzellen und Hirnstamm, allerdings ist hier, im Gegensatz zur amyotrophen Lateralsklerose, die Ursache auf molekularer Ebene bekannt.

Als wichtiger Vertreter ist hier die **Spinobulbäre Muskelatrophie vom Typ Kennedy** zu nennen. Durch den Nachweis einer Trinucleotidexpansion im Gen, welches für den Androgenrezeptor auf dem X-Chromosom kodiert, kann die Diagnose gesichert werden (Fischbeck et al. 1999).

Auch bei diesen Patienten kommt es zu Paresen, Amyotrophien und bulbärer Symptomatik, diagnostisch wegweisend sind jedoch eine Gynäkomastie und Hodenatrophie sowie eingeschränkte Fertilität.

Die Lebenserwartung bei Patienten mit adulter spinaler Muskelatrophie ist normal und der Verlauf benigne (Rhodes et al. 2009).

1.3 Geschichte des Flail-Arm-Syndroms

Der letzte Subtyp in der vorangegangenen Aufzählung und Thema dieser Arbeit ist das **Flail-Arm-Syndrom**, auch **Vulpian-Bernhard-Syndrom** oder **Brachiale Amyotrophe Diplegie** (Katz et al. 1999) genannt.

Diese Variante wurde erstmals 1886 durch den französischen Neurologen Alfred Vulpian in seinem Werk „Maladies du système nerveux“ beschrieben. Er fasste seine damaligen Beobachtungen folgendermaßen zusammen:

„In einigen Fällen manifestiert sich die Atrophie zuerst in den Armen und im Schulterbereich. Die Muskulatur des Unterarms und der Hände bleibt unverändert für längere Zeit; Monate oder Jahre. Es gibt in Wirklichkeit zwei Formen (...), die erstere ist die häufigere, aber die zweite, scapulo-humerale Form ist nicht so selten.“ (Vulpian 1886, S.436)

1 Einleitung

Zwei Jahre später illustrierte William Richard Gowers in seinem Werk „A manual of diseases of the nervous system“ den Phänotyp eines Betroffenen mit „progressive muscular atrophy“, dessen Erscheinung dem eines Patienten mit Flail-Arm-Syndrom sehr stark ähnelte, siehe Abbildung 1 (Gowers 1888).



Abbildung 1 Phänotyp des Flail-Arm-Syndroms.

Patient mit den typischen, proximal betonten Muskelatrophien und Paresen nach einer Illustration von William Richard Gowers. (Bild: Gowers 1888)

Dazu erklärte er:

„Wenn die Arme der Sitz einer solchen Atrophie sind, dann kann es sein, dass die Beine, wenn sie nicht auch atrophiert sind, normal aussehen; aber sie sind häufig auch gelähmt, ohne atrophiert zu sein.“
(Gowers 1888, S. 364)

1 Einleitung

Laut dieser Beschreibungen und Illustrationen sollte es sich bei diesem Krankheitsbild wohl um eine Atrophie und Parese der Muskulatur der proximalen oberen Extremitäten, insbesondere mit Betonung des Schultergürtels und des Oberarms handeln, so dass die Arme schlaff neben dem Körper hängen. Eine Beteiligung der unteren Extremitäten soll hierbei keine führende Rolle spielen.

1.4 Studienlage

Erst im Jahr 1998, über 100 Jahre später, erschien die erste größere Veröffentlichung, die sich mit dem Vulpian-Bernhard-Syndrom beschäftigte und erstmals Merkmale dieser Form näher untersuchte.

In einer retrospektiven Studie von **Hu et al.** wurde an einer britischen Spezialklinik für Motoneuron-Erkrankungen aus 395 Patienten eine Gruppe von 39 Patienten selektiert, welche das Merkmal „Schwere Atrophie und Schwäche der Arme ohne signifikante funktionelle Beteiligung anderer Regionen“ aufwies. Lähmung und Atrophie sollten deutlich und symmetrisch sein sowie im Besonderen proximale Muskelgruppen involvieren. Bei dieser, als Flail-Arm-Gruppe bezeichneten Gruppe, fiel insbesondere das Verhältnis von männlichen zu weiblichen Erkrankten auf, das sich mit 9:1 von dem der klassischen ALS deutlich unterscheidet (hier betrug das Verhältnis 1,5:1) (Wijesekera und Leigh 2009). In Bezug auf die Überlebenszeit konnte ein Unterschied von 18 Monaten im Vergleich zur Kontrollgruppe festgestellt werden. Obwohl sich diese Differenz als nicht signifikant erwies, werteten die Autoren dies als Hinweis auf eine verlängerte Überlebenszeit und somit positiven prognostischen Faktor (Hu et al. 1998).

Eine im Jahr 2000 von **Couratier et al.** ähnlich aufgebaute Studie mit 20 Patienten in der Flail-Arm-Gruppe und 357 Patienten in der Kontrollgruppe konnte diese Erkenntnisse stützen: ein Verhältnis männlicher zu weiblicher Patienten von 4:1 in der Flail-Arm-Gruppe sowie eine Überlebenszeit, die fast 20 Monate über dem Überleben der Kontrollgruppe lag (Couratier et al. 2000).

2009 legten **Wijesekera et al.** als erste Autoren operationale Ein- und Ausschlusskriterien fest, was in vorherigen Studien nicht in dem Maße der Fall

1 Einleitung

gewesen war. Sie konnten das bisher größte Patientenkollektiv beschreiben. In dieser multizentrischen Studie teilte man zwischen 1993 bis 2007 die in die Studie eingeschlossenen Patienten je nach Symptomatik einer der Gruppen „Bulbar onset“, „Classical limb onset“, „Flail-Arm“, „Flail-leg“ oder „PMA“ zu. Insgesamt ergab sich eine Kohortengröße von 135 Patienten in der „Flail-Arm-Gruppe“ sowie 609 Patienten in der „Classical limb onset-Gruppe“.

Zusätzlich zu den Faktoren Geschlechtsverteilung, Alter bei Krankheitsbeginn und Überlebensrate wurden die Anzahl der mit Riluzol behandelten Patienten, die 5- und 10-Jahres-Überlebensrate sowie die Zeit bis zur Beteiligung der zweiten und dritten Region und der Gebrauch von nicht-invasiver Ventilation (NIV) erstmals genauer untersucht. Auch in dieser Untersuchung ergab sich unter anderem ein Verhältnis männlicher zu weiblicher Patienten von 4:1 in der Flail-Arm-Gruppe und es konnte eine mediane Überlebenszeit von 61 Monaten, was 30 Monate über der Kontrollgruppe lag, festgestellt werden.

Desweiteren existieren einige wenige Fallberichte und kleinere Untersuchungen zu diesem Thema (Czaplinski et al. 2004; Sasaki und Iwata 1999).

1.5 Ziele dieser Arbeit

Bislang gibt es also eher eine geringe Anzahl an Publikationen zu dieser Unterform der ALS. Auch aus diesem Grund wurde das Thema dieser Arbeit gewählt. Obwohl die klassische Form der ALS ein Thema ist, mit dem sich viele Arbeitsgruppen beschäftigen, bleiben bezüglich der Subtypen weiterhin viele Dinge unklar und es fehlen individuell zugeschnittene Therapieoptionen.

Aufgrund der Vermutung und der Hinweise oben genannter Autoren, dass sich einige Unterformen in Symptomatik und Prognose von der klassischen Form der ALS unterscheiden, scheint es notwendig, hier weitere Studien zu initiieren, welche dies bestätigen oder widerlegen können. Auch im Hinblick auf therapeutische Konsequenzen scheint es sinnvoll, nach speziellen prognostischen Faktoren zu suchen.

Im Folgenden wird zunächst die Studie zum Flail-Arm-Syndrom an der Neurologischen Klinik der Universität Ulm sowie weiteren Zentren vorgestellt, dann folgt die Beschreibung, wie das Patientenkollektiv ausgewählt und welche

1 Einleitung

Ein- bzw. Ausschlusskriterien zugrunde gelegt wurden. Danach wird das Patientenkollektiv genau beschrieben und es werden ausgewählte Charakteristika dargestellt. Der Mittelpunkt der Arbeit soll jedoch die Überlebenszeitanalyse in Abhängigkeit von verschiedenen prognostischen Faktoren sein. Auch eine Auswertung der häufigsten und wichtigsten Fehldiagnosen soll einige neue Aspekte liefern.

Die Ergebnisse werden zuletzt mit Ergebnissen anderer Autoren verglichen und es werden mögliche Gründe für Unterschiede diskutiert.

Letztendlich soll dies den Zweck haben, Ideen und Anstöße für Folgestudien zu geben, vor allem auch im Hinblick auf Studien zu neuen Therapieoptionen.

2 Material und Methoden

2.1 Patientenkollektiv und Einschlusskriterien

Zur Auswahl des Patientenkollektivs wurde zunächst die Datenbank der neurologischen Ambulanz der Universitätsklinik Ulm auf Patienten mit der Diagnose „Flail-Arm-Syndrom bei amyotropher Lateralsklerose“ durchsucht. Desweiteren konnten durch eine Zusammenarbeit mit PD Dr. med. Katja Kollwe und Prof. Dr. med. Susanne Petri (Medizinische Hochschule Hannover), Dr. rer. med. Andreas Hermann (Universitätsklinikum Dresden) sowie Dr. med. Frank Hanisch (Universitätsklinikum Halle) auch die Daten der Patienten mit Flail-Arm-Syndrom an den dortigen Kliniken erhoben werden und; somit kam eine multizentrische Studie zustande.

Aus den so vorausgewählten Patienten wurden schließlich 42 Patienten in die Studie eingeschlossen. Entscheidend für die schlussendliche Auswahl der Patienten und den Einschluss in diese Studien waren:

- die Diagnose einer amyotrophen Lateralsklerose nach den El-Escorial-Kriterien (Brooks et al. 2000) an der Neurologischen Universitätsklinik Ulm oder an den Universitätskliniken Hannover, Halle oder Dresden
- das klinische Bild eines Flail-Arm-Syndroms
- Erfüllen der operationalen Ein- und Ausschlusskriterien für das Flail-Arm-Syndrom nach Wijesekera et al. (2009) (siehe Tabelle 1).

Das klassische klinische Bild eines Flail-Arm Syndroms nach dem Erstbeschreiber Alfred Vulpian von 1886 entspricht einer „proximal betonten Parese der oberen Extremitäten ohne Beteiligung weiterer Regionen für einige Monate oder Jahre“ (Vulpian 1886).

Um diese Beschreibung zu konkretisieren, waren Definitionen von Ein- und Ausschlusskriterien für diese Studie vonnöten. Zur besseren Vergleichbarkeit mit anderen Studien wurden zunächst die Kriterien von Wijesekera et al. (Wijesekera et al. 2009) (siehe Tabelle 1) übernommen.

2 Material und Methoden

Tabelle 1 Operationale Ein- und Ausschlusskriterien für das Flail-Arm-Syndrom nach Wijesekera et al. (2009) (Wijesekera et al. 2009), aus dem Englischen

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
<ul style="list-style-type: none">• Funktionsstörung des unteren Motoneurons, welche die oberen Extremitäten betrifft• Gekennzeichnet durch progrediente, proximal betonte Parese und Atrophie• Außerdem eingeschlossen wurden Patienten, welche das typische Atrophiemuster des Flail-Arm-Syndroms aufwiesen, außerdem aber noch pathologische Reflexe der tiefen Sehnen oder andere pathologische Reflexe der oberen Extremität zu einem Zeitpunkt während des Krankheitsverlaufes zeigten (ohne Hypertonie oder Klonus)	<ul style="list-style-type: none">• Funktionell bedeutsame Schwäche oder Atrophie der unteren Extremitäten sowie der bulbären Muskulatur innerhalb von 12 Monaten nach Beginn der Symptome an der oberen Extremität• Hypertonie der oberen Extremitäten• Schwäche oder Atrophie der distalen oberen Extremität ohne proximale Beteiligung zum Vorstellungszeitpunkt

2.2 Methoden

2.2.1 Datenerhebung

Die Daten der ausgewählten Patienten wurden retrospektiv anhand von Arztbriefen, Befunden sowie Untersuchungsdokumentationen mit Hilfe eines standardisierten Datenerhebungsbogens aufgenommen. Zusätzlich wurden die

2 Material und Methoden

neurologischen Untersuchungsbefunde zum Zeitpunkt der Erstvorstellung und zum Zeitpunkt der aktuellsten Vorstellung erhoben.

Die wichtigsten Aspekte des Datenerhebungsbogens sind:

Anamnestische Daten

- Angaben zur Person (Alter, Geschlecht)
- El-Escorial-Kriterien bei Diagnosestellung
- Zeitpunkt des Erkrankungsbeginns
- Ort der Erstsymptomatik
- Bisheriger Krankheitsverlauf
- Fehldiagnosen
- Familienanamnese bezüglich neuromuskulärer Erkrankungen
- Vorerkrankungen
- Body-Mass-Index (BMI)
- Medikamentöse Behandlung (Behandlung mit Riluzol)
- Vitalkapazität (VC)
- Anlage einer perkutanen endoskopischen Gastrostomie (PEG)
- Heimbeatmung

Untersuchungsbefunde:

- Neurologische Untersuchungsbefunde
- Laboruntersuchungen
- Bildgebung

Die Datenauswertung wurde mittels eines Amendment zum Antrag-Nr. 73/10 von der Ethikkommission der Universität Ulm bewilligt.

2.2.2 Datenbank

Mithilfe dieser Daten wurde anschließend mit dem Programm Microsoft® Access eine Datenbank zur besseren Übersicht angelegt. Zur leichteren Bearbeitung wurde diese abschließend in Microsoft® Excel-Tabellen konvertiert.

2 Material und Methoden

In regelmäßigen Abständen (circa alle sechs Monate) fand eine Aktualisierung der Datenbank mit den neuesten Untersuchungsbefunden, die bei Wiedervorstellungen der Patienten erhoben wurden, statt; dies geschah bis zum 1. Januar 2013.

Zur Anonymisierung der Daten erhielt jeder Patient eine Identifikationsnummer. Um Irrtümer oder Verwechslungen zu vermeiden, wurde diese bei jeder Datenübertragung mitgeführt.

2.2.3 Kontrollgruppe

Um die ausgewerteten Daten der Patienten unserer Studie mit den Daten von Patienten mit klassischer ALS (Charcot-ALS) vergleichen und mögliche Unterschiede herausfinden zu können, war die Auswahl von Patienten für eine Kontrollgruppe notwendig.

Zunächst fand eine Vorauswahl statt; hierzu wurden aus der Patientendatenbank der Neurologischen Universitätsklinik Ulm alle Patienten herausgesucht, welche die in Tabelle 2 genannten Kriterien erfüllten.

Tabelle 2 Ein- und Ausschlusskriterien für die Patienten der Kontrollgruppe.

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
<ul style="list-style-type: none">• Verdacht auf oder diagnostizierte amyotrophe Lateralsklerose nach den El-Escorial-Kriterien• Erkrankungsbeginn zwischen dem 1. Juni 2000 und dem 1. September 2010• ALS mit spinalem Beginn	<ul style="list-style-type: none">• ALS mit bulbärem Beginn oder anderer Subtyp• Atypische Motoneuronenerkrankungen• Erfüllen der Einschlusskriterien für das Flail-Arm-Syndrom (siehe Tabelle 1)

2 Material und Methoden

Der 1. Juni 2000 und der 1. September 2010 entsprechen dem frühesten bzw. dem spätesten Erkrankungsbeginn in der Flail-Arm-Gruppe.

Um mögliche Fehlerquellen, beispielsweise eine abweichende Geschlechtsverteilung oder abweichende Therapieoptionen durch einen unterschiedlichen Erkrankungszeitraum zwischen Flail-Arm-Gruppe und Kontrollgruppe zu vermeiden, wurden die Patienten gematcht.

Aus der vorausgewählten Patientengruppe (Tabelle 2) wurden pro Flail-Arm-Patient drei Kontrollpatienten gematcht, die

- das gleiche Geschlecht
- den gleichen Erkrankungsbeginn, also Monat und Jahr (± 3 Monate)

wie der Flail-Arm-Patient aufwies. Konnten mehr als drei Kontrollpatienten zu einem Flail-Arm-Patienten gematcht werden, wurden drei zufällig ausgewählt.

Letztendlich ergaben sich somit auf 42 Flail-Arm Patienten 126 Kontrollpatienten.

Das Matching-Verhältnis von 1:3 (Flail-Arm-Patienten:Kontrollpatienten) wurde gewählt, da genauere Ergebnisse und mehr Information als von einem 1:1-Matching erwartet wurden und für jeden Flail-Arm-Patienten in der Datenbank genau oder mehr als drei Kontrollen zur Verfügung standen. Von einer noch größeren Anzahl an Kontrollen wurde kaum Mehrwert an Information erwartet (Lewallen et al. 1998).

Da es keine Hinweise darauf gibt, dass sich die Inzidenz von ALS innerhalb Deutschlands und Westeuropas relevant unterscheidet (Logroscino et al. 2010), wurde darauf verzichtet, die Patienten zusätzlich nach Herkunft zu matchen.

2.2.4 Variablen

Aufgrund der retrospektiven Form der Datenerhebung konnten bei einigen Patienten nicht alle Daten in Erfahrung gebracht werden. Da das Patientenkollektiv eine recht geringe Patientenzahl aufwies, verzichteten wir jedoch darauf, die fehlenden Daten mit Hilfe mathematischer Verfahren (Imputation) zu „rekonstruieren“. Fehlte also beispielsweise das Alter bei

2 Material und Methoden

Krankheitsbeginn eines bestimmten Patienten, wurde der jeweilige Patient bei der Auswertung des Alters bei Krankheitsbeginn nicht berücksichtigt; bei allen weiteren Auswertungen wurden die Daten dieses Patienten jedoch wieder miteinbezogen.

Es erfolgte eine Analyse folgender Faktoren sowohl für die Flail-Arm-Gruppe als auch (außer Punkt 3 und 8) für die Kontrollgruppe:

1) Geschlechtsverteilung

Da die Kontrollgruppe nach Geschlecht gematcht war, wurde die Geschlechtsverteilung für alle vorausgewählten Kontrollpatienten, welche die in Tabelle 2 genannten Kriterien erfüllten, berechnet. Alle weiteren aufgelisteten Auswertungen wurden jedoch für die 126 Kontrollpatienten berechnet.

2) Alter bei Krankheitsbeginn

Als Krankheitsbeginn wurde das erstmalige Auftreten von Paresen oder Amyotrophie bei dem jeweiligen Patienten gewertet. Dies ergab sich teils aus der Anamnese des Patienten, teils aus den Untersuchungsbefunden. Es erfolgte jeweils die Dokumentation von Monat und Jahr; falls keine Monatsangabe ausfindig zu machen war, wurde jeweils von der Jahresmitte ausgegangen.

3) Ort der Erstsymptomatik

Wie bei Punkt 2) galt auch hier der Ort der erstmals aufgetretenen Parese.

4) EI-Escorial-Kriterien bei Diagnosestellung

Als Diagnosestellung galt jeweils der Zeitpunkt, zu dem zum ersten Mal entweder der Verdacht auf eine ALS geäußert oder zu dem zum ersten Mal eine ALS nach den EI-Escorial-Kriterien (Brooks et al. 2000) diagnostiziert wurde.

Mögliche Kriterien nach Brooks sind:

- Verdacht
- Klinisch möglich

2 Material und Methoden

- Laborgestützt wahrscheinlich
- Klinisch wahrscheinlich
- Klinisch definitiv

5) Body-Mass-Index (BMI)

Der Body-Mass-Index ist definiert als

$$\text{BMI} = \frac{\text{Masse in kg}}{(\text{Größe in m})^2} \quad (\text{Quételet 1833}).$$

Aufgrund des sehr variablen Krankheitsverlaufs und der retrospektiven Datenerhebung war es nicht möglich, den BMI zu jeweils fest definierten Zeitpunkten im Krankheitsverlauf zu erheben. Daher wurde jeweils der am frühesten dokumentierte BMI im Krankheitsverlauf in die Auswertung miteingebracht.

Laut World Health Organisation (WHO) wird der BMI in folgende Kategorien eingeteilt (http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.html):

Tabelle 3 Einteilung des Body-Mass-Index (BMI) nach World Health Organisation (WHO).

Kategorie	BMI, in kg/m²
Untergewicht	<18,5
Normalgewicht	18,5-25,0
Übergewicht	25,0-30,0
Adipositas	30,0-35,0

Diese Einteilung wird auch in unserer Studie beibehalten.

6) Patienten mit Riluzol

Eine Einnahme von Riluzol wurde als solche gewertet, wenn der betreffende Patient über einen Zeitraum von mehr als 2 Wochen das Medikament Riluzol eingenommen hatte.

2 Material und Methoden

7) Fehldiagnosen / Immunglobulin-Gaben

Wurde bei einem Patienten zunächst eine Fehldiagnose und erst im Nachhinein die Diagnose ALS, Subtyp Flail-Arm-Syndrom gestellt, wurden diese Fehldiagnosen notiert und schließlich nach Häufigkeit ausgewertet. Erhielten die Patienten außerdem zu einem oder mehreren Zeitpunkten im Krankheitsverlauf Immunglobuline, wurde dies ebenfalls registriert und ausgewertet.

8) Krankheitsdauer/ Überlebenszeit

Als Krankheitsbeginn wurde, wie oben bereits erwähnt, das erstmalige Auftreten von Paresen oder Amyotrophie gewertet. Als Krankheitsdauer galt der Zeitraum von Krankheitsbeginn bis zum Tod des Patienten beziehungsweise bis zum 1.1.2013. Bei Patienten, die nicht bis zum diesem Datum verstorben waren, wurde dieser Zeitpunkt als Zäsur gewählt und ging so in die Auswertung ein. Der Todeszeitpunkt des Patienten wurde durch persönlichen Kontakt mit Angehörigen, Information des Hausarztes oder durch Einholen der Information bei Einwohnermeldeämtern ermittelt.

Konnte im Einzelfall das Todesdatum nicht ermittelt werden, wurde der letzte Kontakt zu dem Patienten als Zäsur gewertet.

Zur Überlebenszeitanalyse nach Kaplan-Meier sowie zu prognostischen Faktoren siehe „Statistische Auswertung“.

2.2.5 Statistische Auswertung

Es handelt sich bei dieser Studie um eine Fall-Kontroll-Studie. Bei dieser wurden pro Flail-Arm-Patient drei Kontrollpatienten mit klassischer ALS gematcht und Vergleiche zwischen Flail-Arm-Gruppe und Kontroll-Gruppe durchgeführt. Generell ist zu sagen, dass bei Vergleichen zwischen Flail-Arm-Gruppe und Kontrollgruppe die Gruppen aufgrund des Matchings nicht statistisch unabhängig waren und deswegen spezielle statistische Methoden für abhängige Beobachtungen gewählt wurden.

2 Material und Methoden

Zum anderen wurde die Flail-Arm-Gruppe nach mehreren Kriterien unterteilt und diese Untergruppen miteinander verglichen um Risikofaktoren für unterschiedliche Outcome innerhalb der Gruppe identifizieren zu können.

Bei Vergleichen innerhalb der Flail-Arm-Gruppe sind die einzelnen Subgruppen statistisch unabhängig.

Im Folgenden werden die statistischen Methoden, welche in den genannten Abschnitten verwendet wurden, erläutert.

- Beschreibung des Phänotyps (Abschnitt 3.2 - 3.8.1)

Es wird sowohl zwischen Flail-Arm-Gruppe und Kontrollgruppe als auch innerhalb der Flail-Arm-Gruppe verglichen.

In jedem der unten genannten Abschnitte wurde, falls sinnvoll berechenbar, Mittelwert, Median und Standardabweichung mit dem Programm Microsoft® Excel bestimmt. Die Erstellung der Diagramme erfolgte ebenfalls mit dem genannten Programm.

Vergleiche sind aufgrund der geringen Fallzahl und des (wie unter 1.5 bereits erwähnt) Schwerpunktes auf der Überlebenszeitanalyse hier rein deskriptiv. Bei größeren Fallzahlen wäre die Berechnung eines p-Wertes mittels bedingter logistischer Regression für Unterschiede zwischen Fall- und Kontrollgruppe möglich.

Für Flail-Arm-Gruppe und Kontrollgruppe wurden jeweils die Geschlechtsverteilung (ungematcht! siehe hier 2.2.4, Abschnitt 1), das Alter bei Krankheitsbeginn, das El-Escorial-Kriterium bei Krankheitsbeginn, der Body-Mass-Index und eine erfolgte Riluzol-Therapie bestimmt. Für Alter bei Krankheitsbeginn und Body-Mass-Index wurden Mittelwert, Median und Standardabweichung von Flail-Arm-Gruppe und Kontrollgruppe deskriptiv miteinander verglichen. Für Geschlechtsverteilung, El-Escorial-Kriterium bei Krankheitsbeginn und Riluzol-Therapie wurden die prozentualen Verhältnisse beider Gruppen miteinander verglichen.

Innerhalb der Flail-Arm-Gruppe wurde das Alter bei Krankheitsbeginn nach Geschlecht, der Ort der Erstsymptomatik, der Body-Mass-Index nach Geschlecht, sowie initiale Fehldiagnosen und erfolgte Immunglobulintherapie bestimmt. Für Alter bei Krankheitsbeginn nach Geschlecht und Body-Mass-Index nach Geschlecht wurden Mittelwert,

2 Material und Methoden

Median und Standardabweichung bestimmt und deskriptiv miteinander verglichen. Für Ort der Erstsymptomatik, initiale Fehldiagnosen und erfolgte Immunglobulintherapie wurden die prozentualen Verhältnisse bestimmt und diese deskriptiv miteinander verglichen.

- Überlebenszeitanalyse (Abschnitt 3.8.2)

Es wurde eine Überlebenszeitanalyse nach Kaplan-Meier für Flail-Arm-Gruppe und Kontrollgruppe durchgeführt sowie die Unterschiedlichkeit der Kurven statistisch getestet.

Die Kaplan-Meier-Kurven (Zwiener et al. 2011) wurden mit dem Programm WinStat® erstellt. Da die Gruppen nicht unabhängig waren, wurde die Unterschiedlichkeit der Kurven mittels stratifiziertem LogRank-Test (Schoenfeld und Tsiatis 1987) und die Adjustierung nach Alter bei Krankheitsbeginn mit stratifiziertem Cox-Modell (Ata und Sözer 2007) durchgeführt. Das Cox-Modell ist in diesem Fall sinnvoll um den möglichen Einfluss des Faktors „Alter bei Krankheitsbeginn“ auf die Überlebenszeit in die Berechnung miteinzubeziehen. Hierzu wurde das Statistik-Programm „R (The R Project for Statistical Computing)“ sowie das dazugehörige Paket zur Durchführung von Überlebenszeitanalysen „CRAN: package survival“ genutzt.

Das allgemein übliche Signifikanzniveau von $\alpha=0,05$ wurde gewählt.

- Prognostische Faktoren (Abschnitt 3.8.3)

In diesem Abschnitt wurde eine Untersuchung möglicher prognostischer Faktoren innerhalb der Flail-Arm-Gruppe durchgeführt. Dazu wurden innerhalb der Flail-Arm-Gruppe Untergruppen gebildet, z.B. nach Alter bei Krankheitsbeginn oder initialer Fehldiagnosen. Für die einzelnen Untergruppen wurde Kaplan-Meier-Kurven zur Überlebenszeitanalyse erstellt. Aufgrund der wiederum geringen Patientenzahl pro Untergruppe wurde auf die Berechnung eines p-Wertes verzichtet. In diesem Fall sind die Untergruppen statistisch unabhängig voneinander, eine p-Wert-Berechnung wäre bei größerer Fallzahl mittels des normalen LogRank-Testes möglich.

3 Ergebnisse

3 Ergebnisse

3.1 Allgemeine Daten

Insgesamt wurden Daten von 42 Patienten retrospektiv ausgewertet; davon stammten 18 Datensätze von der Universitätsklinik Ulm, 12 Datensätze von der Medizinischen Hochschule Hannover, 7 Sätze vom Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden und 5 Sätze vom Universitätsklinikum Halle.

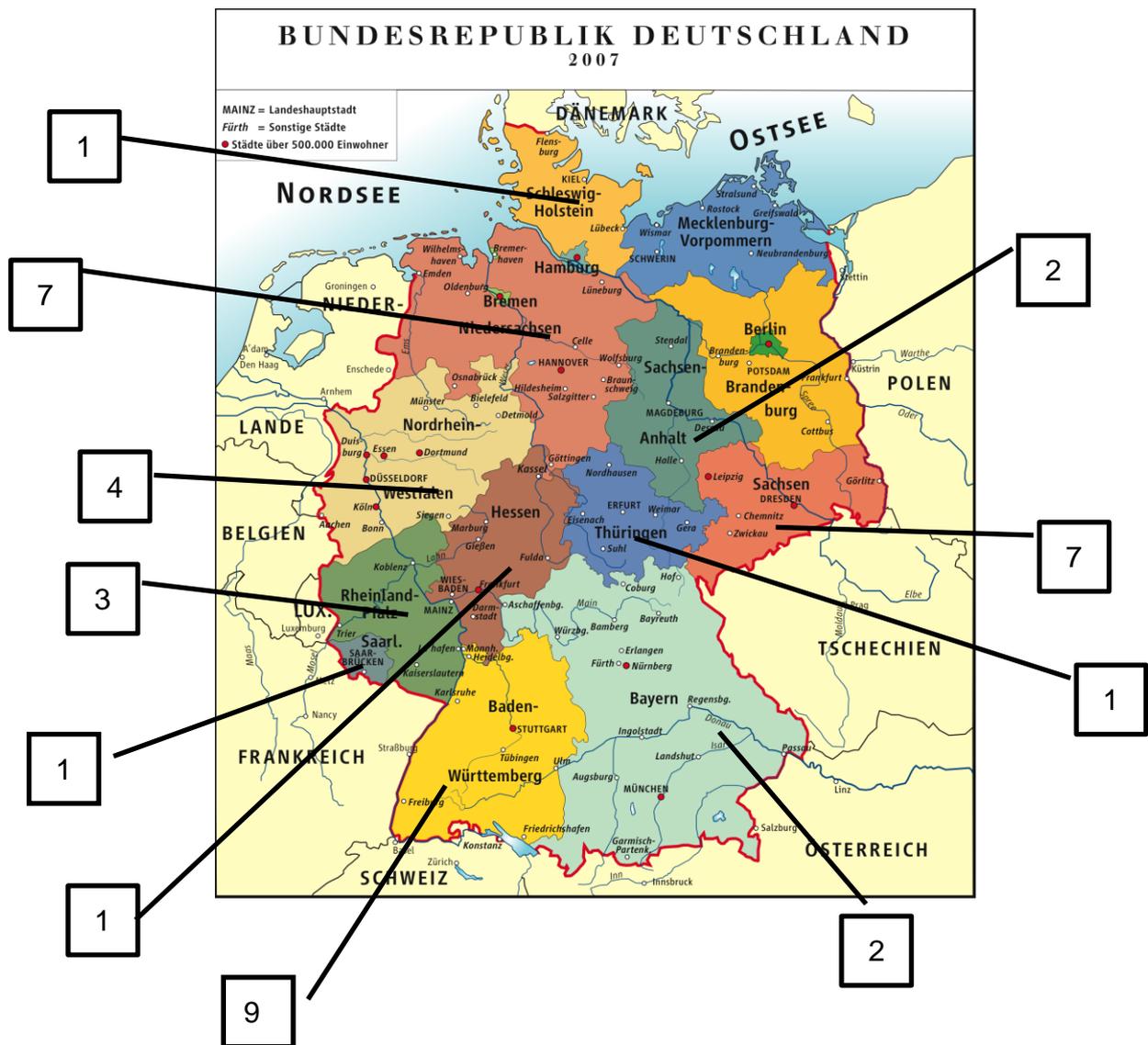


Abbildung 2 Herkunft des Patientenkollektivs.

Verteilung der 38 aus Deutschland stammenden Patienten nach Bundesländern.
(Graphik: <http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/1/12/BRD.png>)

3 Ergebnisse

Der früheste dokumentierte Krankheitsbeginn eines Patienten war im Juni 2000, der späteste Beginn im August 2010.

Von den 42 Patienten stammt die Mehrheit mit 38 Patienten aus Deutschland (siehe Abbildung 2 zur genaueren Herkunft der Patienten innerhalb Deutschlands). Außerdem befanden sich zwei österreichische Patienten, ein Patient aus Luxemburg sowie eine türkischstämmige Patientin in der Kohorte. Bei keinem Patienten gab es eine positive Familienanamnese bezüglich Motoneuronenerkrankungen.

3.2 Geschlechtsverteilung

Es wird die Geschlechtsverteilung von Flail-Arm-Gruppe und Kontrollgruppe verglichen.

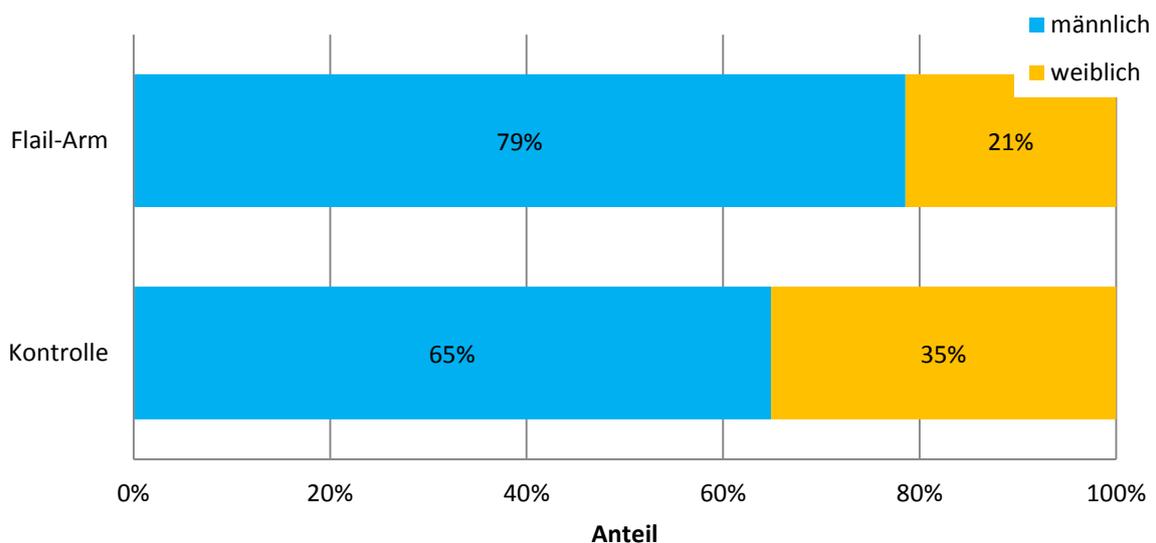


Abbildung 3 Geschlechtsverteilung der Flail-Arm-Gruppe und der Kontrollgruppe.

In der Flail-Arm-Gruppe (oben) ergab sich bei einer Gesamtanzahl von 42 ausgewerteten Patienten ein Anteil männlicher Patienten von 79% (blau) und ein Anteil weiblicher Patienten von 21% (gelb), somit ein Verhältnis von etwa 4:1.

In der Kontrollgruppe (unten) ergab sich hingegen bei 993 Patienten mit klassischer ALS ein Anteil von 65% männlichen und 35% weiblichen Patienten, was einem Verhältnis von etwa 2:1 entspricht. (Multizentrische Studie, Daten von 2000-2013)

3 Ergebnisse

3.3 Alter bei Krankheitsbeginn

Als Erkrankungsbeginn wurde das erste Auftreten von Paresen oder Amyotrophie gewertet, da andere Frühsymptome wie Faszikulationen oder Muskelkrämpfe nicht spezifisch für ALS sind und nicht gleichermaßen bei jedem Patienten auftreten.

Es wird zunächst das Alter bei Krankheitsbeginn in Flail-Arm-Gruppe und Kontrollgruppe verglichen.

Um leichter vergleichen zu können, wie sich das Alter bei Krankheitsbeginn bei Patienten mit Flail-Arm-Syndrom im Vergleich zu Patienten mit klassischer ALS unterscheidet, wurden die Patienten abhängig von ihrem Alter bei Krankheitsbeginn in Gruppen eingeteilt. Jede Gruppe entspricht einer Altersspanne von 5 Jahren, beginnend bei 30 Jahren; also 30-34, 35-39, 40-44 Jahre usw.

Das Ergebnis ist in Abbildung 4 dargestellt.

3 Ergebnisse

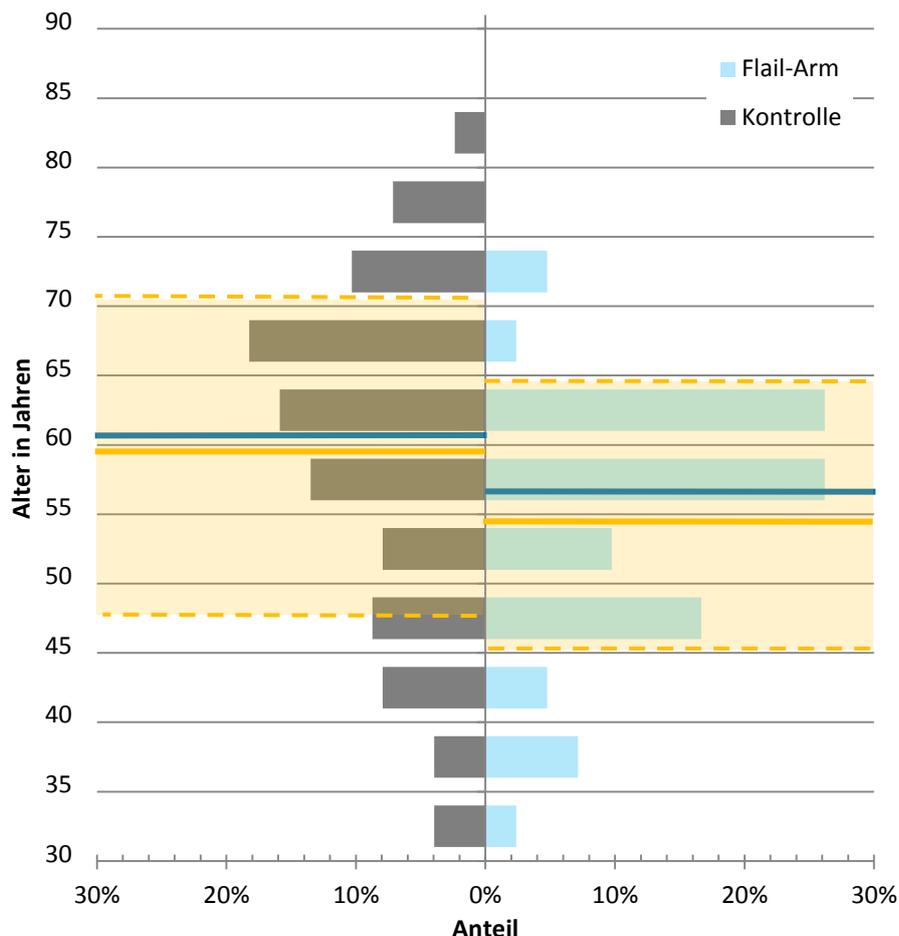


Abbildung 4 Alter bei Krankheitsbeginn für Flail-Arm-Gruppe und Kontrollgruppe.

In Hellblau (rechte Seite) ist der Anteil von Patienten der Flail-Arm-Gruppe in den entsprechenden Altersabschnitten dargestellt (ausgewertete Patienten: 42). In Grau (linke Seite) dargestellt sind die Werte der Kontrollgruppe mit 126 Patienten. Als gelbe, durchgezogene Linie dargestellt ist der Mittelwert des Alters bei Krankheitsbeginn sowie gelb unterlegt die Standardabweichung; für Flail-Arm-Patienten ist der Mittelwert \pm Standardabweichung 54,7 Jahre \pm 9,3, für die Kontrollgruppe 59,4 Jahre \pm 12,2. Als blaue Linie darstellt ist der Median; hier bei 56,5 Jahren bzw. 61,6 Jahren. (Multizentrische Studie, Daten von 2000-2013)

Die Bereiche 45-49 Jahre, 55-59 Jahre und 60-65 Jahre sind in der Flail-Arm-Gruppe besonders stark repräsentiert, während die anderen Bereiche nur geringe Patientenzahlen aufweisen. Unter 30 Jahren sowie über 75 Jahren konnte kein Krankheitsbeginn festgestellt werden.

In der Kontrollgruppe mit klassischer ALS liegen die Maxima etwas weiter nach rechts verschoben, im Bereich von 60-65 und 65-70 Jahren.

3 Ergebnisse

3.3.1 Alter bei Krankheitsbeginn – geschlechtsspezifisch

Es das Alter bei Krankheitsbeginn innerhalb der Flail-Arm-Gruppe aufgeteilt nach Geschlecht verglichen.

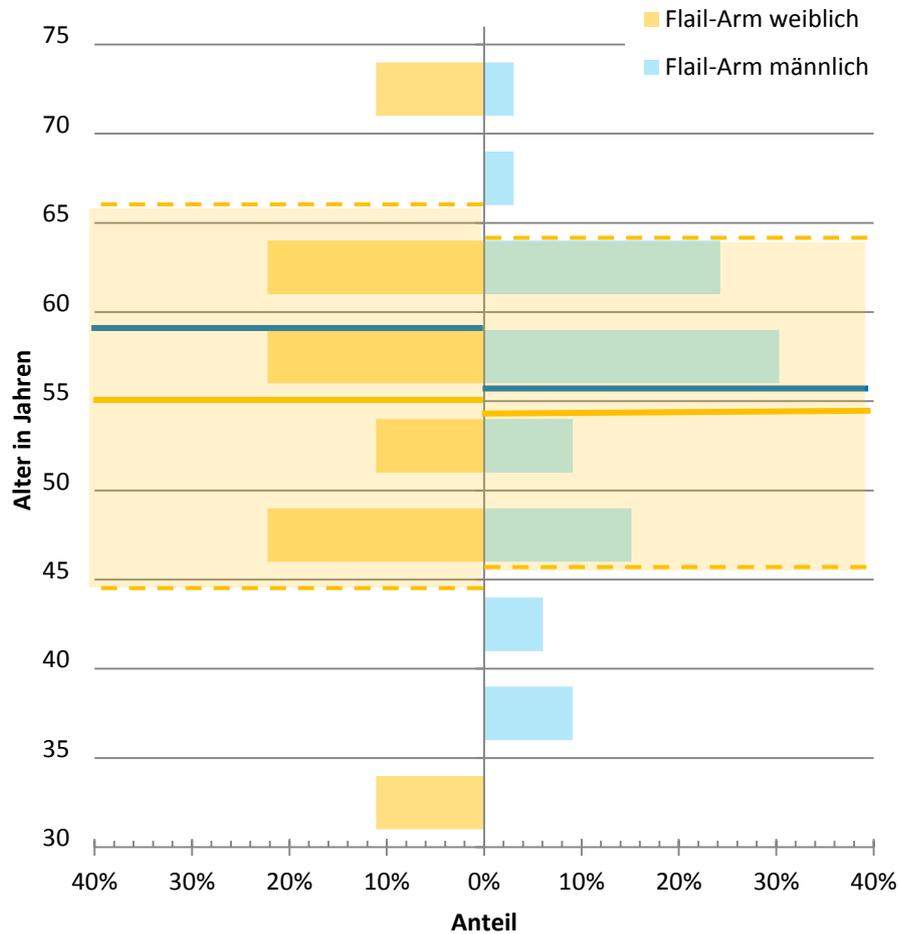


Abbildung 5 Alter bei Krankheitsbeginn der Flail-Arm-Gruppe, aufgeschlüsselt nach Geschlecht.

Die Werte der männlichen Patienten (ausgewertete Patienten: 33) sind in Hellblau auf der rechten Seite, die der weiblichen Patienten (9 Patientinnen) in Hellgelb auf der linken Seite dargestellt. Der Mittelwert \pm Standardabweichung (gelbe Linie bzw. Gelb hinterlegt) liegt bei 54,6 Jahren \pm 9,0 für Männer bzw. bei 54,9 Jahren \pm 10,9 für Frauen. Der Median (blaue Linie) ist in diesem Fall bei 56 Jahren für Männer bzw. 59 Jahren für Frauen. (Multizentrische Studie, Daten von 2000-2013)

Es ergeben sich vergleichbare Werte bezüglich Alter bei Krankheitsbeginn für Männer und für Frauen in der Flail-Arm-Gruppe, nur der Median liegt für weibliche Patienten drei Jahre höher als der für männliche Patienten.

3 Ergebnisse

3.4 Ort der Erstsymptomatik

Auch wenn das Flail-Arm-Syndrom definitionsgemäß eine proximal betonte Parese der oberen Extremitäten (Vulpian 1886) darstellt, tritt bei einigen Patienten dennoch das erste Symptom am distalen Ende der oberen Extremitäten auf (nichtsdestotrotz entwickelt sich im Verlauf eine proximale Betonung).

In Abbildung 6 ist die Verteilung der Erstsymptomatik nach Seite und Höhe innerhalb der Flail-Arm-Gruppe dargestellt.

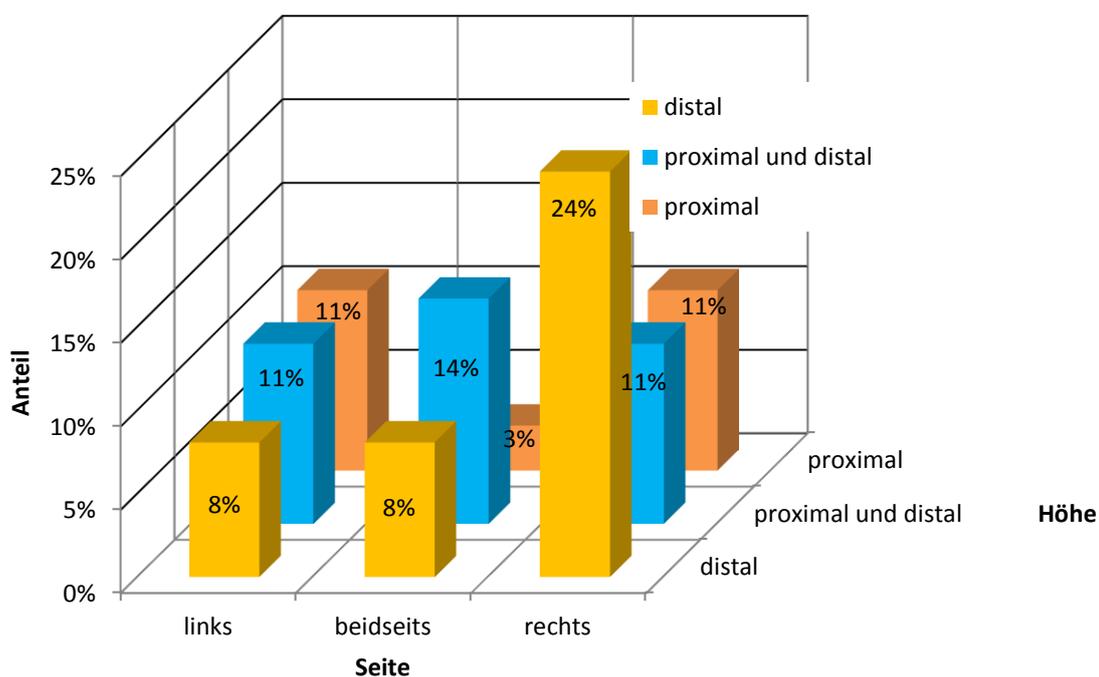


Abbildung 6 Ort der Erstsymptomatik nach Seite und Höhe für die Flail-Arm-Gruppe.

Die gleiche Höhe ist jeweils in der derselben Farbe dargestellt: distal in Gelb, proximal in Orange, proximal und distal in Blau. Insgesamt wurden 37 Patienten ausgewertet.

Auf der horizontalen Achse ist die Seite (links/beidseits/rechts), auf der vertikalen Achse der Patientenanteil und auf der Tiefenachse die Höhe der Symptomatik (proximal/proximal und distal/distal) aufgetragen. (Multizentrische Studie, Daten von 2000-2013)

Die Mehrheit (46%) zeigt das Erstsymptom auf der rechten Seite. Etwa vergleichbar ist der Anteil Patienten, welche das Erstsymptom auf der linken Seite zeigten, mit dem Anteil Patienten, die das Erstsymptom auf beiden Seiten zeigten, hier 30% bzw. 25%.

3 Ergebnisse

40% haben erstmals Paresen oder Atrophien im distalen Bereich der oberen Extremität; weitere 36% sowohl im distalen als auch im proximalen Bereich. Am seltensten (25%) tritt die Symptomatik nur im proximalen Bereich auf.

Insgesamt ist bei den Flail-Arm-Patienten unserer Studie eine Beeinträchtigung distal/rechts am häufigsten (24%).

3.5 EI-Escorial-Kriterien bei Diagnosestellung

In Abbildung 7 ist die Verteilung der klinischen Diagnose nach den EI-Escorial-Kriterien für Flail-Arm-Gruppe und Kontrollgruppe bei Diagnosestellung dargestellt.

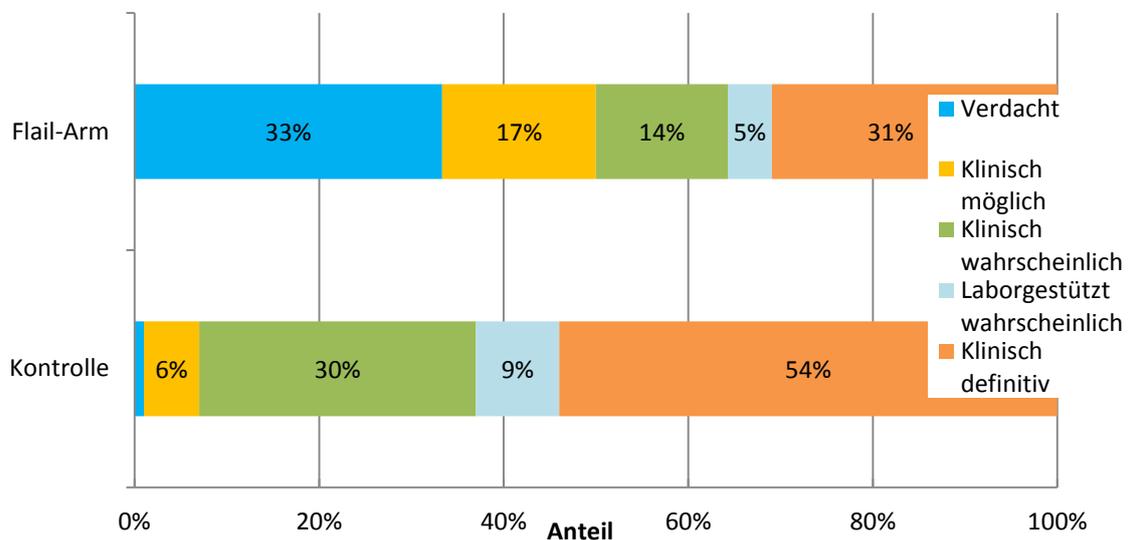


Abbildung 7 Klinische Diagnose nach EI-Escorial-Kriterien bei Diagnosestellung für Flail-Arm-Gruppe und Kontrollgruppe.

Es gingen 42 Flail-Arm-Patienten (oben) und 126 Kontrollpatienten (unten) in die Auswertung ein. Zur Farbgebung siehe Legende am Bildrand. (Multizentrische Studie, Daten von 2000-2013)

Etwa ein Drittel erfüllt bei Diagnosestellung die Kriterien für einen Verdacht (ein Patient in der Kontrollgruppe!), bei etwa einem weiteren Drittel konnte eine klinisch definitive ALS diagnostiziert werden. In der Kontrollgruppe waren dies hingegen 54%. Die weiteren Diagnosen (Klinisch wahrscheinlich, Laborgestützt wahrscheinlich, Klinisch möglich) stellen das letzte Drittel in der Flail-Arm-Gruppe, in der Kontrollgruppe beträgt der Anteil 45%

3 Ergebnisse

3.6 Body-Mass-Index (BMI)

In Abbildung 8 ist die Verteilung des Body-Mass-Index sowohl in der Flail-Arm-Gruppe als auch in der Kontrollgruppe dargestellt.

Die Auswertung erfolgte hier wieder in Gruppen: Gruppe 1 für alle Patienten mit BMI <23, Gruppe 2 für alle Patienten mit BMI =23-25 und Gruppe 3 für alle Patienten mit BMI >25.

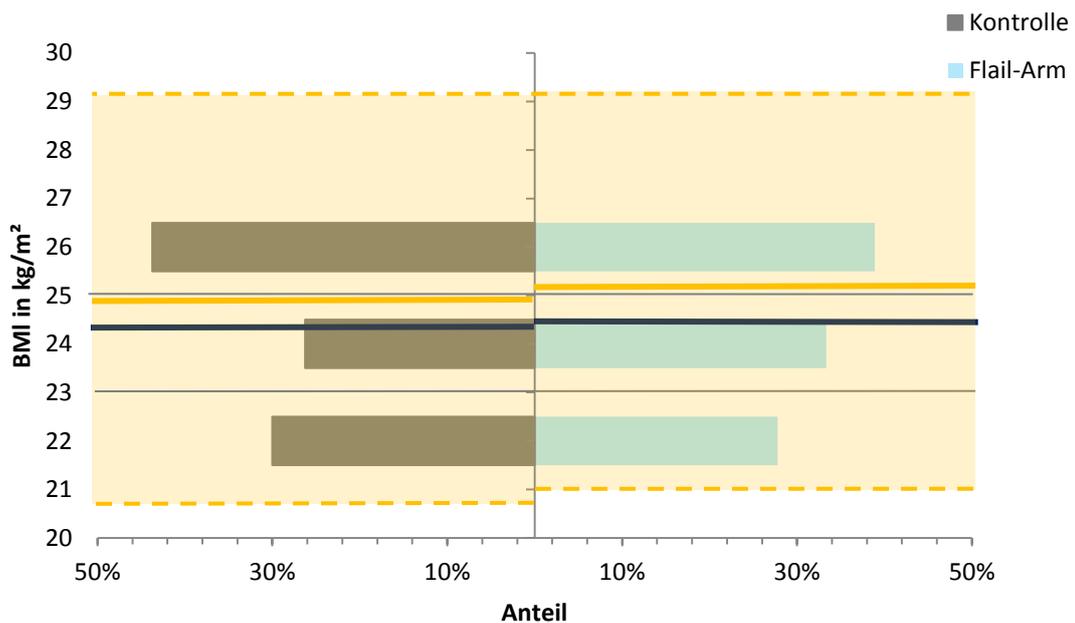


Abbildung 8 Body-Mass-Index, gruppiert für Flail-Arm-Gruppe und Kontrollgruppe.

In der Flail-Arm-Gruppe (rechts Seite, in Blau) wurden insgesamt 36 Patienten ausgewertet, in der Kontrollgruppe (linke Seite, in Grau) 77 Patienten.

In Gelb ist der Mittelwert ± Standardabweichung (in Orange unterlegt) dargestellt, 25,2 kg/m² ± 4 (Flail-Arm-Gruppe) bzw. 24,9 kg/m² ± 4,2 (Kontrollgruppe). In Dunkelblau der Median von 24,5 kg/m² (Flail-Arm-Gruppe) bzw. 24,3 kg/m² (Kontrollgruppe). (Multizentrische Studie, Daten von 2000-2013)

Die Auswertung ergab sowohl für den Mittelwert als auch für den Median vergleichbare Ergebnisse in Flail-Arm-Gruppe und Kontrollgruppe.

Zur besseren Übersicht wurde der BMI (siehe Methodenteil) für die folgenden Auswertungen in zwei Gruppen aufgeteilt:

3 Ergebnisse

- BMI > 25, nach WHO-Klassifikation Übergewicht
- BMI ≤ 25, nach WHO-Klassifikation Untergewicht oder Normalgewicht

In Abbildung 9 ist dargestellt, wie der BMI zwischen Flail-Arm-Gruppe und Kontrollgruppe sowie unter den Geschlechtern verteilt ist.

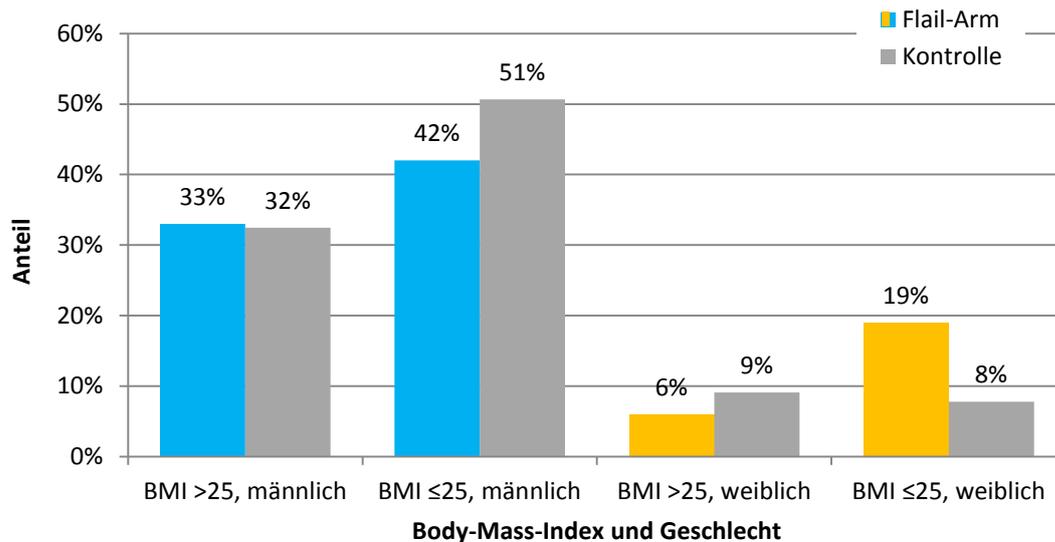


Abbildung 9 Body-Mass-Index, aufgeschlüsselt nach Flail-Arm-Gruppe und Kontrollgruppe sowie Geschlecht.

Insgesamt wurden 36 Patienten in der Flail-Arm-Gruppe und 77 Patienten in der Kontrollgruppe ausgewertet. Die Flail-Arm Gruppe ist in Blau (männliche Patienten) und in Orange (weibliche Patienten) dargestellt, die dazugehörige Kontrollgruppe jeweils rechts daneben in Grau. Auf der horizontalen Achse ist jeweils Body-Mass-Index und Geschlecht, auf der vertikalen Achse der Anteil dargestellt. (Multizentrische Studie, Daten von 2000-2013)

In der Kontrollgruppe waren die Männer eher normalgewichtig (51%), ebenso wie in der Flail-Arm-Gruppe (42%). In der Flail-Arm-Gruppe waren die Frauen häufiger normalgewichtig (19%), während sich in der Kontrollgruppe vergleichbare Werte ergaben.

3 Ergebnisse

3.7 Fehldiagnosen & Folgen

Obwohl die Bekanntheit von ALS in den vergangenen Jahren durch prominente Erkrankte wie den Künstler Jörg Immendorf deutlich zugenommen hat und sich diagnostische Möglichkeiten weiterentwickelt haben, werden an ALS erkrankte Personen trotzdem häufig im Anfangsstadium fehldiagnostiziert; dies trifft auch auf das Flail-Arm-Syndrom zu.

In Abbildung 10 sind die am häufigsten dokumentierten initialen Fehldiagnosen innerhalb der Flail-Arm-Gruppe graphisch dargestellt.

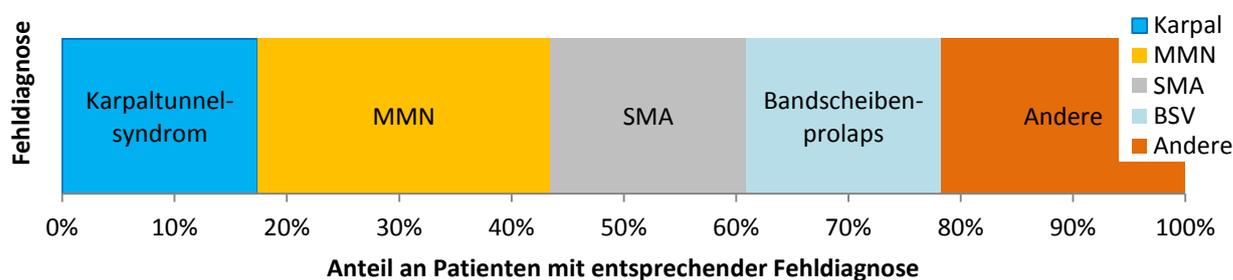


Abbildung 10

Häufigste Fehldiagnosen der Flail-Arm-Gruppe.

Bei insgesamt 23 von 42 Patienten war eine initiale Fehldiagnose im Nachhinein feststellbar. Häufigste Fehldiagnose war die multifokale motorische Neuropathie (MMN, gelb) mit 6 Patienten, gefolgt von jeweils 4 Patienten mit Karpaltunnelsyndrom (Blau), spinaler Muskelatrophie (SMA, Grau), sowie einem Bandscheibengeschehen (Hellblau). Weitere dokumentierte Fehldiagnosen (in Andere, Orange) waren u.a. Inclusion-Body-Myositis, Central-Core-Myopathie sowie Loge-de-Guyon-Syndrom. (Multizentrische Studie, Daten von 2000-2013)

Der hohe Anteil an Fehldiagnosen bedeutet in Folge auch einen hohen Anteil initialer Fehlbehandlungen.

Aufgrund der häufig bestehenden diagnostischen Unsicherheit im Anfangsstadium von Motoneuron-Erkrankungen wird bei vielen Patienten zu einem Zeitpunkt im Krankheitsverlauf ein Therapieversuch mit Immunglobulinen durchgeführt.

3 Ergebnisse

In Abbildung 11 ist der Anteil Patienten innerhalb der Flail-Arm-Gruppe mit einem oder mehreren Immunglobulin-Therapieversuchen dargestellt.

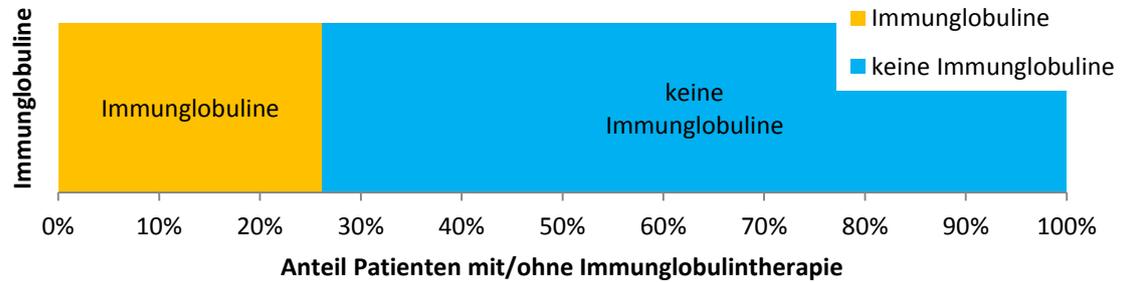


Abbildung 11 Patienten, die im Krankheitsverlauf fälschlicherweise mit Immunglobulinen behandelt wurden.

In Gelb dargestellt der Anteil von Patienten mit Immunglobulintherapie (11 Patienten), in Blau der Teil Patienten ohne Immunglobulintherapie, hier 31 Patienten. (Multizentrische Studie, Daten von 2000-2013)

3 Ergebnisse

3.8 Überleben

Im Folgenden sollen nun einige Aspekte, welche möglicherweise Einfluss auf die Überlebenszeit haben, genauer untersucht werden. Außerdem soll die Überlebenszeit der Patienten unserer Studie analysiert werden.

3.8.1 Anteil von Patienten mit Riluzol

Im Folgenden ist der Anteil mit Riluzol behandelter Patienten für Flail-Arm-Gruppe und Kontrollgruppe dargestellt.

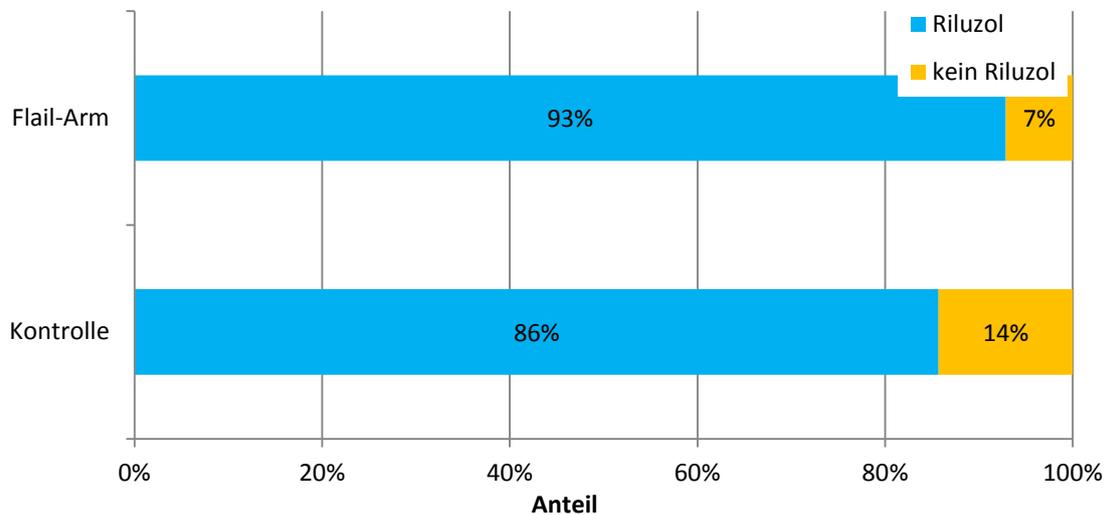


Abbildung 12

Anteil mit Riluzol behandelter Patienten für Kontrollgruppe und Flail-Arm-Gruppe.

Von 42 Flail-Arm-Patienten erhielten 39 (93%) Riluzol über einen Zeitraum von mindestens 2 Wochen, während in der Kontrollgruppe von 126 Patienten nur 107 Riluzol erhielten. Zur Farbgebung siehe Legende. (Multizentrische Studie, Daten von 2000-2013)

3 Ergebnisse

3.8.2 Überlebenszeitanalyse

Es folgt die Darstellung überlebender Patienten abhängig vom Zeitpunkt mit Hilfe von Kaplan-Meier-Kurven sowie eine Untersuchung möglicher prognostischer Faktoren.

3.8.2.1 Anteil an Patienten verstorben bis 01.01.2013

Es ist die der Anteil verstorbenen Patienten bis 01.01.2013 für Flail-Arm-Gruppe und Kontrollgruppe dargestellt.

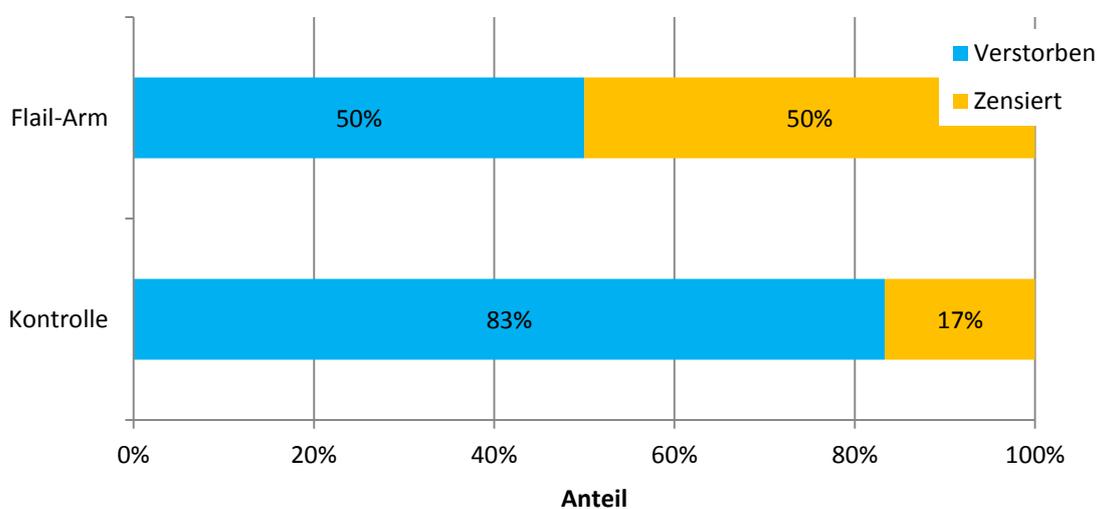


Abbildung 13 Anteil verstorbenen und zensierter Patienten bis 01.01.2013 für Flail-Arm-Gruppe und Kontrollgruppe.

Aufgrund der unterschiedlich langen Beobachtungszeiträume der Patienten (abhängig vom Zeitpunkt der Erstvorstellung sowie dem Todeszeitpunkt) wurde als Verfolgungsende der 1.1.2013 festgesetzt. Bis zu diesem Zeitpunkt waren von 42 Flail-Arm-Patienten (oben) 21 verstorben (hier in Blau dargestellt), während 21 Patienten zensiert wurden (in Gelb). Der Anteil beträgt 1:1. In der Kontrollgruppe (unten) wurden hingegen nur 17% zensiert, während 83% bis 1.1.2013 verstorben waren. (Multizentrische Studie, Daten von 2000-2013)

Die Bestimmung von Mittelwert, Median und Standardabweichung zum Überlebenszeitvergleich ist in diesem Zusammenhang nicht sehr aussagekräftig, da insbesondere der Mittelwert durch eventuelle Ausreißer sehr störanfällig ist und die Werte davon abhängen, wie viele Patienten zensiert wurden. Aus diesem

3 Ergebnisse

Grund erfolgt die weitere Überlebenszeitanalyse mit Kaplan-Meier-Kurven, da hier auch zensierte Patienten mit in die Analyse eingehen.

3.8.2.2 Überlebenskurven nach Kaplan-Meier

In Abbildung 14 sind die Überlebenskurven nach Kaplan-Meier für Flail-Arm-Gruppe und Kontrollgruppe dargestellt.

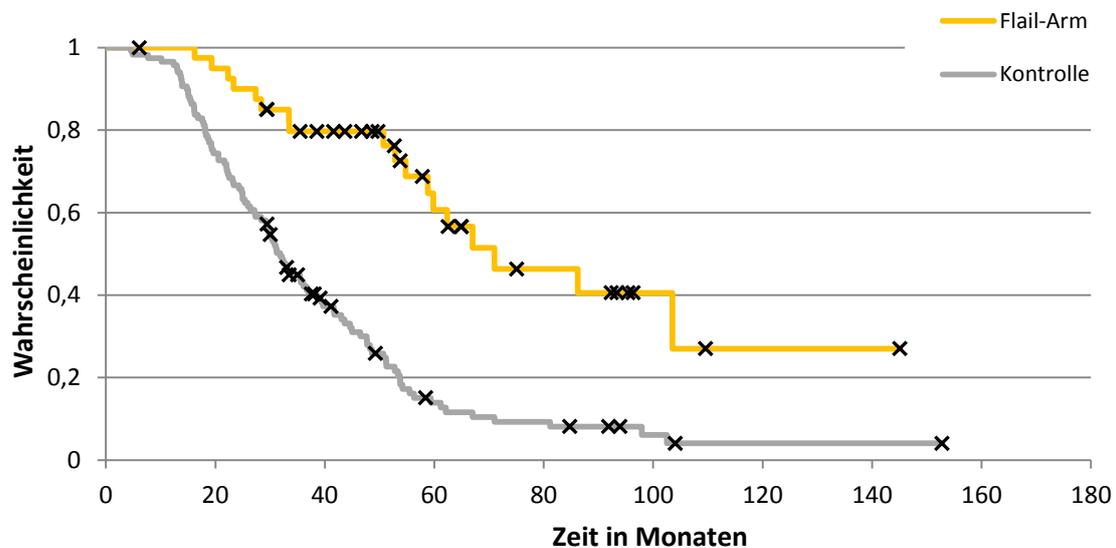


Abbildung 14 Überlebenskurven nach Kaplan-Meier für Flail-Arm-Gruppe und Kontrollgruppe.

Die Kurve der Flail-Arm-Gruppe ist in Gelb dargestellt, die der Kontrollgruppe in Grau. Zensierte Patienten sind als „x“ in der jeweiligen Kurve sichtbar. Insgesamt gingen 42 Patienten (Flail-Arm-Gruppe) bzw. 126 (Kontrollgruppe) in die Auswertung ein. (Multizentrische Studie, Daten von 2000-2013)

Zum Test, ob die beiden Kurven sich signifikant unterscheiden, siehe Tabelle 4. Aufgrund der Abhängigkeit der Gruppen wurde der stratifizierte LogRank-Test verwendet (siehe Kapitel 2.2.5).

3 Ergebnisse

Tabelle 4 Stratifizierter Log-Rank-Test für Kurven in Abb. 14

Log-Rank	Flail-Arm-Gruppe
	p
Kontrollgruppe	$1,31 \cdot 10^{-6}$

Setzt man ein Signifikanzniveau von $\alpha=0,05$ voraus, unterscheiden sich die Gruppen **signifikant**.

3.8.2.3 Nach Alter bei Krankheitsbeginn adjustierte Überlebenskurven

In Abbildung 15 sind die Überlebenskurven von Flail-Arm-Gruppe und Kontrollgruppe adjustiert für den Faktor Alter bei Krankheitsbeginn dargestellt.

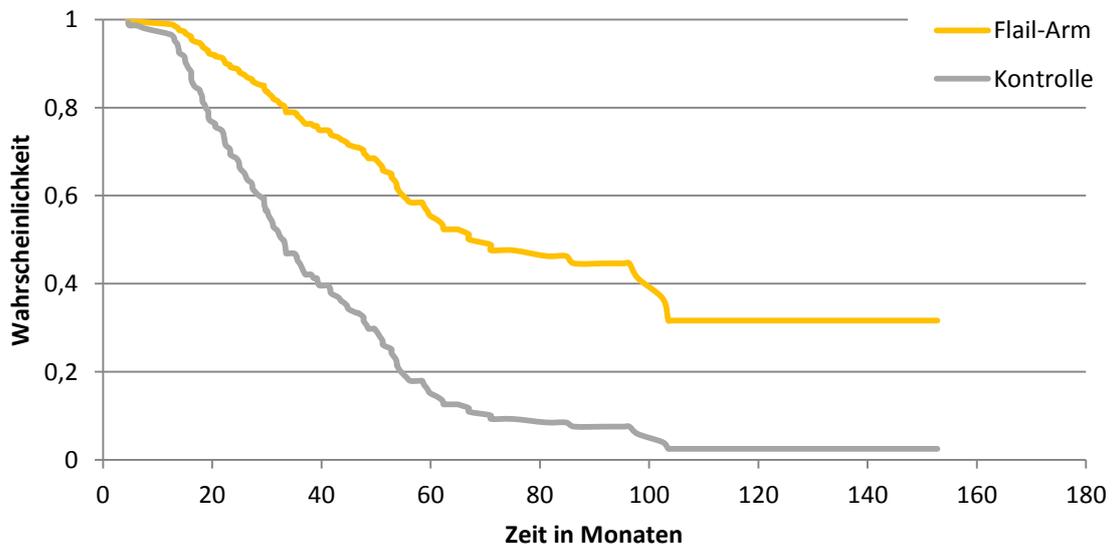


Abbildung 15 Überlebenskurven für Flail-Arm-Gruppe und Kontrollgruppe nach Adjustierung für Alter bei Krankheitsbeginn.

Die Kurve der Flail-Arm-Gruppe ist in Gelb dargestellt, die der Kontrollgruppe in Grau. Insgesamt gingen 42 Patienten bzw. 126 in die Auswertung ein. (Multizentrische Studie, Daten von 2000-2013)

3 Ergebnisse

Aufgrund der Abhängigkeit der Gruppen (siehe Kapitel 2.2.5) wurde die Adjustierung für Alter bei Krankheitsbeginn mittels stratifiziertem Cox-Modell durchgeführt, siehe Tabelle 5.

Tabelle 5 Stratifiziertes Cox-Modell für Überlebenszeit nach Adjustierung für Alter bei Krankheitsbeginn

Cox-Regression	Flail-Arm-Gruppe
	p
Kontrollgruppe	0,00014

Setzt man ein Signifikanzniveau von $\alpha=0,05$ voraus, sind die beiden Kurven auch nach Adjustierung für Alter bei Krankheitsbeginn **signifikant unterschiedlich**.

Da hier nur der Einfluss der Gruppe im Vordergrund steht, sind das Modell und die weiteren Parameter nicht dargestellt.

3 Ergebnisse

3.8.3 Prognostische Faktoren

3.8.3.1 Überleben in Abhängigkeit von Alter bei Krankheitsbeginn

Es ist das Überleben innerhalb der Flail-Gruppe in Abhängigkeit von Alter bei Krankheitsbeginn dargestellt.

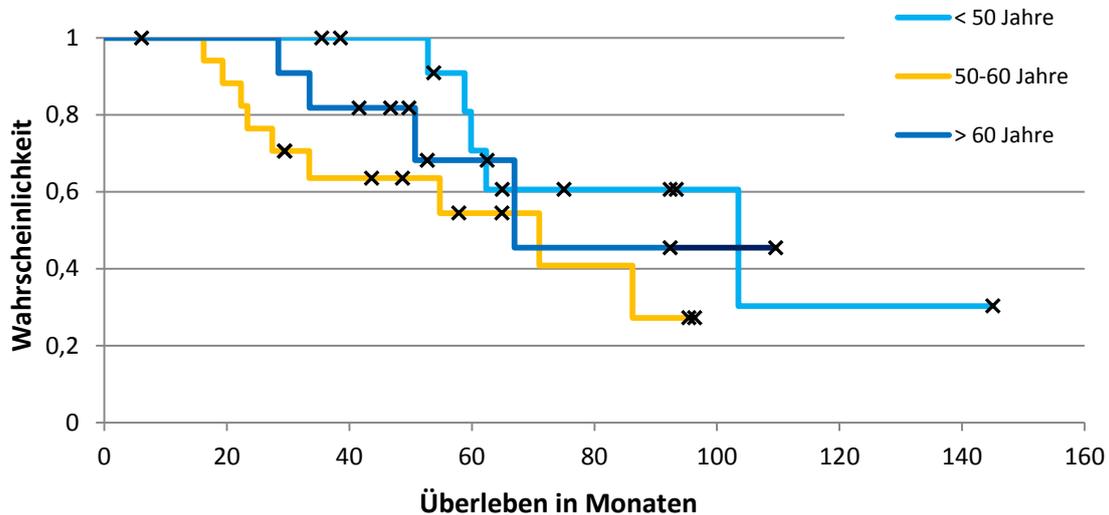


Abbildung 16 Überlebenskurven für Flail-Arm-Gruppe, gruppiert nach Alter bei Krankheitsbeginn.

Zur Farbgebung siehe Legende am rechten Bildrand. In der Gruppe unter 50 Jahren waren 13, in der Gruppe 50-60 Jahre 17 und in der Gruppe über 60 Jahren 12 Patienten. Zensierte Patienten sind als „x“ in der jeweiligen Kurve sichtbar. (Multizentrische Studie, Daten von 2000-2013)

Rein deskriptiv betrachtet, ergibt Abbildung 16 einen Hinweis darauf, dass die Gruppe unter 50 Jahren einen Überlebensvorteil gegenüber der Gruppe zwischen 50 und 60 Jahren haben könnte, da die Kurve der Gruppe unter 50 Jahren fast stetig über der Kurve der Gruppe 50 – 60 Jahre liegt. Über die Gruppe über 60 Jahren lässt sich keine Aussage treffen, da die Kurve nicht von den anderen zu trennen ist.

3 Ergebnisse

3.8.3.2 Überleben in Abhängigkeit von EI-Escorial-Kriterium bei Diagnosestellung

Es ist das Überleben innerhalb der Flail-Gruppe in Abhängigkeit des EI-Escorial-Kriteriums bei Diagnosestellung dargestellt.

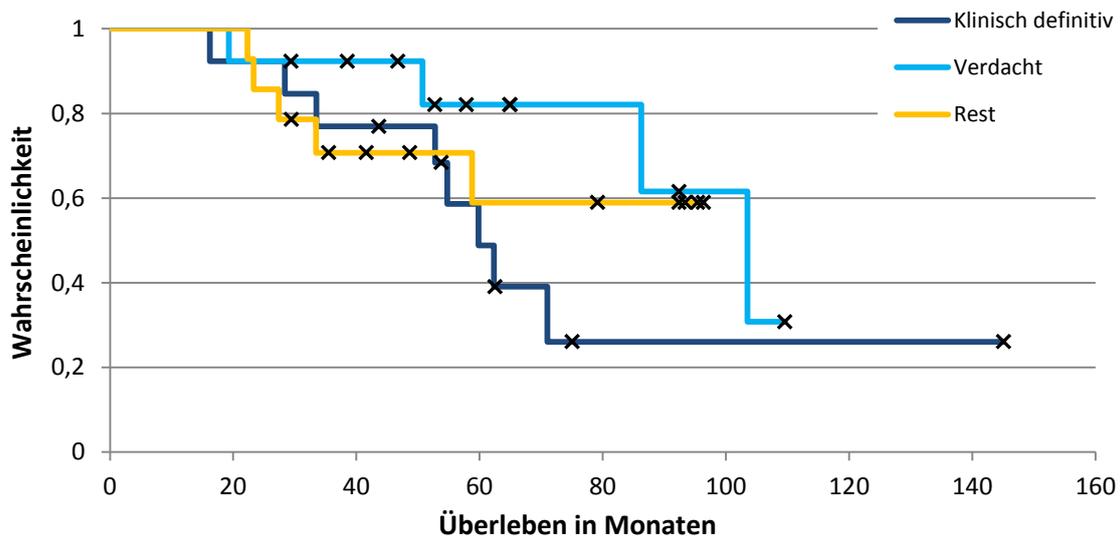


Abbildung 17 Überlebenskurven für Flail-Arm-Gruppe, gruppiert nach EI-Escorial-Kriterium bei Diagnosestellung.

Zur Farbgebung siehe Legende am rechten Bildrand. In der Gruppe „Klinisch definitiv“ befanden sich 13 Patienten, in der Gruppe „Verdacht“ 14 Patienten und alle Patienten mit anderen Diagnosen wurden unter der Gruppe „Rest“ zusammengefasst; in dieser Gruppe befanden sich 15 Patienten. Zensierte Patienten sind als „x“ in der jeweiligen Kurve sichtbar. (Multizentrische Studie, Daten von 2000-2013)

Rein deskriptiv betrachtet, ergibt Abbildung 17 einen Hinweis darauf, dass die Gruppe „Verdacht“ einen Überlebensvorteil gegenüber der Gruppe „Klinisch definitiv“ und der Gruppe „Rest“ haben könnte, da die Kurve der Gruppe „Verdacht“ über den beiden anderen liegt. Über das Verhältnis der Gruppen „Klinisch definitiv“ und „Rest“ kann keine Aussage getroffen werden, da die Kurven nicht voneinander zu trennen sind.

3 Ergebnisse

3.8.3.3 Überleben in Abhängigkeit von BMI

Es ist das Überleben innerhalb der Flail-Gruppe in Abhängigkeit des BMI dargestellt.

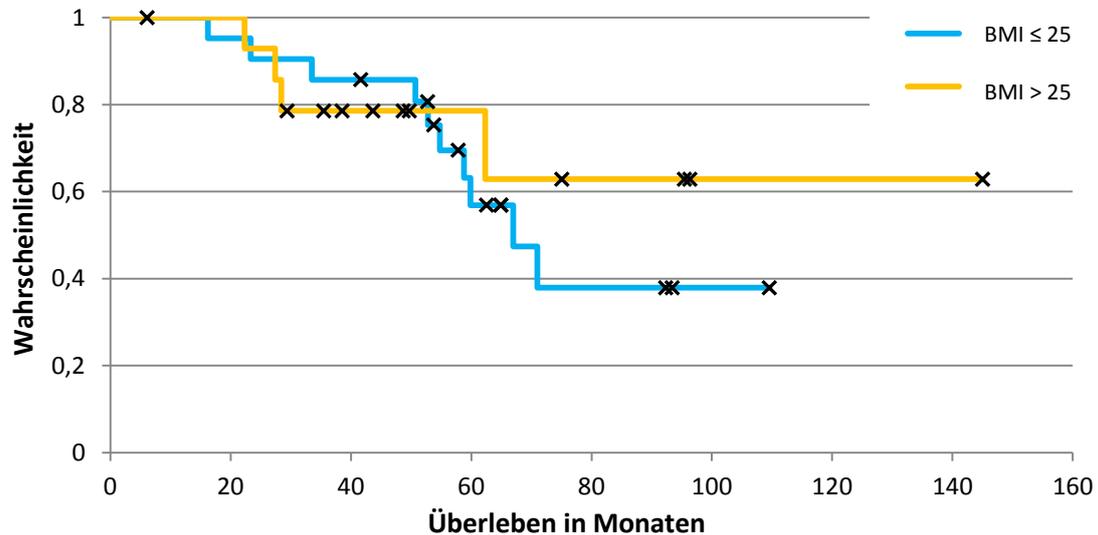


Abbildung 18 Überlebenskurven für Flail-Arm-Gruppe, gruppiert nach Body-Mass-Index.

Zur Farbgebung siehe Legende am rechten Bildrand. In der Gruppe mit einem Body-Mass-Index über 25 befanden sich 14 Patienten, in der Gruppe mit einem Body-Mass-Index kleiner/gleich 25 befanden sich 22 Patienten. Zensierte Patienten sind als „x“ in der jeweiligen Kurve sichtbar. (Multizentrische Studie, Daten von 2000-2013)

Rein deskriptiv betrachtet, ergibt Abbildung 18 keinen Hinweis auf einen Überlebensvorteil einer der beiden Gruppen. Die Kurven sind nicht voneinander zu treffen.

3 Ergebnisse

3.8.3.4 Überleben in Abhängigkeit von initialer Fehldiagnose

Es ist das Überleben innerhalb der Flail-Gruppe in Abhängigkeit einer initialen Fehldiagnose dargestellt.

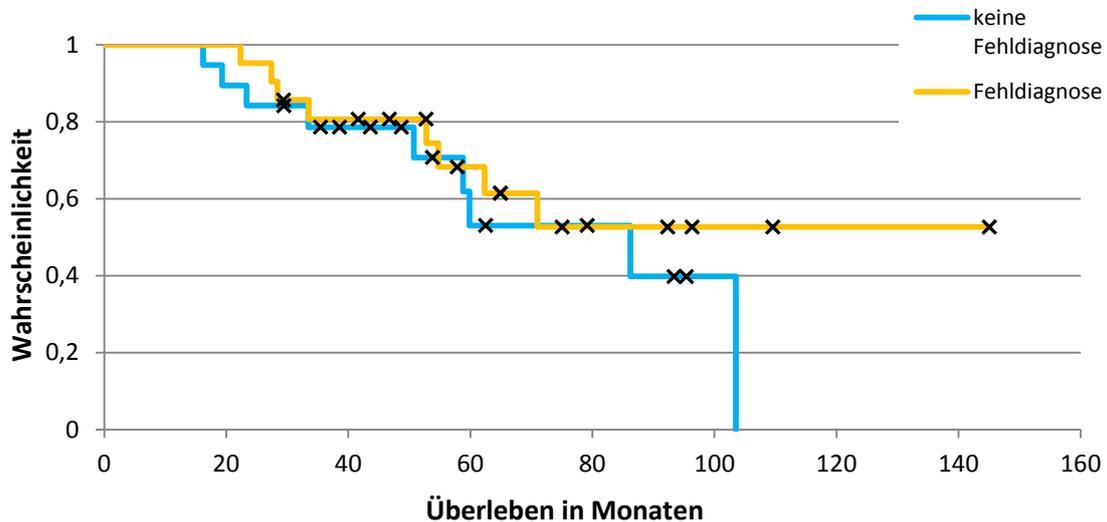


Abbildung 19 Überlebenskurven für Flail-Arm-Gruppe, gruppiert nach dem Vorhandensein einer initialen Fehldiagnose.

Zur Farbgebung siehe Legende am rechten Bildrand. In der Gruppe „keine Fehldiagnose“ befanden sich 19 Patienten, in der Gruppe „Fehldiagnose“ 23 Patienten. Zensierte Patienten sind als „x“ in der jeweiligen Kurve sichtbar. (Multizentrische Studie, Daten von 2000-2013)

Rein deskriptiv betrachtet, ergibt Abbildung 19 keinen Hinweis auf einen Überlebensvorteil einer der beiden Gruppen; die Kurven sind nicht voneinander zu trennen.

3 Ergebnisse

3.8.3.5 Überlebenszeit in Abhängigkeit von Immunglobulingabe

Es ist das Überleben innerhalb der Flail-Gruppe in Abhängigkeit einer erfolgten Immunglobulintherapie dargestellt.

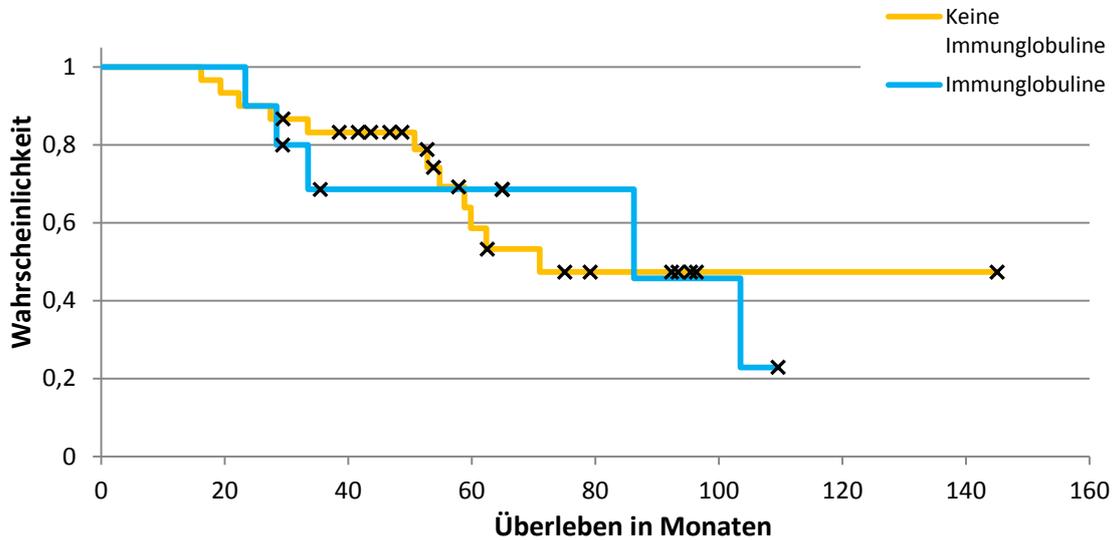


Abbildung 20 Überlebenskurven für Flail-Arm-Gruppe, gruppiert nach erhaltener Immunglobulintherapie.

Zur Farbgebung siehe Legende am rechten Bildrand. In der Gruppe „keine Immunglobuline“ befanden sich 31 Patienten, in der Gruppe „Immunglobuline“ befanden sich 11 Patienten. Zensierte Patienten sind als „x“ in der jeweiligen Kurve sichtbar. (Multizentrische Studie, Daten von 2000-2013)

Rein deskriptiv betrachtet, ergibt Abbildung 20 keinen Hinweis auf einen Überlebensvorteil einer der beiden Gruppen; die Kurven sind nicht voneinander zu trennen.

4 Diskussion

Wir untersuchten in unserer Studie eine Gruppe von 42 Patienten, welche an einer seltenen Variante der ALS, dem Flail-Arm-Syndrom, erkrankt waren. Um Charakteristika dieser Verlaufsform herauszufinden, verglichen wir den Krankheitsverlauf der Flail-Arm-Patienten mit dem Verlauf von Patienten mit klassischer ALS sowie innerhalb der Flail-Arm-Gruppe.

Im Folgenden werden die Eigenschaften dieses Subtyps und die gewonnenen Erkenntnisse, welche sich aus den einzelnen Ergebnissen ergaben, diskutiert sowie unsere Ergebnisse mit denen ähnlicher Studien verglichen.

4.1 Geschlechterverhältnis

In unserer Studie ergab sich in der Flail-Arm-Gruppe eine Geschlechtsverteilung männlicher zu weiblicher Patienten von ungefähr 4:1 (siehe Abbildung 3). Für die Kontrollgruppen betrug das Verhältnis im Gegensatz 2:1. Damit konnten wir in unserer Studie den bereits in anderen Studien beschriebenen, generell erhöhten Männeranteil bei Flail-Arm-Patienten bestätigen (Hu et al. 1998; Wijesekera et al. 2009; Sasaki und Iwata 1999).

Unser Ergebnis entspricht recht genau dem Wert, den Wijesekera et al. bei ihrer Studie mit 135 Flail-Arm-Patienten auch erhalten haben, und stimmt damit nicht mit den in kleineren Studien geäußerten Vermutungen über Verhältnisse von 9-10:1 überein (Vucic und Kiernan 2007).

Es bleibt unklar, weswegen es beim Flail-Arm-Syndrom zur dieser Verschiebung zugunsten männlicher Patienten kommt.

In bisherigen Studien konnte meist kein Überlebensvorteil für ein bestimmtes Geschlecht festgestellt werden (Tysnes et al. 1994; Mandrioli et al. 2006). Frauen erkranken wohl häufiger an einer ALS mit bulbärem Beginn, welche im Allgemeinen ein schlechteres Outcome bietet (Louwerse et al. 1997; Testa et al. 2004); jedoch konnte auch die Ursache hierfür bisher nicht ermittelt werden. Diesbezüglich sollte geklärt werden, ob die Gründe für diese Selektivität möglicherweise auf molekularer Ebene zu finden sind.

4.2 Alter bei Krankheitsbeginn

In Abbildung 4 dargestellt ist das Alter bei Krankheitsbeginn allgemein, sowie in 5 aufgeteilt nach Geschlechtern für die Flail-Arm-Patienten. Wir beobachteten bei unseren Flail-Arm-Patienten einen, bezogen auf den Median, um etwa 5 Jahre nach links verschobenen Krankheitsbeginn im Vergleich zur Kontrollgruppe. Somit waren die Flail-Arm-Patienten bei Krankheitsbeginn auffallend jünger. Dieser Unterschied konnte bisher in anderen Studien nicht gezeigt werden oder wurde gar nicht untersucht. Der Median unserer Flail-Arm-Gruppe lag zwar recht nah am Median der Londoner Flail-Arm-Gruppe (Wijesekera et al. 2009), aber unsere Kontrollgruppe unterschied sich deutlich, während sich die Werte der Londoner Kontrollgruppe und Londoner Flail-Arm-Gruppe fast entsprachen.

Als möglichen Grund für diese Abweichungen wäre zum einen die größere Fallzahl in der Londoner Studie anzuführen, zum anderen könnte das etwas andere Studiendesign (ungematchte Gruppen bei Wijesekera et al.) dafür verantwortlich sein.

Auch ist nicht auszuschließen, dass es zu Unterschieden bezüglich des Alters bei Krankheitsbeginn von Erkrankten mit klassischer ALS zwischen Deutschland und England kommen kann.

Im weiteren Verlauf wird auch die Überlebenszeitanalyse unserer Flail-Arm-Gruppe sowie der Kontrollgruppe diskutiert. Hier soll nur auf den Aspekt hingewiesen werden, dass das in Abbildung 16 dargestellte kürzere Überleben in unserer Kontrollgruppe mit dem durchschnittlich höheren Alter bei Krankheitsbeginn gut in Einklang zu bringen ist. Auf diesen Zusammenhang hatten unter anderem bereits Turner et al. hingewiesen (Turner et al. 2002).

Bei Betrachtung des Alters bei Krankheitsbeginn aufgetrennt nach Geschlechtern (Abbildung 5) ergaben sich in Bezug auf Mittelwert und Standardabweichung vergleichbare Ergebnisse. Bezüglich des Medians erkrankten Frauen etwa drei Jahre später als Männer. Diese Werte sollten jedoch mit Vorsicht interpretiert werden, da lediglich 9 weibliche Patienten in unserer Studie untersucht wurden und somit die Aussagekraft eingeschränkt ist.

4 Diskussion

Es bleibt zu untersuchen, ob diese Ergebnisse an einem größeren Patientenkollektiv reproduzierbar sind und wodurch diese Abweichungen bedingt sind.

4.3 Ort der Erstsymptomatik

In Abbildung 6 wurde der genaue Ort der Erstsymptomatik nach Seite (rechts/links/beidseits) sowie nach Höhe (distal/proximal/distal und proximal) bei den Patienten unserer Studie dargestellt.

Es fällt hierbei zunächst auf, dass fast die Hälfte aller Patienten zuerst Symptome auf der rechten Seite entwickelten. Im Gegensatz dazu beschrieben etwa 30% der Patienten die erstmals bemerkte Amyotrophie oder Parese auf der linken Seite, ungefähr ein Viertel beidseits.

Hier sollte ein möglicher Zusammenhang mit der Händigkeit in Betracht gezogen werden. Nur etwa 5-6% der Menschen sind linkshändig, während der andere Teil rechtshändig oder zumindest beidhändig ist (Hacke und Poeck 2010). Es wäre zu diskutieren, ob sich die Erstsymptomatik bei rechtshändigen Patienten auch bevorzugt auf der rechten Seite manifestiert, was dieses Ergebnis erklären könnte. Desweiteren sollte bedacht werden, dass auch rechtshändige Patienten eine Funktionseinschränkung, die beidseits auftritt, zuerst auf der rechten Seite bemerken könnten, da sie auf deren Funktion stärker angewiesen sind. Da in unserer Studie die Händigkeit nicht miterhoben wurde, wäre dieser Zusammenhang in Zukunft noch zu untersuchen.

Betrachtet man die Höhe der Erstmanifestation, wird deutlich, dass etwa drei Viertel der Patienten erstmals eine Parese im distalen oder sowohl im proximalen als auch im distalen Bereich feststellten. Dies ist bemerkenswert, da das Flail-Arm-Syndrom definitionsgemäß eine proximal betonte Parese der oberen Extremitäten darstellt. Verfolgt man jedoch den weiteren Krankheitsverlauf der Patienten, so wird deutlich, dass Erstsymptome im distalen Bereich der Arme die Entwicklung eines Flail-Arm-Syndroms nicht ausschließen und sogar häufig zu finden sind. Bei erstmaliger Vorstellung bestand bei den Patienten jedoch (wie in den Einschlusskriterien gefordert) eine proximale Betonung der Symptomatik.

Es ist ebenfalls zu bedenken, dass Personen, die beruflich und privat keine schwere körperliche Arbeit verrichten, eine Parese, welche die distalen

4 Diskussion

Extremitäten betrifft, möglicherweise früher bemerken als Paresen, welche die proximalen Anteile betreffen. Insbesondere alltägliche Tätigkeiten wie Schreiben sind auf eine funktionierende Feinmotorik angewiesen, weswegen Einschränkungen den Betroffenen eventuell etwas früher auffallen.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass eine Erstmanifestation am distalen Ende der rechten Seite am häufigsten von den Patienten festgestellt wurde; in fast einem Viertel der Fälle und damit fast oder mehr als doppelt so häufig verglichen mit allen anderen Erstmanifestationsorten. Andere Manifestationsorte (mit Ausnahme von Beidseits Proximal) scheinen in etwa gleich häufig vorzukommen. Dies sollte jedoch in Zukunft anhand größerer Fallzahlen nochmals überprüft werden. Lediglich Fälle, bei welchen zuerst Symptome im proximalen Bereich beider Arme festgestellt wurden, scheinen recht selten vorzukommen; in dieser Studie ließ sich dies nur bei einem einzigen Patienten retrospektiv feststellen.

Leider ist dieser Aspekt bisher nicht in anderen Studien untersucht worden und es gibt somit keine Vergleichsdaten.

4.4 EI-Escorial-Kriterien bei Diagnosestellung

In Abbildung 7 ist die Auswertung der EI-Escorial-Kriterien bei Diagnosestellung für Flail-Arm-Gruppe und Kontrollgruppe dargestellt.

Mit den EI-Escorial-Kriterien in ihrer ursprünglichen (Brooks 1994) und ihrer überarbeiteten Form (Brooks et al. 2000) wurde ein Instrument entwickelt, um die Sicherheit der Diagnose ALS genauer zu bestimmen. Dies geschah ursprünglich vor allem zu Studienzwecken. Jedoch konnte bisher in einigen Studien gezeigt werden, dass die EI-Escorial-Kriterien in einem gewissen Maße ein Marker für das jeweilige Krankheitsstadium des Patienten sein können, da eine „sicherere“ Diagnose eine Beteiligung von mehr Regionen bedeutet als eine „unsichere“ (Chiò et al. 2009). Außerdem konnte gezeigt werden, dass die EI-Escorial-Kriterien auch als prognostischer Faktor dienen können, wobei eine „unsichere“ Diagnose als prognostisch günstiger gilt (Turner et al. 2002).

Bei der Analyse der EI-Escorial-Kriterien bei Diagnosestellung (Abbildung 7) für die Flail-Arm-Gruppe fällt besonders auf, dass die Diagnosen „Verdacht“ und

4 Diskussion

„Klinisch definitiv“ mit je einem Drittel die größten Anteile haben, während die anderen Diagnosen nur geringe Anteile ausmachen.

Vergleicht man die Ergebnisse mit den Daten der Kontrollgruppe, zeigen sich einige Differenzen. Bei 126 Patienten wurde am häufigsten (54%) „Klinisch definitiv“ angegeben, danach folgt mit 30% „Klinisch wahrscheinlich“. Die anderen Diagnosen spielen nur eine untergeordnete Rolle. Wenn man nach Chiò (Chiò et al. 2009) davon ausgeht, dass die El-Escorial-Diagnose ein Maß für den Krankheitsfortschritt darstellt, dann würden diese Ergebnisse dafür sprechen, dass Patienten mit Flail-Arm-Syndrom in Deutschland sich entweder bereits in einem sehr frühen Krankheitsstadium („Verdacht“) ärztlich vorstellen oder zum ersten Mal, wenn die Erkrankung bereits „klinisch definitiv“, also schon fortgeschritten ist. Der hohe Anteil der Diagnose „Verdacht“ kann aber auch dafür sprechen, dass das Flail-Arm-Syndrom eine weniger rasch progrediente Form darstellt und erst später im Krankheitsverlauf eindeutige Zeichen einer Motoneuronenerkrankung entwickelt werden als bei Patienten mit klassischer ALS. Außerdem soll an dieser Stelle gesagt sein, dass dieser größere Anteil gut mit der hohen Rate an Fehldiagnosen bei Patienten mit Flail-Arm-Syndrom einhergeht. Hierauf wird im Folgenden noch eingegangen (siehe Abbildung 10 bzw. 4.8).

Patienten mit klassischem Verlauf, wie in unserer Kontrollgruppe, scheinen sich im Gegensatz dazu selten im Anfangsstadium, sondern erst später im Krankheitsverlauf ärztlich vorzustellen; eventuell ist dies jedoch auch mit einer rascheren Krankheitsprogression und schnelleren Entwicklung von eindeutigen Zeichen einer Motoneuronenerkrankung zu erklären.

Die oben genannten Ergebnisse erscheinen umso bemerkenswerter, wenn man zum Vergleich die Publikation von Wijesekera et al. heranzieht (Wijesekera et al. 2009). Hier erfüllten, bei 135 Patienten mit Flail-Arm-Syndrom, nur 1,5% die Kriterien für eine „Klinisch definitive ALS“. Bezogen auf die anderen Diagnosen stellten die größten Anteile die Diagnosen „Verdacht“ und „Laborgestützt wahrscheinlich“ mit 25,2% bzw. 31,9%, während bei 21,5% bzw. 20% die Diagnosen „Klinisch möglich“ und „Klinisch wahrscheinlich“ gestellt wurden.

Die englische Vergleichsgruppe des „Classical limb onset“ weist hingegen größere Ähnlichkeiten mit unserer Kontrollgruppe auf. Bei beiden Gruppen stellen die Diagnosen „Klinisch wahrscheinlich“ und „Klinisch definitiv“ circa drei Viertel aller

4 Diskussion

Diagnosen nach El-Escorial-Kriterien. Die Diagnose „Verdacht“ tritt hingegen äußerst selten auf.

Sucht man nach einer Erklärung für diese unterschiedlichen Ergebnisse, wäre eine mögliche Begründung, dass englische Flail-Arm-Patienten mit unklaren Symptomen viel früher im Krankheitsverlauf einem Neurologen vorgestellt werden als in Deutschland; dieser stellt dann die Verdachtsdiagnose.

4.5 Body-Mass-Index (BMI)

Der Body-Mass-Index (BMI) gilt im Zusammenhang mit der ALS als unabhängiger prognostischer Parameter, wobei ein hoher BMI eher für eine bessere Prognose und ein längeres Überleben spricht, während Malnutrition als negativer prognostischer Parameter angesehen wird (Desport et al. 1999). Auch ein Abfallen des BMI im Krankheitsverlauf kann als Hinweis für eine raschere Krankheitsprogression gesehen werden (Jawaid et al. 2010).

Um bei den Patienten unserer Studie Auffälligkeiten bezüglich des BMI festzustellen, wurde dieser genauer ausgewertet. Dies ist zum einen interessant um herauszufinden, ob bei Patienten mit Flail-Arm-Syndrom gegenüber der Vergleichsgruppe ein durchschnittlich höherer oder niedrigerer BMI besteht. Zum anderen sollte in diesem Zusammenhang folgender Aspekt bedacht werden: eine zentrale Fragestellung unserer Studie bezieht sich auf die Überlebenszeit der Patienten mit Flail-Arm-Syndrom und einem möglichen Überlebensvorteil gegenüber der Vergleichsgruppe. Hier sollte in Betracht gezogen werden, dass ein Überlebensvorteil auch durch einen durchschnittlich höheren BMI mitbedingt sein könnte. In diesem Zusammenhang wäre dann zu klären, in welchem kausalen Zusammenhang die Faktoren Überlebenszeit, BMI und die Symptomatik des Flail-Arm-Syndroms stehen und sich gegenseitig bedingen.

In Abbildung 8 ist diese Auswertung dargestellt.

Im Vergleich zur Kontrollgruppe zeigten sich in der Flail-Arm-Gruppe fast identische BMI-Werte. Diese waren im grenzwertigen Bereich zwischen Normalgewicht und Übergewicht. Hier konnte somit kein relevanter Unterschied festgestellt werden. Auch wenn die Werte geschlechtsspezifisch aufgeteilt werden (Abbildung 9), konnten die Männer beider Gruppen eher dem normalgewichtigen

4 Diskussion

Bereich zugeordnet werden. Bei den Frauen konnte weder für Flail-Arm- noch für Kontrollgruppe eine Neigung zum Übergewicht festgestellt werden.

Letztendlich erhielten wir keinen Hinweis auf einen möglichen Überlebensvorteil der Flail-Arm-Gruppe durch eine BMI-Erhöhung.

4.6 Überleben und prognostische Faktoren

Wie bereits in der Einleitung erwähnt, gab es bislang in einigen Publikationen Hinweise darauf, dass Patienten mit Flail-Arm-Syndrom gegenüber Patienten mit klassischer ALS eine verlängerte Überlebenszeit aufweisen (Hu et al. 1998; Wijesekera et al. 2009).

Dies zu überprüfen war eines der Ziele dieser Studie. Im Folgenden werden die Ergebnisse der Überlebenszeitanalyse und der prognostischen Faktoren diskutiert.

4.6.1 Anzahl von Patienten mit Riluzol-Therapie

Riluzol ist bis zum heutigen Tag das einzige Medikament, welchem in Bezug auf ALS eine gewisse Wirksamkeit nachgewiesen werden konnte. Riluzol kann die Symptomatik aber nicht lindern (Desai et al. 1998), sondern lediglich die Progression verzögern und das Überleben erkrankter Personen um durchschnittlich 2-3 Monate verlängern (Miller et al. 2012).

Obwohl bereits zahlreiche Medikamentenstudien mit verschiedenen Präparaten durchgeführt wurden, konnte bisher keinem weiteren Medikament eine Wirksamkeit bei ALS bescheinigt werden. Alle weiteren Therapieoptionen sind rein symptomatisch und nicht kurativ (Corcia und Gordon 2012).

In Abbildung 12 sind die Ergebnisse dargestellt. In unserer Studie erhielten bis auf drei Patienten alle Patienten eine Riluzol-Therapie, die mindestens 2 Wochen andauerte.

Verglichen mit Wijesekera et al. ergibt dies eine bemerkenswert große Differenz. Hier nahmen von 135 Patienten mit Flail-Arm-Syndrom lediglich 68 (50,3%) Patienten Riluzol ein, etwa genauso viel wie in der Classical limb onset Gruppe. Es bleibt fraglich, wie es zu dieser Differenz kommt. Offenbar wird das

Medikament Riluzol in Großbritannien seltener verschrieben oder von Patienten weniger gut akzeptiert.

4.6.2 Überleben

Die Überlebenszeit eines an ALS erkrankten Patienten näher einzugrenzen, ist schwierig und von vielen Faktoren abhängig. Jedoch hat dieses „Detail“ für den Erkrankten sehr große Bedeutung und wird deswegen auch häufig vom Patienten erfragt.

Als negative prognostische Faktoren für das Überleben gelten nachgewiesenermaßen ein höheres Alter bei Krankheitsbeginn, bulbäre Symptomatik bei Krankheitsbeginn, langer Zeitraum bis zur Diagnosestellung, schlechter Ernährungszustand, schlechter respiratorischer Status, definitive ALS nach den El-Escorial-Kriterien sowie Verzicht auf Riluzol-Einnahme (Chiò et al. 2009, Dorst et al. 2011).

Hingegen wurde bisher einige Male die Vermutung geäußert, dass Patienten mit Flail-Arm-Syndrom eher einen prognostischen Vorteil gegenüber Patienten mit klassischer ALS haben (Hu et al. 1998).

Diese Vermutung können wir in unserer Studie bestätigen. Die Überlebenszeitanalyse nach Kaplan-Meier mit stratifiziertem LogRank-Test in den Abbildungen 14 und 15 sowie den Tabellen 4 und 5 ergab einen signifikanten Überlebensvorteil für die Flail-Arm-Gruppe. Soll unser Ergebnis mit dem anderer Studien verglichen werden, müssen die möglicherweise unterschiedlichen Einschlusskriterien beachtet werden. Außerdem wurde in unserer Studie die Kontrollgruppe gematcht nach Geschlecht und Krankheitsbeginn und war nicht unabhängig. Trotzdem ergeben sich beim Vergleich der Kaplan-Meier-Kurven von Wijesekera et al. und unserer Kurven sehr ähnliche Werte, was unser Ergebnis nochmals unterstreicht und dafür spricht, dass auch die Überlebenszeiten in der gematchten Kontrollgruppe weitgehend repräsentativ für die Überlebenszeiten von Patienten mit klassischer ALS im Allgemeinen sind. Dies wird durch die Tatsache unterstützt, dass der Median unserer Kontrollgruppe mit 33,2 Monaten nicht weit von der Kontrollgruppe von Wijesekera et al. mit 34 Monaten liegt. In der Flail-Arm-Gruppe hingegen liegt bei Wijesekera die mediane Überlebenszeit bei 61 Monaten, während diese bei uns nur 53 Monaten beträgt. Hier sollte allerdings beachtet werden, dass bei uns nur 50% der Patienten bis zum Ende der Beobachtungszeit verstorben waren (siehe Abbildung 13), während dies in der

4 Diskussion

Londoner Studie 77,5% waren. Dies führt zu einer eingeschränkten Vergleichbarkeit der Mediane, weswegen der Vergleich mittels Kaplan-Meier-Kurven wesentlich sinnvoller erscheint.

Um den Einfluss einiger Faktoren auf die Prognose innerhalb der Flail-Arm-Gruppe zu untersuchen (Abbildungen 16-20), wurde die Überlebenszeit in Abhängigkeit von Alter bei Krankheitsbeginn, El-Escorial-Kriterien bei Diagnosestellung, initialer Fehldiagnose, Immunglobulingabe und BMI aufgetragen. Wie bereits unter 2.2.5 erwähnt, wurde aufgrund der geringen Patientenzahl darauf verzichtet, einen p-Wert zu berechnen. Prinzipiell sind die gebildeten Untergruppen aber statistisch unabhängig, so dass eine p-Wert-Berechnung mittels normalem LogRank-Test bei größeren Patientenzahlen möglich ist. In Bezug auf BMI, Immunglobulingabe und initialer Fehldiagnose ergab sich mit Hilfe der Kaplan-Meier-Kurven kein Hinweis auf einen prognostischen Vor- bzw. Nachteil, jedoch soll nochmals unterstrichen werden, dass die Patientenzahl gering ist und diese Analyse mit größerer Patientenzahl wiederholt werden sollte. Eine Wirksamkeit für intravenöse Immunglobuline besteht nach Studienlage nicht (Meucci et al. 1996, Dalakas et al. 1994).

In Bezug auf Alter bei Krankheitsbeginn und El-Escorial-Kriterium (Abbildungen 16 und 17) bei Diagnosestellung kann aufgrund der Kaplan-Meier-Kurven die Vermutung geäußert werden, dass ein Alter bei Krankheitsbeginn unter 50 Jahren einen Überlebensvorteil gegenüber einem Krankheitsbeginn zwischen 50-60 Jahren bietet. Außerdem kann vermutet werden, dass Flail-Arm-Patienten mit dem initialen El-Escorial-Kriterium „Klinisch definitiv“ eine etwas schlechtere Prognose haben als Patienten mit dem Kriterium „Verdacht“. Dies steht in Einklang mit bisherigen Untersuchungen bei klassischer ALS (Chiò et al. 2009).

4.7 Fehldiagnosen und ihre Folgen

Wie bereits erwähnt, spielen Fehldiagnosen im Zusammenhang mit ALS eine große Rolle. Sie verzögern für den Patienten nicht nur die Zeit bis zur Stellung der richtigen Diagnose und bis zum Erhalt der passenden Therapie, sondern sie verursachen auch hohe Zusatzkosten für das Gesundheitssystem.

4 Diskussion

Nach Chiò (Chiò 1999) wird in 45% der Fälle die richtige Diagnose zunächst nicht erkannt und eine Fehldiagnose gestellt. Zu den häufigsten Fehldiagnosen zählen laut Chiò (Chiò 1999) Bandscheibenschäden (12%), Arthrose (9%) und ein enger Spinalkanal (4%) neben selteneren Ursachen wie Osteoporose, Schlaganfall und Parkinson.

Etwa die gleiche Häufigkeit von Fehldiagnosen zeigt sich in unserer Studie. Hier ließ sich in über 50% der Fälle bei der Datenauswertung im Nachhinein eine initiale Fehldiagnose feststellen, wobei man davon ausgehen kann, dass die Dunkelziffer noch höher sein sollte. Für das Stellen einer Fehldiagnose, gerade bei Motoneuronerkrankungen, kommen verschiedene Gründe infrage. Dazu kann das zeitgleiche Auftreten anderer Erkrankungen, denen die Symptome zugeschrieben werden, gehören, genauso wie die Fehlinterpretation von Untersuchungsbefunden (Chiò 1999). Gerade bei Patienten, die Veränderungen in der Bildgebung des Rückenmarks aufweisen, ist häufig nicht klar, ob die Symptome durch eine andere Erkrankung, zum Beispiel eine zervikale spondylotische Myelopathie, zu erklären oder doch durch eine ALS bedingt sind (Fischer et al. 2001). Ein weiterer möglicher Grund ist die geringe Vertrautheit fachfremder Ärzte mit dem Bild der amyotrophen Lateralsklerose. Durch das Aufsuchen mehrerer Ärzte bis zur endgültigen Diagnosestellung kann für den Patienten weitere Zeit verstreichen (Kano et al. 2013). Eine Rolle spielen sicher auch atypische Verläufe von Motoneuronerkrankungen, die in diesen Fällen noch schwerer zu erkennen sind (Chiò 1999).

Aufgrund des klinischen Bildes mit proximal betonter Parese und Amyotrophie an den Armen beim Flail-Arm-Syndrom differieren die dazu gehörigen Fehldiagnosen zu denjenigen von Chiò (Chiò 1999).

In unserer Studie gehören die Diagnosen „Multifokale motorische Neuropathie“, „Karpaltunnelsyndrom“, „Spinale Muskelatrophie“ sowie „Bandscheibenschaden“ zu den häufigsten Fehldiagnosen.

Um zwischen diesen verschiedenen Erkrankungen zu unterscheiden, sind eine ausführliche Anamnese und eine gründliche neurologische Untersuchung sicher wichtig, wegweisend ist aber in vielen Fällen erst der elektrophysiologische Befund.

4 Diskussion

Steht die Diagnose einer Motoneuronerkrankung im Raum, sollten regelmäßige Verlaufskontrollen erfolgen, da sich wegweisende Befunde häufig erst über einen gewissen Zeitraum entwickeln (Househam und Swash 2000).

Da als therapeutische Option, insbesondere bei der Diagnose einer multifokalen motorischen Neuropathie die Gabe von Immunglobulinen eine Rolle spielt (Nobile-Orazio und Gallia 2013), liegt es nicht fern, dass auch Patienten mit Flail-Arm-Syndrom irrtümlicherweise teils mit Immunglobulinen behandelt werden.

In unserer Studie haben 11 von 42 Patienten zu Anfang eine Therapie mit Immunglobulinen erhalten. Dies ist bei einer intravenösen Applikation von 3-5 Tagen nicht nur ein zeitaufwendiger Therapieversuch, sondern auch für das gesamte Gesundheitssystem sehr kostenintensiv. Geht man von Kosten von 60 Euro pro Gramm an Immunglobulinen und einer Gabe von 2 Gramm pro Kilogramm Körpergewicht aus, ergeben sich selbst für eine einmalige Gabe bereits enorme Kosten (Schneider 2008).

Auch aus diesem Grund sollte auf eine sorgfältige Abklärung der Symptomatik großen Wert gelegt werden.

4.8 Limitationen

Für unsere Studie wurden die in Tabelle 2 genannten operationalen Einschlusskriterien von Wijesekera et al. (Wijesekera et al. 2009) zur besseren Vergleichbarkeit vorausgesetzt. In der o.g. Veröffentlichung wurden erstmals in der Literatur Kriterien für das Flail-Arm-Syndrom definiert. Die Erstbeschreibung von A. Vulpian (Vulpian 1886) stellte eher eine grobe Beschreibung des Phänotyps dar und ließ viel Spielraum für Interpretation. Es stellt sich in einem solchen Fall die Frage, inwieweit durch die Definition von Einschlusskriterien das Ergebnis einer Studie beeinflusst werden kann. In unserer Studie ergab sich ein signifikanter Überlebensvorteil für die Patienten mit Flail-Arm-Syndrom gegenüber der Gruppe von Patienten mit klassischer ALS. Durch die Tatsache, dass eines der Einschlusskriterien einen Zeitraum von einem Jahr vorgibt, während dessen die Symptome auf die proximale obere Extremität ohne bedeutsame Beteiligung anderer Regionen beschränkt bleiben müssen, wird eine gewisse Vorauswahl getroffen. Patienten, die zwar zum Vorstellungszeitpunkt das klinische Bild eines

4 Diskussion

Flail-Arm-Syndroms zeigen, jedoch einen rasch progredienten Krankheitsverlauf mit zügiger Mitbeteiligung anderer Regionen entwickeln, werden nicht erfasst. So kann dies das Ergebnis beeinflussen.

Auch Vulpian blieb hier eher vage und gab einen Zeitraum von „Monaten bis Jahren“ an, die ohne Beeinträchtigung anderer Regionen vergehen (Vulpian 1886). Aus diesem Grund scheint ein Zeitraum von einem Jahr zwar ein guter Kompromiss zu sein, es bleibt aber zu untersuchen, wie sich das Ergebnis verändert, wenn statt einem Jahr ein kürzerer oder längerer Zeitraum gewählt würde.

Weiterhin ist die Anzahl von 42 Patienten in Anbetracht der Seltenheit des Flail-Arm-Syndroms bereits eine größere Sammlung. Für statistische Zwecke ist die Zahl aber recht gering, so dass eine höhere Artefaktanfälligkeit vorliegt als bei größeren Fallzahlen. Diese Tatsache sollte in die Interpretation aller Ergebnisse miteinbezogen werden.

4.9. Ausblick

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass es durchaus sinnvoll ist, die verschiedenen Varianten der ALS getrennt zu betrachten und deren jeweilige Charakteristika herauszuarbeiten, gerade weil eine bestimmte Variante für den entsprechenden Patienten einen prognostischen Vorteil bedeuten kann. Insbesondere bei seltenen Formen, wie dem Flail-Arm-Syndrom, kann jedoch das Sammeln von Patienten recht aufwendig sein und sollte deswegen in Zukunft weitergeführt werden, um noch verlässlichere Informationen zu bekommen; diese Studie soll Anregung und Grundbaustein hierfür sein.

Weitere Pläne für die Zukunft wären das Durchführen von bildgebenden Studien der verschiedenen Subtypen mittels Magnetresonanztomographie, um spezifische Veränderungen neuroradiologisch darzustellen und in Zusammenhang mit der Pathophysiologie zu betrachten. Diesbezüglich ist zu erwähnen, dass bereits Hinweise vorliegen, dass Patienten passend zur Lokalisation des Krankheitsbeginns (bulbär, spinal) eine Verschmächtigung des Motorkortex aufweisen. Bei Patienten mit einer hauptsächlichlichen Beteiligung des ersten Motoneurons liegt eine deutlichere Verschmächtigung im Vergleich zu Patienten

4 Diskussion

mit einer hauptsächlichen Beteiligung des zweiten Motoneurons vor (Schuster et al. 2013).

Außerdem sollte langfristig auch eine ausführliche Analyse verschiedenster Laborparameter wie des Fett- und Hormonstatus durchgeführt werden.

Generell konnte für ALS-Patienten nachgewiesen werden, dass sich die Fettverteilung im Vergleich zu gesunden Kontrollen im Krankheitsverlauf ändert. Es liegt eine Vermehrung des viszeralen Fettanteils vor. Auch konnte gezeigt werden, dass ein erhöhter subkutaner Fettanteil bei männlichen Patienten mit dem Überleben korreliert (Lindauer et al. 2013). Erhöhte Cholesterin- und Triglycerid-Werte im Serum sind als positiver prognostischer Faktor zu werten (Dorst et al. 2011).

Bezüglich des Hormon-Status ergaben sich unter anderem Hinweise, dass das Hormon Melatonin im Maus-Modell einen neuroprotektiven Effekt hat und die Krankheitsprogression verzögert (Zhang et al. 2013).

Ob sich diese Ergebnisse auch auf die einzelnen ALS-Varianten wie das Flail-Arm-Syndrom übertragen lassen bleibt zu untersuchen.

Die Ergebnisse solcher Studien können Ansätze für neue Medikamentenstudien liefern.

5 Zusammenfassung

Das Flail-Arm-Syndrom als seltene Variante der amyotrophen Lateralsklerose (ALS), charakterisiert durch proximal betonte Atrophien und Paresen der oberen Extremitäten, ist bisher nur in einigen wenigen Studien genauer untersucht worden.

In unserer Studie sammelten wir die Daten von 42 Flail-Arm-Patienten aus vier deutschen Motoneuron-Zentren. Anliegen dieser Studie war zum einen, den Phänotyp des Patientenkollektivs möglichst genau zu beschreiben sowie Unterschiede zur klassischen Charcot-ALS herauszuarbeiten; von besonderem Interesse waren für uns unter anderem die initialen Fehldiagnosen. Zum anderen sollte die Hypothese, dass für Patienten mit Flail-Arm-Syndrom gegenüber der klassischen ALS-Form ein Überlebensvorteil vorliegt überprüft werden und mögliche prognostische Faktoren innerhalb der Flail-Arm-Gruppe untersucht werden.

Bezüglich des Phänotyps konnten wir zeigen, dass Patienten mit Flail-Arm-Syndrom in 80% der Fälle männlich und bei Krankheitsbeginn etwa 5 Jahre jünger waren als die Kontrollgruppe; weiterhin erhielten wir Hinweise darauf, dass die ersten Symptome sich häufig distal an der rechten oberen Extremität zeigen.

In der Flail-Arm-Gruppe war der Anteil der El-Escorial-Kriterien „Verdacht“ und „Klinisch definitiv“ bei Diagnosestellung auffallend hoch gewesen, was so für die Kontrollgruppe nicht gezeigt werden konnte. Hier diskutierten wir einen möglichen Zusammenhang mit dem Zeitpunkt der Diagnosestellung im Krankheitsverlauf sowie der Progressionsgeschwindigkeit der Erkrankung.

Eine relevanter Unterschied zwischen den Gruppen bezüglich des Body-Mass-Index konnte nicht nachgewiesen werden.

Besonders aufgefallen war uns auch die hohe Rate an initialen Fehldiagnosen bei Flail-Arm-Syndrom mit multifokaler motorischer Neuropathie, Karpaltunnelsyndrom, spinaler Muskelatrophie und Bandscheibenprolaps als häufigste Fehldiagnosen.

Wir vermuteten, dass von ärztlicher Seite aufgrund der klinischen Präsentation des Flail-Arm-Syndroms zunächst häufiger auftretende Erkrankungen, wie beispielsweise das Karpaltunnelsyndrom, angenommen wurden, ohne dass eine tiefergehende differentialdiagnostische Abklärung mittels Elektrophysiologie und

5 Zusammenfassung

Bildgebung stattfand. Hierzu passend fanden wir auch die hohe Rate an initialen Therapieversuchen mit intravenösen Immunglobulinen bei fast einem Viertel der Patienten.

Im zweiten Teil konnten wir bezüglich der Überlebensrate einen Überlebensvorteil für Patienten mit Flail-Arm-Syndrom gegenüber Patienten mit klassischer ALS nachweisen. Diese Tatsache sehen wir als besonders wichtig an, da diese ALS-Unterform somit als positiver prognostischer Faktor gewertet werden kann.

Eine Analyse von mehreren möglichen prognostischen Faktoren innerhalb der Flail-Arm-Gruppe ergab Hinweise darauf, dass ein jüngeres Alter bei Krankheitsbeginn sowie das El-Escorial-Kriterium „Verdacht“ gegenüber den anderen El-Escorial-Kriterien bei Diagnosestellung ebenfalls einen Überlebensvorteil innerhalb der Flail-Arm-Gruppe bedeuten kann.

Welcher Pathomechanismus letztlich für den Überlebensvorteil von Flail-Arm-Patienten verantwortlich ist und ob man sich diesen möglicherweise für die Entwicklung neuer Medikamente zunutze machen kann ist das Ziel zukünftiger Studien.

6 Literaturverzeichnis

1. Ata, N.; Sözer, M.T (2007): Cox regression models with nonproportional hazards applied to lung cancer survival data. *Hacettepe Journal of Mathematics and Statistics* 36, 157–167.
2. Brooks, B. R. (1994): El Escorial World Federation of Neurology criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. Subcommittee on Motor Neuron Diseases/Amyotrophic Lateral Sclerosis of the World Federation of Neurology Research Group on Neuromuscular Diseases and the El Escorial "Clinical limits of amyotrophic lateral sclerosis" workshop contributors. *J. Neurol. Sci.* 124, 96–107.
3. Brooks, B. R.; Miller, R. G.; Swash, M.; Munsat, T. L. (2000): El Escorial revisited: revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph. Lateral Scler. Other Motor Neuron Disord.* 1, 293–299.
4. Chiò, A. (1999): ISIS Survey: an international study on the diagnostic process and its implications in amyotrophic lateral sclerosis. *J. Neurol.* 246 Suppl 3, III1-5.
5. Chiò, A.; Logroscino, G.; Hardiman, O.; Swingler, R.; Mitchell, D.; Beghi, E.; Traynor, B. G. (2009): Prognostic factors in ALS: A critical review. *Amyotroph Lateral Scler* 10, 310–323.
6. Corcia, P.; Gordon, P. H. (2012): Amyotrophic lateral sclerosis and the clinical potential of dexamipexole. *Ther Clin Risk Manag* 8, 359–366.
7. Couratier, P.; Truong, C.; Khalil, M.; Devière, F.; Vallat, J. M. (2000): Clinical features of flail arm syndrome. *Muscle Nerve* 23, 646–648.
8. Czaplinski, A.; Steck, A. J.; Andersen, P. M.; Weber, M. (2004): Flail arm syndrome: a clinical variant of amyotrophic lateral sclerosis. *Eur. J. Neurol.* 11, 567–568.
9. Dalakas, M. C.; Stein, D. P.; Otero, C.; Sekul, E.; Cupler, E. J.; McCrosky, S. (1994): Effect of high-dose intravenous immunoglobulin on amyotrophic lateral sclerosis and multifocal motor neuropathy. *Arch. Neurol.* 51, 861–864.
10. Desai, J.; Sharief, M.; Swash, M. (1998): Riluzole has no acute effect on motor unit parameters in ALS. *J. Neurol. Sci.* 160 Suppl 1, 69-72.
11. Desport, J. C.; Preux, P. M.; Truong, T. C.; Vallat, J. M.; Sautereau, D.; Couratier, P. (1999): Nutritional status is a prognostic factor for survival in ALS patients. *Neurology* 53, 1059–1063.
12. Dorst, J.; Kühnlein, P.; Hendrich, C.; Kassubek, J.; Sperfeld, A. D.; Ludolph, A. C. (2011): Patients with elevated triglyceride and cholesterol serum levels have a prolonged survival in amyotrophic lateral sclerosis. *J. Neurol.* 258, 613–617.
13. Fischbeck, K. H.; Lieberman, A.; Bailey, C. K.; Abel, A.; Merry, D. E. (1999): Androgen receptor mutation in Kennedy's disease. *Philos. Trans. R. Soc. Lond., B, Biol. Sci.* 354, 1075–1078.
14. Fischer, D.; Wüllner, U.; Klockgether, T.; Schröder, R.; Wilhelm, K. (2001): Cervical spondylotic myopathy and Kennedy syndrome mimicking amyotrophic lateral sclerosis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* 71, 414.

6 Literaturverzeichnis

15. Goetz, C. G. (2000): Amyotrophic lateral sclerosis: early contributions of Jean-Martin Charcot. *Muscle Nerve* 23, 336–343.
16. Gordon, P. H.; Cheng, B.; Katz, I. B.; Mitsumoto, H.; Rowland, L. P. (2009): Clinical features that distinguish PLS, upper motor neuron-dominant ALS, and typical ALS. *Neurology* 72, 1948–1952.
17. Gowers, W.R (1888): A manual of diseases of the nervous system. *A manual of diseases of the nervous system*. London: Churchill; 1:356-81
18. Hacke, W.; Poeck, K. (2010): Neurologie. Mit 83 Tabellen. 13. Aufl. Heidelberg: Springer (Springer-Lehrbuch), 87-88
19. Househam, E.; Swash, M. (2000): Diagnostic delay in amyotrophic lateral sclerosis: what scope for improvement? *J. Neurol. Sci.* 180, 76–81.
20. http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.html (09.03.2014).
21. http://www.baur-institut.de/krankheitsbilder/amyotrophe_lateralsklerose/. (09.03.2014).
22. <http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/1/12/BRD.png> (09.03.2014). kgberger, Wikimedia Commons, lizenziert unter CreativeCommons-Lizenz by-sa-3.0-de, URL: <https://creativecommons.org/licenses/by-sa/3.0/legalcode>
23. Hu, M. T.; Ellis, C. M.; Al-Chalabi, A.; Leigh, P. N.; Shaw, C. E. (1998): Flail arm syndrome: a distinctive variant of amyotrophic lateral sclerosis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* 65, 950–951.
24. Hudson, A. J.; Kiernan, J. A.; Munoz, D. G.; Pringle, C. E.; Brown, W. F.; Ebers, G. C. (1993): Clinicopathological features of primary lateral sclerosis are different from amyotrophic lateral sclerosis. *Brain Res. Bull.* 30, 359–364.
25. Jawaid, A.; Murthy, S. B.; Wilson, A. M.; Qureshi, S. U.; Amro, M. J.; Wheaton, M. et al. (2010): A decrease in body mass index is associated with faster progression of motor symptoms and shorter survival in ALS. *Amyotroph Lateral Scler* 11, 542–548.
26. Kano, O.; Iwamoto, K.; Ito, H.; Kawase, Y.; Cridebring, D.; Ikeda, K.; Iwasaki, Y. (2013): Limb-onset amyotrophic lateral sclerosis patients visiting orthopedist show a longer time-to-diagnosis since symptom onset. *BMC Neurol* 13, 19.
27. Karam, C.; Scelsa, S. N.; Macgowan, D. J. L. (2010): The clinical course of progressive bulbar palsy. *Amyotroph Lateral Scler* 11, 364–368.
28. Katz, J. S.; Wolfe, G. I.; Andersson, P. B.; Saperstein, D. S.; Elliott, J. L.; Nations, S. P. et al. (1999): Brachial amyotrophic diplegia: a slowly progressive motor neuron disorder. *Neurology* 53, 1071–1076.
29. Kim, W-K; Liu, X.; Sandner, J.; Pasmantier, M.; Andrews, J.; Rowland, L. P.; Mitsumoto, H. (2009): Study of 962 patients indicates progressive muscular atrophy is a form of ALS. *Neurology* 73, 1686–1692.
30. Lewallen, S.; Courtright, P. (1998): Epidemiology in practice: case-control studies. *Community Eye Health* 11, 57–58.
31. Lindauer, E.; Dupuis, L.; Müller, H.; Neumann, H.; Ludolph, A. C.; Kassubek, J. (2013): Adipose Tissue Distribution Predicts Survival in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *PLoS ONE* 8, e67783.

32. Logroscino, G.; Traynor, B. J.; Hardiman, O.; Chiò, A.; Mitchell, D.; Swingler, R. J. et al. (2010): Incidence of amyotrophic lateral sclerosis in Europe. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* 81, 385–390.
33. Louwse, E. S.; Visser, C. E.; Bossuyt, P. M.; Weverling, G. J. (1997): Amyotrophic lateral sclerosis: mortality risk during the course of the disease and prognostic factors. The Netherlands ALS Consortium. *J. Neurol. Sci.* 152 Suppl 1, 10-17.
34. Mandrioli, J.; Faglioni, P.; Nichelli, P.; Sola, P. (2006): Amyotrophic lateral sclerosis: prognostic indicators of survival. *Amyotroph Lateral Scler* 7, 211–220.
35. Meucci, N.; Nobile-Orazio, E.; Scarlato, G. (1996): Intravenous immunoglobulin therapy in amyotrophic lateral sclerosis. *J. Neurol.* 243, 117–120.
36. Meyer, T.; Münch, C.; van Landeghem, F. K. H.; Borisow, N.; Dullinger, J.; Linke, P. (2007): Progressive Muskelatrophie. Eine unterdiagnostizierte Variante der amyotrophen Lateralsklerose. *Nervenarzt* 78, 1383–1388.
37. Miller, R. G.; Mitchell, J. D.; Moore, D. H. (2012): Riluzole for amyotrophic lateral sclerosis (ALS)/motor neuron disease (MND). *Cochrane Database Syst Rev* 3, CD001447.
38. Nobile-Orazio, E.; Gallia, F. (2013): Multifocal motor neuropathy: current therapies and novel strategies. *Drugs* 73, 397–406.
39. Quételet, A. (1833): Recherches sur le poids de l'homme aux différens âges. Bruxelles. n.s.,7, 1-44
40. Rhodes, L. E.; Freeman, B. K.; Auh, S.; Kokkinis, A. D.; La Pean, A.; Chen, C. et al. (2009): Clinical features of spinal and bulbar muscular atrophy. *Brain* 132, 3242–3251.
41. Rowland, L. P.; Shneider, N. A. (2001): Amyotrophic lateral sclerosis. *N. Engl. J. Med.* 344, 1688–1700.
42. Sasaki, S.; Iwata, M. (1999): Atypical form of amyotrophic lateral sclerosis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* 66, 581–585.
43. Schneider, H. (2008): Immunglobulingaben in der Neurologie. Uniklinik Dresden. Online verfügbar unter http://www.gfid-ev.de/presentation/SCHNEIDER_6IDM_IVIG_Neuro.pdf (09.03.2014).
44. Schoenfeld, D.; Tsiatis, A. (1987): A Modified Log Rank Test for Highly Stratified Data. *Biometrika* 74, 167–175.
45. Schuster, C.; Kasper, E.; Machts, J.; Bittner, D.; Kaufmann, J.; Benecke, R. et al. (2013): Focal thinning of the motor cortex mirrors clinical features of amyotrophic lateral sclerosis and their phenotypes: a neuroimaging study. *J. Neurol.* 260, 2856–2864.
46. Singer, M. A.; Statland, J. M.; Wolfe, G. I.; Barohn, R. J. (2007): Primary lateral sclerosis. *Muscle Nerve* 35, 291–302.
47. Tartaglia, M. C.; Rowe, A.; Findlater, K.; Orange, J. B.; Grace, G.; Strong, M. J. (2007): Differentiation between primary lateral sclerosis and amyotrophic

6 Literaturverzeichnis

- lateral sclerosis: examination of symptoms and signs at disease onset and during follow-up. *Arch. Neurol.* 64, 232–236.
48. Testa, D.; Lovati, R.; Ferrarini, M.; Salmoiraghi, F.; Filippini, G. (2004): Survival of 793 patients with amyotrophic lateral sclerosis diagnosed over a 28-year period. *Amyotroph. Lateral Scler. Other Motor Neuron Disord.* 5, 208–212.
 49. Turner, M. R.; Bakker, M.; Sham, P.; Shaw, C. E.; Leigh, P. N.; Al-Chalabi, A. (2002): Prognostic modelling of therapeutic interventions in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph. Lateral Scler. Other Motor Neuron Disord.* 3, 15–21.
 50. Tysnes, O. B.; Vollset, S. E.; Larsen, J. P.; Aarli, J. A. (1994): Prognostic factors and survival in amyotrophic lateral sclerosis. *Neuroepidemiology* 13, 226–235.
 51. Vucic, S.; Kiernan, M. C. (2007): Abnormalities in cortical and peripheral excitability in flail arm variant amyotrophic lateral sclerosis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* 78, 849–852.
 52. Vulpian, A. (1886): Maladies du système nerveux (moëlle épinière). Leçons professées à la Faculté de médecine. *Maladies du système nerveux (moëlle épinière)*, 435-438.
 53. Wijesekera, L. C.; Mathers, S.; Talman, P.; Galtrey, C.; Parkinson, M. H.; Ganesalingam, J. et al. (2009): Natural history and clinical features of the flail arm and flail leg ALS variants. *Neurology* 72, 1087–1094.
 54. Wijesekera, L. C.; Leigh, P. N. (2009): Amyotrophic lateral sclerosis. *Orphanet J Rare Dis* 4, 3.
 55. Zhang, Y.; Cook, A.; Kim, J.; Baranov, S. V.; Jiang, J.; Smith, K. et al. (2013): Melatonin inhibits the caspase-1/cytochrome c/caspase-3 cell death pathway, inhibits MT1 receptor loss and delays disease progression in a mouse model of amyotrophic lateral sclerosis. In: *Neurobiol. Dis.* 55, 26–35.
 56. Zwiener, I.; Blettner, M.; Hommel, G. (2011): Survival analysis: part 15 of a series on evaluation of scientific publications. *Dtsch Arztebl Int* 108, 163–169.

III Danksagung

III Danksagung

Danksagung aus Gründen des Datenschutzes entfernt.

IV Lebenslauf

IV Lebenslauf

Lebenslauf aus Gründen des Datenschutzes entfernt.