

Universitätsklinikum Ulm  
Klinik für Neurologie  
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. med. A.C. Ludolph

**Komorbiditäten und medikamentenabhängige Begleiterscheinungen bei  
Motoneuronenerkrankungen - am Beispiel der sporadischen amyotrophen  
Lateralsklerose. Eine retrospektive Studie**

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

vorgelegt von

Melanie Fischer  
Neu-Ulm

2009

Amtierender Dekan: Prof. Dr. rer. Nat. Thomas Wirth  
1. Berichterstatter: PD Dr. med. Anne-Dorte Sperfeld  
2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Christian Willy  
Tag der Promotion: 14.01.2011

Meinen geliebten Eltern für Geduld und Vertrauen

## Abkürzungsverzeichnis

AD	autosomal-dominant
ALS	amyotrophe Lateralsklerose
AS1-8	ALS Gene
ALS-FTD	amyotrophe Lateralsklerose mit fronto-temporaler Demenz
ALSIN	ALSIN-Gen
ALS-PD	amyotrophe Lateralsklerose mit Parkinson und Demenz
AR	autosomal-rezessiv
BMI	Body Mass Index
CK	Creatinkinase
Cu/Zn	Kupfer/Zink
DCTN1	Dynactin p150 Untereinheit
EMG	Elektromyographie
et al.	und Mitarbeiter/Koautoren
fALS	familiäre amyotrophe Lateralsklerose
FSWS	Fettstoffwechselstörung
geb.	geboren
GEF	Guanin-Nukleotid-Austauschdomäne(n)
GOT	Glutamat-Oxalat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	Wasserstoffperoxid
HDL	High Density Lipoprotein
HIV-1	Human Immundefizienz Virus 1
HNO	Hals-Nasen-Ohren
ISH	International Society of Hypertension
kD	Kilo Dalton (Masseinheit)
KHK	Koronare Herzkrankheit
KI <sup>95%</sup>	95%-Konfidenzintervall (95%-Vertrauensbereich)
KORA	Kooperative Gesundheitsforschung in der Region Augsburg
LDL	Low Density Lipoprotein
LMND	Low Motoneuron Disease
M	männlich
MAPT	Mikrotubuli-assoziiertes Protein Tau
mean	Mittelwert
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
MND	Motoneuronerkrankung (Motor Neuron Disease)
MN	Motoneuron
MONICA	MONitoring Cardiovascular disease
MRT	Magnetresonanztherapie
MSOD1	Mäuse-SOD1-Gen
MtDNA	Mitochondriale DNA
n	absolute Häufigkeit (Anzahl)
O <sub>2</sub> <sup>-</sup>	Sauerstoffradikal
p	p-Wert, Signifikanzniveau
PD	Parkinson-Demenz
PLS	primäre Lateralsklerose

%	Prozent
RNA	Ribonukleinsäure
RR <sub>diast.</sub>	diastolischer Blutdruck
RR <sub>syst.</sub>	systolischer Blutdruck
sALS	sporadische amyotrophe Lateralsklerose
SEM	Standard Equitation of Mean (Standardfehler des Mittelwertes)
SE	Standard equitation (Standardfehler)
SOD1	SOD1-Gen
SPSS	Statistical Package for Social Sciences
T3	Trijodthyronin
T4	Thyroxin
TDP-43	TDP-43-Gen
TSH	Thyroid Stimulating Hormon (Thyrotropin)
u.a.	unter anderen/m
uMN	upper motoneuron (oberes Motoneuron)
VAPB	vesikal-assoziiertes Membranprotein
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
vs.	versus
w	weiblich
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)
z.B.	zum Beispiel

## Inhaltsverzeichnis

### Abkürzungsverzeichnis

1.	Einleitung .....	1
1.1.	Erstbeschreibung und Terminologie der amyotrophen Lateral-	
1.2.	sklerose .....	1
1.3.	Symptomatik der ALS-Erkrankung .....	2
	Epidemiologie der ALS .....	4
1.4.	Ursachen der ALS .....	6
1.5.	Diagnosestellung .....	11
1.6.	Krankheitsprogression und Lebensqualität .....	14
1.7.	Therapie der ALS und ihrer Symptome .....	16
2.	Fragestellung .....	20
3.	Patienten und Methoden .....	21
3.1.	Beschreibung des Patientenkollektivs .....	21
3.2.	Untersuchte Parameter .....	21
3.3.	Ein- und Ausschlusskriterien .....	24
3.4.	Statistische Methoden .....	25
4.	Ergebnisse .....	26
4.1.	Demographie des Patientenkollektivs .....	26
4.1.1.	Alters- und Geschlechtsverteilung .....	26
4.2.	Analyse der Komorbiditäten .....	29
4.2.1.	Arterielle Hypertonie .....	30
4.2.2.	Diabetes mellitus Typ 2 .....	33
4.2.3.	Koronare Herzkrankheit .....	34
4.2.4.	Herzrhythmusstörungen .....	36
4.2.5.	Malignome .....	37
4.2.6.	Lipidstoffwechselstörungen .....	37
4.3.	Überlebenszeitanalysen .....	40
4.3.1.	Erkrankungsdauer nach Diagnosestellung im Kollektiv der sALS-Patienten .....	40
4.3.2.	Einfluss einer Riluzol-Einnahme auf die Überlebensdauer .....	40
4.3.3.	Einfluss des Rauchens auf die Überlebenszeit .....	42
4.3.4.	Einfluss des LDL-/HDL-Quotienten auf die Überlebenszeit .....	43
4.3.5.	Einfluss des Vorliegens einer Fettstoffwechselstörung auf die Überlebenszeit .....	45
4.3.6.	Einfluss einer Malignomerkrankung auf die Überlebenszeit von sALS-Patienten mit Riluzoltherapie .....	46
5.	Diskussion .....	49
5.1.	Diskussion der Methoden .....	49
5.2.	Diskussion der allgemeinen Ergebnisse .....	52
5.3.	Diskussion der Ergebnisse der sALS-Patienten .....	54

5.4.	Schlussfolgerungen.....	63
6.	Zusammenfassung .....	65
7.	Literaturverzeichnis .....	67
8.	Danksagung.....	77

## 1. Einleitung

### 1.1. Erstbeschreibung und Terminologie der amyotrophen Lateralsklerose

Der französische Neurologe Jean-Martin Charcot (geb. 29.11.1825, gest. 16.08.1893) ist der Erstbeschreiber der amyotrophen Lateralsklerose (ALS). Er prägte diesen Erkrankungsbegriff vor über 140 Jahren [Charcot und Joffroy 1869]. Allerdings legten bereits früher veröffentlichte Beobachtungen von Aran [1850], Duchenne du Bologne [1851] und Cruveilhier [1853] die Basis für das später erfolgreiche Verständnis der klinischen und pathologischen Syndrome der Erkrankung.

Der breiten Öffentlichkeit bekannt wurde die Erkrankung in den 1930er Jahren, als der US-amerikanische Baseballspieler Lou Gehrig an ihr erkrankte und seitdem die ALS im amerikanischen Raum auch als "Lou Gehrig's Disease" bezeichnet wird. Weitere prominente ALS-Patienten sind der Politiker Mao Tsetung, der Schauspieler David Niven, der Physiker Stephen Hawking [Almer 2003] sowie der im Mai 2007 an ALS verstorbene Künstler Jörg Immendorf [Frankfurter Allgemeine Zeitung 2007].

Die Terminologie der Erkrankung ist verwirrend und bedarf der Erläuterung. Die zunächst von Charcot eingeführte Bezeichnung der amyotrophen Lateralsklerose bezog sich auf Affektionen der zentralen und peripheren Motoneurone [Charcot und Joffroy 1969]. Im Jahre 1962 wurde von Lord Russell Brain der Begriff *Motor Neuron Disease* geprägt, um die Syndrome der Bulbärparalyse, der ALS und der progressiven Muskelatrophie miteinander in Beziehung zu setzen [Brain und Walton 1969]. Mittlerweile umschreibt der Plural *Motor Neuron Diseases* alle Krankheiten, die primär die zweiten motorischen Neurone (Vorderhornzellen, bulbäre Neurone) befallen und beziehen damit die infantilen spinalen Muskelatrophien mit ein. Der Singular *Motor Neuron Disease* hingegen gilt als synonym für ALS [Rowland 1993]. In England wird zur Beschreibung der ALS der Begriff *Motor Neuron Disease* verwendet, während im französischen, deutschen und US-amerikanischen Sprachraum der Terminus *amyotrophe Lateralsklerose* Anwendung findet. Sowohl *Motor Neuron Disease*



als auch ALS beinhalten zusätzlich jedoch als Oberbegriffe weitere Erkrankungen wie die Bulbärparalyse oder die progressive Muskelatrophie, die selektiv Teile des motorischen Systems betreffen und als Subtypen der ALS angesehen werden. Somit ist die klassische ALS mit dem Vollbild des klinischen Syndroms ein Subtyp des Oberbegriffs amyotrophe Lateralsklerose. Dies kann zu Verwirrungen führen [Jerusalem 1994].

## 1.2. Symptomatik der ALS-Erkrankung

Bei der ALS handelt es sich um eine progrediente und letztlich letal verlaufende Multisystemerkrankung. Im Gegensatz zur spastischen Spinalparalyse (betrifft nur das 1. Motoneuron) und zur spinalen Muskelatrophie (betrifft nur das 2. Motoneuron) sind bei der ALS das 1. und 2. Motoneuron im Bereich der Vorderhornzellen und der motorischen Hirnnervenkerne betroffen, wobei die Augenmuskeln sowie der III., IV. und VI. Hirnnerv ausgespart sind. Es findet sich eine Kombination aus nukleärer Atrophie und Degeneration der Pyramidenbahn. Makroskopisch ist der Gyrus präcentralis (v.a. im Bereich des mittleren Drittels neben der Mantelkante) atrophiert. Die Medulla oblongata und das Rückenmark sind verschmälert, die Vorderwurzeln zeigen sich abnormal dünn ausgeprägt. Mikroskopisch sind im Gyrus präcentralis die Betz-Zellen der 5. Rindenschicht geschwunden, aber auch im Bereich der präfrontalen motorischen Rinde finden sich degenerative Zellveränderungen. Die Pyramidenbahnen sind, vor allem im zervikalen Abschnitt, degeneriert. In den Vorderhörnern und den motorischen Hirnnervenkernen sind die  $\alpha$ -Motoneurone atrophiert. Die  $\gamma$ -Motoneurone werden erst spät im Erkrankungsprozess befallen und sind geringer betroffen. Die verbleibenden  $\alpha$ -Zellen bilden durch Sprouting in andere Muskelfasern größere motorische Einheiten, deren Aktionspotential verbreitert und von hoher Amplitude ist. Dem Zellverlust in der Hirnrinde und im Rückenmark folgt eine Gliareaktion, weshalb sich nur selten eine fokale Volumenminderung im Kernspintomogramm des Kopfes einer betroffenen Person findet. Neben diesen Prozessen finden sich auch autoimmunologische Vorgänge im Sinne einer Mikrogliaaktivierung, Antikörper-

bildung und T-Zellaktivierung, die aber als sekundäre Reaktionen gelten [Poeck und Hacke 2006]. Die Schädigung des kortikospinalen Traktes sowie jene des peripheren motorischen Nervs muss im Rahmen des Erkrankungsprozesses als Läsion der Axone und nicht der Myelinscheiden angesehen werden [Diener et al. 2008].

Eine voll ausgeprägte amyotrophe Lateralsklerose stellt eine Kombination von atrophischen und spastischen Lähmungen dar. Pathologische Reflexe bleiben oft aus. Faszikulationen werden auch in nicht gelähmten Muskeln beobachtet. Sensibilitätsstörungen, die über gelegentliche leichte Parästhesien hinausgehen, sowie Blasenstörungen gehören nicht zu einer ALS [Poeck und Hacke 2006]. Symptome einer frontalen Demenz zeigen sich bei 2-5% der betroffenen Patienten [Schreiber et al. 2005].

Die ALS lässt sich grob in eine bulbäre und eine spinale Verlaufsform unterteilen. Für die Verteilung der initialen Symptome und deren weitere Ausbreitung lassen sich zwar keine festen Regeln aufstellen. Etwa zwei Drittel der Patienten zeigen die klassische spinale Form, die mit Symptomen einer fokalen Muskelschwäche verbunden ist. Die Symptome beginnen distal oder proximal in den oberen und unteren Extremitäten. Selten kommt es dabei zu fokalem Muskelverlust, bevor die Muskelschwäche einsetzt. Ein Viertel der Patienten erleiden eine bulbäre ALS, bei der initial Sprechstörungen auftreten, die sich bereits nach Aufnahme geringer Alkoholmengen zeigen. Selten zeigt sich bei diesen Patienten auch eine Dysphagie. Die Extremitäten werden nachfolgend von Muskelschwäche betroffen. Etwa 5% der Patienten mit ALS werden dadurch auffällig, dass sie an zunehmender Atemschwäche leiden, ohne dass signifikante Symptome im bulbären oder Extremitätenbereich vorliegen [Wijesekera und Leigh 2009].

Die zunehmenden neurologischen Ausfallserscheinungen führen in einem Zeitraum von 3-5 Jahren zu einer respiratorischen Insuffizienz, die letztlich letal verläuft [Diener et al. 2008].

Die Symptomatik der ALS überlappt mit anderen neurodegenerativen Erkrankungen. Dies gilt vor allem bei Patienten mit Parkinson-Syndrom oder zerebellären Degenerationen [Diener et al. 2008].

### 1.3. Epidemiologie der ALS

Die ALS stellt keine genetische Einheit dar, denn nur ein Teil der Fälle unterliegt einer unregelmäßigen Vererbung, die meist autosomal-dominant ist und mit einer familiären Inzidenz von 5-10% der ALS-Fälle auftritt (sog. familiäre ALS bzw. fALS). Die überwiegende Zahl der verbleibenden ALS-Fälle zeigt jedoch ein sporadisches Erkrankungsmuster und wird deshalb als sporadische ALS (sALS) bezeichnet.

Die jährliche Inzidenz der sALS wurde in den 1990iger Jahren mit 1,5-2,7 Fällen pro 100.000 Einwohnern (Durchschnitt 1,89/100.000) für Europa und Nordamerika angegeben. Die Prävalenz lag im gleichen Zeitraum bei 2,7 bis 7,4 Fällen pro 100.000 Einwohner (Durchschnitt 5,2/100.000). Die Mortalitätsrate an ALS beträgt 1,54-2,55 Fälle pro 100.000 Einwohner [Worms 2001]. Das Risiko für Personen über 70 Jahren, eine sALS zu entwickeln, liegt zwischen 1:1000 [Chancellor et al. 1993, Traynor et al. 1999] bis 1:400 [Johnston et al. 2006]. Männer scheinen durch sALS etwas häufiger als Frauen betroffen zu sein, da das Geschlechterverhältnis 1,5 : 1 beträgt [Worms 2001]. Für das Überwiegen des männlichen Geschlechts werden mögliche protektiv wirkende hormonelle Faktoren bei Frauen, eine erhöhte Exposition männlicher Patienten für mögliche Risikofaktoren als auch eine Unterrepräsentanz weiblicher Patienten in einigen Bevölkerungsregistern angenommen [Armon 2003, Nelson et al. 2000]. Allerdings zeigt sich in einer Reihe neuerer Untersuchungen ein zunehmend ausgeglichenes Geschlechterverhältnis [Abhinav et al. 2007, Logroscino et al. 2008, Zoccolella et al. 2009].

Das durchschnittliche Erkrankungsalter bei Auftreten einer sporadischen ALS schwankt zwischen dem 55.-65. Lebensjahr und liegt im Median bei 64 Jahren [Haverkamp 1995]. In lediglich 5% der Fälle beginnt die Erkrankung vor dem 30. Lebensjahr [Haverkamp 1995], obwohl der Anteil solcher Fälle juveniler bulbärer ALS in den letzten Jahren zuzunehmen scheint [Gouveia und De Carvalho 2007].

Im Vergleich zur sALS findet sich in den Fällen mit familiärer ALS häufig ein Mendelscher Erbgang mit hoher Penetranz (autosomal-dominant), obwohl auch

autosomal-rezessive Erbgänge beschrieben sind [Mulder et al. 1986, Gros-Louis et al. 2006]. Der Erkrankungsbeginn bei fALS liegt rund ein Jahrzehnt früher als bei der sALS und zeigt hinsichtlich des Erkrankungsalters eine Gaußverteilung, während die sALS mit zunehmendem Alter gehäuft auftritt. Die fALS betrifft beide Geschlechter gleich häufig. Tritt bei einer fALS die Erkrankung vor dem 25. Lebensjahr auf, spricht von einer juvenilen fALS.

Eine bulbäre ALS findet sich gehäuft bei Frauen und vor allem bei Manifestation im höheren Lebensalter. 43% der über 70jährigen zeigen bulbäre Symptome im Vergleich zu nur 15% der Betroffenen im Alter bis 30 Jahren [Beghi et al. 2007, Forbes et al. 2004, Haverkamp 1995].

Obwohl die ALS hinsichtlich ihrer Epidemiologie in der ethnischen und geographischen Verteilung konstant erscheint und sich zwischen westlichen Industrienationen und Entwicklungsländern keine relevanten Unterschiede in ihrer Auftretenshäufigkeit erkennen lassen, finden sich einige Ausnahmen (Almer 2003). So fanden US-Militärärzte während des II. Weltkrieges auf der Insel Guam, den Marianen-Inseln, der Halbinsel Kii auf Honshu Island und bei zwei Urweinwohner-Stämmen (Auyu, Jakai) im Südwesten Papua Neuguineas eine deutliche Häufung von ALS-Fällen, die zusätzlich häufig mit extrapyramidalen Symptomen ähnlich der Parkinson-Erkrankung (P) verbunden und gelegentlich auch mit Demenz (D) assoziiert waren [Zimmermann 1945]. Diese Erkrankungsform wurde als ALS-PD-Komplex beschrieben, wobei dessen Inzidenz während der letzten 40 Jahre abgenommen hat [Plato et al. 2003, Steele und McGeer 2008].

#### 1.4. Ursachen der ALS

Die Ursachen der amyotrophen Lateralsklerose sind auch 130 Jahre nach der Erstbeschreibung weiterhin unbekannt, denn den allermeisten Erkrankungsfällen liegt keine nachvollziehbare Ursache zugrunde [Rothstein 2009].

Es wird deshalb die Hypothese vertreten, dass ein komplexes Zusammenspiel zwischen genetischen und Umweltfaktoren der Grund für das Auftreten der Degeneration der Motoneurone sei [Cozzolino et al. 2008]. Bisher konnten zwar eine Reihe möglicher Einflussfaktoren auf die Entwicklung einer ALS isoliert werden, darunter bei Frauen Menopausenalter, Alter bei Erstgeburt, Anzahl geborener Kinder, Kindesverlust sowie bei beiden Geschlechtern Ernährungsfaktoren, Verletzung durch Strom bzw. Blitzschlag, positive Familienanamnese einer neurodegenerativen Erkrankung vom nicht-ALS-Typ, Teilnahme am Golfkrieg, berufliche Tätigkeit, professionelles Fußballspielen, Toxinexposition in Landwirtschaft oder Industrie [Almer 2003]. Auf evidenz-basierter Basis konnte aber nur der Risikofaktor Nikotinabusus positiv mit der Auftretenshäufigkeit von ALS in Beziehung gesetzt werden. Das relative Risiko für ALS bei Rauchern ist leicht erhöht und liegt zwischen 0,8-1,67 im Vergleich zu Nichtrauchern [Weisskopf et al. 2004].

Pathogenetisch gibt es bis heute keine gesicherte Erklärung für den exakten molekularen Schädigungsmechanismus, der für die Motoneurondegeneration verantwortlich ist. Es wird ein komplexes Zusammenspiel zwischen genetischen und nicht-genetischen Faktoren vermutet, darunter eine oxidative Gewebeschädigung, Anreicherung intrazellulärer Aggregate, eine mitochondriale Dysfunktion, Defekte des axonalen Transports, ein Wachstumsfaktor-Defizit, Veränderungen des RNA-Metabolismus, pathologische Prozesse innerhalb der Gliazellen und eine Glutamat-Exzitotoxizität [Rothstein 2009]. Innerhalb der genannten Faktoren nimmt die Störung der exzitatorischen (glutamatergen) synaptischen Transmission eine besondere Stellung ein. In deren Rahmen kommt es zu einem erhöhten Kalziumeinstrom durch synaptisch aktivierte Glutamatrezeptorkanäle, was zu einer selektiven Schädigung von Motoneuronen beiträgt. Die Bedeutung dieser glutamatvermittelten Zellschä-

digung (Exzitotoxizität) ist dadurch begründet, dass eine pharmakologische Modifikation des Glutamatstoffwechsels durch das Medikament Riluzol bis heute die einzige neuroprotektive Therapie darstellt, die eine Verlangsamung des Krankheitsverlaufs bei ALS-Patienten bewirken kann. Erhöhte extrazelluläre Glutamatspiegel, die bei einigen Patienten nachgewiesen werden konnten, werden im Rahmen dieses Modells als eine reduzierte Glutamataufnahme durch die Gliazellen interpretiert. Die molekularen Grundlagen dieses gestörten Glutamattransports sind allerdings auch bis heute nicht vollständig aufgeklärt [Weishaupt et al. 2006].

Bisher konnten eine Reihe von Genveränderungen als Ursache sowohl für eine familiäre als auch sporadische amyotrophe Lateralsklerose identifiziert werden. Die nachfolgende Tabelle gibt eine kurze Übersicht.

Tabelle 1: Genetische Grundlagen (Genloci, Erbgang, Eigenschaft, Genveränderungen) sowie Erkrankungsbeginn der ALS-Erkrankung [nach Weishaupt et al. 2006 und Wijesekara und Leigh 2009]

Erkrankung	Locus	Gen	Erbgang	Eigenschaft
<b>Erkrankungsbeginn überwiegend im Erwachsenenalter</b>				
ALS1	21q22.21	SOD1	AD/AR	typischer ALS-Phänotyp
ALS3	18q21	unbekannt	AD	typischer ALS-Phänotyp
ALS6	16q12	unbekannt	AD	schnelle ALS-Progression
ALS7	20ptel	unbekannt	AD	schnelle ALS-Progression
ALS8	20q13.33	VAPD	AD	langsame ALS-Progression
ALS-FTD	9q21-22	unbekannt	AD	
ALS-PD	17q21	MAPT	AD	
LMND	2q13	DCTN1	AD	Beteiligung spinaler Motoneurone; bulbäre Symptomatik; Primärsymptom häufig Stimmbandparese
<b>Erkrankungsbeginn überwiegend im Kindes- und Jugendalter</b>				
ALS2	2q33	ALSIN	AR	ALS- und PLS-Phänotyp
ALS4	9q34	Senataxin	AD	langsame Progression; früher Beginn mit Beteiligung spinaler und zerebraler Neuronen
ALS5	15q15.1-q21.1	unbekannt	AR	langsame Progression; keine pseudobulbären Zeichen
<b>Genveränderungen als Risikofaktor für sporadische ALS</b>				
6q12	vaskulärer Endothel-Wachstumsfaktor (VEGF)			
22q12.1-q13.1	Neurofilament schwere Kette			
MtDNA	Deletion der mitochondrialen DNA			
6q21.3	Hämochromatosis-Gen (involviert in Eisenmetabolismus)			
14q11.2	Angiogenin			
19q13.2	Apolipoprotein E			

AD = autosomal-dominant; AR = autosomal-rezessiv; ALS-FTD = amyotrophe Lateralsklerose mit fronto-temporalen Demenz; ALS-PD = amyotrophe Lateralsklerose mit Parkinson und Demenz; MND = Motoneuron-Disease; PLS = primär laterale Sklerose; VAPB = vesikel-assoziiertes Membranprotein; MAPT = Mikrotubuli-assoziiertes Protein Tau; DCTN1 = Dynactin p150 Untereinheit; LMND = Low Motor Neuron Disease

Bei den für die fALS anteilmäßig bedeutsamsten Genveränderungen handelt sich um SOD1 [Rosen et al. 1993], TDP-43 [Arai et al. 2006] und ALS-6 [Kwiatkowski et al. 2009, Vance et al. 2009]. Bei Patienten mit familiärer amyotropher Lateralsklerose sind in 20% Mutationen von SOD-1 [Rosen et al. 1993], in 2-5% Mutationen von TDP-43 [Wijesekera und Leigh 2009] und in 4% Mutation von ALS-6 [Vance et al. 2009] nachweisbar. SOD1-Abberationen werden allerdings auch bei sALS in etwa 1% der Fälle nachgewiesen [Pasinelli und Brown 2006].

Bei dem von Rosen et al. [1993] identifiziertem Enzym SOD1, von dessen Gen-Locus auf Chromosom 21a22.1 bisher mehr als 90 verschiedene humane Mutationen nachgewiesen sind [Gaudette et al. 2000], handelt es sich um eine Cu/Zn-Superoxid-Dismutase, die ubiquitär im Zytoplasma und besonders stark im Zytoplasma neuronaler Gewebe exprimiert ist und für die Konversion des freien Sauerstoffradikals  $O_2^-$  zu  $H_2O_2$  verantwortlich ist, welches wiederum mittels Gluthathionperoxidase zu  $H_2O$  transformiert wird [Fridovich 1995, Weisshaupt et al. 2006]. Nach der Entdeckung von SOD1 wurde durch Einbringen verschiedener humaner ALS-assoziiierter Mutationen am SOD1-Gen in das Genom von Mäusen (mSOD1- oder fALS-Mäuse) ein experimentelles Modell geschaffen, das klinisch wie neurologisch ein der menschlichen Erkrankung nahezu identisches Verlaufsmuster der ALS präsentiert [Ripps et al. 1995]. Auf der Basis dieses Tiermodells konnte die zunächst naheliegende Schlussfolgerung, dass die Mutationen am SOD1-Gen zu einem Aktivitätsverlust des Enzyms und damit zu einem Anstieg toxischer freier Radikale führen würde, nicht bestätigt werden. Ursache dafür ist die Tatsache, dass die meisten SOD1-Mutationen nicht mit einer Reduktion, sondern mit einem Anstieg der SOD1-Aktivität assoziiert sind und außerdem keine Korrelation zwischen Erkrankungsbeginn und -dauer der ALS mit der Enzymaktivität nachweisbar ist. Eher wahrscheinlich ist die Hypothese, dass die verschiedenen Mutationen des SOD1-Gens das Enzym mit unterschiedlichen (einen oder mehreren) toxischen Eigenschaften ausstatten, die unabhängig von der Enzymaktivität den Untergang motorischer Neurone herbeiführen [Shaw 2005]. Dies konnte dadurch im SOD1-Mausmodell indirekt belegt werden, als dass es bei SOD1-knock-out

Mäusen nicht zu einer Motoneuronerkrankung kommt. Zudem wird die Wirkung von SOD1 nicht in den Motoneuronen alleine vermittelt, sondern es scheint für die komplette Ausprägung des Phänotyps in SOD1-transgenen ALS-Mäusen eine Expression des mutierten Proteins sowohl in neuronalen als auch nicht-neuronalen Zellen notwendig zu sein. Dabei scheint die SOD1-Expression in Motoneuronen vor allem den Beginn der klinischen Symptomatik zu beeinflussen, während mikrogliale mutierte SOD1 einen starken Einfluss auf die Krankheitsprogression im Mausmodell haben [Weishaupt et al. 2006].

Beim ALSIN-Genprodukt handelt es sich um ein im neuralen Gewebe angereichertes 184 kD schweres Protein mit drei Guanin-Nukleotid-Austausch-Domänen (GEF). Diese GEF's sind an der durch kleine G-Proteine vorgenommenen Signaltransduktion beteiligt. G-Proteine wirken wie molekulare Schalter im Sinne in Signaltransduktionskaskaden und spielen eine bedeutsame Rolle bei der Organisation des Zytoskeletts und der Bewegung von Organellen innerhalb von Zellen. ALSIN-Proteine sind mit Endosomen assoziiert und sind beim Recycling von Zellorganellen bedeutsam. Liegt eine ALSIN-assoziierte Motoneuronerkrankung vor, so ist das mutierte Protein sehr instabil. Dies lässt vermuten, dass es sich beim resultierenden Motoneuronschaden (im Gegensatz zum SOD1) tatsächlich um einen Funktionsverlust des Proteins handelt. Dies wird dadurch illustriert, dass sich im ALSIN-knock-out-Mausmodell Veränderungen des endosomalen Transports nachweisen lassen [Weishaupt et al. 2006].

TDP-43 ist ein 43 kD schweres Protein, das erstmals als Bindungspartner des TAR DNA-Elements des Humanen Immundefizienz-Virus 1 (HIV-1) identifiziert wurde [Ou et al. 1995]. TDP-43 wird ubiquitär exprimiertes, hochkonserviertes nukleäres Protein, das von einem 6-Exon langen Gen (TARDBP) auf dem humanen Chromosom 1p36.2 kodiert wird. Das Protein findet sich in Zellkörperchen. Seine Funktion ist jene eines transkriptionalen Supressors und es ist in die mitochondriale RNA-Biosynthese, Apoptose und Zellteilung involviert [Banks et al. 2008]. Im Rahmen von TDP-43 Proteinopathien liegt es als hyperphosphoryliertes unlösliches Aggregat im Nukleus, Perikaryen und dystrophen Neuriten vor. Ursache hierfür ist eine verstärkte Ausschleusung von TDP-43



aus dem Nukleus in das Zytoplasma. Es kommt durch die Mutation also letztlich zu einer Störung der Transportfunktion durch die Poren des Zellkerns. In ZNS-Gewebeschnitten von ALS-Patienten sind histologisch entsprechende Ablagerungen nachweisbar [Neumann et al. 2006, Winton et al. 2008]. Diese Ablagerungen finden sich sowohl bei sporadischer als auch familiärer nicht-SOD1-bedingter ALS [Kwong et al. 2008, Neumann et al. 2006], können aber im transgenen Mausmodell (fALS) nicht nachgewiesen werden [Robertson et al. 2007]. Der Nachweis von TDP-43-Einschlüssen bei ALS-Patienten führte zunächst zu der Vermutung, dass die Ablagerungen eine schlichte Folge der Erkrankung seien. Mit dem kürzlichen Beweis eines Zusammenhangs zwischen den TDP-43-Ablagerungen und dem Vorhandensein von Gendefekten auf dem Exon 6 und 4 des TDP-43-Gens liegt jedoch nun auch hier eine Verbindung zwischen sALS und einem genetischen Hintergrund vor [Gitcho et al. 2008, Kabashi et al. 2008, Sreedharan et al. 2008, van Deerlin et al. 2008, Yokoseki et al. 2008]. Ob TDP-43 jedoch eine häufige Ursache für sALS darstellt, wird derzeit aber noch bezweifelt [Guerreiro et al. 2008].

Im Bereich der sporadischen ALS könnten verschiedene weitere Genveränderungen ebenfalls das Erkrankungsrisiko erhöhen. Hier sei beispielhaft der Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) genannt. VEGF ist nicht nur, wie ursprünglich angenommen, ein angiogener Faktor, sondern zeigt zumindest im experimentellen Modell auch neuroprotektive Wirkung. Liegt ein homozygoter Haplotyp in der Promotorregion des VEGF-Gens vor, führt dies zu einer reduzierten VEGF-Expression, was wiederum zu einem 1,8fach höheren ALS-Risiko führen kann [Weishaupt et al. 2006].

Das bisher über die genetischen Ursachen der ALS vorhandene Wissen deutet darauf hin, dass Motoneuronen eine besonders anfällige Neuronpopulation darstellen. Die Motoneuronenerkrankungen selbst sind jedoch vermutlich auf Defekte sehr unterschiedlicher Gene zurückzuführen, wobei Beeinträchtigungen des axonalen Transports und der dafür notwendigen Zytoskelettfunktionen (Tau-Protein, Neurofilament, Dynactin/Dynein, Kinesin) sowie Beeinträchtigungen der Funktion oder des Transports intrazellulärer Vesikel (ALSIN, vesikel-assoziiertes Membranprotein) als Ursachen zur Diskussion stehen.

## 1.5. Diagnosestellung

Die Diagnose einer frühen ALS ist für den ungeübten Arzt schwierig und erfordert in der Regel die Hinzuziehung eines Neurologen. Dies erklärt das in retrospektiven Analysen gefundene Phänomen, dass die mediane Zeitspanne bis zur Diagnosestellung zwischen 12-17 Monaten betragen kann, obwohl die Patienten bereits innerhalb der ersten zwei Monate nach Symptombeginn einen Arzt aufgesucht haben. Sie werden allerdings erst nach 6-9 Monaten zu einem Neurologen überwiesen, der dann wiederum die Diagnose erst nach weiteren 3-6 Monaten bestätigen kann [Chió 2000]. Als Ursache für diese Zeitverzögerungen kommen sowohl komplizierte Überweisungsverfahren als auch die unspezifischen Symptome in Frage, die anfänglich teilweise diskontinuierlich auftreten können und vom Patienten nicht wahrgenommen oder sogar verneint werden. Vor diesem Hintergrund ist es nicht verwunderlich, dass in größeren Kohortenstudien die Häufigkeit einer falsch-negativen Diagnose bis zu 45% betragen kann, wobei sogar von Neurologen in bis zu 28% der Fälle eine solche falsche Diagnose gestellt wird [Chió 2000].

Für eine frühe Diagnose sind nach Diener et al. [2008] folgende Untersuchungen obligat:

- klinisch-neurologische Untersuchung
- klinisch-neuropsychologische Befundung
- Elektromyographie (EMG) und -neurographie (mit Leitungsblockdiagnostik bei ausschließlicher Erkrankung des zweiten Motoneurons)
- MRT-Bildgebung z.B. bei differentialdiagnostischem Verdacht auf Myelopathie oder polysegmentale Radikulopathie
- Vitalkapazitätsmessung einschließlich Blutgasanalyse
- Bestimmung von Körpergewicht und Body-Mass-Index (BMI)
- Basislabordiagnostik (Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit, C-reaktives Protein, rotes und weißes sowie Differentialblutbild, Bestimmung von GOT, GPT, TSH, T3, T4, Vitamin B<sub>12</sub>, Serumeiweiß- und Immunelektrophorese, CK, Kreatinin, Elektrolyte und Glukose).

Fakultativ können noch Liquoruntersuchung, Muskelbiopsie, neuropsychologische Testung bei Demenzverdacht, spinales und kraniales MRT, Lungenfunktionsprüfung, Untersuchung der Schluckfunktionen, bioelektrische Impedanzmessung zur Erfassung des Ernährungszustandes sowie eine HNO-ärztliche Untersuchung angeschlossen werden. Bei Patienten mit positiver ALS Familienanamnese ist eine genetische Testung sinnvoll, bei sporadischer ALS ist diese jedoch in der Regel nicht erforderlich [Diener et al. 2008], da nur ein sehr geringer Teil der sALS durch genetische Ursachen bedingt ist.

Die Diagnose einer ALS erfordert das Vorliegen von Positivkriterien (Zeichen des unteren Motoneurons/LMN einschließlich EMG-Auffälligkeiten in klinisch nicht betroffenen Muskeln, Zeichen des oberen Motoneurons/UMN sowie Symptomprogression). Die Diagnose erfordert ebenso die Abwesenheit von Befunden (Ausschlusskriterien: Sensibilitätsstörungen, Sphinkterdysfunktion, Visusstörungen, autonome Störungen, Zeichen einer Fehlfunktion der Basalganglien, Symptome einer Demenz vom Alzheimer-Typ, ALS-"ähnliche"-Syndrome). Die Diagnose einer ALS wird unterstützt bei Vorliegen von Faszikulationen in einer oder mehreren Regionen, dem Vorhandensein neurogener Auffälligkeiten im EMG, dem Vorliegen normaler motorischer und sensibler Nervenleitgeschwindigkeiten sowie der Abwesenheit von Leitungsblöcken [Kollewe et al. 2008].

Der Schweregrad einer ALS wird gemäß der revidierten El Escorial-Kriterien der World Federation of Neurology festgelegt [Kollewe et al. 2008].

- a) *klinisch definitive ALS*: Zeichen des 1. Motoneurons und Zeichen des 2. Motoneurons in drei Regionen
- b) *klinisch definierte ALS, laborunterstützt*: Zeichen des 1. Motoneurons und Zeichen des 2. Motoneurons in einer Region sowie Nachweis einer pathologischen Genmutation
- c) *klinisch wahrscheinliche ALS*: Zeichen des 1. Motoneurons und Zeichen des 2. Motoneurons in zwei Regionen, wobei Zeichen des 1. Motoneurons rostral der Schädigung für das 2. Motoneuron liegen müssen.

- d) *klinisch wahrscheinliche ALS - laborunterstützt*: Zeichen des 1. Motoneurons in einer oder mehreren Regionen und Zeichen des 2. Motoneurons in Form von Denervierungszeichen im EMG in mindestens zwei Regionen.
- e) *klinisch mögliche ALS*: Zeichen des 1. Motoneurons und Zeichen des 2. Motoneurons in einer Region oder Zeichen des 1. Motoneurons in mindestens zwei Regionen oder Zeichen des 1. und 2. Motoneurons in zwei Regionen ohne Zeichen des 1. Motoneurons rostral der Zeichen des 2. Motoneurons.

Zu bedenken ist bei der Anwendung der El Escorial-Kriterien, dass diese primär für internationale Studien entwickelt wurden, um eine Vergleichbarkeit der Ergebnisse zu gewährleisten. Für die tägliche klinische Praxis sind die Kriterien nicht geeignet, zumal sie die frühen Erkrankungsstadien nur unzureichend abbilden. Sie stellen bisher aber die bestmöglichen Konsens zur Diagnose einer ALS dar.

Die Diagnose einer ALS ist nur dann leicht, wenn der Patient bereits längere Zeit erkrankt ist und ausgeprägte generalisierte Symptome zeigt. Die Diagnose früh zu stellen, ist vor allem dann problematisch, wenn der Patient lediglich fokale Symptome in ein oder zwei Regionen aufweist (bulbär, obere Extremität, untere Extremität, Rumpf). Hier sind zur Abklärung zusätzliche Untersuchungen notwendig. Zu bedenken ist ebenfalls, dass eine ganze Reihe von Erkrankungen eine ALS markieren können. Dies betrifft Erkrankungen aus den Bereichen Malformationen/Kompressions Syndrome, erworbene Enzymdefekte, Autoimmunerkrankungen, endokrine Abnormalitäten, exogene Toxine, Infektionen, Myopathien, neoplastische Syndrome, physikalisch bedingte Verletzungen, vaskuläre Erkrankungen oder andere nicht-ALS-bedingte neurologische Erkrankungen. Für eine detailliertere Übersicht hier siehe auch in Kollewe et al. [2008].

## 1.6. Krankheitsprogression und Lebensqualität

Die ALS ist eine Erkrankung mit infauster Prognose. Sie verläuft beständig progressiv und weist in der Regel keine plötzlichen Exazerbationen auf. Die Patienten leiden zunehmend unter Schluckstörungen bis zu einem Punkt, in dem eine Magensonde gelegt werden muss, um die Kalorienzufuhr zu sichern. Die Dysarthrie nimmt beständig zu und eine Schreibtafel oder computerunterstützte Kommunikationsmittel werden für die Kommunikationsfähigkeit des Patienten unentbehrlich. Die Atemfunktion verschlechtert sich zunehmend bis zur Kurzatmigkeit in Ruhe. Die Patienten entwickeln gelegentlich eine schwere Orthopnoe aufgrund einer Diaphragmaschwäche. Fröh morgendliche Kopfschmerzen deuten auf eine nächtliche Hyperkapnie hin. Die Bewegungsfähigkeit kann bis zur Notwendigkeit des Einsatzes mechanischer Hilfsmittel oder eines elektrischen Rollstuhls eingeschränkt sein [Shoesmith und Strong 2006]. Der Tod infolge einer respiratorischen Insuffizienz tritt im Mittel zwei bis vier Jahre nach dem ersten Auftreten klinischer Symptome ein. Es finden sich allerdings auch in Ausnahmefällen Patienten, die 10 Jahre und länger leben [Forsgren et al. 1983]. Nach Shoesmith und Strong [2006] überleben allerdings nur 20% der Patienten die ersten fünf Jahre, während die 10-Jahres-Überlebensrate bei etwa 10% liegt. Diese Zahlen werden u.a. von Magnus et al. [2002] bestätigt. Sie berichteten bei 155 ALS-Patienten über eine durchschnittliche Überlebenszeit von 47 Monaten (95% KI: 41-53 Monate), wobei Patienten mit einem Erkrankungsalter unter 55 Jahren länger überlebten als Patienten, die in höherem Alter erkrankten (56 Monate vs. 38 Monate). Auch eine spinale Verlaufsform führte zu einem längeren Überleben im Vergleich zur bulbären Verlaufsform der ALS (51 Monate vs. 37 Monate). Die Geschlechterzugehörigkeit spielte demgegenüber keine Rolle.

Eine Major Depression ist bei ALS-Patienten wider Erwarten selbst gegen Ende der Restlebenszeit selten. Rabkin et al. [2005] fanden eine Prävalenz von nur 9%, die selbst mit sinkender Restlebenszeitspanne nicht zunahm. In der von ihnen untersuchten Patientengruppe äußerten jedoch 19% der Betroffenen den Wunsch, zu sterben. Lag dieser Wunsch vor, war in dieser Untergruppe auch

die Rate depressiver Symptome höher. Wenn eine Depression vorliegt, so zeigt sich nach Lulé et al. [2008], dass entsprechend betroffene ALS-Patienten sich signifikant häufiger Sorgen über ihre Gesundheit machen (82% vs. 36%) und dass sie viel stärker unter Einschränkungen ihrer Mobilität leiden (55% vs. 21%) als nicht-depressive ALS-Patienten.

Trotz der infausten Prognose leidet die Mehrzahl der ALS-Patienten wider Erwarten nicht an Hoffnungslosigkeit oder Depressionen, sondern sie halten ihre subjektiv empfundene Lebensqualität im täglichen Leben weitestmöglichst aufrecht. Dabei erhält der Umgang mit Familienangehörigen und Freunden sowie Freizeitaktivitäten eine steigende Bedeutung und die Zufriedenheit der Patienten mit diesen Beziehungen bzw. Möglichkeiten hängt sehr stark von der ihnen verbleibenden körperlichen Restfunktion ab [Albert et al. 2007]. Die geistige Gesundheit der ALS-Patienten scheint aber auch vom gesellschaftlichen Hintergrund abzuhängen. Albert et al. [2007] verglichen diesbezüglich 19 israelische, 20 deutsche und 53 US-amerikanische ALS-Patienten und stellten fest, dass US-amerikanische ALS-Patienten eine signifikant pessimistischere Einstellung hinsichtlich ihrer Restlebenszeit als die beiden anderen Gruppen zeigten. Demgegenüber wiesen die US-amerikanischen ALS-Patienten eine deutlich höhere Religiosität und Spiritualität sowie einen stärkeren Überlebenswillen auf. Interessanterweise zeigten sich Suizidgedanken bei israelischen und deutschen ALS-Patienten häufiger als bei US-amerikanischen Patienten.

Ein Aspekt der Lebensqualität, der bisher nur selten beleuchtet wurde, sind Sexualprobleme von ALS-Patienten. Eine Untersuchung von Wasner et al. [2004] zeigt hier erhebliche Belastungen. Im Vergleich zur Zeit vor dem Erkrankungsbeginn sank das sexuelle Interesse ("bin sehr interessiert") von 72% auf 44% bei den ALS-Patienten und von 78% auf 44% bei ihren Partnern. Die sexuelle Aktivität sank ebenfalls deutlich von 94% auf 76% bei den Patienten und von 100% auf 79% bei den Partnern. Der Anteil von Personen, die über Sexualprobleme klagte, stieg von 19% auf 62% bei den ALS-Patienten und von 20% auf 75% bei den Partnern.

Die Erkrankung belastet jedoch nicht nur den ALS-Patienten, sondern auch die ihn unterstützenden und pflegenden Angehörigen. Hecht et al. [2003]

untersuchten die entsprechende Belastung von Familienangehörigen mittels standardisierter Testinstrumente (Burden Scale for Family Caregivers, Cost of Care Index) und stellten fest, dass die Angehörigen am stärksten durch persönliche und soziale Einschränkungen sowie durch körperliche und emotionale Probleme beeinträchtigt wurden. Diese Belastungen waren dann besonders hoch, wenn die ALS-Patienten Probleme im Umgang mit der eigenen Erkrankung aufwiesen. In solchen Fällen empfanden die pflegenden Angehörigen den Patienten als belastend und mussten selbst verstärkt Unterstützung in Anspruch nehmen.

### 1.7. Therapie der ALS und ihrer Symptome

Die Therapie wird in eine kausal orientierte pharmakologische Therapie und eine palliative Behandlung (einschließlich symptomatischer Therapieansätze) untergliedert.

Die pharmakologische Therapie beinhaltet derzeit lediglich einen nachweislich hilfreichen neuroprotektiven Ansatz mittels Riluzol (2-Amino-6-Trifluoromethoxy-Benzothiazol). Riluzol beinhaltet glutaminerg modulierende, antiepileptische und neuroprotektive Eigenschaften. Riluzol erhöht dosisabhängig die Wahrscheinlichkeit für den Patienten, das erste Therapiejahr zu überleben, um 6,4% bzw. 12,1% [Bensimon et al. 1994, Lacomblez et al. 1996]. Beginnt die Therapie bereits frühzeitig, kann dies zu einem langsameren Verfall der motorischen Funktion beitragen [Riviere et al. 1998]. Retrospektive Analysen von größeren Patientenkohorten haben gezeigt, dass die Riluzolbehandlung eine Lebensverlängerung zwischen sechs bis 20 Monaten erbringen kann [Diener et al. 2008], im Durchschnitt wird jedoch lediglich eine Zeitspanne von etwa drei Monaten erreicht [Weishaupt et al. 2006], was vom Patienten oft als eine nicht deutlich spürbare Verzögerung des Krankheitsverlaufs empfunden wird.

Die symptomatisch orientierte Palliativbehandlung hat zum Ziel, die Beschwerden des Patienten zu lindern und seine Lebensqualität dadurch zu bessern. Es wird der Erhalt der Patientenautonomie unter Wahrnehmung der ärztlichen Fürsorgepflicht, eine frühzeitige Aufklärung des Patienten nach Diagnose-

sicherung und (falls gewünscht) die Erstellung einer Patientenverfügung und einer Vorsorgevollmacht angestrebt. Der Einsatz von Krankengymnastik und Ergotherapie ist im Rahmen der symptomatischen Therapie sinnvoll. Durch die Krankengymnastik erfolgt die Förderung der Restfunktion, um Immobilisationsfolgen zu vermeiden. Die Ergotherapie soll den Patienten in die Lage versetzen, diese Restfunktionen sinnvoll einzusetzen und zu nutzen. Allerdings liegen zu beiden Therapieverfahren noch keine systematischen klinischen Studien vor [Diener et al. 2008].

Die Hypersalivation der Patienten muss durch eine titrierende Medikation (z.B. Scopoderm alle 1-3 Tage, alternativ Amitriptylin, Atropintropfen oder Einsatz von Botulinumtoxin) bekämpft werden, da dieses Symptom nicht nur den Leidensdruck des Patienten erhöht, sondern auch ein Risikofaktor für die Entwicklung einer Pneumonie darstellt. Etwaig auftretende Laryngospasmen können bei entsprechendem Leidensdruck (vermeintliche oder tatsächliche zeitweise Obstruktion der oberen Atemwege mit Erstickungsangst) mit Protonenpumpenhemmern oder Prokinetika behandelt werden. Patienten mit hochgradigen Paresen der unteren Extremität weisen ein erhöhtes Thromboserisiko auf und bedürften neben einer entsprechenden physikalischen Therapie (Krankengymnastik, Stützstrümpfe) auch einer Therapie mit niedrigmolekularem Heparin [Diener et al. 2008].

Depressionen treten bei ALS-Patienten seltener als bei anderen schweren neurologischen Erkrankungen auf. Sie sind vor allem bei Beginn der Erkrankung häufig [Kübler et al. 2006]. Nach einer Untersuchung von Lulé et al. [2008] ist die Depression desto stärker, je geringer die Schulbildung der ALS-Patienten ist. Zwischen der physischen Einschränkung aufgrund von ALS-Symptomen und der Depression sowie der Lebensqualität ergab sich ihrer Meinung nach aber kein Zusammenhang. Diese Schlussfolgerung wird jedoch von Meyer et al. [2008] nicht geteilt. Die Betroffenen seien vielmehr zunächst fassunglos und verzweifelt aufgrund der plötzlich auftretenden Unmöglichkeit der Verwirklichung eigener Lebenspläne sowie durch die Prognose einer töd-



lichen Erkrankung. Dieser Phase folgten Trauer, Angst und Erschöpfung sowohl bei den Patienten als auch deren Angehörigen. Meyer [2009] kritisiert die Schlussfolgerungen von Lulé et al. [2008] aufgrund methodischer Schwächen ihrer Studie. Lulé et al. [2008] hatten überwiegend noch mittelschwer erkrankte Patienten untersucht, denn lediglich vier der 39 untersuchten ALS-Patienten hätten eine invasive Beatmung erhalten und nur zwei seien vollständig immobilisiert gewesen. Sie bezweifeln zudem, ob die verwendeten neuropsychologischen Methoden in der Lage sind, die wesentlichen Implikationen der ALS realistisch abzubilden [Meyer 2009].

Die vitale Gefährdung des Patienten resultiert als Folge der Muskelschwäche aus einer zunehmenden respiratorischen Insuffizienz. Diese kann auch akut im Rahmen des Auftretens von Atelektasen nach Aspiration oder bei Bronchopneumonien beobachtet werden. Die pulmonale Leistungsfähigkeit des ALS-Patienten muss regelmäßig überwacht werden, um Komplikationen frühzeitig zu behandeln. Das primäre Ziel einer nicht-invasiven Heimbeatmung ist die symptomatische Therapie und die Stabilisierung bzw. Erhöhung der Lebensqualität. Patienten mit eingeschränkter Lungenfunktion profitieren von dieser Beatmung. Die 1-Jahres-Überlebensrate von ALS-Patienten mit einer forcierten Vitalkapazität < 75% kann deutlich erhöht werden. Carratu et al. [2009] erreichten mit dieser Therapie eine 1-Jahres-Überlebensrate von 75% (12 von 16 Patienten) im Vergleich zu nur 33% (4 von 12 Patienten) einer unbehandelten Kontrollgruppe. Bei ALS-Patienten mit höherer forcierter Vitalkapazität (> 75%) profitierten nicht wesentlich stärker von dieser Therapie, obgleich sie immerhin eine 1-Jahres-Überlebensrate von 84% (37 von 44 Patienten) zeigen. Invasive Beatmungstechniken (Tracheostoma) sind nur nach ausführlichen Gesprächen mit dem Patienten und seinen Angehörigen angezeigt.

Es ist unumgänglich, den ALS-Patienten frühzeitig über den ihm drohenden friedlichen Tod als Regelfall des ALS-Verlaufes aufzuklären. Ihm droht kein Erstickungstod. In der Terminalphase wird dem Patienten nach Bekämpfung von respiratorischen Restriktionen (z.B. Antibiose wegen Bronchopneumonie)

auf Wunsch eine rein symptomatische Morphintherapie in steigender Dosierung verabfolgt, ggf. in Kombination mit Anxiolytika (Lorazepam, Midazolam). Bei Panikattacken durch Hyperventilation kann sublingual Lorazepam gegeben werden.

## 2. Fragestellung

In der Fachliteratur finden sich im Hinblick auf die amyotrophe Lateralsklerose nahezu ausschließlich Studien, die sich auf die Erforschung der Ursachen (Genetik, Risikofaktoren) und der Therapie der Erkrankung fokussieren. In diesem Zusammenhang gewinnt die Betrachtung Lebensqualität der Patienten gerade im letzten Lebensabschnitt zunehmend an Bedeutung. Komorbiditäten der Patienten spielen verstärkt dann eine Rolle, wenn sie unbehandelt direkt oder indirekt bedrohliche Entwicklungen für den Patienten nach sich ziehen können. Hier sind z.B. die zunehmende respiratorische Insuffizienz oder die Demenzgefahr zu nennen. Es findet sich jedoch bis heute im Schrifttum keine Untersuchung von Komorbiditäten, die sich auf in der Allgemeinbevölkerung häufig auffindbare Begleiterkrankungen beziehen - vor allem im Hinblick auf Hypertonus, Störungen des Lipidstoffwechsels, Diabetes mellitus Typ 2, koronare Herzkrankheit, Herzrhythmusstörungen und Malignome.

Die vorliegende Studie betrachtet diese Begleiterkrankungen und die sie prädisponierenden Risikofaktoren in einer größeren Kohorte von ALS-Patienten, um deren Bedeutung bei amyotropher Lateralsklerose besser einschätzen zu können.

### 3. Patienten und Methoden

#### 3.1 Beschreibungen des Patientenkollektivs

Für die vorliegende retrospektive Studie wurden Krankenunterlagen von 267 Patienten (154 männliche und 113 weibliche Patienten) aus dem Archiv der Spezialsprechstunde für Motoneuronerkrankungen der Universität Ulm aus dem Zeitraum 1998 bis 2008 analysiert. Die Informationen wurden sowohl den Aufzeichnungen der Ambulanz der neurologischen Klinik als auch aus den Patientenakten der stationär in die Universitätsklinik Ulm aufgenommenen Patienten entnommen.

#### 3.2. Untersuchte Parameter

Alle Patienten wurden tabellarisch aufgeführt und nach folgenden Merkmalen evaluiert. Zu den personenbezogenen Daten gehören: Geburtsdatum, Geschlecht, Art der Motoneuronerkrankung, Größe, Gewicht, BMI und eventuelle Schwangerschaft.

Außerdem wurden krankheitsbezogene Daten wie Manifestationsalter der amyotrophen Lateralsklerose, Krankheitsbeginn und gegebenenfalls das Sterbedatum sowie die sich daraus berechnende Krankheitsdauer (in Jahren) erhoben.

Ein besonderes Augenmerk galt den Begleiterkrankungen der ALS-Patienten. Anhand der in den Krankenunterlagen dokumentierten systolischen und diastolischen Blutdruckwerten wurde gemäß der WHO/ISH-Klassifikation der arteriellen Hypertonie aus dem Jahre 1999 [Linss 2003] eine Bewertung der Patienten nach folgendem Schema vorgenommen:

Tabelle 2: Kategorisierung der arteriellen Hypertonie nach den Kriterien der WHO/ISH [Linss 2003]

Kategorie	systolische ( $RR_{syst}$ ) und diastolische ( $RR_{diast}$ ) Blutdruckwerte
optimal	$RR_{syst} < 120$ mmHg <b>und</b> $RR_{diast} < 80$ mmHg
normal	$RR_{syst} < 130$ mmHg <b>und</b> $RR_{diast} < 85$ mmHg
hoch-normal	$RR_{syst}$ 130-139 mmHg <b>und</b> $RR_{diast}$ 85-89 mmHg
Grad I-Hypertonie	$RR_{syst}$ 140-159 mmHg <b>oder</b> $RR_{diast}$ 90-99 mmHg
Grad II-Hypertonie	$RR_{syst}$ 160-179 mmHg <b>oder</b> $RR_{diast}$ 100-109 mmHg
Grad III-Hypertonie	$RR_{syst} \geq 180$ mmHg <b>oder</b> $RR_{diast} \geq 110$ mmHg
isolierte systolische Hypertonie	$RR_{syst} \geq 140$ mmHg <b>und</b> $RR_{diast} < 90$ mmHg

WHO/ISH = World Health Organization/International Society of Hypertension

Für die Berechnung des relativen Risikos (siehe unten) wurden zwei Klassen der Hypertonie gebildet. Als normal wurden Blutdruckwerte der WHO-Kategorien „optimal, normal und hoch-normal“ eingestuft, während als erhöhte Blutdruckwerte jene angesehen wurden, die den Graduierungen I-III nach WHO sowie der Definition der isolierten systolischen Hypertonie entsprachen.

Desweiteren wurden die Blutfettparameter Gesamtcholesterin, Triglyzeride, Low-Density-Lipoprotein (LDL) und High-Density-Lipoprotein (HDL) aus den Akten entnommen. Zunächst wurden gemäß der Klassifikation des National Health Instituts [2004] die jeweiligen Werte in Schweregrade eingeordnet und nach den Kriterien der Deutschen Lipid-Liga auch der LDL/HDL-Quotient in drei Stufen eingruppiert (siehe Tabelle 3).

Tabelle 3: Normwertbereiche der Konzentrationen von Gesamtcholesterin, Triglyzeriden, LDL- und HDL-Cholesterin gemäß Klassifikation des National Institute of Health [2004]. Umrechnungsfaktoren für mg/dl in mmol/l für Cholesterin, LDL und HDL beträgt 0,02586. Umrechnungsfaktor für mg/dl in mmol/l für Triglyzeride beträgt 0,01143. Bewertung des LDL/HDL-Quotienten nach Lipid-Liga e.V.

Gesamtcholesterin	< 200 mg/dl 200-239 mg/dl ≥ 240 mg/dl	< 5,17 mmol/l 5,17 - 6,18 mmol/l ≥ 6,19 mmol/l	wünschenswert grenzwertig erhöht erhöht
Triglyzeride	< 150 mg/dl 150-199 mg/dl 200-499 mg/dl > 500 mg/dl	< 1,71 mmol/l 1,71 - 2,27 mmol/l 2,28 - 5,69 mmol/l ≥ 5,70 mmol/l	normal grenzwertig erhöht erhöht stark erhöht
LDL-Cholesterin	< 100 mg/dl 100-129 mg/dl 130-159 mg/dl 160-189 mg/dl > 190 mg/dl	< 2,59 mmol/l 2,59 - 3,35 mmol/l 3,36 - 4,13 mmol/l 4,14 - 4,90 mmol/l ≥ 4,91 mmol/l	optimal fast optimal grenzwertig erhöht erhöht stark erhöht
HDL-Cholesterin	< 40 mg/dl 40-59 mg/dl ≥ 60 mg/dl	< 1,03 mmol/l 1,03-1,53 mmol/l ≥ 1,54 mmol/l	zu niedrig normal optimal
LDL/HDL-Quotient		< 3,0 3,0-5,0 > 5,0	idealer Zielwert steigendes Risiko hohes Risiko

LDL = Low Density Lipoprotein; HDL = High Density Lipoprotein

Da die Häufigkeit des Vorliegens einer isolierten Hypercholesterinämie, einer isolierten Triglyzeridämie und einer gemischten Hypercholesterinämie im ALS-Kollektiv untersucht werden sollte, wurde nach folgenden Kriterien vorgegangen. Eine isolierte Hypercholesterinämie liegt nur dann vor, wenn der LDL-Wert erhöht oder stark erhöht und der Triglyzerid-Wert normal oder grenzwertig erhöht war. Eine isolierte Triglyzeridämie lag vor, wenn der Triglyzerid-Wert erhöht oder stark erhöht war und gleichzeitig der LDL-Wert normal oder grenzwertig erhöht war.

Eine gemischte Hypercholesterinämie lag vor, wenn entweder LDL- und Triglyzerid-Wert erhöht bzw. stark erhöht waren oder wenn Gesamtcholesterin erhöht bzw. das HDL zu niedrig war. Lagen keine Normwertüberschreitungen für die vier untersuchten Lipidstoffwechselfparameter vor, wurde von einem Normalbefund ausgegangen.

Aus den Krankenunterlagen wurde weiterhin das Vorliegen einer koronaren Herzkrankheit, eines Diabetes mellitus Typ 2 bzw. einer Malignom-Erkrankung entnommen.

Zudem wurden die Risikofaktoren wie Nikotinabusus, Alkoholabusus sowie die ALS beeinflussende Faktoren wie Heimbeatmung und Rilutek-Einnahme berücksichtigt.

### 3.3. Ein- und Ausschlusskriterien

Das Vorliegen einer amyotrophen Lateralsklerose (ALS) wurde nach den EL-Escorial-Kriterien der World Federation of Neurology in der überarbeiteten Form aus dem Jahre 1998 vorgenommen. Gemäß diesen Kriterien wird die Wahrscheinlichkeit für eine ALS in vier Stufen diagnostiziert [Wilbourn 1998].

1. *definitive/sichere ALS*: Schädigungszeichen des 1. und 2. Motoneurons in drei von vier Regionen (bulbär, zervikal, thorakal, lumbosakral)
2. *wahrscheinliche ALS*: Schädigungszeichen des 1. und 2. Motoneurons in zwei von vier Regionen (bulbär, zervikal, thorakal, lumbosakral)
3. *wahrscheinliche, laborunterstützte ALS*: Schädigungszeichen des 1. und 2. Motoneurons in einer von vier Regionen (bulbär, zervikal, thorakal, lumbosakral); zusätzlich Denervierungszeichen im EMG in mindestens zwei Extremitäten
4. *mögliche ALS*: Schädigungszeichen des 1. und 2. Motoneurons in einer von vier Regionen (bulbär, zervikal, thorakal, lumbosakral)

Die Diagnose eines ALS erfordert Zeichen der Läsion des ersten und zweiten Motoneurons einschließlich EMG-Veränderungen in klinisch nicht betroffenen Muskeln sowie des Nachweises einer Progredienz der Erkrankung. Sie ist eine Ausschlussdiagnose und erfordert zwingend die Abgrenzung gegen Erkrankungen, die Symptome einer ALS induzieren oder imitieren können (z.B. Infektionskrankheiten). Die Diagnose der ALS ist kritisch zu hinterfragen bei prominenten Gefühls- oder Sphinkterstörungen, Sehstörungen, autonomer Dysfunktion, extrapyramidalen Symptomen oder schwerer Demenz. Gestützt

wird die ALS-Diagnose durch den Nachweis von neurogenen Veränderungen im EMG in einer oder mehreren Regionen bei Vorliegen einer normalen motorischen und sensiblen Nervenleitgeschwindigkeit und dem Fehlen von Leitungsblöcken.

### 3.4. Statistische Methoden

Die aus den Krankenunterlagen erhobenen Daten wurden zunächst in ein Excel-Datenblatt übertragen und mit dem Programm verwaltet.

Die statistische Auswertung erfolgte mittels des Statistical Package for Social Sciences (SPSS; Fa. SPSS GmbH, München).

Die beschreibende Statistik umfasst die absolute (n) und relative (%) Häufigkeit, Mittelwert (mean), Standardfehler des Mittelwertes (SEM), Median, Minimum und Maximum. Bei metrischen Daten wurde eine Testung auf Normalverteilung mittels Kolmogorov-Smirnov-Test vorgenommen, die jedoch in allen Fällen ein Fehlen dieser Verteilung erbrachte. Somit wurden diese Daten mit nicht-parametrischen Prüfmethode ausgewertet.

Häufigkeitsangaben wurden mittels Chi<sup>2</sup>- oder Fisher-Exact-Test ausgewertet. Vergleiche zwischen zwei Gruppen erfolgten mittels Mann-Whitney-Test. Als Signifikanzniveau wurde  $p \leq 0,05$  gewählt.



## 4. Ergebnisse

### 4.1. Demographie des Patientenkollektivs

#### 4.1.1. Alters- und Geschlechtsverteilung

In die vorliegende retrospektive Studie wurden 267 Patienten eingeschlossen. Es handelte sich um 154 männliche (58%) und 113 weibliche (42%) Patienten. In den vier festgehaltenen Diagnosegruppen sALS (sporadische amyotrophe Lateralsklerose), fALS (familiäre amyotrophe Lateralsklerose), PLS (primäre Lateralsklerose) und LMND (Lower Motor Neuron Disease; Vorderhornkrankung) fanden sich deutliche Geschlechtsunterschiede. In der fallzahlstärksten Gruppe (sALS) lag der Anteil weiblicher Patienten um etwa 5% niedriger als der männliche Anteil. In der Gruppe fALS und PLS war der Anteil der Frauen fast dreimal so hoch wie jener der Männer. In der LMND-Diagnosegruppe war der Anteil weiblicher Patienten doppelt so hoch wie jener der Männer. Die Unterschiede der Diagnoseverteilung in der Gruppe männlicher und weiblicher Patienten waren signifikant (siehe Tabelle 4).

Tabelle 4: Geschlechtsverteilung im Gesamtkollektiv und den fünf ALS-Diagnosegruppen (sALS = sporadische amyotrophe Lateralsklerose; fALS = familiäre amyotrophe Lateralsklerose; PLS = primäre Lateralsklerose; LMND = Low Motor Neuron Disease)

Diagnose- gruppe	Männer		Frauen		p-Wert <sup>1)</sup>	alle Patienten	
	n	%	n	%		n	%
sALS	136	88,3	94	83,2	0,0207	230	86,2
fALS	3	1,9	6	5,3		9	3,4
PLS	2	1,3	8	7,1		10	3,7
LMND	13	8,5	5	4,4		18	6,7
alle Diagnosen	154	57,7	113	42,3		267	100

<sup>1)</sup> Chi<sup>2</sup>-Test

Das Alter zum Zeitpunkt der Erstmanifestation der jeweiligen Diagnose betrug im Gesamtkollektiv aller 267 Patienten im Durchschnitt  $57,1 \pm 0,8$  Jahre. In keiner der vier Diagnosegruppen gab es einen signifikanten Unterschied des Manifestationsalters zwischen männlichen und weiblichen Patienten. Allerdings zeigte sich in der sALS-Gruppe ein gewisser Trend hin zu einem etwas höheren Manifestationsalter bei Frauen. Diese erkrankten im Mittel knapp vier Jahre später als Männer. Dieser geringe Unterschied erreichte aber noch keine statistische Signifikanz (siehe Tabelle 5).

Tabelle 5: Manifestationsalter der ALS im Gesamtkollektiv und in den fünf Diagnosegruppen (sALS = sporadische amyotrophe Lateralsklerose; fALS = familiäre amyotrophe Lateralsklerose; PLS = primäre Lateralsklerose; LMND = Lower Motor Neuron Disease) in Abhängigkeit vom Geschlecht

Diagnosegruppe	Männer	Frauen	p-Wert <sup>1)</sup>	alle Patienten
<i>sALS:</i>	n=136	n=94	0,0575	n=230
Mean $\pm$ SEM <sup>2)</sup>	56,6 $\pm$ 1,2	60,5 $\pm$ 1,3		58,2 $\pm$ 0,9
Median	59	60,5		60
Minimum	24	22		22
Maximum	81	92		92
<i>fALS:</i>	n=3	n=6	0,2997	n=9
Mean $\pm$ SEM	58 $\pm$ 2,5	61,8 $\pm$ 5,2		60,6 $\pm$ 3,5
Median	60	68		61
Minimum	53	38		38
Maximum	61	71		71
<i>PLS:</i>	n=2	n=8	0,7915	n=10
Mean $\pm$ SEM	47 $\pm$ 5	48,8 $\pm$ 3,1		48,5 $\pm$ 2,6
Median	47	46,5		46,5
Minimum	42	39		39
Maximum	52	64		64
<i>LMND:</i>	n=13	n=5	0,8050	n=18
Mean $\pm$ SEM	46,1 $\pm$ 3,2	45,2 $\pm$ 3,4		45,9 $\pm$ 2,4
Median	48	46		47
Minimum	28	34		28
Maximum	64	55		64
<i>alle Diagnosen:</i>	n=154	n=113	0,0646	n=267
Mean $\pm$ SEM	55,6 $\pm$ 1,1	59,1 $\pm$ 1,8		57,1 $\pm$ 0,8
Median	58	59		59
Minimum	24	22		22
Maximum	81	92		92

<sup>1)</sup> Mann-Whitney-Test <sup>2)</sup> SEM = Standard Equitation of Mean (Standardfehler des Mittelwerts)

Bei der Betrachtung der Einteilung des Manifestationsalters in 10-Jahres-Klassen ergab sich im Gesamtkollektiv aller 267 Patienten unabhängig von der zugrundeliegenden Diagnose, dass jeweils knapp ein Drittel bzw. etwas mehr als ein Viertel der Patienten im Alter von 51-60 Jahren bzw. 61-70 Jahren erstmals erkrankten. Ein Viertel der Patienten erkrankte zwischen dem 20.-50. Lebensjahr und lediglich 14% im Alter über von 71 Jahren oder mehr. Die statistische Analyse zeigt, dass es keinen signifikanten Unterschied der Verteilung der Altersklassen zwischen beiden Geschlechtergruppen gibt (siehe Tabelle 6).

Tabelle 6: Verteilung des Manifestationsalters in 10-Jahres-Klassen im Gesamtkollektiv in den vier Diagnosegruppen mit amyotropher Lateralsklerose unter Berücksichtigung der Geschlechterzugehörigkeit der Patienten

Altersklasse	Männer (n=154)		Frauen (n=113)		p-Wert <sup>1)</sup>	alle Patienten (n=267)	
	n	%	n	%		n	%
20-30 Jahre	11	7,2	3	2,7	0,3013	14	5,2
31-40 Jahre	15	9,7	6	5,3		21	7,9
41-50 Jahre	21	13,6	13	11,5		34	12,7
51-60 Jahre	45	29,3	39	34,5		84	31,5
61-70 Jahre	44	28,6	33	29,1		77	28,8
71-80 Jahre	17	11,0	16	14,2		33	12,4
≥ 81 Jahre	1	0,6	3	2,7		4	1,5

<sup>1)</sup> Chi<sup>2</sup>-Test

Bei 111 Frauen des Gesamtkollektivs waren Angaben über eine (oder mehrere) zurückliegende Schwangerschaften vorhanden. Es wurde im Datenmaterial jedoch nur erhoben, ob eine Schwangerschaft vorgelegen hatte. Die Anzahl von Schwangerschaften oder die Anzahl erfolgreicher Schwangerschaften wurde nicht erhoben. Bei den 111 Frauen waren in 82,9% (n=92) der Fälle eine (oder mehrere) Schwangerschaften in der Anamnese bekannt. Der Anteil von Frauen ohne Schwangerschaft(en) betrug 17,1% (n=19).

## 4.2. Analyse der Komorbiditäten

Der Schwerpunkt der Analyse der vorliegenden Arbeit liegt auf häufigen Begleiterkrankungen (Hypertonus, Störungen des Lipidstoffwechsels, Diabetes mellitus Typ 2, koronare Herzkrankheit, Herzrhythmusstörungen, Malignome) bei Patienten mit Motoneuronenerkrankungen. Zusätzlich betrachtet wurden Risikofaktoren, die für diese Begleiterkrankungen disponieren.

Da die größte Diagnosegruppe in der Gesamtgruppe der Motoneuronenerkrankungen die Patienten mit sporadisch amyotrophe Lateralsklerose darstellte und somit die aussagekräftigsten statistischen Ergebnisse liefern konnte, wurde die weitere Auswertung ausschließlich auf sALS-Patienten beschränkt. Das Hauptaugenmerk lag auf Patienten mit Fettstoffwechselstörungen sowie deren Krankheitsverlauf/-progression und den Auswirkungen von Fettstoffwechselstörungen auf die Überlebensdauer. Dies wurde auch im Hinblick auf das Vorliegen von Risikofaktoren und der Medikation mit Riluzol (2-Amino-6-trifluoro-methoxy-benzothiazol; Rilutek®) betrachtet.

### 4.2.1. Arterielle Hypertonie

Die Hypertonieinzidenz im sALS-Kollektiv wurde zunächst anhand der ermittelten systolischen und diastolischen Blutdruckwerte gemäß der WHO-Kriterien ermittelt.

Bei der Analyse der sieben gebildeten WHO-Bewertungsklassen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Geschlechtergruppen innerhalb des sALS-Kollektivs. Frauen mit sALS wiesen tendenziell etwas häufiger einen optimalen Blutdruck auf als Männer, während Männer häufiger einen normalen bzw. hoch-normalen Blutdruck zeigten. Männer wiesen etwas häufiger als Frauen eine Grad-I-Hypertonie auf, wiesen aber etwas seltener eine Grad II- und Grad III-Hypertonie auf. Eine isolierte systolische Hypertonie kam in keinem Falle vor.

Wurden zwei Blutdruckwerteklassen gebildet, in dem die optimalen, normalen und hoch-normalen Blutdruckwerte sowie die Grad I- bis III-Hypertonie mit der

isolierten systolische Hypertonie zusammengefasst wurden, zeigten sich zwischen den Geschlechtern ebenfalls keine Unterschiede - siehe Tabelle 7.

Tabelle 7: Häufigkeit einer arteriellen Hypertonie gemäß der Klassifikation der WHO-/ISH-Kriterien in der Gruppe mit sporadischer amyotropher Lateralsklerose unter Berücksichtigung der Geschlechterzugehörigkeit der Patienten

WHO-Kriterien	Männer (n=121)		Frauen (n=78)		p-Wert <sup>1)</sup>	alle Patienten (n=199)	
	N	%	n	%		N	%
optimal	31	25,6	27	34,6	0,2300	58	29,1
normal	33	27,3	17	21,8		50	25,1
hoch-normal	2	1,7	-	-		2	1,0
Grad I-Hypertonie	49	40,5	25	32,1		74	37,2
Grad II-Hypert.	5	4,1	7	9,0		12	6,0
Grad III-Hypert. isol. Syst. Hypert.	1 -	0,8 -	2 -	2,6 -		3 -	1,5 -
<i>Hypertonie</i>					0,7961		
- ja <sup>2)</sup>	55	45,5	34	43,6		89	44,7
- nein <sup>3)</sup>	66	54,5	44	56,4		110	55,3

<sup>1)</sup> Chi<sup>2</sup>-Test <sup>2)</sup> Blutdruck nach WHO Grad I-III bzw. isolierte systolische Hypertonie <sup>3)</sup> Blutdruck nach WHO optimal bis hoch-normal ; WHO/ISH = World Health Organization/International Society of Hypertension

Nachfolgend wurde die Verteilung der für eine arterielle Hypertonie disponierenden Risikofaktoren im sALS-Kollektiv betrachtet.

Bei 199 sALS-Patienten konnten Angaben zum arteriellen Hypertonus sowie über ihren Nikotinabusus eruiert werden. Der Anteil von Rauchen bei Patienten mit und ohne arteriellem Hypertonus war ähnlich hoch (21% vs. 24%) und nicht signifikant verschieden. Das relative Risiko für die Entwicklung eines arteriellen Hypertonus bei Rauchern lag bei 0,87 (KI<sup>95%</sup>: 0,52-1,45).

Der Zusammenhang zwischen erhöhtem Gesamtcholesterin im Plasma (> 6,19 mmol/l) und arterieller Hypertonie konnte auf der Basis von 183 sALS-Patienten untersucht werden. Patienten mit arterieller Hypertonie hatten nicht häufiger ein erhöhtes Gesamtcholesterin als sALS-Patienten ohne arterielle Hypertonie (43% vs. 44%). Das relative Risiko für arteriellen Hypertonus bei Patienten mit erhöhtem Gesamtcholesterin betrug 0,98 (KI<sup>95%</sup>: 0,70-1,36).

Der Zusammenhang zwischen Diabetes mellitus und arteriellem Hypertonus konnte aus Daten von 199 sALS-Patienten ermittelt werden. Auch hier war nur

eine geringgradige Erhöhung der Diabeteshäufigkeit bei Patienten mit arteriellem Hypertonus zu erkennen, ohne dass ein signifikanter Unterschied ermittelt werden konnte. Das relative Risiko für arteriellen Hypertonus bei Vorliegen eines Diabetes mellitus betrug 1,65 (KI<sup>95%</sup>: 0,72-3,73).

Die Beziehung von Übergewicht und arterieller Hypertonus wurde aus 180 sALS-Akten ermittelt. Hier zeigte sich kein signifikanter Unterschied. Patienten mit arteriellem Hypertonus waren allerdings tendenziell etwas häufiger übergewichtig als Patienten ohne arteriellem Hypertonus (43% vs. 31%). Das relative Risiko für Patienten mit Übergewicht, einen arteriellen Hypertonus zu entwickeln, lag beim 1,37fachen (KI<sup>95%</sup>: 0,93-2,02).

Daten über eine Riluzol-Einnahme und den Blutdruck lagen bei 198 sALS-Patienten vor. Hier zeigte sich, dass Patienten mit arterieller Hypertonie signifikant seltener Riluzol einnahmen als Patienten ohne Hypertonus (82% vs. 93%). Das relative Risiko für arterielle Hypertonie betrug bei Riluzol-Einnahme nur das 0,89fache (KI<sup>95%</sup>: 0,79-0,99) im Vergleich zu Patienten ohne Therapie (siehe Tabelle 8).

Tabelle 8: Häufigkeitsverteilung der für eine arterielle Hypertonie disponierenden Risikofaktoren (Nikotinabusus, erhöhtes Gesamtcholesterin, Diabetes mellitus, Übergewicht (Bodymass Index (BMI) > 25 kg/m<sup>2</sup>) und Riluzol-Einnahme) in der Gruppe mit sALS; getrennte Darstellung für Patienten mit und ohne arterielle Hypertonie

Risikofaktoren	sALS-Pat. mit arterieller Hypertonie		sALS-Pat. ohne arterielle Hypertonie		p-Wert <sup>1)</sup>	alle sALS-Patienten	
	n	%	n	%		n	%
<i>Nikotinabusus:</i>					0,5947		
- ja	19	21,3	27	24,5		46	23,1
- nein	70	78,7	83	75,5		153	76,9
<i>Ges.-Chol. erhöht<sup>2)</sup>:</i>					0,9021		
- ja (> 6,19 mmol/l)	35	43,2	45	44,1		80	43,7
- nein (≤ 6,19 mmol/l)	46	56,8	57	55,9		103	56,3
<i>Diabetes mellitus:</i>					0,2261		
- ja	12	13,5	9	8,2		21	10,6
- nein	77	86,5	101	91,8		178	89,4
<i>Übergewicht:</i>					0,1104		
- ja (≥ 25 kg/m <sup>2</sup> )	34	42,5	31	31,0		65	36,1
- nein (< 25 kg/m <sup>2</sup> )	46	57,5	69	69,0		115	63,9
<i>Riluzoltherapie:</i>					0,0025		
- ja	73	82,0	101	92,7		174	87,9
- nein	16	18,0	8	7,3		24	12,1

<sup>1)</sup> Chi<sup>2</sup>-Test; sALS = sporadische amyotrophe Lateralsklerose

Da in der Literatur Blutdruckerhöhungen unter Riluzoltherapie beschrieben werden [Scelsa und Khan 2000], wurde ein Vergleich der durchschnittlichen systolischen und diastolischen Blutdruckwerte zwischen sALS-Patienten mit (n=174) und ohne (n=24) Riluzol-Einnahme vorgenommen.

Die 174 sALS-Patienten unter Riluzoltherapie wiesen einen mittleren systolischen Blutdruck von 130,9 ± 1,2 mmHg (Median 130 mmHg; 90 – 170 mmHg) auf, während ihr diastolischer Blutdruck 81,3 ± 0,7 mmHg (Median 80 mmHg; 55 – 120 mmHg) betrug. sALS-Patienten ohne Riluzoltherapie zeigten einen höheren durchschnittlichen systolischen Blutdruck von 138,9 ± 3,9 mmHg (Median 137,5 mmHg; 110 – 200 mmHg) auf, während der diastolische Blutdruck bei 85,5 ± 2,2 mmHg (Median 85 mmHg; 70 – 120 mmHg) lag. Der Unterschied des systolischen (Mann-Whitney: p = 0,0511) und des

diastolischen Blutdrucks (Mann-Whitney:  $p = 0,0686$ ) erreichten fast statistische Signifikanz.

#### 4.2.2. Diabetes mellitus Typ 2

In der Gruppe der sALS-Patienten fand sich in 10% der Fälle ein Diabetes mellitus Typ 2. Ein signifikanter Unterschied der Auftretenshäufigkeit von Diabetes mellitus Typ 2 zwischen Männern und Frauen fand sich nicht. Männer wiesen in 10% und Frauen in 12% der Fälle dieses Leiden auf (s. Tabelle 9).

Tabelle 9: Auftretenshäufigkeit von Diabetes mellitus Typ 2 bei Patienten der Gruppe mit sALS unter Berücksichtigung der Geschlechterzugehörigkeit der Patienten

Diabetes mellitus Typ 2	Männer mit sALS		Frauen mit sALS		p-Wert <sup>1)</sup>	alle Patienten mit sALS	
	n	%	n	%		N	%
- ja	13	9,6	11	11,7	0,6011	24	10,4
- nein	123	90,4	83	88,3		206	89,6

<sup>1)</sup> Chi<sup>2</sup>-Test; sALS = sporadische amyotrophe Lateralsklerose

sALS-Patienten mit Diabetes mellitus wiesen häufiger Übergewicht auf als Patienten ohne Diabetes mellitus (52% vs. 36%). Der Unterschied war jedoch nicht statistisch signifikant (siehe Tabelle 10). Das relative Risiko für die Entwicklung eines Diabetes mellitus Typ 2 bei Übergewichtigen war um das 1,34fache (KI<sup>95%</sup>: 0,89-2,02) größer als bei Patienten ohne Übergewicht.



Tabelle 10: Auftretenshäufigkeit des für die Entstehung von Diabetes mellitus Typ 2 disponierenden Risikofaktors Übergewicht (BMI (Bodymass Index)  $> 25 \text{ kg/m}^2$ ) in der gesamten Gruppe mit sALS; geordnet auch für sALS-Patienten mit und ohne Diabetes mellitus

Risikofaktoren	sALS-Pat. mit Diabetes mellitus		sALS-Pat. ohne Diabetes mellitus		p-Wert <sup>1)</sup>	alle sALS-Patienten (n=199)	
	n	%	n	%		N	%
<b>Übergewicht:</b>					0,1432		
- ja ( $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ )	12	52,2	67	36,4		79	38,2
- nein ( $< 25 \text{ kg/m}^2$ )	11	47,8	117	63,6		128	61,8

<sup>1)</sup> Chi<sup>2</sup>-Test; sALS = sporadische amyotrophe Lateralsklerose

#### 4.2.3. Koronare Herzkrankheit

Etwa 12% der sALS-Patienten litten laut den Krankenunterlagen an einer koronaren Herzerkrankung. Dabei war dieser prozentuale Anteil zwischen männlichen und weiblichen sALS-Patienten nicht signifikant unterschiedlich (13% vs. 11%) - siehe Tabelle 11.

Tabelle 11: Auftretenshäufigkeit einer koronaren Herzkrankheit bei Patienten mit sALS unter Berücksichtigung der Geschlechterzugehörigkeit

Koronare Herzkrankheit	Männer mit sALS		Frauen mit sALS		p-Wert <sup>1)</sup>	alle Patienten mit sALS	
	n	%	n	%		N	%
- ja	17	12,6	10	10,6	0,6519	27	11,8
- nein	118	87,4	84	89,4		202	88,2

<sup>1)</sup> Chi<sup>2</sup>-Test; sALS = sporadische amyotrophe Lateralsklerose

In der sALS-Patientengruppe wiesen 45% der Patienten einen arteriellen Hypertonus auf. Patienten mit KHK hatten dabei etwas häufiger einen arteriellen Hypertonus als Patienten ohne KHK (55% vs. 44%), aber dieser Unterschied erreichte keine statistische Signifikanz (siehe Tabelle 12). Das relative Risiko für eine KHK war bei Vorliegen eines arteriellen Hypertonus um das 1,25fache (KI<sup>95%</sup>: 0,83-1,90) größer als bei Fehlen eines arteriellen Hypertonus bei sALS-Patienten.

Tabelle 12: Häufigkeitsverteilung des für koronare Herzkrankheit disponierenden Risikofaktors arterieller Hypertonus in der Gruppe mit sALS und für sALS-Patienten mit bzw. ohne koronare Herzkrankheit

Risikofaktoren	sALS-Pat. mit KHK		sALS-Pat. ohne KHK		p-Wert <sup>1)</sup>	alle sALS-Patienten	
	n	%	n	%		N	%
<i>art. Hypertonus:</i>					0,3258		
- ja <sup>2)</sup>	12	54,5	77	43,5		89	44,7
- nein <sup>3)</sup>	10	45,5	100	56,5		110	55,3

<sup>1)</sup> Chi<sup>2</sup>-Test <sup>2)</sup> Blutdruck nach WHO Grad I-III bzw. isolierte systolische Hypertonie <sup>3)</sup> Blutdruck nach WHO optimal bis hoch-normal ; sALS = sporadische amyotrophe Lateralsklerose; KHK = koronare Herzkrankheit

sALS-Patienten mit KHK waren in 6,1% der Fälle Raucher, während der Anteil von KHK-sALS-Patienten mit Nikotinabusus bei mehr als dem Dreifachen (22,8%) lag. Ein signifikanter Unterschied lag jedoch nicht vor (siehe Tabelle 13). Das relative Risiko für KHK betrug bei rauchenden sALS-Patienten 0,48 (KI<sup>95%</sup>: 0,16-1,43).

Tabelle 13: Auftretenshäufigkeit des für koronare Herzkrankheit disponierenden Risikofaktors Nikotinabusus in der Gruppe mit sALS für Patienten mit und ohne koronare Herzkrankheit

Risikofaktoren	sALS-Pat. mit KHK		sALS-Pat. ohne KHK		p-Wert <sup>1)</sup>	alle sALS-Patienten	
	n	%	n	%		N	%
<i>Nikotinabusus:</i>					0,1652		
- ja	3	6,1	46	22,8		49	21,4
- nein	24	88,9	156	77,2		180	78,6

<sup>1)</sup> Chi<sup>2</sup>-Test; sALS = sporadische amyotrophe Lateralsklerose; KHK = koronare Herzkrankheit

Eine Fettstoffwechselstörung, sei es in Form einer isolierten Hypercholesterinämie, einer isolierten Triglyzeridämie oder einer kombinierten Fettstoffwechselstörung, fand sich im Gesamtkollektiv der sALS-Patienten in 65% der Fälle und war bei KHK-Patienten tendenziell häufiger anzutreffen als bei Patienten ohne KHK (70% vs. 60%).

Eine ausschließlich isolierte Hypercholesterinämie war bei 49%, eine isolierte Triglyzeridämie bei 43% und eine kombinierte Fettstoffwechselstörung bei 39% der KHK-Patienten, während die entsprechenden Prozentsätze bei sALS-Patienten ohne KHK durchwegs geringer ausfielen (45%, 23% und 28%).

Allerdings waren die Häufigkeiten derartiger Fettstoffwechselerkrankungen zwischen sALS-Patienten mit und ohne KHK nicht signifikant unterschiedlich häufig aufzuweisen (siehe Tabelle 14). Auf eine Berechnung der relativen Risiken wurde deshalb verzichtet.

Tabelle 14: Auftretenshäufigkeit des für koronare Herzkrankheit disponierenden Risikofaktors Fettstoffwechselstörung (darunter isolierte Hypercholesterinämie, isolierte Triglyzeridämie und kombinierte Fettstoffwechselstörung) in der Gruppe mit sALS für Patienten mit und ohne koronare Herzkrankheit

Risikofaktoren	sALS-Pat. mit KHK		sALS-Pat. ohne KHK		p-Wert <sup>1)</sup>	alle sALS-Patienten	
	n	%	n	%		N	%
<i>Fettstoffwechselstörung:</i> - ja <sup>2)</sup> - nein <sup>3)</sup>	47 20	70,1 29,9	50 33	60,2 39,8	0,2069	97 53	64,7 35,3
<i>isolierte Hypercholesterinämie:</i> - ja - nein <sup>3)</sup>	19 20	48,7 51,3	27 33	45,0 55,0	0,7170	46 53	46,5 53,5
<i>isolierte Triglyzeridämie:</i> - ja - nein <sup>3)</sup>	15 20	42,9 57,1	10 33	23,3 76,7	0,065	25 53	32,1 67,9
<i>kombinierte Fettstoffwechselstrg.:</i> - ja - nein <sup>3)</sup>	13 20	39,4 60,6	13 33	28,3 71,7	0,299	26 53	32,9 67,1

<sup>1)</sup> Chi<sup>2</sup>-Test oder Fisher-Exact-Test <sup>2)</sup> isolierter Hypercholesterinämie, isolierte Triglyzeridämie oder kombinierte Fettstoffwechselstörung <sup>3)</sup> keinerlei Fettstoffwechselstörung; sALS = sporadische amyotrophe Lateralsklerose; KHK = koronare Herzkrankheit

#### 4.2.4. Herzrhythmusstörungen

Nur 6% der sALS-Patienten litten laut der Aktenlage an Herzrhythmusstörungen. Der Anteil war in beiden Geschlechtergruppen ähnlich hoch (6% vs. 5%) und nicht signifikant unterschiedlich - siehe Tabelle 15.

Tabelle 15: Auftretenshäufigkeit von Herzrhythmusstörungen bei Patienten mit sALS unter Berücksichtigung der Geschlechterzugehörigkeit der Patienten

Herzrhythmus-Störungen	Männer mit sALS		Frauen mit sALS		p-Wert <sup>1)</sup>	alle Patienten mit sALS	
	n	%	n	%		N	%
- ja	8	5,9	5	5,3	0,8557	13	5,7
- nein	128	94,1	89	94,7		217	94,3

<sup>1)</sup> Chi<sup>2</sup>-Test; sALS= sporadische amyotrophe Lateralsklerose

#### 4.2.5. Malignome

Im Kollektiv der sALS-Patienten litten 9% an Malignomen. Dabei war die Malignomrate in beiden Geschlechtergruppen nahezu identisch (9% vs. 10%) und nicht signifikant verschieden - siehe Tabelle 16.

Tabelle 16: Auftretenshäufigkeit von Malignomen bei Patienten mit sALS unter Berücksichtigung der Geschlechterzugehörigkeit der Patienten

Malignome	Männer mit sALS		Frauen mit sALS		p-Wert <sup>1)</sup>	alle Patienten mit sALS	
	n	%	n	%		N	%
- ja	12	8,8	9	9,6	0,8458	21	9,1
- nein	124	91,2	85	90,4		209	90,9

<sup>1)</sup> Chi<sup>2</sup>-Test; sALS = sporadische amyotrophe Lateralsklerose

#### 4.2.6. Lipidstoffwechselstörungen

Im Kollektiv der sALS-Patienten waren Fettstoffwechselstörungen mit 64% sehr häufig anzutreffen, aber die Häufigkeit unterschied sich nicht signifikant zwischen dem männlichen und weiblichen Geschlecht (66% vs. 61%).

Wurden ausschließlich Patienten mit isolierter Hypercholesterinämie jenen Patienten ohne jegliche Fettstoffwechselstörung gegenübergestellt, ergab sich in 46% des betrachteten Kollektivs eine isolierte Hypercholesterinämie, deren Häufigkeit zwischen Männern und Frauen nicht signifikant verschieden war (42% vs. 50%). Analoges galt für die Triglyzeridämie, die insgesamt nur bei 32% der Patienten anzutreffen war, jedoch zwischen den Geschlechtern nicht signifikant unterschiedlich häufig auftrat (33% vs. 29%). Eine kombinierte Fettstoffwechselstörung kam bei 31% aller sALS-Patienten vor und war

signifikant häufiger bei Männern als bei Frauen anzutreffen (40% vs. 13%) - siehe auch Tabelle 17.

Tabelle 17: Häufigkeit von Fettstoffwechselstörungen (Gesamthäufigkeit sowie Häufigkeit einer isolierten Hypercholesterinämie, isolierten Triglyzeridämie und einer kombinierten Fettstoffwechselstörung) bei Patienten mit sALS unter Berücksichtigung der Geschlechterzugehörigkeit der Patienten

Fettstoffwechselstörungen	Männer mit sALS		Frauen mit sALS		p-Wert <sup>1)</sup>	alle Patienten mit sALS	
	n	%	n	%		N	%
<i>Fettstoffwechselstörung gesamt:</i>					0,5456		
- ja <sup>2)</sup>	68	65,4	42	60,9		110	63,6
- nein <sup>3)</sup>	36	34,6	27	39,1	63	36,4	
<i>isolierte Hypercholesterinämie:</i>					0,3844		
- ja	26	41,9	27	50		53	45,7
- nein <sup>3)</sup>	36	58,1	27	50	63	54,3	
<i>isolierte Triglyzeridämie:</i>					0,6557		
- ja	18	33,3	11	28,9		29	31,5
- nein <sup>3)</sup>	36	66,7	27	71,1	63	68,5	
<i>kombinierte Fettstoffwechselstrg.:</i>					0,0079		
- ja	24	40	4	12,9		28	30,8
- nein <sup>3)</sup>	36	60	27	87,1	63	69,2	

<sup>1)</sup> Chi<sup>2</sup>-Test oder Fisher-Exact-Test; <sup>2)</sup> isolierter Hypercholesterinämie, isolierte Triglyzeridämie oder kombinierte Fettstoffwechselstörung; <sup>3)</sup> keinerlei Fettstoffwechselstörung; sALS = sporadische amyotrophe Lateralsklerose

Zur Analyse des Einfluss von Risikofaktoren auf die mögliche Entwicklung von Fettstoffwechselstörungen wurden aufgrund der ansonsten zu geringen Fallzahlen alle Fettstoffwechselstörungen (isolierte Hypercholesterinämie, isolierte Triglyzeridämie, kombinierte Fettstoffwechselstörung) zusammengefasst und den Patienten ohne jegliche Fettstoffwechselstörung in der sALS-Gruppe gegenübergestellt.

Übergewicht (BMI  $\geq$  25 kg/m<sup>2</sup>) war in der Gruppe der sALS-Patienten mit Fettstoffwechselstörungen deutlich häufiger anzutreffen als in der Gruppe ohne Fettstoffwechselstörungen (45% vs. 35%). Der Unterschied verfehlte aber die Signifikanzschwelle. Das relative Risiko für Fettstoffwechselstörungen bei

Übergewichtigen betrug das 1,34fache (KI<sup>95%</sup>: 0,93-1,95) im Vergleich zu Patienten ohne Fettstoffwechselstörungen.

Ein Nikotinabusus war bei Patienten mit Fettstoffwechselstörungen etwas häufiger, aber nicht signifikant häufiger anzutreffen als bei Patienten ohne diese Erkrankungen (24% vs. 16%). Das relative Risiko betrug 1,36 (KI<sup>95%</sup>: 0,76-2,43).

Analoges galt für den Alkoholabusus, obwohl dieser bei Patienten mit Stoffwechselstörungen fast dreimal häufiger vorhanden war als bei jenen ohne diese Erkrankung (14% vs. 5%). Hier lag das relative Risiko bei 2,28 (KI<sup>95%</sup>: 0,79-6,56).

Ein Diabetes mellitus war bei Patienten mit Fettstoffwechselstörung häufiger als bei Patienten ohne diese Erkrankung (14% vs. 8%), aber der Unterschied war nicht signifikant. Das relative Risiko für Diabetes lag bei 1,93 (KI<sup>95%</sup>: 0,74-5,03).

Eine Riluzoltherapie war bei Patienten mit Fettstoffwechselstörungen seltener anzutreffen als bei Patienten mit Fettstoffwechselstörungen (85% vs. 92%), aber der Unterschied war nicht signifikant (relatives Risiko 0,91; KI<sup>95%</sup>: 0,81-1,03) - siehe auch Tabelle 18.

Tabelle 18: Auftretenshäufigkeit der für Fettstoffwechselstörungen (isolierte Hypercholesterinämie, isolierte Triglyzeridämie oder kombinierte FSWS) disponierenden Risikofaktoren wie Übergewicht, Nikotinabusus, Alkoholabusus, Diabetes mellitus und Riluzol-Einnahme in der sALS - Gruppe bei Patienten mit und ohne Fettstoffwechselstörung

Risikofaktoren	sALS-Pat. mit FSWS <sup>2)</sup>		sALS-Pat. ohne FSWS <sup>3)</sup>		p-Wert <sup>1)</sup>	alle sALS-Patienten	
	n	%	n	%		N	%
<i>Übergewicht:</i>					0,2136		
- BMI $\geq$ 25 kg/m <sup>2</sup>	45	44,6	20	34,5		65	40,9
- BMI < 25 kg/m <sup>2</sup>	56	55,4	38	65,5		94	59,1
<i>Nikotinabusus:</i>					0,2261		
- ja	26	23,6	10	15,9		36	20,8
- nein	84	76,4	53	84,1		137	79,2
<i>Alkoholabusus:</i>					0,0658		
- ja	15	13,6	3	4,8		18	10,4
- nein	95	86,4	60	95,2		155	89,6
<i>Diabetes mellitus:</i>					0,2592		
- ja	15	13,6	5	7,9		20	11,6
- nein	95	86,4	58	92,1		153	88,4
<i>Riluzoltherapie</i>					0,1635		
- ja	93	84,5	57	91,9		150	87,2
- nein	17	15,5	5	8,1		22	12,8

<sup>1)</sup> Chi<sup>2</sup>-Test oder Fisher-Exact-Test <sup>2)</sup> isolierter Hypercholesterinämie, isolierte Triglyzeridämie oder kombinierte Fettstoffwechselstörung; <sup>3)</sup> keinerlei Fettstoffwechselstörung; BMI = Bodymass Index; sALS = sporadische amyotrophe Lateralsklerose; FSWS = Fettstoffwechselstörungen

### 4.3. Überlebenszeitanalysen

#### 4.3.1. Erkrankungsdauer nach Diagnosestellung im Kollektiv der sALS-Patienten

Im Patientenkollektiv mit sALS waren aus den Unterlagen von 220 Patienten Angaben über die bisherige Erkrankungsdauer zu ermitteln. Sie betrug insgesamt im Mittel 2,95 Jahre und zwar zwischen Männern und Frauen nicht signifikant verschieden (siehe Tabelle 19).

Tabelle 19: Erkrankungsdauer der Patienten seit Diagnosestellung (in Jahren) bei Patienten der sALS - Gruppe unter Berücksichtigung der Geschlechterzugehörigkeit der Patienten

Parameter	Männer mit sALS (n=130)	Frauen mit sALS (n=90)	p-Wert <sup>1)</sup>	alle Patienten mit sALS (n=148)
mean $\pm$ SEM	2,99 $\pm$ 0,32	2,88 $\pm$ 0,28	0,8200	2,95 $\pm$ 0,22
Median	2	2		2
Minimum	0	0		0
Maximum	30	12		30

<sup>1)</sup> Mann-Whitney-Test; SEM = Standardfehler des Mittelwertes; sALS = sporadische amyotrophe Lateralsklerose

#### 4.3.2. Einfluss einer Riluzol-Einnahme auf die Überlebensdauer

Für die Analyse der Riluzol-Einnahme standen Überlebensdaten und Vitalstatus-Angaben von 134 sALS-Patienten zur Verfügung. Es ergab sich ein deutlicher Überlebensvorteil für Patienten unter Riluzoltherapie. Diese wiesen ein deutlich längeres medianes und mittleres Überleben auf als Patienten ohne Riluzoltherapie (siehe Tab. 20 und Abbildung 1).

Tabelle 20: Mediane und mittlere Überlebenszeit nach Diagnosestellung (Jahre) bei 134 Patienten der sALS (sporadische amyotrophe Lateralsklerose)-Gruppe unter Berücksichtigung des Vorliegens/Fehlens einer Riluzol-Einnahme

Riluzol-Einnahme	medianes Überleben		mittleres Überleben		p-Wert <sup>1)</sup>
	Median $\pm$ SE	KI <sup>95%</sup>	Mean $\pm$ SE	KI <sup>95%</sup>	
- ja	3,0 $\pm$ 0,2	2,61 - 3,39	4,44 $\pm$ 0,46	3,54 - 5,35	0,0064
- nein	2,0 $\pm$ 0,24	1,53 - 2,47	2,34 $\pm$ 0,38	1,60 - 3,08	

<sup>1)</sup> Log-Rank-Test; SE = Standard Equitation (Standardfehler); KI = Konfidenzintervall



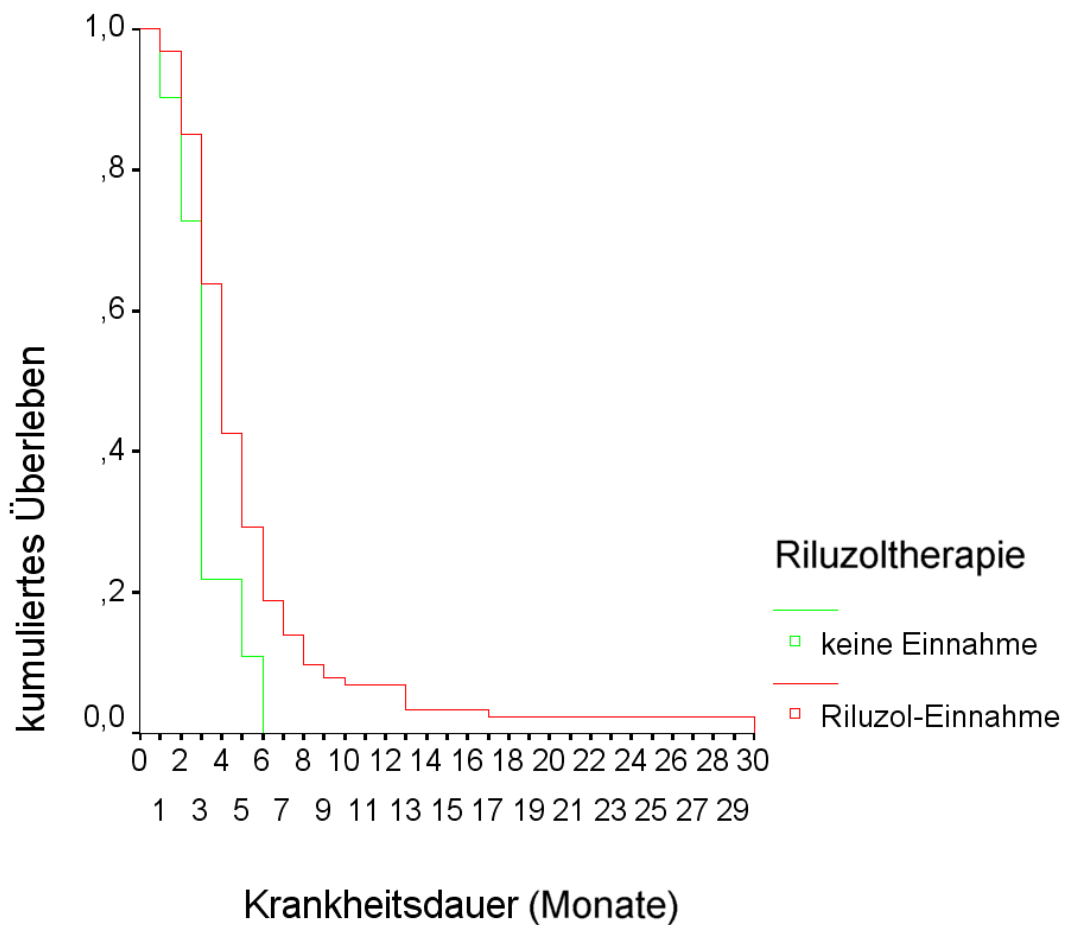


Abbildung 1: Kumulierte Überlebensrate (Kaplan-Meier-Sterbekurve) von sALS (sporadische amyotrophe Lateralsklerose)-Patienten mit (rote Kurve) und ohne (grüne Kurve) Riluzoltherapie; Beobachtungszeitraum über 30 Monate nach Diagnosestellung. Die Absterbekurven beider Patientengruppen sind signifikant unterschiedlich (Log-Rank-Test:  $r = 7,44$ ;  $p = 0,0064$ ).

#### 4.3.3. Einfluss des Rauchens auf die Überlebenszeit

Für die Analyse des Einflusses von Rauchen auf die Überlebenszeit und den Vitalstatus in Abhängigkeit von der Riluzoltherapie gab es Daten von 164 sALS-Patienten. Es ergab sich ein geringgradiger, nicht signifikanter Zugewinn der mittleren Überlebenszeit für nichtrauchende ALS-Patienten unter Riluzoltherapie im Vergleich zu rauchenden ALS-Patienten auf (3,79 vs. 4,41 Jahre). Dieser Unterschied zeigte sich aber nicht mehr beim medianen Überleben

(jeweils 3,0 Jahre). wiesen ein deutlich längeres medianes und mittleres Überleben auf als Patienten ohne Riluzoltherapie (siehe Tab. 21).

Tabelle 21: Mediane und mittlere Überlebenszeit (Jahre) nach Diagnosestellung bei 164 Patienten der sALS (sporadische amyotrophe Lateralsklerose)-Gruppe unter Riluzoltherapie unter Berücksichtigung des Vorliegens/Fehlens eines Nikotinabusus

Nikotinabusus	medianes Überleben		mittleres Überleben		p-Wert <sup>1)</sup>
	Median $\pm$ SE	KI <sup>95%</sup>	Mean $\pm$ SE	KI <sup>95%</sup>	
- ja <sup>2)</sup>	3,0 $\pm$ 0,46	2,09 - 3,91	3,79 $\pm$ 0,73	2,36 - 5,22	0,4981
- nein <sup>3)</sup>	3,0 $\pm$ 0,22	2,57 - 3,43	4,41 $\pm$ 0,47	3,49 - 5,33	

<sup>1)</sup> Log-Rank-Test; <sup>2)</sup> Patient ist Raucher; <sup>3)</sup> Patient ist Nichtraucher; SE = Standard Equitation (Standardfehler); KI = Konfidenzintervall

Ein analoges Resultat ergab sich bezüglich der medianen und mittleren Überlebenszeit bei den 22 auswertbaren Patienten ohne Riluzoltherapie. Auch hier zeigten die nichtrauchenden ALS-Patienten eine nicht signifikant längere mittlere Überlebenszeit als rauchende ALS-Patienten. Bei der medianen Zeitspanne fand sich aber keinerlei Unterschied (siehe Tabelle 22).

Tabelle 22: Mediane und mittlere Überlebenszeit (Jahre) nach Diagnosestellung bei 22 Patienten der sALS -Gruppe ohne Riluzoltherapie unter Berücksichtigung des Vorliegens/Fehlens eines Nikotinabusus

Nikotinabusus	medianes Überleben		mittleres Überleben		p-Wert <sup>1)</sup>
	Median $\pm$ SE	KI <sup>95%</sup>	Mean $\pm$ SE	KI <sup>95%</sup>	
- ja <sup>2)</sup>	2,0 $\pm$ 0,78	0,47 - 3,53	1,5 $\pm$ 0,36	0,79 - 2,21	0,7358
- nein <sup>3)</sup>	2,0 $\pm$ 0,25	1,52 - 2,48	2,38 $\pm$ 0,42	1,56 - 3,21	

<sup>1)</sup> Log-Rank-Test; <sup>2)</sup> Patient ist Raucher; <sup>3)</sup> Patient ist Nichtraucher; sALS = sporadische amyotrophe Lateralsklerose; SE = Standard Equitation (Standardfehler); KI = Konfidenzintervall

#### 4.3.4. Einfluss des LDL-/HDL-Quotienten auf die Überlebenszeit

Es wurde untersucht, ob ein erhöhter oder erniedrigter LDL-/HDL-Quotient (Cutt-off-Wert 3,0) einen Einfluss auf die Überlebenszeit der sALS-Patienten hatte. Da die Fallzahl auswertbarer sALS-Patienten ohne Riluzoltherapie nur 18 Personen betrug und bei dieser geringen Personenzahl keine ausreichend validen Ergebnisse zu erwarten waren, wurde die Auswertung nur mit den 122 sALS-Patienten durchgeführt, die einer Riluzoltherapie zugeführt worden

waren. Mittels einer Kaplan-Meier-Analyse (Log-Rank-Test) wurde ermittelt, ob sich die mediane und die mittlere Überlebenszeit der Patienten mit erhöhtem LDL-/HDL-Quotienten von jener der Patienten mit normalem LDL-/HDL-Quotienten unterschied. Es zeigte sich bezüglich der medianen Überlebenszeit keinerlei Unterschied (jeweils 3,0 Jahre). Beim mittleren Überleben wiesen Patienten mit erhöhter LDL-/HDL-Ratio eine etwas kürzere Überlebenszeit auf als Patienten mit normalem LDL-/HDL-Quotienten (5,21 Jahre) - siehe auch Tabelle 23 und Abbildung 2).

Tabelle 23: Mediane und mittlere Überlebenszeit (Jahre) nach Diagnosestellung bei 122 Patienten der sALS -Gruppe unter Berücksichtigung des Vorliegens/Fehlens einer Fettstoffwechselstörung; Patienten mit Riluzoltherapie.

LDL/HDL-Ratio	medianes Überleben		mittleres Überleben		p-Wert <sup>1)</sup>
	Median $\pm$ SE	KI <sup>95%</sup>	Mean $\pm$ SE	KI <sup>95%</sup>	
erhöht <sup>2)</sup>	3,0 $\pm$ 0,28	2,45 - 3,55	3,84 $\pm$ 0,44	2,98 - 4,71	0,4042
normal <sup>3)</sup>	3,0 $\pm$ 0,49	2,04 - 3,96	5,21 $\pm$ 0,95	3,35 - 7,07	

1) Log-Rank-Test; <sup>2)</sup> LDL-/HDL-Ratio  $\geq$  3,0; <sup>3)</sup> LDL-/HDL-Ratio  $<$  3,0

2) sALS = sporadische amyotrophe Lateralsklerose; LDL= Low Density Lipoprotein; HDL= High Density Lipoprotein; SE = Standard Equitation (Standardfehler); KI = Konfidenzintervall

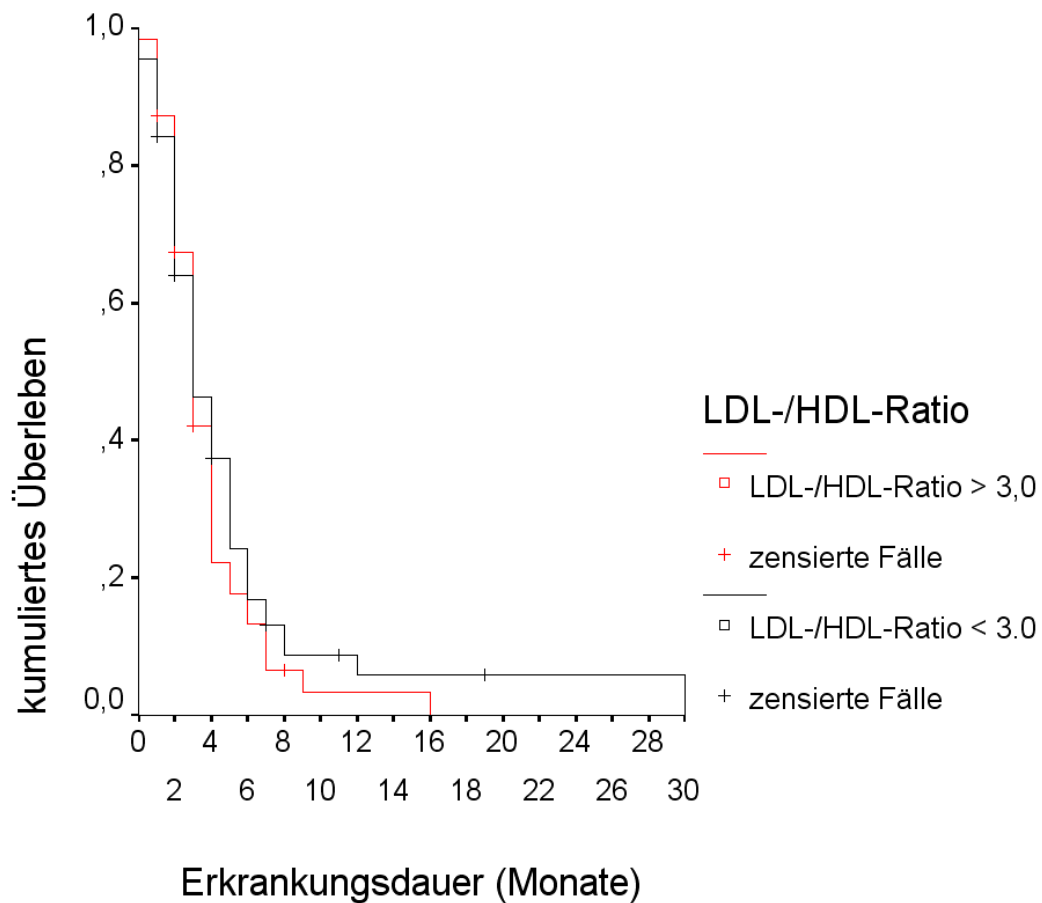


Abbildung 2: Kumulierte Überlebensrate (Kaplan-Meier-Sterbekurve) von sALS-Patienten unter Riluzol-Therapie mit erhöhter LDL-/HDL-Ratio (rote Kurve; n=57) und normalem LDL-/HDL-Quotienten (schwarze Kurve; n=65). Beobachtungszeitraum nach Diagnosestellung beträgt 30 Monate. Die Absterbekurven beider Patientengruppen sind nicht signifikant unterschiedlich (Log-Rank-Test:  $r = 0,70$ ;  $p = 0,4042$ ); HDL = High Density Lipoprotein, LDL = Low Density Lipoprotein, sALS = sporadische amyotrophe Lateralsklerose)

#### 4.3.5. Einfluss des Vorliegens einer Fettstoffwechselstörung auf die Überlebenszeit.

Es wurde bei allen sALS-Patienten ohne Berücksichtigung des Vorhandenseins oder Fehlens einer Riluzoltherapie versucht nachzuweisen, ob das Vorhandensein einer Fettstoffwechselstörung (isolierte Hypercholesterinämie, isolierte Fettstoffwechselstörung, kombinierte Fettstoffwechselstörung) einen Einfluss auf die Überlebenszeit der Patienten hatte. Insgesamt konnten bei 141

der nun auswertbaren 220 sALS-Patienten sowohl Angaben über die bisherige Erkrankungsdauer als auch über den Vitalstatus beim letzten Kontakt (bzw. der Todeszeitpunkt) sowie Angaben über das Vorliegen oder Fehlen einer Fettstoffwechselstörung eruiert werden. Mittels einer Kaplan-Meier-Analyse (Log-Rank-Test) wurde ermittelt, ob sich die mediane und die mittlere Überlebenszeit der Patienten mit Fettstoffwechselstörungen von jenen ohne Fettstoffwechselstörungen unterschieden. Auch wenn die mediane und die mittlere Überlebenszeit bei Patienten mit Fettstoffwechselstörung etwas länger waren als bei Patienten ohne Fettstoffwechselstörung, waren die Unterschiede nicht signifikant (siehe Tabelle 24).

Tabelle 24: Mediane und mittlere Überlebenszeit (Jahre) nach Diagnosestellung bei 141 Patienten der sALS -Gruppe unter Berücksichtigung des Vorliegens/Fehlens einer Fettstoffwechselstörung

Fettstoffwechselstörung	medianes Überleben		mittleres Überleben		p-Wert <sup>1)</sup>
	Median $\pm$ SE	KI <sup>95%</sup>	Mean $\pm$ SE	KI <sup>95%</sup>	
- ja <sup>2)</sup>	3,0 $\pm$ 0,24	2,53 - 3,47	4,36 $\pm$ 0,66	3,07 - 5,66	0,7215
- nein <sup>3)</sup>	3,0 $\pm$ 0,62	1,79 - 4,21	4,01 $\pm$ 0,64	2,76 - 5,26	

<sup>1)</sup> Log-Rank-Test; <sup>2)</sup> isolierter Hypercholesterinämie, isolierte Triglyzeridämie oder kombinierte Fettstoffwechselstörung; <sup>3)</sup> keinerlei Fettstoffwechselstörung; sALS = sporadische amyotrophe Lateralsklerose; SE = Standard Equitation (Standardfehler); KI = Konfidenzintervall

#### 4.3.6. Einfluss einer Malignomerkrankung auf die Überlebenszeit von sALS-Patienten mit Riluzoltherapie

In der vorliegenden Studie fanden sich 164 sALS-Patienten, bei denen eine Riluzoltherapie dokumentiert war und bei denen Daten zur Überlebenszeit nach Diagnosestellung sowie zum Vorliegen oder Fehlen eines gleichzeitig bestehenden Malignoms vorhanden waren. 148 sALS-Patienten wiesen kein Malignom auf, weitere 16 sALS-Patienten waren hingegen Karzinomträger.

Die Kaplan-Meier-Analyse erbrachte einen deutlichen Überlebensvorteil für Patienten ohne zusätzliche Malignomerkrankung sowohl bei der medianen (3,0 vs. 2,0 Jahre) als auch bei der mittleren (4,71 vs. 2,25 Jahre) Überlebenszeit im Vergleich zu Malignomträgern (siehe Tabelle 25 und Abbildung 3).

Tabelle 25: Mediane und mittlere Überlebenszeit (Jahre) nach Diagnosestellung bei 164 Patienten der sALS -Gruppe unter Riluzoltherapie unter Berücksichtigung des Vorliegens/Fehlens einer zusätzlichen Malignomerkrankung

Malignom	medianes Überleben		mittleres Überleben		p-Wert <sup>1)</sup>
	Median $\pm$ SE	KI <sup>95%</sup>	Mean $\pm$ SE	KI <sup>95%</sup>	
- ja <sup>2)</sup>	2,0 $\pm$ 0,29	1,43 - 2,57	2,25 $\pm$ 0,44	1,38 - 3,12	0,0012
- nein <sup>3)</sup>	3,0 $\pm$ 0,24	2,53 - 3,47	4,71 $\pm$ 0,51	3,70 - 5,72	

<sup>1)</sup> Log-Rank-Test; <sup>2)</sup> zusätzliche Tumorerkrankung (Art der Malignomerkrankung wurde nicht erhoben); <sup>3)</sup> keine zusätzliche Malignomerkrankung; sALS = sporadische amyotrophe Lateralsklerose; SE = Standard Equitation (Standardfehler); KI = Konfidenzintervall

Inwieweit jedoch die Todesursache der Patienten primär tumor- oder ALS-bedingt war, kann nicht ermittelt werden, da keine detaillierte Erhebung der Todesursachen der Patienten erfolgte.

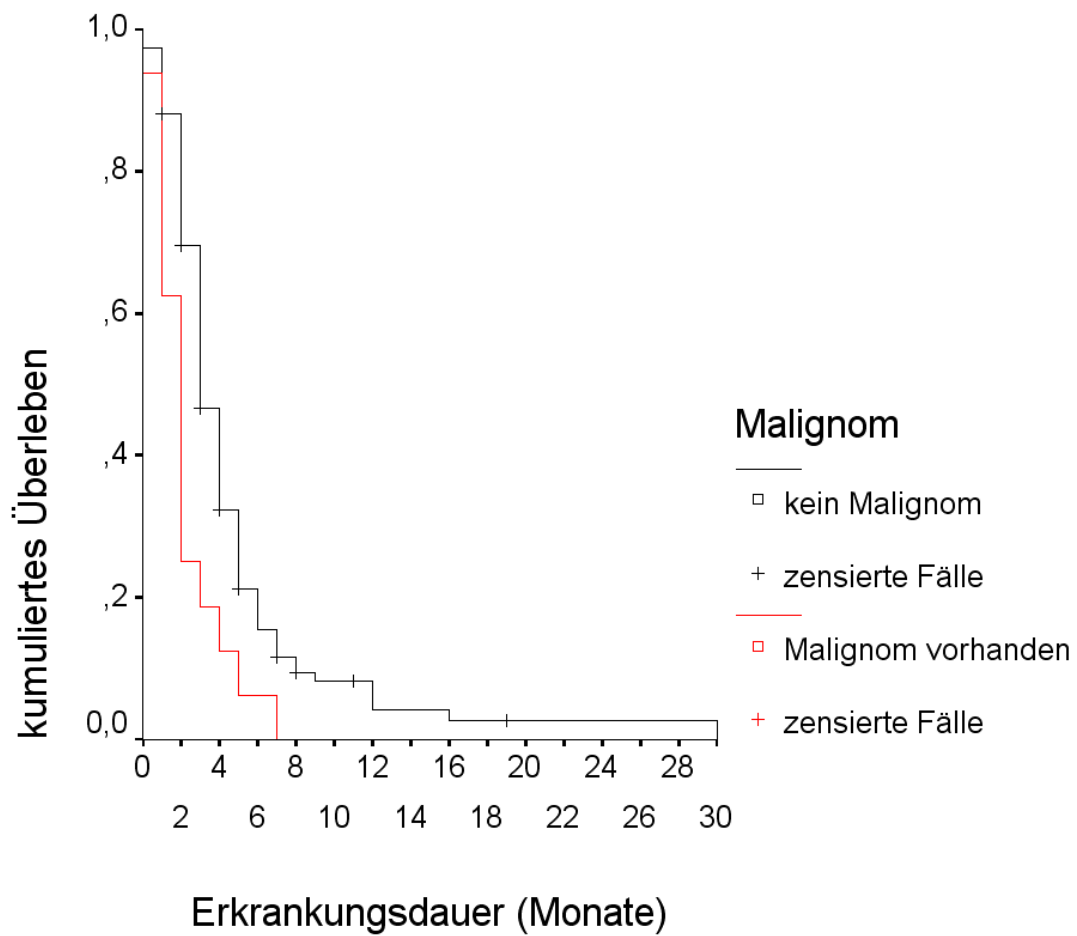


Abbildung 3: Kumulierte Überlebensrate (Kaplan-Meier-Sterbekurve) von sALS (sporadische amyotrophe Lateralsklerose)-Patienten unter Riluzol-Therapie mit zusätzlicher Malignomerkrankung (rote Kurve, n=16) und ohne zusätzliche Malignomerkrankung (schwarze Kurve, n=148). Beobachtungszeitraum nach Diagnosestellung beträgt 30 Monate. Die Absterbekurven beider Patientengruppen sind signifikant unterschiedlich (Log-Rank-Test:  $r = 10,42$ ;  $p = 0,0012$ ).

## 5. Diskussion

### 5.1. Diskussion der Methoden

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine retrospektive Analyse von Patienten, die in einem definierten 11-Jahres-Zeitraum wegen verschiedener Subformen einer amyotrophen Lateralsklerose in der Universität Ulm in stationärer und/oder ambulanter Behandlung gewesen waren. Bei derartigen Untersuchungen stellt sich stets das Problem, dass die aus den Archiven zusammengetragenen Patientenunterlagen eine unterschiedliche Dokumentationsgüte und -dichte aufweisen. Wird, wie in der vorliegenden Arbeit versucht, das Aktenmaterial nach definierten Kriterien und Informationen gesichtet, ist bereits im Vorfeld aufgrund des retrospektiven Charakters nicht zu erwarten, dass alle interessierenden Fragen bei jedem Patienten vollständig erhoben werden können. Dies liegt primär an dem Umstand, dass die Dokumentation der Patientenakten nach klinischen und therapeutischen Gesichtspunkten erfolgt und nicht darauf ausgerichtet ist, nach einem mehr oder weniger langen Zeitraum unter wissenschaftlichen Gesichtspunkten aufgearbeitet zu werden. Zudem ist es möglich, dass Befunde, die die vorliegende Arbeit betreffen (z.B. Laborbefunde), zwar im Verlauf der damaligen Behandlung oder Beobachtung des Patienten erhoben wurden, jedoch nicht ausreichend genau oder im Einzelfall überhaupt nicht archiviert wurden. Dies erklärt den Umstand, dass bei einer ganzen Reihe von Daten zu Blutdruck, Diabetes, Übergewicht bei einem Teil der beobachteten Patienten die Daten fehlen. Diese lagen in den Unterlagen nicht vor, obwohl sie aller Wahrscheinlichkeit nach während des Aufenthaltes durchaus von den behandelnden Ärzten registriert worden sein dürften.

Ebenso wenig ist zu erwarten, dass das avisierte Kollektiv in einer ausreichenden Größe eruiert werden kann. Dies deshalb nicht, weil es sich bei der amyotrophen Lateralsklerose um eine seltene Erkrankung handelt, die in Europa lediglich eine Inzidenz von 2-2,5 Fällen/100.000 Einwohner aufweist [Seljeset et al. 2000]. Eine Besonderheit im vorliegenden Falls ist der Um-



stand, dass die amyotrophe Lateralsklerose sich als Erkrankungsbild darstellt, dessen Ursachen sehr heterogener Natur sind. Die Mehrzahl der Erkrankten leidet an der sporadischen amyotrophen Lateralsklerose, während nur etwas mehr als 10% der Patienten an einer familiär bedingten ALS erkrankt. Dabei ist zusätzlich verkomplizierend, dass sich bei der Mehrzahl der sALS-Fälle bis heute keine Ursache(n) finden, während demgegenüber bei fALS-Fällen sehr häufig genetische Ursachen als Auslöser in Frage kommen [vgl. Weishaupt et al. 2006, Wijesekara und Leigh 2009]. Dabei finden sich allerdings auch zunehmend Überschneidungen, denn es finden sich auch bei sALS bereits einige Genveränderungen, die für die Erkrankung zu prädisponieren scheinen (siehe auch Tabelle 1), wobei bis heute unklar ist, wie hoch der tatsächliche Anteil dieser Genveränderungen am Gesamtkollektiv der sALS-Patienten ist.

Ein methodischer Nachteil der retrospektiven Studie ist, dass der gesamte Bereich der genetischen Analysen nicht in die Betrachtung einbezogen werden kann, da nur sehr wenige Akten entsprechende Daten beinhalteten. Es wäre natürlich wissenschaftlich sehr interessant gewesen, herauszuarbeiten, ob sich das klinische Erkrankungsprofil von ALS-Patienten mit und ohne nachgewiesene Genveränderungen unterscheiden würde. Dieser Aspekt muss jedoch zukünftigen Studien vorbehalten bleiben. Dies auch deshalb, weil eine konsequente Untersuchung nach Genveränderungen gerade bei Patienten mit sALS nach geltender Leitlinie [Diener et al. 2008] lediglich bei Patienten mit fALS üblich ist. Dabei wird sich primär auf Angehörige aus Familien mit bekannter SOD-Mutation beschränkt. Andere Genveränderungen, wie in Tabelle 1 bereits beschrieben, gehören nicht zur Standarddiagnostik. Die Berücksichtigung von Genveränderungen war also aus zweierlei Gründen in der eigenen Studie nicht angezeigt. Zum einen, weil insgesamt die Anzahl entsprechend untersuchter Patienten sehr klein war und zum anderen, weil innerhalb der größten Patienten-Subgruppe der sALS-Patienten eine genetische Diagnostik üblicherweise nicht in der notwendigen Intensität in der klinischen Routine betrieben wird.

Ein Hauptproblem der vorliegenden Studie ist die Heterogenität des aufgefundenen Patientenkollektivs. Im 10-jährigen Beobachtungszeitraum konnten wir

insgesamt 267 ALS-Patienten eruieren, bei denen von der Aktenlage her eine sichere ALS-Diagnose gemäß der El Escorial-Kriterien der World Federation of Neurology gegeben war. Darunter befanden sich in der überwiegenden Mehrzahl (86,2%) Patienten mit sALS. Das restliche Kollektiv teilte sich auf einige wenige Patienten mit fALS (3,4%), primärer Lateralsklerose/PLS (3,7%) und Lower-Motor-Neuron-Disease/LMND (6,7%) auf. Da es sich zwar bei allen diesen Erkrankungen um sog. "Motoneurerkrankungen" handelt, es sich jedoch nur bei zwei dieser Formen (sALS, fALS) um Erkrankungen sowohl des ersten als auch zweiten Motoneurons handelt, während die PLS primär das erste und die LMND überwiegend das zweite Motoneuron betrifft [Gast und Ludolph 2007], stellte sich für die Fragestellung der vorliegende Arbeit die Frage, ob es sinnvoll ist, alle diese Erkrankungen besser gemeinsam oder eher separat zu betrachten. Eine gemeinsame Betrachtung hätte den Nachteil aufgewiesen, sich klinisch unterschiedlich äußernde Erkrankungen zu betrachten. Eine separate Betrachtung hätte allerdings das Problem nach sich gezogen, dass für eine detaillierte Gegenüberstellung zwischen den vier Diagnosegruppen einfach zu wenig Patienten vorhanden gewesen wären. Es lagen letztlich nur Daten von 9 fALS-, 10 PLS- und 18 LMND-Patienten vor. Da auch in diesen Fällen nicht bei allen untersuchten Items Daten vorhanden waren, wären statistische Vergleiche bereits per se zum Scheitern verurteilt gewesen. Zusätzlich wäre die berechtigte Kritik entstanden, dass man valide Schlussfolgerungen auf der Basis viel zu kleiner Subkollektive getroffen hätte. Aus diesen Gründen wurde das Patientenkollektiv zwar zunächst gemeinsam betrachtet und dies primär im Rahmen einer rein deskriptiven Betrachtung (siehe hierzu Kapitel 4.1.). Danach wurde jedoch ausschließlich das zahlenmäßig umfangreichste und mit 230 Patienten besetzte sALS-Kollektiv betrachtet, um zumindest in diesem Bereich ggf. valide Aussagen treffen zu können. Die Fragestellung der vorliegenden Studie, nämlich die Analyse von ausgewählten Begleiterkrankungen, bezieht sich demnach ausschließlich auf Patienten mit sporadischer amyotropher Lateralsklerose.

## 5.2. Diskussion der allgemeinen Ergebnisse

In der vorliegenden Arbeit konnten wir anfänglich 267 Patienten mit sporadischer und familiärer amyotropher Lateralsklerose, PLS oder LMND im betrachteten 11-Jahres-Zeitraum eruieren. Auf dieser Basis kann die Frage aussagekräftig beantwortet werden, ob sich in der universitären Einrichtung die prozentualen Anteile von Patienten mit sALS und fALS von Angaben aus der Literatur unterscheiden. In der Literatur wird von einem Anteil von 90-95% sALS-Patienten im Vergleich zu 5-10% fALS-Patienten im Gesamtkollektiv aller ALS-Patienten ausgegangen [Almer 2003, Gastl und Ludolph 2007]. Die eigenen Ergebnisse (sALS: 86,2% vs. fALS: 3,4%) entsprechen in etwa diesen Angaben und sie weichen auch nicht sehr stark von jenen z.B. von Abhinav et al. [2007] ab. In deren umfangreicher epidemiologischer Bevölkerungsstudie auf der Basis von 2.890.482 Einwohnern im Südosten Englands fand sich ein Anteil von 6,57% fALS-Patienten [Abhinav et al. 2007] für den Zeitraum vom 1. Januar 2002 bis 30. Juni 2006.

Ebenso bietet die vorliegende Arbeit die Möglichkeit, eine Aussage über die Geschlechtsverteilung der ALS-Patienten zu treffen. Valide sind die Daten hierbei aber nur für die sALS-Patienten (n=230), da lediglich Daten von neun fALS-Patienten zur Verfügung standen. Bei den sALS-Patienten ergab sich ein leichtes Überwiegen des männlichen Geschlechts gegenüber dem weiblichen (136 vs. 94 Patienten bzw. 59,1% vs. 40,9%). Damit beträgt die Geschlechterrelation von Männern zu Frauen 1,47:1. Diese Geschlechterrelation entspricht nahezu exakt jener, die Abhinav et al. [2007] im Südosten Englands (282 Männer vs. 190 Frauen bzw. die Geschlechterrelation Männer:Frauen betrug 1,48:1). Auch von anderen Autoren wird das Überwiegen des männlichen Geschlechts mit einer Relation von 1,5:1 beschrieben [Gastl und Ludolph 2007].

Das Manifestationsalter von Patienten mit sALS unterschied sich in der eigenen Studie deutlich zwischen männlichen und weiblichen Patienten (m: 56,6 Jahre vs. w: 60,5 Jahre). Die Differenz von 4,1 Jahren erreichte auch fast statistische

Signifikanz. Analoge Ergebnisse finden sich auch in der Literatur. Abhinav et al. [2007] beschreiben, allerdings ohne Differenzierung zwischen sALS- und fALS-Patienten, ein medianes Erstmanifestationsalter von 58,89 Jahren für männliche und von 63,01 Jahren für weibliche ALS-Patienten. Gray et al. [2006] geben bei 56 ALS-Patienten, leider ohne eindeutige Differenzierung nach Patienten mit sALS und fALS, sogar einen etwas größeren Unterschied des Alters bei Erstmanifestation an (Männer: 59,7 Jahre vs. Frauen: 66,8 Jahre). Zieht man allerdings fallschwache Studien in Betracht, findet sich vermutlich aus statistischen Gründen kein entsprechender Unterschied mehr. Asai et al. [2007] beschrieben bei sALS-Patienten ein Manifestationsalter von 62,8 Jahren (fünf Männer) vs. 62,1 Jahren (sieben Frauen). Bisher ergibt sich jedoch nach Durchsicht der Literatur der Eindruck, dass Frauen offensichtlich im Mittel bzw. im Median um vier bis sechs Jahre später an der ALS erkranken als Männer. Dieses Resultat wird von der eigenen retrospektiven Studie bestätigt.

Inwieweit dieser Unterschied sich jedoch wirklich auf die Geschlechtszugehörigkeit zurückführen lässt, bleibt unklar. Bei Patienten mit sALS könnten durchaus genetische Mutationen diese Unterschiede erklären. Patienten mit unterschiedlichen TDP-43-Mutationen weisen in Abhängigkeit der jeweiligen Mutation ein mittleres Erstmanifestationsalter jenseits des 50.-70. Lebensjahres auf (D169G, G287S, A315T, R361S, A382T, N390D und N390S), während bei Vorliegen einer G348C-Mutation von TDP-43 das Erstmanifestationsalter im Mittel 30 Jahre beträgt [Bank et al. 2008]. Auch die SOD-1-Mutationen G37R und L106V sind mit einem frühen Erkrankungsalter verbunden [Gaudette et al. 2000]. SOD-1-Mutationen betreffen jedoch primär Patienten mit fALS und spielen bei sALS-Patienten nur eine ausgesprochen untergeordnete Rolle. Trotzdem könnten in ihrer Gesamtheit betrachtet eine zufällige Ungleichverteilung von einer oder mehreren Mutationen in beiden Geschlechtergruppen (in unserem Fall eine überproportionale Häufung in der Gruppe männlicher Patienten), die jeweils mit einem niedrigen Erstmanifestationsalter assoziiert sind, den Altersunterschied zwischen beiden sALS-Geschlechtergruppen erklären. Da leider keine genetischen Untersuchungsdaten für die eigene Patientengruppe vorliegen, kann hierzu aber keine abschließende

Bewertung abgegeben werden. Solche Schlussfolgerungen bleiben künftigen Studien vorbehalten.

### 5.3. Diskussion der Ergebnisse der sALS-Patienten

Wie bereits begründet (siehe Kap. 4.1.) war es notwendig, die für die Fragestellungen der vorliegenden Arbeit relevanten Ergebnisse ausschließlich auf Basis der Patienten mit sporadischer amyotropher Lateralsklerose zu ermitteln, da für die anderen Diagnosegruppen zu wenig Datenmaterial eruierbar war.

Obwohl der Hauptschwerpunkt der vorliegenden Arbeit auf der Analyse der Auftretenshäufigkeit definierter Begleiterkrankungen bei sALS-Patienten liegt, muss zunächst auf einen weiteren Teilaspekt der Studie eingegangen werden. Dieser betrifft die Begleittherapie mit Riluzol, welche bei Patienten mit ALS als einzige Therapie zu einer Lebensverlängerung beitragen kann. Dies wurde bisher in zwei größeren Studien bestätigt [Bensimon et al. 1994, Lacomblez et al. 1996]. Nach den Ergebnissen dieser beiden Studien erhöht Riluzol dosisabhängig die Wahrscheinlichkeit für den Patienten, das erste Therapiejahr zu überleben, um 6,4% bzw. 12,1%. In der eigenen Studie konnten wir diesen positiven Effekt insofern bestätigen, als dass wir nachweisen konnten, dass bei sALS-Patienten unter Riluzoltherapie sowohl die mediane Überlebenszeit (3,0 vs. 2,0 Jahre) als auch die mittlere Überlebenszeit (4,44 vs. 2,34 Jahre) signifikant länger ausfällt als bei sALS-Patienten ohne Riluzolbehandlung (vgl. Tabelle 20). Dieser positive Einfluss ist erheblich, denn in der Literatur wird eine durchschnittliche Überlebenszeit nach ALS-Diagnose von nur 47 Monaten angegeben [Magnus et al. 2002]. Jede nur geringe Verlängerung dieser Restlebenszeitspanne kann also für den Patienten von erheblicher Bedeutung sein. Wenn in der vorliegenden Arbeit Aussagen hinsichtlich des Einflusses von ausgewählten Faktoren auf die Überlebenszeit von sALS-Patienten gemacht werden sollen, ist es unumgänglich, eine etwaige Riluzoltherapie einzubeziehen, da diese einen erheblichen lebensverlängernden Einfluss hat. Würde dies nicht getan, könnte es zu dem Effekt kommen, dass zufälligerweise mehr

Patienten unter Riluzoltherapie sich in derjenigen Subgruppe mit dem zu überprüfenden Einflussfaktor aufhalten und sich dann ein etwaiger Überlebensvorteil nicht aufgrund des Vorliegens dieses Einflussfaktors ergäbe, sondern primär aufgrund der überproportionalen Häufung von Riluzoltherapierten in dieser Subgruppe. Um diesen systematischen Fehler auszuschließen und angesichts des Umstandes, dass die Mehrzahl der eigenen sALS-Patienten unter Riluzoltherapie stand, wurde sich bei entsprechenden Analysen nur auf die Riluzoltherapierten Patienten bezogen.

Bisher findet sich in der Fachliteratur keine umfängliche Untersuchung, die sich mit der Auftretenshäufigkeit der Begleiterkrankungen Hypertonus, Dyslipidämie, Diabetes mellitus Typ 2, koronare Herzkrankheit, Herzrhythmusstörungen und Malignomen bei sALS-Patienten beschäftigt hat. Dies mag daran liegen, dass aufgrund der infausten Prognose und dem zum Teil hohen therapeutischen und apparativen Aufwand der Patienten andere Begleiterkrankungen einen deutlich höheren Stellenwert einnehmen. So versterben nach Gil et al. [2008] die meisten ALS-Patienten in einer Klinik, jedoch ist dort die Haupttodesursache Lungenversagen (77%) - darunter in absteigender Reihenfolge terminale respiratorischer Insuffizienz (58%), Pneumonie (14%), Asphyxie aufgrund Fremdkörperaspiration (3%) und Lungenembolie (2%). Lediglich 3,4% der ALS-Patienten verstarben an kardialen Ursachen. Selbst postoperative Komplikationen (5%) spielen eine stärkere Rolle als kardiale Ursachen.

Die eigene Studie hat keine detaillierte Erhebung der Todesursachen der sALS-Patienten erhoben, da entsprechende Unterlagen entweder nicht verfügbar waren (z.B. bei nur ambulant behandelten Patienten), keine verwertbaren Totenscheine in den Krankenunterlagen vorhanden oder keine Sektionen von verstorbenen Patienten vorgenommen worden waren. Was jedoch mittels der vorliegenden Daten durchgeführt werden kann, ist ein Vergleich der Auftretenshäufigkeit ausgewählter Begleiterkrankungen bei sALS-Patienten mit epidemiologischen Studien, die deren Auftretenshäufigkeit in der Allgemeinbevölkerung untersucht haben.

Der Anteil von sALS-Patienten mit Nikotinabusus betrug 21,4% (n=49) und war bei männlichen sALS-Patienten deutlich höher (27,2%; 37/136) als bei weiblichen (12,8%; 12/94). Vergleicht man dies mit Daten von Krankenhauspatienten der MONICA-/KORA-Studie aus der Region Augsburg, die über einen Anteil von Rauchern unter Männern von 32% und unter Frauen von 28% für die Jahre 2001 bis 2003 berichtet [Löwel 2006], sind deutliche Unterschiede vorhanden. Der Anteil von Rauchern unter sALS-Patienten ist demnach geringer als in der Normalbevölkerung. In der vorliegenden Studie war aus methodischen Gründen die Erhebung einer exakten und vollumfänglichen Nikotinanamnese nicht möglich, weil in den Krankenunterlagen nur sehr selten zusätzlich zum Hinweis, dass der Patient Raucher sei, noch die Anzahl z.B. der Pack-years, des Alters bei Beginn des Nikotinkonsums sowie Angaben über einen Ex-Raucher-Status vorhanden waren. Es konnte lediglich sicher erhoben werden, ob der Patient zum Zeitpunkt der Krankenhausaufnahme laut Aktenlage Raucher war oder nicht. Die im Vergleich zur Normalbevölkerung niedrige Raucherprävalenz könnte verschiedene Ursachen haben. Zum einen könnte der Anteil von Ex-Rauchern unterschätzt worden sein, zum anderen könnte ein nicht unerheblicher Teil der ALS-Patienten erst vor kurzem das Rauchen beendet haben, weil sich davon möglicherweise ein Zeitgewinn versprochen würde. Rauchen selbst erhöht die Wahrscheinlichkeit, ALS zu entwickeln, um das Zweifache im Vergleich zu Nie-Rauchern [Gallo et al. 2009]. Nelson et al. [2000] beschreiben sogar eine Erhöhung des Risikos um das Dreifache. Allerdings hat nach unseren Ergebnissen das Rauchen bei sALS-Patienten unter Riluzoltherapie keinerlei signifikanten Einfluss auf die Restüberlebenszeit nach Diagnosestellung. Es fand sich zwar eine marginale Verkürzung der mittleren (nicht jedoch der medianen) Überlebenszeit bei Rauchern, aber der Unterschied betrug weniger als ein Jahr und war nicht signifikant. Auch bei sALS-Patienten ohne Riluzoltherapie ergab sich eine geringgradig kürzere Überlebenszeitspanne bei Rauchern im Vergleich zu Nicht-Rauchern, die ebenfalls nur bei der medianen und nicht bei der mittleren Überlebenszeit erkennbar war und sich ebenfalls im Bereich von wenigen Monaten abspielte (vgl. Tabelle 21 und 22). Insgesamt betrachtet scheint demnach das Rauchen

keinen relevanten Einfluss auf die Überlebenszeit von ALS-Patienten nach Diagnosestellung auszuüben.

Wie auch in der Normalbevölkerung, so zeigten auch sALS-Patienten mit bestehender KHK deutlich häufiger eine Fettstoffwechselstörung (70,1%) als Patienten ohne KHK (60,2%). Insofern besteht kein relevanter Unterschied zur Allgemeinbevölkerung. Im sALS-Kollektiv fand sich ein Anteil von 11,8% Patienten mit vorliegender koronarer Herzkrankheit und 44,7% der Patienten wiesen einen arteriellen Hypertonus gemäß der WHO-Klassifikation des Grades I-III einschließlich einer isolierten systolischen Hypertonie auf. Da in der Literatur bisher zwei Studien erschienen sind, die Blutdruckanstiege unter Riluzoltherapie feststellten [Lipp et al. 2003, Scelsa und Khan 2000] wurde untersucht, ob auch bei den sALS-Patienten ein solcher Effekt zum Tragen kam. Dies konnte aber nicht gezeigt werden. Im Gegenteil, es war sogar ein niedrigerer systolischer (130,9 mmHg vs. 138,9 mmHg) bzw. diastolischer (81,3 mmHg vs. 85,5 mmHg) Blutdruck bei Patienten unter Riluzoltherapie im Vergleich zu nicht mit Riluzol behandelten sALS-Patienten nachweisbar. Dieses überraschende Resultat muss jedoch insofern kritisch bewertet werden, da das Design der retrospektiven Studie keine nachträglich konsekutive Überwachung der Blutdruckdaten erlaubt. Es wurden lediglich die in den Arztbriefen und Befundberichten dokumentierten Blutdruckwerte ausgewertet. Dieses Vorgehen erlaubt nur eine grob orientierende Bewertung des Blutdrucks und keine detaillierte Aussage, die nur in prospektiven Untersuchungen gewonnen werden kann. Zumindest lassen aber die eigenen Daten bei aller Vorsicht den Schluss zu, dass Riluzol offenbar keine oder keine relevante negative Veränderung des systolischen bzw. diastolischen Blutdrucks verursacht.

An Herzrhythmusstörungen litten 5,7% der sALS-Patienten. In der vorliegenden Studie wurde allerdings eine differenzierte Auflistung der verschiedenen Arten von Herzrhythmusstörungen (z.B. Vorhofflimmern, -flattern) nicht erhoben. Legt man als Vergleichsmaßstab die Prävalenz von Vorhofflimmern in der Normalbevölkerung zugrunde, muss berücksichtigt werden, dass diese Prä-



valenz einer starken Altersabhängigkeit unterliegt. Bis zum Alter von 55 Jahren liegt sie bei etwa 1%, steigt bei 55-60jährigen auf 4-6% an und liegt bei über 80 jährigen Patienten im Bereich von 9-16% [Feinberg et al. 1995, Kannel et al. 1998]. In einer zweimal täglich mittels Eventrecorder durchgeführten Erhebung an einem 400 Personen mit einem Durchschnittsalter von 60,6 Jahren durchgeführten Kollektiv der Augsburger KORA-Studie fand sich bei 4,8% der Probanden innerhalb des dreimonatigen Beobachtungszeitraums ein neu diagnostiziertes Vorhofflimmern [Janko et al. 2004]. Da die sALS-Patienten der vorliegenden Arbeit im Mittel 58,2 Jahre (m: 56,6 Jahre; w: 60,5 Jahre) alt waren, liegt die festgestellte Häufigkeit von Herzrhythmusstörungen im Bereich dessen, was auch für die Normalbevölkerung zu erwarten wäre. Trotzdem muss darauf hingewiesen werden, dass es erste Untersuchungen gibt, die bei ALS-Patienten beispielsweise eine verminderte Variabilität der Herzschlagrate (u.a. Abnahme der Herzschlagrate in Ruhe, verminderte Standardabweichung des R-R-Intervalls) im Vergleich zu Kontrollpersonen nachgewiesen haben [Pisano et al. 1995]. Diese Veränderungen spiegeln sich jedoch nach Angaben dieser Autoren nicht in klinisch erkennbaren Veränderungen wieder und sind von der Dauer der bisherigen ALS-Erkrankung unabhängig ausgeprägt. Gdynia et al. [2006] konnten bei insgesamt vier ALS-Patienten eine Kardiomyopathie nachweisen, die nicht auf einer koronaren Herzerkrankung, einer Myokarditis oder einer anderen Nicht-ALS-Grunderkrankung beruhte. Als weitere mögliche kardiale Gefahr stellt sich ein Verlust der sympathischen Aktivität im intermediolateralen Nukleus des sympathischen Neurons im Bereich der oberen thorakalen Wirbelsäule dar. Dieser kann gerade im Endstadium der ALS-Erkrankung die Gefahr für einen plötzlichen Herzstillstand erhöhen [Asai et al. 2007]. Insgesamt betrachtet spiegeln sich diese Gefahrenmerkmale aber offenbar nicht in einer oberhalb der auch in der ähnlich alten Normalbevölkerung auffindbaren Prävalenz für entsprechende myokardiale bzw. koronare Erkrankungen wider. Es bleibt größeren Kohortenstudien vorbehalten, hierzu weitere Ergebnisse zu erarbeiten, um mögliche Charakteristika von ALS-Patienten nachzuweisen.

In der eigenen Studie wurden innerhalb des sALS-Kollektivs in 21 Fällen (9,1%) Patienten ermittelt, bei denen zusätzlich eine Malignomerkrankung vorhanden war. Der Anteil von Malignomträgern war in beiden Geschlechtergruppen nahezu identisch. Da aus den Akten keine genauen Angaben zu den zugrundeliegenden Malignomerkrankungen erhoben wurden, muss leider eine genauere Bewertung des Gefährdungsgrades der Patienten durch die Tumorleiden unterbleiben. Es wurde ebenso wenig erhoben, ob die ggf. verstorbenen Tumor- bzw. Malignompatienten primär an ALS- oder tumorbedingten Ursachen verstorben waren. Es kann deshalb nur allgemein eine Aussage darüber getroffen werden, ob eine zusätzliche Malignomerkrankung die Überlebenszeit von sALS-Patienten negativ beeinflusst. Um diese Frage exakt klären zu können, wurden nicht alle 21 sALS-Malignomträger mit allen 209 sALS-Nichtmalignom-Patienten verglichen, sondern es wurden nur jene 164 sALS-Patienten untersucht, bei denen eine Riluzoltherapie vorhanden war. Der Grund dafür liegt darin, dass Riluzol (wie bereits beschrieben) einen lebensverlängernden Effekt auf ALS ausübt und dieser Effekt bei der zu prüfenden Frage insofern vereinheitlicht werden sollte, als dass nur Riluzoltherapierte sALS-Patienten betrachtet wurden. Bei dieser Analyse zeigte sich ein erheblicher Überlebenszeitvorteil für Nicht-Malignomträger, der im Durchschnitt bei fast zwei Jahren und im Median bei einem Jahr lag.

Bisher gibt es kaum Studien, die detailliert untersucht hätte, ob und welche zusätzlichen Malignomerkrankungen einen Einfluss auf die Restlebensdauer der sALS-Patienten nach Diagnosestellung haben. Bisher ist lediglich die Frage untersucht worden, ob eine Verbindung zwischen dem Auftreten von Krebs und ALS in epidemiologischen Studien besteht. Diese Frage konnte bisher in einer ganzen Reihe von Untersuchungen negativ beantwortet werden [Bharucha et al. 1983, Chió et al. 1988, Jürgens et al. 1980, Kurtzke und Beebe 1980, Leone et al. 1987, Norris et al. 1989, Zisfein und Caroscio 1988]. Auch die Frage, ob im Einzelfall eine Motoneuronenerkrankung wie ALS ein Symptom einer paraneoplastischen Enzephalomyelitis sein kann, wurde untersucht und bestätigt [Brain et al. 1965, Evans et al. 1990, Ferracci et al. 1999, Forsyth et al. 1998, Mitchel et al. 1979, Stubgen 1995, Verma et al. 1996]. Diese Studien beant-

worten jedoch die Frage nicht, ob eine zusätzlich bestehende Malignom-erkrankung per se einen Vor- oder Nachteil für sALS-Patienten darstellt. Es konnte im Rahmen der Literatursuche bisher nur eine einzige Studie eruiert werden, die sich mit dieser Frage beschäftigt hat. Vigliani et al. [2000] verglichen 14 ALS-Patienten (neun männlich, fünf weiblich) mit einem Durchschnittsalter von 65,3 Jahren, die zusätzlich verschiedene solide Tumoren aufwiesen (Brustkrebs, Adenokarzinom der Lunge, Karzinome des Darmtraktes, hepatozelluläres Karzinom, Nierentumoren, Mesotheliom) mit einer Kontrollgruppe aus 28 alters- und geschlechtsgematchten ALS-Kontrollen. Analog zur eigenen Studie konnten Vigliani et al. [2000] eine geringere Überlebenszeit der Tumorträger im Vergleich zu den Kontrollpatienten feststellen (mediane Überlebenszeit 18 Monate versus 22 Monate). Jedoch war bei ihnen dieser Unterschied im Gegensatz zur eigenen Studie nicht signifikant und er fiel deutlich niedriger aus. Ursache für die Diskrepanz zu den eigenen Daten könnte sein, dass unser eigenes Patientenkollektiv an weniger aggressiv verlaufenden Tumoren litt bzw. der Anteil von nicht-soliden Tumoren mit möglicherweise längerer Restüberlebenszeit (z.B. bestimmte Leukämieformen) in der eigenen Studie höher war. Da jedoch entsprechende Daten unsererseits nicht erhoben wurden, kann die Diskrepanz nicht abschließend beurteilt werden. Deutlich geht jedoch aus beiden Untersuchungen hervor, dass eine zusätzliche Tumorerkrankung die Restlebenszeit eines sALS-Patienten deutlich einschränken kann.

In einer kürzlich veröffentlichten Untersuchung von Dupuis et al. [2008] wurde bei einer Serie von 369 ALS-Patienten im Vergleich zu einer Kontrollgruppe aus 286 Personen festgestellt werden, dass ALS-Patienten signifikant häufiger erhöhte Gesamtcholesterinspiegel (23,8% vs. 11,2%) und erhöhte LDL-Spiegel (48,9% vs. 20,3%) als die Kontrollpersonen aufwiesen. Auch wiesen die ALS-Patienten häufiger zu niedrige HDL-Spiegel auf als Kontrollpersonen (19,6% vs. 11,7%). Lediglich die Häufigkeit erhöhter Triglyzeridspiegel unterschied sich nicht signifikant zwischen ALS-Patienten und Kontrollpersonen (25,9% vs. 21,4%).

Aufgrund des retrospektiven Charakters der eigenen Arbeit kann aus verschiedenen Gründen kein direkter Vergleich der Ergebnisse erfolgen. Zum einen differenzierten Dupuis et al. [2008] im Gegensatz zur eigenen Studie nicht zwischen ALS-Patienten mit isolierter Hypercholesterinämie, isolierter Triglyzeridämie und Patienten mit kombinierter Fettstoffwechselstörung. Sie zählten lediglich die prozentualen Anteile der Patienten mit erhöhtem Gesamtcholesterinspiegel, LDL- und Triglyzeridspiegel bzw. erniedrigtem HDL-Spiegel, ohne Patienten mit Kombinationsbefunden zu berücksichtigen. Zum anderen steht in der vorliegenden Studie wegen deren retrospektiven Charakters keine Kontrollgruppe zur Verfügung, so dass man lediglich mit der Kontrollgruppe von Dupuis et al. [2008] die Häufigkeit von Dyslipidämien der eigenen ALS-Patienten vergleichen könnte. Dabei ist jedoch anzumerken, dass Dupuis et al. [2008] keine Angabe über die Grenzwertziehung machten, ab denen eine entsprechende Dyslipidämie angenommen wurde. Der Einfachheit halber wird unterstellt, dass von Dupuis et al. [2004] ebenfalls die in der eigenen Arbeit verwendeten und international üblichen Empfehlungen der Grenzwertziehungen des National Institute of Health [2004] eingesetzt wurden (vgl. auch Tabelle 3). Unter diesen Voraussetzungen fand sich in der eigenen Studie in 45,7% der sALS-Fälle eine Hypercholesterinämie, was erheblich über der Rate von Dupuis et al. [2008] liegt, die lediglich 23,8% angeben. Diese Diskrepanz legt den Verdacht nahe, dass von Dupuis et al. [2008] möglicherweise andere Grenzwerte für die Definition von Dyslipidämien verwendet wurden als in der eigenen Arbeit. Da diese nicht eruiert werden können, muss ein entsprechender Vergleich der Cholesterindaten unterbleiben.

Es gibt allerdings eine gewisse Vergleichsmöglichkeit bei der Überlebenszeitanalyse zwischen der vorliegenden Arbeit und jener von Dupuis et al. [2008]. Dupuis et al. [2008] klassifizierten ihre ALS-Patienten in zwei Gruppen ein, wobei die eine Gruppe einen hohen LDL/HDL-Quotienten und die zweite Gruppe einen niedrigen LDL/HDL-Quotienten aufwies. Als Cut-off-Wert für die Gruppenteilung wählten Dupuis et al. [2008] einen LDL-/HDL-Quotientenwert von 2,99. Nach ihrer Analyse zeigten 45,4% ihrer ALS-Patienten einen hohen

LDL-/HDL-Quotienten. Dies entspricht nahezu den eigenen Ergebnissen bei jenen 122 sALS-Patienten unter Riluzoltherapie, bei denen eine Überlebenszeitanalyse in Abhängigkeit vom LDL-/HDL-Quotienten durchgeführt werden konnte. Unter diesen 122 sALS-Patienten befanden sich 57 (46,7%) mit einem erhöhten LDL-/HDL-Quotienten ( $\geq 3,0$ ). Insofern besteht also eine Übereinstimmung der ALS-Patientenkollektive in der eigenen Arbeit und in der von Dupuis et al. [2008]. Erstaunlich ist jedoch in diesem Zusammenhang, dass wir die Ergebnisse der französischen Autoren nicht dahingehend bestätigen können, dass bei ALS-Patienten mit erhöhtem LDL-/HDL-Quotienten eine signifikant verlängerte Überlebensdauer vorhanden sei. In der eigenen Studie ist keine entsprechende signifikant längere Überlebenszeitspanne erkennbar. Im Gegenteil, vielmehr weisen Patienten mit erhöhtem LDL-/HDL-Quotienten (wie dies auch bei nicht-ALS-Patienten zu erwarten wäre) eine leicht geringe Überlebensdauer auf als Patienten mit normalem LDL-/HDL-Quotienten. Der Unterschied ist aber nicht signifikant und er zeigt sich auch nur bei der Betrachtung der mittleren Überlebensdauer (vgl. Tabelle 23).

Diese Diskrepanz überrascht nur auf den ersten Blick. Womöglich ergibt sich der Überlebensvorteil der sALS-Patienten mit erhöhtem LDL-/HDL-Quotienten bei Dupuis et al. [2008] deshalb, weil im Gegensatz zur eigenen Studie die französischen Autoren eine etwaige Riluzoltherapie offensichtlich unberücksichtigt ließen. Sie machten keinerlei Angaben über den Anteil unter Riluzoltherapie stehender ALS-Patienten in den Subgruppen mit hohem oder normalem LDL-/HDL-Quotienten. Dieser methodische Fehler könnte deshalb zu einer scheinbaren Verlängerung der Überlebensdauer von Patienten mit erhöhtem LDL-/HDL-Quotienten in der Studie von Dupuis et al. [2008] geführt haben, weil zufälligerweise mehr Patienten unter einer nachweislich lebensverlängernden Riluzoltherapie in genau dieser Subgruppe vorhanden gewesen sein könnten.

Um zu überprüfen, ob wirklich das Vorliegen einer Fettstoffwechselstörung einen Einfluss auf die Überlebenszeit von sALS-Patienten hat, wurden in der eigenen Datenanalyse alle sALS-Patienten unabhängig vom Vorliegen/Fehlen einer Riluzoltherapie gemeinsam betrachtet. Dabei wurden zwei Gruppen

gebildet, wobei eine Gruppe keinerlei Fettstoffwechselstörungen aufweisen durfte, während die zweite Gruppe entweder eine oder mehrere Fettstoffwechselstörungen gleichzeitig aufweisen konnte (vgl. Tabelle 24). Wir konnten wiederum bei der medianen Überlebenszeit keinerlei Unterschied zwischen diesen beiden Subgruppen erkennen. Lediglich bei der mittleren Überlebensdauer war ein geringer, aber nicht signifikanter, Überlebensvorteil von einem Vierteljahr zugunsten der Patienten mit Fettstoffwechselstörungen erkennbar. Vor diesem Hintergrund erscheint die Schlussfolgerung von Dupuis et al. [2008] fraglich, ob eine Dyslipidämie wirklich einen Überlebensvorteil bei ALS-Patienten nach sich zieht. Ob die Auffassung von Dupuis et al. [2008] und anderen [Goldstein et al. 2008, Meininger et al. 2008], dass Lipidsenker der Statinklasse einen möglicherweise negativen Einfluss auf ALS-Patienten haben, zutreffend ist, kann mit dem Design der eigenen Studie nicht beantwortet werden, da mit Ausnahme der Riluzoltherapie keine anderen Begleitmedikationen erhoben wurden. Es erscheint angezeigt, diese Frage in künftigen (retrospektiven) Studien nachzuholen bzw. zu überprüfen.

#### 5.4. Schlussfolgerungen

Die vorliegende retrospektive Studie bei Patienten mit amyotropher Lateralsklerose zeigt, dass in der größten Patienten-Subgruppe mit sporadischer amyotropher Lateralsklerose die Häufigkeit von Komorbiditäten wie Hypertonus, Störungen des Lipidstoffwechsels, Diabetes mellitus, KHK und Herzrhythmusstörungen nicht häufiger zu sein scheint als im Schrifttum bei Personen der Allgemeinbevölkerung beschrieben ist.

Die Ergebnisse zeigen jedoch einige Charakteristika auf, die zumindest für sALS-Patienten von Bedeutung sind. Neben der Bestätigung der lebensverlängernden Wirkung einer Riluzoltherapie hat sich ebenfalls gezeigt, dass bei gleichzeitigem Vorliegen einer zusätzlichen Malignomkrankung sALS-Patienten ein signifikant kürzeres Überleben zeigen als Nicht-Malignomträger. Liegt eine Fettstoffwechselstörung vor, so hat diese offenbar keinen relevanten Einfluss auf die Überlebenszeit, sofern bei dieser Berechnung der lebens-

verlängernde Effekt einer parallel bestehenden Riluzoltherapie berücksichtigt wird. Analoges gilt auch für Nikotinabusus, durch den aufgrund der Angaben in der Literatur zwar generell das ALS-Erkrankungsrisiko erhöht werden kann, der aber nach einer Erkrankung keinen signifikanten Einfluss mehr auf die Überlebenszeit der Erkrankten mehr hat. Herzrhythmusstörungen sind offenbar bei sALS-Patienten nicht häufiger als in der altersgleichen Normalbevölkerung und traten in der vorliegenden Studie vergleichsweise selten auf. Da aber die ALS zumindest laut Literatur zu einer Erhöhung des kardialen Mortalitätsrisikos führen könnte, wäre eine entsprechende Überwachung der Patienten angezeigt, um kardiale Komplikationen möglichst frühzeitig zu erkennen. In jedem Fall sollte bei gesicherter ALS eine Riluzoltherapie möglichst frühzeitig eingeleitet werden, um trotz der infausten Prognose der Grunderkrankung noch eine gewisse Lebenszeitverlängerung zu erzielen.

## 6. Zusammenfassung

In der vorliegenden retrospektiven Studie wurden Daten aus der Spezialsprechstunde für Motoneuronerkrankungen der Universität Ulm aus den Jahren 1998 bis 2008 analysiert. Es handelte sich um 267 Patienten (m: 58%; w: 42%) mit sporadischer amyotropher Lateralsklerose (sALS; n=230), familiärer amyotropher Lateralsklerose (fALS; n=9), primäre Lateralsklerose (PLS; n=10) und Lower Motoneuron Disease (LMND; n=18). Das Vorliegen einer amyotrophen Lateralsklerose (ALS) wurde gemäß der El Escorial-Kriterien festgestellt. Der Schwerpunkt der Studie lag auf der Analyse von Komorbiditäten (Hypertonus, Störungen des Lipidstoffwechsels, Diabetes mellitus Typ 2, koronare Herzkrankheit, Herzrhythmusstörungen, Malignome). Als statistisch aussagekräftigste, weil fallstärkste Untergruppe wurden hier die sALS-Patienten ausgewertet. Diese bestand aus 136 männlichen und 94 weiblichen Patienten mit einem mittleren Erkrankungsalter von 58,2 Jahren (m: 56,6 Jahre; w: 60,5 Jahre).

In der sALS-Gruppe fand sich ein Anteil von 44,7% mit arterieller Hypertonie (Blutdruck WHO Grad I-III bzw. isolierte systolische Hypertonie). Herzrhythmusstörungen traten in 5,7% der Fälle auf. Nikotinabusus lag in 23,1%, ein erhöhtes Gesamtcholesterin in 43,7%, ein Diabetes mellitus Typ 2 in 10,6% und Übergewicht (BMI > 25 kg/m<sup>2</sup>) in 36,1% der Fälle vor. Fettstoffwechselstörungen fanden sich bei 64,7% der sALS-Patienten, darunter eine isolierte Hypercholesterinämie in 46,5% und eine isolierte Triglyzeridämie in 32,1% der Fälle. Eine zusätzliche Malignomerkrankung fand sich bei 9,1% der sALS-Patienten. Von den sALS-Patienten erhielten 87,9% Riluzol. Das Medikament hatte einen signifikant lebensverlängernden Einfluss und erhöhte die Überlebenszeit. sALS-Patienten unter Therapie weisen eine signifikant längere mediane (3,0 vs. 2,0 Jahre) sowie mittlere Überlebenszeit (4,44 vs. 2,34 Jahre) auf im Vergleich zu sALS-Patienten ohne Riluzolbehandlung. Nikotinabusus hatte keinen lebensverkürzenden Einfluss. Ein erhöhter LDL-/ HDL-Quotient hatte keinen Einfluss auf die Überlebenszeit. Lag eine zusätzliche Malignom-



erkrankung bei den Patienten vor, reduzierte dies die Überlebenszeit um durchschnittlich ein Jahr (Median 1,5 Jahre).

Aus den Ergebnissen kann gefolgert werden, dass das Komorbiditätsprofil in etwa jener der altersgleichen Normalbevölkerung entspricht. Die Prognose der ALS ist zwar infaust, jedoch wirkt eine Riluzoltherapie lebensverlängernd. Zusätzliche Malignomerkrankungen von sALS-Patienten wirken sich lebensverkürzend aus. Eine Überwachung der kardialen Funktion der Patienten erscheint empfehlenswert, um mögliche kardiale Komplikationen frühzeitig zu erkennen und ihnen durch angemessene Therapie entgegenzuwirken.

## 7. Literaturverzeichnis

1. Abhinav K, Stanton B, Johnston C, Hardstaff J, Orrell RW, Howard R, Clarke J, Sakel M, Ampong MA, Shaw CE: Amyotrophic lateral sclerosis in South-East England: a population-based study. The South-East England register for amyotrophic lateral sclerosis (SEALS Registry). *Neuroepidemiology* 29: 44-48 (2007)
2. Albert SM, Wasner M, Tider T, Drory VE, Borasio GD: Cross-cultural variation in mental health at end of life in patients with ALS. *Neurology* 68: 1058-1061 (2007)
3. Almer G: Amyotrophe Lateralsklerose: Überlegungen zu Ursprung und Pathophysiologie der Erkrankung. *J Neurol Neurochir Psychiatr* 4: 6-12 (2003)
4. Arai T, Hasegawa M, Akiyama H, Ikeda K, Nonaka T, Mori H, Mann D, Tsuchiya K, Yoshida M, Hashizume Y, Oda T: TDP-43 is a component of ubiquitin-positive tau-negative inclusions in frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis. *Biochem Biophys Res Commun* 351: 602-611 (2006)
5. Aran FA: Recherches sur une maladie non encore décrite du système musculaire (atrophie musculaire progressive). *Arch Gen Med* 14: 5-35 (1850)
6. Armon C: An evidence-based medicine approach to the evaluation of the role of exogenous risk factors in sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Neuroepidemiology* 22: 217-228 (2003)
7. Asai H, Hirano M, Udaoka F, Shimada K, Oda M, Kubori T, Nishinaka K, Tsujimura T, Izumi Y, Konishi N, Matsumoto S, Kameyama M, Ueno S: Sympathetic disturbances increase risk of sudden cardiac arrest in sporadic ALS. *J Neurolog Sci* 254: 78-83 (2007)
8. Banks GT, Kuta A, Isaacs AM, Fisher EMC: TDP-43 is a culprit in human neurodegeneration and not just an innocent bystander. *Mamm Genome* 19: 299-305 (2008)
9. Beghi E, Millul A, Micheli A, Vitelli E, Logroscino G: Incidence of ALS in Lombardy, Italy. *Neurology* 68: 141-145 (2007)
10. Bensimon G, Lacomblez L, Meininger V: A controlled trial of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis. *N Engl J Med* 330: 585-591 (1994)

11. Bharucha NE, Schoenberg BS, Raven RH, Pickle LW, Byar DP, Mason TJ: Geographic distribution of motor neuron disease and correlation with possible etiologic factors. *Neurology* 33: 911-915 (1993)
12. Brain WR, Walton JN: *Brain's disease of the nervous system*. Oxford University Press, London, S.67-71 (1969)
13. Brain L, Croft PB, Wilkinson M: Motor neuron disease as a manifestation of neoplasm. *Brain* 88:479–500 (1965)
14. Carratu P, Spicuzza L, Cassano A, Maniscalco M, Gadaleta F, Lacedonia D, Scoditti C, Boniello E, Di Maria G, Resta O: Early treatment with non- invasive positive pressure ventilation prolongs survival in amyotrophic lateral sclerosis patients with nocturnal respiratory insufficiency. *Orphan J Rare Dis* 4: 10-13 (2009)
15. Chancellor AM, Slattery JM, Fraser H, Swinger RJ, Holloway SM, Warlow CP: The prognosis of adult-onset motor neuron disease: a prospective study based on the Scottish Motor Neuron Disease Register. *J Neurol* 240: 339-346 (1993)
16. Charcot JM, Joffroy A: Deux cas d'atrophie musculaire progressive avec lésions de la substance grise et des faisceaux antéro-latéraux de la moelle épinière. *Arch Physiol Neurol Path* 2: 744-750 (1869)
17. Chió A: Update on ISIS survey: Europe, North America and South America. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord* 1: 9-11 (2000)
18. Chió A, Brignolio F, Meineri P, Rosso MG, Tribolo A, Schiffer D: Motor neuron disease and malignancies: results of a population-based study. *J Neurol* 235: 374-375 (1988)
19. Cozzolino M, Ferri A, Carri MT: Amyotrophic lateral sclerosis: from current developments in the laboratory to clinical implications. *Antioxid Redox Signal* 10: 405-443 (2008)
20. Cruveilhier J: Sur le paralysie musculaire, progressive, atrophique. *Bull Acad Med* 18: 490-501 (1853)
21. Diener HC, Putzki N, Berlit P, Deuschl G, Elger E, Gold R, Hacke W, Hufschmidt A, Mattle H, Meier U, Oertel WH, Reichmann H, Schmutzhard E, Wallesch EW, Weller M: Amyotrophe Lateralsklerose. Motoneuronerkrankungen. Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie. <http://www.uni-duesseldorf.de/awmf/II/030-001.htm>, letzte Überarbeitung November 2008

22. Duchenne de Boulogne GB: Recherches électro-physiologiques et thérapeutiques. *Comp Rend Seances Acad Sci* 32: 506-510 (1851)
23. Dupuis L, Corcia P, Fergani A, Gonzalez de Aguilar JL, Bonnefont-Rousselot D, Bittar R, Sheilhean D, Hauw JJ, Lacomblez L, Loeffler JP, Meininger V: Dyslipidemia is a protective factor in amyotrophic lateral sclerosis *Neurology* 70: 1004-1009 (2008)
24. Evans BK, Fagan C, Arnold T, Dropcho EJ, Oh SJ: Paraneoplastic motor neuron disease and renal cell carcinoma: improvement after nephrectomy. *Neurology* 40: 960-962 (1990)
25. Frankfurter Allgemeine Zeitung: Jörg Immendorf gestorben. Einmal Nationalmelange ohne Zucker. *Frankfurter Allgemeine Zeitung*, <http://www.faz.net>., 29.05.2007
26. Feinberg WM, Blackshear JL, Laupacis A, Kronmal R, Hart RG: Prevalence, age distribution and gender of patients with atrial fibrillation. Analysis and implications. *Arch Intern Med* 155: 469-473 (1995)
27. Ferracci F, Fassetta G, Butler MH, Floyd S, Solimena M, De Camilli P: A Novel antineuronal antibody in a motor neuron syndrome associated with breast cancer. *Neurology* 53: 852-855 (1999)
28. Forbes RB, Colville S, Swingler RJ: The epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis (ALS/MND) in people aged 80 or over. *Age Ageing* 33: 131-134 (2004)
29. Forsgren L, Almay BG, Holmgren G, Wall S: Epidemiology of motor neuron disease in northern Sweden. *Acta neurologica Scandinavica* 68: 20-29 (1983)
30. Forsyth PA, Dalmau J, Graus F, Cwik V, Roseblum MK, Posner JB: Motor neuron syndrome in cancer patients. *Ann Neurol* 41: 722-730 (1997)
31. Fridovich I: Superoxide radical and superoxide dismutases. *Ann Rev Biochem* 64: 97-112 (1995)
32. Gallo V, Bueno-de-Mesquita HB, Vermeulen R, Andersen PM, Kyrozis A, Linseisen J, Kaaks R, Allen NE, Roddam AW, Boshuizen HC, Peeters PH, Palli D, Mattiello A, Sieri S, Tumino R, Jiménez-Martin JM, Dias MJT, Suarez LR, Trichopoulou A, Agudo A, Arriola L, Barricante-Gurrea A, Bingham S, Khaw KT, Manjer J, Lindkvist B, Overvad K, Bach FW, Boeing H, Clavel-Chapelon F, Lund E, Hallmans G, Middleton L, Vineis P, Riboli E: Smoking and risk for amyotrophic lateral sclerosis: analysis of the EPIC cohort. *Ann Neurol* 65: 378-385 (2009)

33. Gastl R, Ludolph AC: Amyotrophe Lateralsklerose. *Nervenarzt* 78: 1449-1459 (2007)
34. Gaudette M, Hirano M, Siddique T: Current status of SOD1 mutations in familial amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler other Motor Neuron Disord* 1: 83-89 (2000)
35. Gdynia HJ, Kurt A, Endruhn S, Ludolph AC, Sperfeld AD: Cardiopathy in motor neuron disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 77: 671-673 (2006)
36. Gil J, Funalot B, Verschueren A, Danel-Brunaud V, Camu W, Vandenberghe N, Desnuelle C, Guy N, Camdessanche JP, Cintas P, Carlier L, Pittion S, Nicolas G, Corcia P, Fleury MC, Maugras C, Besson G, Le Masson G, Curatier P: Cause of death among French patients with amyotrophic lateral sclerosis: a prospective study. *Eur J Neurol* 15: 1245-1251 (2008)
37. Gitcho MA, Baloh RH, Chakraverty S, Mayo K, Norton JB: TDP-43 A315T mutation in familial motor neuron disease. *Ann Neurol* 63: 535-538 (2008)
38. Goldstein MR, Springs B, Mascitelli L, Pezzetta F: Dyslipidemia is a protective factor in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology* 71: 956 (2008)
39. Gouveia LO, De Carvalho M: Young-onset sporadic amyotrophic lateral sclerosis: A distinct nosological entity? *Amyotroph Lateral Scler* 5: 1-5 (2007)
40. Gros-Louis F, Gaspar C, Rouleau GA: Genetics of familial and sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Biochim Biophys Acta* 1762: 956-972 (2006)
41. Guerreiro RJ, Schymick JC, Crews C, Singleton A, Hardy J, Traynor BJ: TDP-43 is not a common cause of sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Public Library of Science Online* 3: e2450 (2008)
42. Haverkamp LJ, Appel V, Appel SH: Natural history of amyotrophic lateral sclerosis in a database population. Validation of a scoring system and a model for survival prediction. *Brain* 118: 707-719 (1995)
43. Hecht MJ, Graesel E, Winterholler M, Hilz MJ, Heuss D, Neundörfer B: Burden of care in amyotrophic lateral sclerosis. *Palliative Med* 17: 327-333 (2003)

44. Janko S, Hoffmann E, Schimmel E: Prävalenz von Vorhofflimmern in der Allgemeinbevölkerung des KORA-AF-EVENT Projekt. *Z Kardiol* 93: 783-789 (2004)
45. Jerusalem F: Klassifikation, Terminologie und Epidemiologie. In: Dengler R, Zierz S, Jerusalem F (Hrsg.): *Amyotrophe Lateralsklerose*. G. Thieme Verlag, Stuttgart, 1-6 (1994)
46. Johnston CA, Stanton BR, Turner MR, Gray R, Blunt AH, Butt D, Ampong MA, Shaw CE, Leigh PN, Al-Chalabi A: Amyotrophic lateral sclerosis in an urban setting: a population based study of inner city London. *J Neurol* 253: 1642-1643 (2006)
47. Jürgens SM, Kurland LT, Okazaki H, Mulder DW: ALS in Rochester, Minnesota, 1925–1977. *Neurology* 30: 463-470 (1980)
48. Kabashi E, Valdmanis PN, Dion P, Spiegelman D, McConkey BJ: TARDBP mutations in individuals with sporadic and familial amyotrophic lateral sclerosis. *Nat Genet* 40: 572-574 (2008)
49. Kannel WB, Wolf PA, Benjamin EJ, Levy D: Prevalence, incidence, prognosis and predisposing conditions for atrial fibrillation population-based estimates. *Am J Cardiol* 82: 2N-9N (1998)
50. Kollwe K, Andersen PM, Borasio GD, Hardiman O, Leigh PN, Pradat PF, Silani V, Tomik B, Dengler R: Klinische Leitlinien zur Behandlung der amyotrophen Lateralsklerose. Evidenzbasierte Übersicht mit Therapieempfehlungen der Arbeitsgruppe EALSC und der EFNS. *Nervenheilkunde* 27: 302-316 (2008)
51. Kübler A, Winter S, Ludolph AC, Hautzinger M, Birbaumer N: Severity of depressive symptoms and quality of life in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Neurorehabil Neural Repair* 19: 182-193 (2005)
52. Kurtzke JF, Beebe GW: Epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis. 1. A case-control comparison based on ALS deaths. *Neurology* 30: 453-462 (1980)
53. Kwiatkowski TJ, Bosco DA, LeClerc AL, Tamrazian E, Vanderburg CR, Russ C, Davis A, Gilchrist J, Kasarskis EJ, Munsat T, Valdmanis P, Rouleau GA, Hosler BA, Cortelli P, de Jong PJ, Yoshinaga Y, Haines JL, Pericak-Vance MA, Yan J, Ticozzi N, Siddique T, McKenna-Yasek D, Sapp PC, Horvitz HR, Landers JE, Brown RH: Mutations in the FUS/TLS gene on chromosome 16 cause familial amyotrophic lateral sclerosis. *Science* 323: 1205-1208 (2009)

54. Lacomblez L, Bensimon G, Leigh PN: Dose-ranging study of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet* 347: 1425-1431 (1996)
55. Leone M, Chandra V, Schoenberg BS: Motor neuron disease in the United States, 1971 and 1973–1978: patterns of mortality and associated conditions at the time of death. *Neurology* 37: 1339-1343 (1987)
56. Lipid-Liga e.V.: Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie von Fettstoffwechselstörungen in der ärztlichen Praxis. [www.lipid-liga.de/pdf/ldiagn.pdf](http://www.lipid-liga.de/pdf/ldiagn.pdf) (2009)
57. Lipp A, Tank J, Stoffels M: Riluzole and blood pressure in multiple system atrophy. *Clin Auton Res* Aug 13: 271-274 (2003)
58. Löwel H: Koronare Herzkrankheit und akuter Myokardinfarkt. Gesundheitsberichterstattung des Bundes, Heft 33, Herausgeber Robert-Koch-Institut, Berlin, 17-21 (2006)
59. Logroscino G, Traynor BJ, Hardiman O, Chio' A, Couratier P, Mitchell JD, Swingler RJ, Beghi E: Descriptive epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis: new evidence and unsolved issues. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 79: 6-11 (2008)
60. Lulé D, Häcker S, Ludolph A, Birbaumer N, Kübler A: Depression und Lebensqualität bei Patienten mit amyotropher Lateralsklerose. *Dt Arztebl* 105: 397-403 (2008)
61. Magnus T, Beck M, Giess R, Puls I, Naumann M, Toyka KV: Disease progression in amyotrophic lateral sclerosis: predictors of survival. *Muscle Nerve* 25: 709-714 (2002)
62. Meininger V, Dupuis L, Loeffler JP: Reply to the author. *Neurology* 71: 956-957 (2008)
63. Meyer T: Unzulässige Vereinfachung. Leserbrief. <http://www.als-charite.de/VM/Nachrichten/Nachrichtenarchiv2002bis2008/tabid/408/Default.aspx> (2009)
64. Meyer T, Dullinger JS, Münch C, Keil JP, Hempel E, Rosseau S, Borisow N, Linke P: Elektive Beendigung der Beatmungstherapie bei der amyotrophen Lateralsklerose. *Nervenarzt* 79: 684-690 (2008)
65. Mitchell DM, Olczak SA: Remission of a syndrome indistinguishable from motor neuron disease after resection of bronchial carcinoma. *Br Med J* 2: 176-177 (1979)

66. Mulder DW, Kurland LT, Offord KP, Beard CM: Familial adult motor neuron disease: amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology* 36: 511-517 (1986)
67. National Institute of Health National Cholesterol Education Program. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). <http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/cholesterol/atp3xsum.pdf>, Seite 3 (2004)
68. Nelson LM, McGuire V, Longstreth WT Jr, Matkin C: Population-based case-control study of amyotrophic lateral sclerosis in western Washington State. Cigarette smoking and alcohol consumption. *Am J Epidemiol* 151: 156-163 (2000)
69. Neumann M, Sampathu DM, Kwong LK, Truax AC, Micsenyi MC: Ubiquitinated TDP-43 in frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis. *Science* 314: 130-133 (2006)
70. Norris FH, Denys EH, Sang K, Mukai E: Population study of amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Neurol* 26: 139-140 (1989)
71. Ou SH, Wu F, Harrich D, Garcia-Martinez LF, Gaynor RB: Cloning and characterization of a novel cellular protein, TDP-43, that binds to human immunodeficiency virus type 1 TAR DNA sequence motifs. *J Virol* 69: 3584-3596 (1995)
72. Pasinelli P, Brown RH: Molecular biology of amyotrophic lateral sclerosis: insights from genetics. *Nat Rev Neurosci* 7: 710-723 (2006)
73. Pisano F, Miscio G, Mazzuero G, Lanfranchi P, Colombo R, Pinelli P: Decreased heart rate variability in amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve* 18: 1225-1231 (1995)
74. Plato CC, Garruto RM, Galasko D, Craig UK, Plato M, Gamst A, Torres JM, Wiederholt W: Amyotrophic lateral sclerosis and parkinsonism-dementia complex of Guam: changing incidence rates during the past 60 years. *Am J Epidemiol* 157: 149-157 (2003)
75. Poeck K, Hacke W: *Neurologie*. 12. Auflage, Thieme Verlag, Stuttgart, 689-720 (2006)
76. Rabkin JR, Albert SM, del Bene M: Prevalence of depressive disorders and change over time in late-stage ALS. *Neurology* 62: 62-67 (2005)



77. Ripps ME, Huntley GW, Hof PR, Morrison JH, Gordon JW: Transgenic mice expressing an altered murine superoxide dismutase gene provide an animal model of amyotrophic lateral sclerosis. *Proc Natl Acad Sci* 92: 689-693 (1995)
78. Riviere M, Meininger V, Zeisser P, Munsat T: An analysis of extended survival in patients with amyotrophic lateral sclerosis treated with riluzole. *Arch Neurol* 55: 526-528 (1998)
79. Robertson J, Sanelli T, Xiao S, Yang W, Horne P: Lack of TDP-43 abnormalities in mutant SOD1 transgenic mice shows disparity with ALS. *Neurosci Lett* 420: 128-132 (2007)
80. Rosen DR, Siddique T, Patterson D, Figlewicz DA, Sapp P, Hentati A, Donaldson D, Goto J, O'Regan JP, Deng HX: Mutations in Cu/Zn superoxide dismutase gene are associated with familial amyotrophic lateral sclerosis. *Nature* 362: 59-62 (2003)
81. Rothstein JD: Current hypotheses for the underlying biology of amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Neurol* 65: 3-9 (2009)
82. Rowland LP: Natural history and clinical features of amyotrophic lateral sclerosis and related motor neuron diseases. In: Calne DB: *Neurodegenerative diseases*. W. B. Saunders Company, 507-521 (1993)
83. Scelsa SN, Khan I: Blood pressure elevations in riluzole-treated patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Eur Neurol* 43: 224-227 (2000)
84. Schreiber H, Giagalat T, Wiedemuth-Catrienscu T, Graf M, Uttner I, Mucic R, Ludolph AC: Cognitive function in bulbar- and spinal-onset amyotrophic lateral sclerosis - a longitudinal study in 52 patients. *J Neurol* 252: 772-761 (2005)
85. Seljeseth YM, Vollset SE, Tysnes OB: Increasing mortality from amyotrophic lateral sclerosis in Norway? *Neurology* 55: 1262-1266 (2000)
86. Shaw PJ: Molecular and cellular pathways of neurodegeneration in motor neurone disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 76: 1046-1057 (2005)
87. Shoemaker CL, Strong MJ: Amyotrophic lateral sclerosis. Update for family physicians. *Can Fam Physician* 52: 1563-1569 (2006)

88. Sreedharan J, Blair IP, Tripathi VB, Hu X, Vance C: TDP-43 mutations in familial and sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Science* 319: 1668-1672 (2008)
89. Steele JC, McGeer PL: The ALS/PDC syndrome of Guam and the cycad hypothesis. *Neurology* 70: 1984-1990 (2008)
90. Stubgen JP: Neuromuscular disorders in systemic malignancy and its treatment. *Muscle Nerve* 18: 636-648 (1995)
91. Traynor BJ, Codd MB, Corr B, Forde C, Frost E, Hardiman O: Incidence and prevalence of ALS in Ireland, 1995–1997: a population-based study. *Neurology* 52: 504-509 (1999)
92. Wijesekera LC, Leigh PN: Amyotrophic lateral sclerosis. *Orphan J Rare Dis* 4: 3-25 (2009)
93. Universitätsklinik Ulm: Daten und Fakten. <http://www.uniklinik-ulm.de/service/ueber-das-klinikum/daten-und-fakten.html> (2009)
94. Vance C, Rogelj B, Hortobagyi T, De Vos KJ, Nishimura AL, Sreedharan J, Hu X, Smith B, Ruddy D, Wright P, Ganesalingam J, Williams KL, Tripathi V, Al-Saraj S, Al-Chalabi A, Leigh PN, Blair IP, Nicholson G, de Bellerocche J, Gallo JM, Miller CC: Mutations in FUS, an RNA processing protein, cause familial amyotrophic lateral sclerosis type 6. *Science* 323: 1208-1211 (2009)
95. van Deerlin VM, Leverenz JB, Bekris LM, Bird TD, Yuan W: TARDBP mutations in amyotrophic lateral sclerosis with TDP-43 neuropathology: a genetic and histopathological analysis. *Lancet Neurol* 7: 409-416 (2008)
96. Verma A, Berger JR, Snodgrass S, Petito C: Motor neuron disease: a paraneoplastic process associated with anti-Hu antibody and small-cell lung cancer. *Ann Neurol* 40: 112-116 (1996)
97. Vigliani MC, Polo P, Chió A, Giometto B, Mazzini L, Schiffer D: Patients with amyotrophic lateral sclerosis and cancer do not differ clinically from patients with sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol* 247: 778-782 (2000)
98. Wasner M, Bold U, Vollmer TC, Borasio GD: Sexuality in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol* 251: 445-448 (2004)

99. Weishaupt JH, von Lewinski F, Bähr M, Keller BU: Motoneuron-erkrankungen und amyotrophe Lateralsklerose (ALS): von der molekularen Analyse der Ursachen zu neuen therapeutischen Ansätzen. *Neuroforum* 12: 252-259 (2006)
100. Weisskopf MG, McCullough ML, Calle EE, Thun MJ, Cudkowicz M, Ascherio A: Prospective study of cigarette smoking and amyotrophic lateral sclerosis. *Am J Epidemiol* 160: 26-33 (2004)
101. Wilbourn AJ: Clinical neurophysiology in the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis; the Lambert and the El Escorial criteria. *J Neurol Sci* 160: 25-29 (1998)
102. Winton MJ, Igaz LM, Wong MM, Kwong LK, Trojanowski JQ: Disturbance of nuclear and cytoplasmic TAR DNA binding protein (TDP-43) induces disease-like redistribution, sequestration and aggregate formation. *J Biol Chem* 283: 13302-13309 (2008)
103. Worms PM: The epidemiology of motor neuron diseases: a review of recent studies. *J Neurol Sci* 191: 3-9 (2001)
104. Yokoseki A, Shiga A, Tan CF, Tagawa A, Kaneko H: TDP-43 mutation in familial amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Neurol* 63: 538-542 (2008)
105. Zimmermann HM: Monthly report to the medical officer in command. United States Navy Medical Research Unit No. 2. June 1945
106. Zisfein J, Caroscio JT: No association of amyotrophic lateral sclerosis and cancer. *Mt Sinai J Med* 55: 159-161 (1988)
107. Zoccollella S, Beghi E, Palagano G, Fraddosio A, Guerra V, Samarelli V, Lepore V, Simone IL, Lamberti P, Serlenga L, Logroscino G: Analysis of survival and prognostic factors in amyotrophic lateral sclerosis: a population based study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 79: 33-37 (2008)

## Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen bedanken, die mir die Erstellung dieser Arbeit ermöglicht und mich hierbei tatkräftig unterstützt und motiviert haben:

Herrn Prof. Dr. Albert C. Ludolph, Ärztlicher Direktor der Klinik und Poliklinik für Neurologie der Universität Ulm, für die Überlassung des Themas.

Danke an Frau PD Dr. med. Anne-Dorte Sperfeld und Herrn Prof. Dr. med. Christian Willy für die gutachterliche Tätigkeit und auch den Wahlprüfern Prof. Dr. med. Schick und Prof. Dr. med. Schreiber.

Zu guter Letzt möchte ich mich bei meinem Eltern für die vielen Anregungen, das aufgebrachte Verständnis und die stetige Motivation auch in schweren Zeiten, die Arbeit fortzusetzen, danken. Hier gilt ein besonderer Dank vor allem meiner Mutter, die nie aufgehört hat, trotz gemeinsamer schwerer Schicksalsschläge an die Vollendung der Doktorarbeit zu glauben und mir Kraft geschenkt hat, weiterzumachen.

