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

Die Amyotrophe Lateralsklerose als primäre Erkrankung des Cortex - Untersuchungen zum monosynaptischen Paresemuster und prädisponierenden Faktoren

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

vorgelegt von
Susanne Maria Emilian
Geb. in Markt Rettenbach

Ulm, 2023

Amtierender Dekan: Prof. Dr. Thomas Wirth

1. Berichterstatter: Prof. A. Ludolph

2. Berichterstatter: Prof. T. Böckers

Tag der Promotion: 27.10.2023

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis ..... **I**

Abkürzungsverzeichnis ..... **III**

1. Einleitung ..... **- 1 -**

1.1. ALS ..... - 1 -

1.1.1. Ätiologie und Pathogenese ..... - 2 -

1.1.2. Therapeutische Maßnahmen ..... - 3 -

1.2. Kognitive Veränderungen ..... - 3 -

1.3. Prämorbide Persönlichkeit: ADHS ..... - 4 -

1.4. Kortikale und subcortikale Ausbreitung der Läsionen: monosynaptisch versus polysynaptisch ..... - 5 -

1.5. Ziele der Studie ..... - 7 -

2. Material und Methodik ..... **- 8 -**

2.1. Rekrutierung der Versuchspersonen ..... - 8 -

2.2. Studienablauf ..... - 9 -

2.3. Tests ..... - 10 -

2.3.1. MRC ..... - 10 -

2.3.2. Persönlichkeitsfragebögen ADHS ..... - 14 -

2.3.3. Kognitive Tests ..... - 17 -

2.3.4. Allgemeine Tests ..... - 18 -

2.3.5. Tests komorbide Störungen ..... - 19 -

2.4. Statistik ..... - 20 -

3. Ergebnisse ..... **- 21 -**

3.1. Allgemeine Analyse des Studienkollektivs ..... - 21 -

3.1.1. Demografische Darstellung der Daten retrospektiv ..... - 21 -

3.1.2. Demographische Darstellung der Daten prospektiv ..... - 21 -

3.1.3. Demographische Darstellung der Daten 2. Untersucher ..... - 22 -

3.1.4. Patientenkollektiv Pilotstudie ..... - 22 -

3.2. Analyse Kraftgrade ..... - 22 -
3.2.1. Retrospektiv ..... - 22 -
3.2.2. Prospektiv ..... - 27 -
3.2.3. 2. Untersucher prospektiv ..... - 31 -
3.3. Analyse Aufmerksamkeits – Defizit – Hyperaktivitäts - Störung – Persönlichkeit ..... - 35 -
3.3.1. ADHS im Erwachsenenalter: Vergleich ADHS – Selbstbeurteilungsskala (ADHS – SB) und ADHS – Diagnostische Checkliste – Quantität (ADHS – DC – Q) ..... - 35 -
3.3.2. ADHD – Rating Scale ..... - 36 -
3.3.3. Frühkindliche ADHS: Wender Utah Rating Scale (WURS-K) ..... - 36 -
3.3.4. Prävalenz ADHS in unserer Stichprobe ..... - 37 -
3.4. Allgemeine Tests ..... - 38 -
3.4.1. Mini-Mental-Status Test ..... - 38 -
3.4.2. Wortschatztest (WST) ..... - 39 -
3.4.3. Beck-Depression-Inventar-II (BDI-II) ..... - 40 -
3.4.4. ALS Functional Rating Scale – Revised (ALS-FRS-R) ..... - 41 -
3.5. Analyse komorbide Störungen ..... - 44 -
3.5.1. Neuropsychiatrisches Inventar (NPI) ..... - 44 -
3.5.2. Checkliste komorbide Störungen ..... - 45 -
4. Diskussion ..... - 48 -
4.1. Muskelkraft ..... - 48 -
4.2. ADHS und komorbide Störungen ..... - 52 -
4.3. Limitationen unserer Studie ..... - 54 -
4.4. Schlussfolgerung ..... - 55 -
5. Zusammenfassung ..... - 57 -
6. Literaturverzeichnis ..... - 59 -
Tabellenverzeichnis ..... - 69 -
Abbildungsverzeichnis ..... - 72 -
Danksagung ..... - 78 -
Lebenslauf ..... - 79 -

Abkürzungsverzeichnis

ACC:	Anteriorer Cingulärer Cortex
ADHD:	attention deficit hyperactivity disorder
ADHS:	Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung
ADHS-SB:	ADHS-Selbstbeurteilungsskala
ADHS-DC-Q:	ADHS-Diagnostische Checkliste-Quantität
ALS:	Amyotrophe Lateralsklerose, Englisch: Amyotrophic Lateral Sclerosis
ALS-FRS-R:	ALS Functional Rating Scale-Revised
ALS-PDC:	ALS-Parkinson-Demenz-Komplex
AQCC:	Adult Questionnaire Childhood Characteristics
BDI-II:	Beck-Depression-Inventar-II
CST:	Corticospinaler Trakt
DSM-IV:	Diagnostic and statistical Manual of Mental Disorder-IV
ECAS:	Cognitive and Behavioural ALS Screen
ESPS:	exzitatorisches postsynaptisches Potential
FALS:	familiäre ALS
FUS-Protein:	fused in sarcoma-Protein
HASE:	Homburger ADHS-Skalen
HSP:	hereditäre spastische Paraplegie
IBM:	International Buisness Machines Corporartion
ICD-10:	Internationale Klassifikation der Krankheiten in der 10. Revision
L-BMAA:	beta-N-Methylamino-L-Alanin
MND:	motor neuron disease
MRC:	Medical Research Council
MRS:	Magnetresonanzspektroskopie
NPI:	Neuropsychiatrisches Inventar
PBP:	progressive Bulbärparalyse
PLS:	primäre Lateralsklerose
SOD-1:	CU/Zn-Superoxiddismutase
pTDP-43:	TAR DNA-bindendes Protein 43
p-Wert:	probabilitas-Wert
SMA:	spinale Muskelatrophie
SMU:	single motor units
SPSS:	Superior Performing Software System
TBK1:	Tank-binding-Kinase 1
TES:	transkranielle elektrische Stimulation
V:	Vergleich
WST:	Wortschatztest
WURS-K:	Wender Utah Rating Scale

1. Einleitung

1.1. ALS

Die Amyotrophe Lateralsklerose (ALS) ist klinisch eine rasch progrediente degenerative Erkrankung des oberen und unteren motorischen Neurons. Charakteristisch für die Erkrankung ist eine sich schnell ausbreitende Schwäche der Muskulatur, die zur Ateminsuffizienz führt. Klinisch kann man die ALS in 5 Unterformen einteilen. Die klassische ALS, die progressive Bulbärparalyse (PBP), die primäre Lateralsklerose (PLS), die progressive Muskelatrophie (PMA), sowie die ALS mit Symptomen welche nicht nur das pyramidal-motorische System betreffen, wie die Kombination mit einer frontotemporalen Demenz (ALS-FTD). Bei alleiniger Degeneration des 1. Motoneurons zeigt sich eine primäre Lateralsklerose, bei Befall des 2. Motoneurons der bulbären Hirnnervenkerne eine progressive Bulbärparalyse und bei Befall des 2. Motoneurons in den Vorderhornzellen eine progressive Muskelatrophie. Die Inzidenz liegt in Schwaben bei 3,1/100000, die Prävalenz etwa bei 8/100000 ALS (Rosenbohm et al. 2017). Männer sind im Verhältnis von 2,6:1 häufiger betroffen als Frauen (Al-Chalabi und Hardiman 2013); dieses Verhältnis gleicht sich im Rahmen des demographischen Wandels jedoch an (55:45) (Rosenbohm et al 2017). Es gibt die sporadische Form der ALS, von der die meisten Patienten betroffen sind, und die familiäre ALS, die in Schwaben etwa 5% der Fälle ausmacht (Rosenbohm et al. 2017). Die meisten Patienten erkranken zwischen dem 45. und 80. Lebensjahr mit einem altersadjustierten Erkrankungsgipfel zwischen dem 70.-75. Lebensjahr, wobei die familiäre Form der ALS ca. 10 Jahre früher beginnt (Rosenbohm et al. 2017). Initialsymptome sind Muskelfaszikulationen, Muskelkrämpfe, Muskelschwäche und rasch progrediente atrophische Paresen, welche initial oft fokal beginnen (Ludolph et al. Buchbeitrag in Neurologie Hacke, Werner 2015) und später generalisieren. Die Okulomotorik und die Sphinkteren sind meist nicht betroffen. Durch die spastische Erhöhung des Muskeltonus kommt es zu einer Steigerung der Reflexe mit Pyramidenbahnzeichen, so dass das Babinski Zeichen positiv ausfallen kann. Bei etwa 30% der Patienten sind primär die motorischen Hirnnervenkerne betroffen, dadurch kommt es zu einer

progressiven Bulbärparalyse (Rosenbohm et al. 2017). Diese Patienten haben Faszikulationen und Fibrillationen der Zunge, es kommt zu Sprech - Kau – und Schluckstörungen, die Zunge atrophiert und wird paretisch. Durch die Schluckstörung kommt es zu Problemen bei der Nahrungsaufnahme, was im Verlauf eine Indikation zur Sondenernährung bedeuten kann. Vor allem in späteren Stadien kommt es zu einem Befall der Atemmuskulatur, dies führt zu einer respiratorischen Insuffizienz, oft kombiniert mit einer Neigung zur Aspiration und einer Pneumonie und zuletzt zum Tod durch respiratorisches Versagen. Die Lebenserwartung liegt bei den meisten Patienten zwischen 3 und 5 Jahren nach Krankheitsbeginn (Miller et al. 2009). Die Diagnosestellung erfolgt hauptsächlich klinisch und wird durch elektrophysiologische Untersuchungen gestützt (Ludolph et al. Buchbeitrag in Neurologie Hacke, Werner 2015)

1.1.1. Ätiologie und Pathogenese

Die Ätiopathogenese der sporadischen ALS ist bis heute unzureichend bekannt. Es gibt verschiedene Hypothesen, die Daten – und Beweislage ist aber unzureichend. 1967 entdeckten Vega und Bell das Neurotoxin beta–N–Methylamino–L–Alanin (L-BMAA), welches im Samen der Sagopalme Cycas circinalis enthalten ist (Vega und Bell 1967). Ein Zusammenhang zwischen L-BMAA und dem ALS-Parkinson-Demenz-Komplex (ALS-PDC) wird vermutet, da im Gehirn von ALS-PDC Patienten aus Guam und Canada L-BMAA nachgewiesen wurde (Cox et al. 2003). Weiterhin gibt es mehrere Hinweise, welche einen Autoimmunmechanismus vermuten lassen (Pagani et al. 2011). Auch ein Zusammenhang mit einer Enterovirus RNA, welcher in der grauen Substanz im Rückenmark von ALS Patienten nachgewiesen werden konnte (Berger et al. 2000), wurde als Ursache in Betracht gezogen, konnte aber bis dato nicht eindeutig belegt werden. Seit etwa 30 Jahren gibt es die Hypothese, dass die exzitatorische Aminosäure Glutamat, möglicherweise in Kombination mit mitochondrialer Dysfunktion, oxidativem Stress und Proteinaggregationen zu neurodegenerativem Zelltod führt (Blasco et al. 2014). Die familiäre ALS (FALS) wird meist autosomal-dominant, seltener autosomal rezessiv vererbt (Rosenbohm et al. 2017). Die Erkrankung ist genetisch heterogen. Die Repeat Expansion im Gen C9ORF72 stellt mit etwa 24% in Deutschland die derzeit häufigste Ursache der familiären ALS dar (Müller et al. 2018), und wird auch etwa bei 8% der Patienten

mit sporadischer ALS gefunden (Farg et al. 2014). 1993 wurden als erste genetische Ursache der familiären ALS Mutationen im Gen der Cu/Zn-Superoxiddismutase (SOD-1) entdeckt (Rosen et al. 1993), welche heute in Deutschland 13% der familiären ALS Fälle ausmachen (Hübers et al. 2013). Wichtige Gene sind unter anderem auch das TAR DNA-bindende Protein 43 (TDP-43) (Gitcho et al. 2008) sowie das Gen für das FUS-Protein (Vance et al. 2009) sowie TBK1 (Freischmidt et al. 2015).

1.1.2. Therapeutische Maßnahmen

Die Amyotrophe Lateralsklerose ist bis heute nicht kurativ behandelbar. Dennoch gibt es viele therapeutische Maßnahmen, welche die Lebensqualität der Patienten verbessern. Das einzige Medikament, welches bisher einen nachgewiesenen Effekt auf den Krankheitsverlauf zeigt, ist Riluzol (Bensimon et al. 1994). In einer placebokontrollierten Doppelblindstudie konnte gezeigt werden, dass eine Behandlung mit Riluzol (100mg/d) über 18 Monate die mittlere Überlebenszeit bei einer mittleren Lebenserwartung von etwa einem Jahr um 3 Monate verlängert (Lacomblez et al. 1996).
Im Verlauf der ALS treten zahlreiche Komplikationen wie Paresen, Spastik, Muskelkrämpfe, Immobilisation, Sialorrhö, Dysarthrie, Dysphagie und Aspiration, Zwangslachen und –weinen, sowie Atemnot auf, die zum Teil gut symptomatisch behandelt werden können. Die symptomatische Behandlung hat großen Einfluss auf die Lebensqualität und die Lebenserwartung der Patienten (Salameh et al. 2015; Ludolph et al. Buchbeitrag in Neurologie Hacke, Werner 2015).

1.2. Kognitive Veränderungen

Relevante kognitive Veränderungen zählen nicht zu den klinischen Charakteristika einer ALS. Es gibt aber immer mehr Beweise dafür, dass bei der ALS nicht nur das motorische System betroffen ist, sondern es zu einer Multisystemdegeneration kommt (Braak et al. 2013), wodurch neben weiteren Funktionen auch die Kognition (Lulé et al. 2015) betroffen sein kann (Hübers et al. 2016). In der Literatur schwanken die Angaben für ALS Patienten mit kognitiven Defiziten zwischen 15%–60 % (Ringholz et al. 2005). In einer Studie wurde anhand des Edinburgh Cognitive

and Behavioural ALS Screen (ECAS), einem neuropsychologischen Screeningverfahren zum Nachweis von kognitiven und behavioralen Veränderungen bei ALS Patienten 136 ALS Patienten mit einer Kontrollgruppe verglichen (Lulé et al. 2015). Dieses Testverfahren erfasst zum einen ALS spezifische Veränderungen wie Sprache, Sprachfluss und exekutive Funktionen und zum anderen ALS unspezifische Funktionen wie Gedächtnis und räumliche Vorstellung. Die ALS Patienten schnitten in den exekutiven Funktionen, der Sprache und dem Sprachfluss signifikant schlechter ab. Bei den nicht für die ALS spezifischen Funktionen (Gedächtnis, Orientierung) gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen.

1.3. Prämorbide Persönlichkeit: ADHS

Wir haben uns im Rahmen dieser Arbeit auch die Frage gestellt, inwieweit die prämorbide Persönlichkeit von ALS Patienten einer ADHS - Störung ähnelt. Es gibt verschiedene Gemeinsamkeiten zwischen beiden Erkrankungen: ADHS ist gekennzeichnet durch variables Auftreten folgender Symptome: Unaufmerksamkeit, Überaktivität und Impulsivität (Lule et al. 2008). Möglicherweise haben Patienten mit ALS eine prämorbide Ausprägung dieser Symptome, ohne dabei klinisch alle Kriterien für die Diagnose ADHS zu erfüllen. Klinische Beobachtungen geben Grund zur Annahme, dass ALS Patienten durchschnittlich eine höhere körperliche Fitness und einen niedrigeren BMI aufweisen (Turner 2013). Eine Längsschnittstudie mit einer Stichprobe von 684459 schwedischen Männern zeigte eine Assoziation von körperlicher Fitness und dem Risiko, an ALS zu erkranken (Mattsson et al. 2012). Eine andere Studie zeigte, dass ein höherer BMI das Risiko an ALS zu erkranken, senkt (Gallo et al. 2013). In den USA wird die Erkrankung auch nach dem 1941 mit 37 Jahren an ALS verstorbenen US-Baseballspieler Heinrich Ludwig („Lou“) Gehrig’s Disease genannt. Sport wird als Risikofaktor für die Entstehung der Erkrankung in Betracht gezogen (Kurtzke et al.1980), Fallkontrollstudien führten allerdings nicht zu klaren Ergebnissen (Armon 2003). Mehrere Studien zeigten für Fußballspieler ein höheres Risiko an ALS zu erkranken. Eine Studie, welche alle professionellen Fußballspieler aus Italien in den Jahren 1959 bis 2000 auswertete, ergab ein standardisiertes Inzidenzverhältnis von 1.91 (Pupillo et al. 2020). Es scheint so, als gäbe es eine Störung im dopaminergen

System bei beiden Erkrankungen. Patienten mit ADHS zeigen eine höhere Dichte an Dopamintransportern (Dougherty et al. 1999). Bei Patienten mit sporadischer ALS konnte in einer Single-Photon-Emissions-Computertomographie (SPECT) Studie eine verminderte Aktivität des Dopamin Rezeptors im Striatum gezeigt werden (Borasio et al. 1998). Es gibt auch Beweise für eine Hyperaktivität des Neurotransmitters Glutamat im Gehirn. Eine Fallkontrollstudie zeigte erhöhte Konzentrationen für Patienten mit ADHS im Vergleich zu den Kontrollen (Carrey et al. 2007). Bei ALS Patienten könnte eine Überaktivität von Glutamat am Untergang von Nervenzellen beteiligt sein (Ionov 2007). Dafür spricht die Tatsache, dass das einzige Medikament, welches die Überlebenszeit bei ALS verlängert (Lacomblez et al. 1996), der Glutamatantagonist Riluzol ist. In einer Fallkontrollstudie wurden bei ALS Patienten im Vergleich zu der Kontrollgruppe leichte frontale Einschränkungen, begleitet von neurologischen Defiziten, festgestellt (Ludolph et al. 1992). Frontale Dysfunktion assoziiert mit verringerter exekutiver Kontrolle und verminderter Aufmerksamkeit sind Charakteristika beider Erkrankungen, ALS und ADHS (Lule et al. 2008).

1.4. Kortikale und subcortikale Ausbreitung der Läsionen: monosynaptisch versus polysynaptisch

Als wichtiger Baustein im pathologischen Prozess der ALS wurden Eiweißablagerungen in Nervenzellen von ALS Patienten identifiziert. Phosphoryliertes 43-kDa TAR DNA–bindendes Protein (pTDP-43) wird als Hauptkomponente in Ubiquitin-positiven neuronalen Einschlüße bei der ALS genannt (Braak et al. 2013). Histopathologisch findet man pTDP-43 Aggregate in spezifischen Neuronen und Oligodendrogliazellen des zentralen Nervensystems (Brettschneider et al. 2013). Die Ausbreitung dieses molekularen Markers kann in 4 neuropathologische Stadien eingeteilt werden. Charakteristisch für das 1. Stadium sind Inklusionen in Neuronen des agranulären motorischen Neokortex (Brodmann Areal 4 und 5) (Brettschneider et al. 2013). Die Pathologie der ALS beginnt wahrscheinlich in der Lamina pyramidalis interna des Motorkortex. Hier liegen die Pyramidenzellen und im Gyrus praecentralis die Betz Riesenzellen, welche zu den größten Zellen des menschlichen Körpers gehören. Etwa 20% der Axone der Zellen aus der Lamina pyramidalis interna enden direkt an α-Motoneuronen im

Rückenmark (Braak et al. 2013). Im Stadium 2 sind angrenzende prämotorische und präfrontale Gebiete und die bulbäre Formatio reticularis sowie präcerebelläre Kerngebiete, vor allem aber der Nucleus olivaris inferior betroffen (Brettschneider et al. 2013). Auch diese sind monosynaptisch an den frontalen Cortex angebunden, deswegen könnte sich die Pathologie vom Kortex nicht nur zum parvozellulären Anteil des Nucleus ruber, sondern auch weiter zum Tractus tegmentalis centralis und zum Nucleus olivaris inferior ausbreiten (Braak et al. 2013). Im Stadium 3 breiten sich die pTDP-43 Aggregate in präfrontale Regionen und in den Gyrus postcentralis aus. Sekundär sind jetzt subkortikale Kerngebiete wie das Putamen und der Corpus striatum (Braak et al. 2013) betroffen. Es sind auch Kerngebiete im Thalamus betroffen, deren Axone in der Lamina IV des Neokortex enden (Braak et al. 2013). Im Stadium 4 breitet sich die Pathologie in anteromediale Anteile des Temporallappens und in den Hippocampus aus (Braak et al. 2013). Zusammengefasst sind also nach Braak sekundär vor allem Nervenzellen subkortikaler Kerngebeite mit monosynaptischen Anbindungen betroffen (Braak et al. 2013). Die pTDP-43 Aggregate reichern sich in Motorneuronen des unteren Hirnstamms und im Rückenmark vermehrt an (Braak et al. 2013). Die Vorderhornzellen im Rückenmark degenerieren, aber auch nicht-motorische Zelltypen sind betroffen (Braak et al. 2013). Gestützt wird die monosynaptische Hypothese dadurch, dass die Hirnnerven III, IV und VI, welche die Augenmuskeln innervieren, im Krankheitsverlauf lange intakt bleiben und die Hirnnerven X-XII, VII und V, die unter anderem die Kau- und Zungenmuskulatur innervieren, sehr stark betroffen sind (Brettschneider et al. 2013). Die Vorderhornzellen im Rückenmark und die bulbären Somatomotoneurone besitzen direkte corticobulbäre und corticospinale Verbindungen. Im Gegensatz dazu werden die Hirnnerven, welche für die Okulomotorik verantwortlich sind, über indirekte Verbindungen vom Kortex reguliert (Braak et al. 2013). Aufgrund dieser neuropathologischen Befunde möchten wir in der vorliegenden Arbeit anhand der Prüfung der Kraftgrade von ALS Patienten überprüfen, ob die monosynaptisch angebundenen Muskelgruppen stärker betroffen sind als die polysynaptisch angebundenen Muskelgruppen.

1.5. Ziele der Studie

Als erstes wollen wir in dieser Studie die von Braak beschriebene neuroanatonische Systematik, dass monosynaptisch an den Kortex angebundene Neuronenpopulationen bei ALS Patienten stärker betroffen sind als polysynaptische angebundene Neurone, anhand von klinischen Befunden überprüfen. Dazu wollen wir feststellen, ob bei der ALS ein „zentrales Paresemuster“ vorliegt. Wir haben die Kraft von ALS Patienten getestet und ihr Paresemuster ausgewertet. Hypothetisch müsste an der oberen Extremität die vor allem monosynaptisch innervierte kleine Handmuskulatur, davon die Handextensoren stärker als die Handflexoren sowie der M. biceps brachii stärker als der M. triceps brachii, betroffen sein. An der unteren Extremität müssten die Knieflexoren mehr als die Knieextensoren und die Plantarextensoren mehr als die Plantarflexoren betroffen sein.

Als zweites wollen wir in einer Pilotstudie untersuchen, inwieweit die prämorbide Persönlichkeitsstruktur von ALS Patienten einem ADHD Syndrom ähnelt.

2. Material und Methodik

Die Arbeit besteht aus 2 Teilen. Basierend auf der Braak'schen Hypothese, monosynaptisch angebundene Muskelgruppen seien früher und ausgeprägter betroffen als polysynaptische, wurden Kraftgrade bei Patienten mit ALS aus 3 Studien ausgewertet. Die 3 Patientenpopulationen setzten sich aus retrospektiv ausgewerteten Daten und 2 prospektiv erhobenen Datensätzen zusammen. Im 2. Teil der Arbeit wurden 50 Patienten der prospektiven Studie im Querschnitt zusätzlich anhand von Fragebögen auf ihre prämorbide Persönlichkeit mit der Frage nach ADHD Symptomatik untersucht.

2.1. Rekrutierung der Versuchspersonen

Aus der retrospektiven Studie wurden 436 ALS Patienten, aus der prospektiven Studie 92 ALS Patienten von einer ersten Untersucherin (Susanne Emilian) und von einem 2. Untersucher 54 ALS Patienten in die Studie eingeschlossen. Die Rekrutierung der ALS Patienten fand im Rehabilitationskrankenhaus Ulm (RKU) statt. Dort wurden die Patienten zum einen in der Ambulanz an einem regulären Kontrolltermin oder im Rahmen eines stationären Aufenthaltes auf die Studie angesprochen. Die Patienten wurden dann über den Studienablauf aufgeklärt und nach schriftlicher Einwilligung fand direkt im Anschluss die Untersuchung statt.
Ausgeschlossen wurden Patienten mit invasiver Beatmung sowie schwerer kognitiver Beeinträchtigung. Ein Patient der prospektiven Patientengruppe konnte aufgrund einer Unterschenkelprothese auf der rechten Seite nicht in die Auswertung der Kraftgrade für Knieextension und –flexion sowie Dorsalextension und Plantarflexion eingeschlossen werden. Eine weitere Patientin musste wegen einer schweren ataktischen Störung von der Auswertung der Kraftgrade ausgeschlossen werden.
Die Ethikkommission der Universität Ulm hatte vor Studienbeginn in die Durchführung der Studie mit der Registrierungsnummer 28/14 des Votums eingewilligt.

2.2. Studienablauf

Nach Einwilligung der Patienten, an der Studie teilzunehmen, wurden demographische Daten erhoben. Anhand unserer Datenbank wurden die Kriterien für das Vorliegen einer ALS nach den El Escorial Kriterien überprüft. Diese verlangen für die Diagnosestellung einer ALS Zeichen einer Degeneration des ersten (klinisch, elektrophysiologisch) und des zweiten (klinisch) Motoneurons sowie die Progredienz innerhalb einer Körperregion oder die Ausbreitung auf eine andere Körperregion.

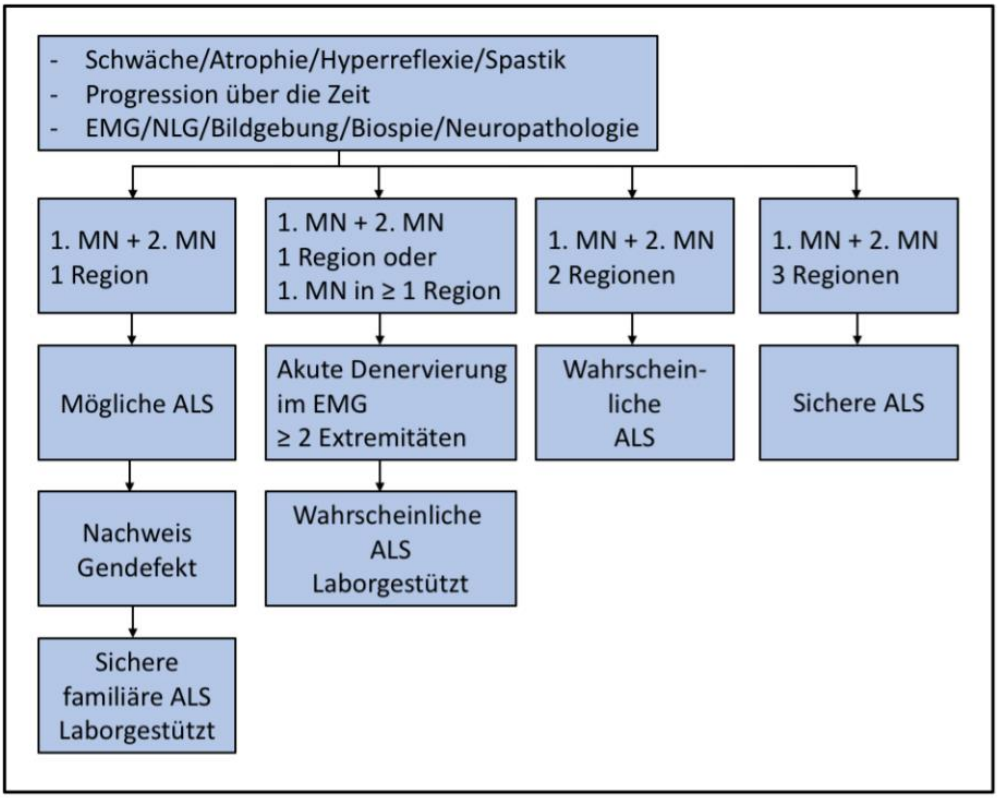


Abbildung 1: Diagnosestellung einer Amyotrophen Lateralsklerose (ALS) nach El Escorial Kriterien (Körner et al. 2011).

Danach wurde der Krankheitsbeginn und –verlauf durch Erfragen der initialen Symptomatik sowie Ausbreitung entlang der unteren und oberen Extremität, linken und rechten Seite, sowie bezüglich des spinalen oder bulbären Beginns dokumentiert. Im Anschluss erfolgte die Prüfung der Kraftgrade nach der Einteilung des MRC Scale der Muskelkraft.

Im Rahmen der prospektiven Untersuchung wurden zusätzlich 50 Patienten anhand von Fragebögen zur Prävalenz einer prämorbiden ADHS-Symptomatik befragt. An dieser Querschnittsstudie nahmen 28 Männern und 22 Frauen teil. Der Fragenkatalog setzte sich aus 4 Fragebögen zur Persönlichkeit: ADHS-DC-Q, ADHS-SB, ADHD Rating Scale, WURS-K, einem Fragebogen zur Erfassung depressiver Beschwerden: BDI2, einem Fragebogen zur Erfassung des Status der ALS Symptomatik: ALS-FRS-R, 2 Fragebögen zur Kognition: Mini-Mental Status und WST, sowie 2 Fragebögen zur Erfassung komorbider Störungen: NPI und Checkliste komorbide Störungen, zusammen.
Die Untersuchung fand im Anschluss an die prospektive Erhebung der Kraftgrade statt und dauerte 20 bis 30 Minuten. Zuerst wurden Fragebögen zur Persönlichkeit (ADHS-DC-Q, ADHD Rating Scale), der Test zur Kognition (Mini-Mental Status), Tests für komorbide Störungen (NPI, Checkliste komorbider Störungen) und der ALS-FRS-R erfragt. Die ADHS-SB, der WURS-K, der WST und der BDI2 wurden, soweit es möglich war, von den Patienten selbst ausgefüllt.

2.3. Tests

2.3.1. MRC

„Kraft ist die Fähigkeit des Nerv-Muskelsystems, durch Innervations- und Stoffwechselprozesse mit Muskelkontraktionen Widerstände zu überwinden (konzentrische Arbeit), ihnen entgegenzuwirken (exzentrische Arbeit) bzw. sie zu halten (statische Arbeit).“ (Grosser 2008)
Zur Beurteilung der Muskelkraft wurde diese nach dem BMRC (British Medical Research Council) in 6 Kraftgrade eingeteilt:

Tabelle 1: Einteilung der Kraftgrade nach dem BMRC (British Medical Research Council).

Kraftgrade	**Muskelkraft**
0	keine muskuläre Aktivität
1	sichtbare und/oder tastbare Kontraktion ohne Bewegung
2	Bewegung unter Ausschaltung der Schwerkraft möglich
3	Bewegung gegen die Schwerkraft möglich
4	Bewegung gegen die Schwerkraft und leichten Widerstand möglich
5	Normale Kraft

Dabei haben wir die vermutlich stärker monosynaptisch innervierte Muskulatur mit eher polysynaptisch innervierten Muskelgruppen verglichen, wobei es zu folgenden Vergleichspaaren kam.

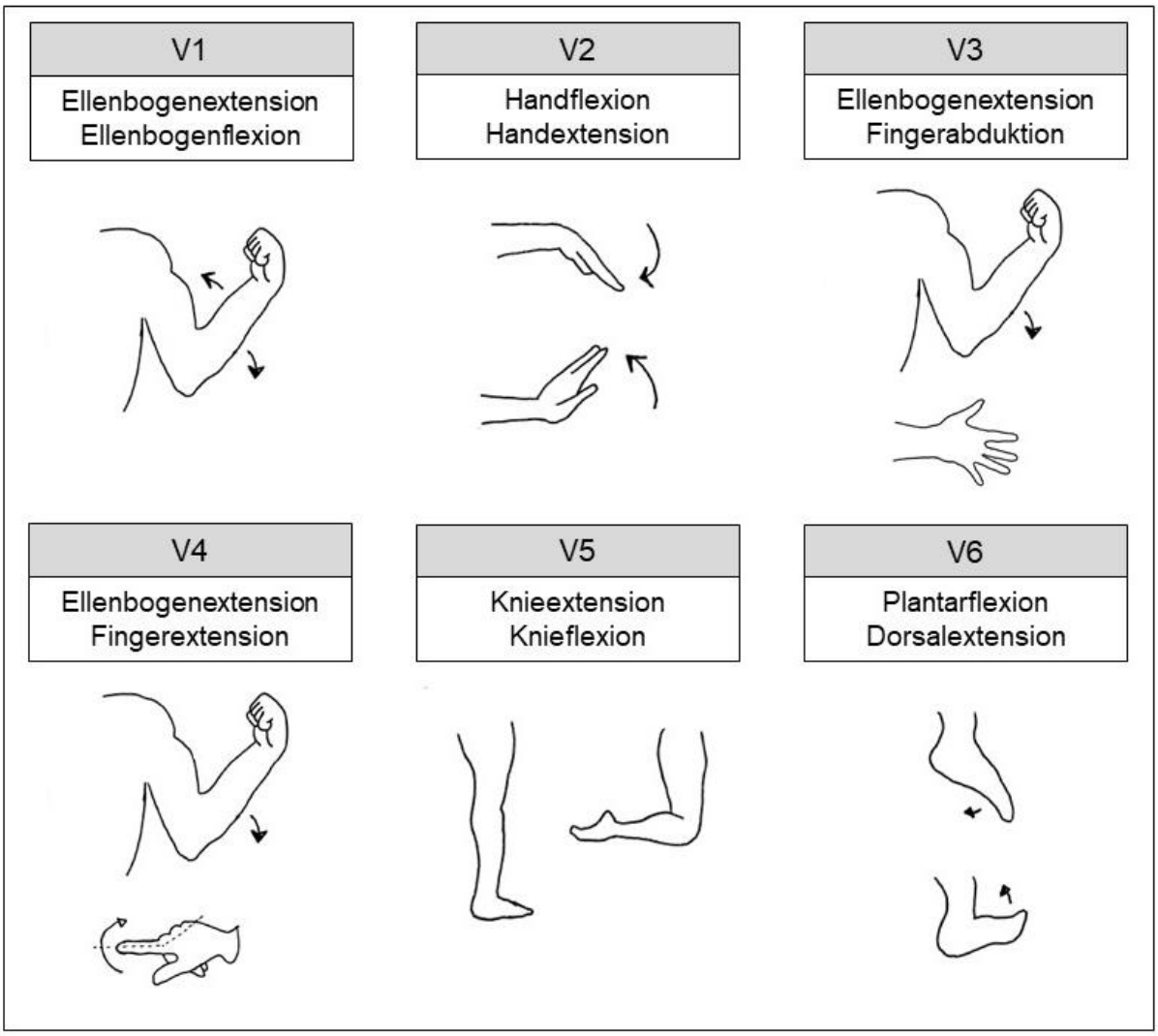


Abbildung 2: Die 6 Vergleichspaare der getesteten Muskelgruppen V1 -V6. Es werden die Kraftgrade der Muskeln, welche stärker monosynaptisch innerviert sind mit denen, welche unter schwächerem monosynaptischem Einfluss stehen, anhand des Medical Research Council verglichen.

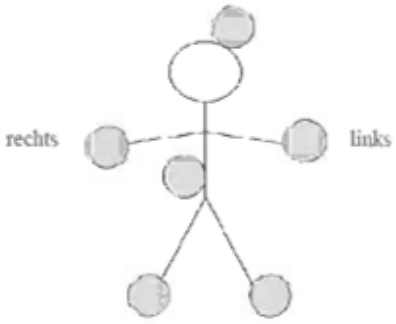
Zur Dokumentation wurde ein Fragebogen für die Kraftgrade erstellt. Wenn die Bewegung gegen die Schwerkraft nicht möglich war, wurde diese durch einen Wechsel der Ausgangsposition ausgeschaltet und erneut getestet, um so zwischen Kraftgrad 1 und 2 zu differenzieren. Kraftgrad 4 wurde eingeteilt in leichten Widerstand (≙4) und mäßigen Widerstand (≙-5).

ALS – muscle strength

Datum: _____ Patienten ID: _____

Zunge Atrophie ☐
Fibrillationen ☐
Parese ☐

Okulomotorikstörungen ☐



Kraftgrade

Obere Extremität:

	Rechts 0	1	2	3	4	-5	5	Links 0	1	2	3	4	-5	5
Ellenbogenflex	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Ellenbogenext	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Palmarflexion	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Dorsalextension	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Fingerflexion	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Fingerextension	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
M.deltoideus (Abd)	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Fingerabduktion	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐

Untere Extremität:

	Rechts 0	1	2	3	4	-5	5	Links 0	1	2	3	4	-5	5
HG Flex	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
HG Ext	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
HG Abd	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
HG Add	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
KG Flex	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
KG Ext	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Plantarflex	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Dorsalext	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐

Abbildung 3: Fragebogen Muskelkraft bei ALS (Amyotropher Lateralsklerose).

Zusätzlich wurden anhand dieses Fragebogens die Zungenatrophie, Zungenparese und Zungenfibrillationen sowie die Okulomotorik und der Krankheitsverlauf, bezogen auf den Krankheitsbeginn (spinal – bulbär) und die Krankheitsausbreitung

entlang der Extremitäten dokumentiert. Für die Auswertung wurden die Differenzen verschiedener Muskelgruppen gebildet. Von den Differenzen wurden der Mittelwert, die Standardabweichung und der p-Wert gebildet. Bei den retrospektiven Daten fehlten einige Kraftgrade, daher wurden nur die vollständigen Datensätze in die Auswertung einbezogen. Zur Verdeutlichung des Paresemusters wurden in einer zweiten Auswertung dann nur diejenigen Patienten einbezogen, welche in allen 4 Quadranten bereits Paresen hatten.

2.3.2. Persönlichkeitsfragebögen ADHS

Die Homburger ADHS Skalen für Erwachsene (HASE) beinhalten 4 Fragebögen. Die Fragebögen sind darauf ausgelegt, eine bestehende ADHS zu erfassen und retrospektiv frühkindliche Verhaltensauffälligkeiten festzustellen (Rösler 2008). In der vorliegenden Arbeit wurden 3 dieser 4 Fragebögen verwendet.

2.3.2.1. ADHS-DC-Q

Bei der ADHS-Diagnostischen Checkliste gibt es 2 Versionen, die beide die diagnostischen Kriterien der Klassifikationssysteme Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder IV (DSM-IV) und Internationale Klassifikation der Krankheiten in der 10. Revision (ICD-10) erfüllen (Rösler 2008).
Die Standardversion der ADHS-DC gibt an, ob ein Item vorhanden (=1) oder nicht vorhanden ist (=2). Die zweite und hier verwendete Version, der ADHS-DC-Q (Q für quantitativ), bestimmt die Quantität der aufgetretenen Symptome. Jedes Item kann auf einer Skala in 4 Stufen eingeteilt werden. 0 = nicht vorhanden, 1 = leicht vorhanden, 2 = mitttel vorhanden, 3 = schwer vorhanden. Somit gelingt eine Graduierung der vorherrschenden Symptomatik. Die Items sind 3 Symptomen zugeordnet. Die ersten 9 Fragen beziehen sich auf das Symptom „Unaufmerksamkeit“. Hier können maximal 27 Punkte erreicht und 9 Kriterien erfüllt werden. Die Fragen 10 bis 14 umschreiben das Symptom „Überaktivität“. Hier können 15 Punkte erreicht sowie 5 Kriterien erfüllt werden. Die Fragen 15 bis 18 gelten dem Symptom „Impulsivität“, es können maximal 12 Punkte erreicht und 4 Kriterien erfüllt werden. In den Fragen 19 bis 22 wurden 4 weitere Items zur Erfassung von Krankheitsbeginn, -Leidensdruck und Beeinträchtigung

unterschiedlicher Lebensbereiche eingefügt. Ausgewertet wird nach Anzahl der erfüllten Kriterien.

Tabelle 2: (Rösler 2008) Die Tabelle zeigt die Vergabe einer Verdachtsdiagnose nach Diagnostic and statistical Manual of Mental Disorder-IV (DSM-IV) und Internationaler Klassifikation der Krankheiten in der 10. Revision (ICD-10). Im Unterschied zur ICD-10 Klassifikation, welche eine Aktivitäts – und Aufmerksamkeitsstörung diagnostiziert, teilt die DSM-IV Klassifikation in 3 Subtypen, den kombinierten, den aufmerksamkeitsgestörten und den hyperaktiv – impulsiven Typus, ein.

Klassifikatorische Diagnostik: (Verdachts-)Diagnosen gemäß ICD-10 und DSM-IV*				
	Unaufmerksamkeit	**Überaktivität**	**Impulsivität**	**Überaktivität und Impulsivität**
ICD-10 F90.0	min. 6 Kriterien erfüllt	min. 3 Kriterien erfüllt	min. 1 Kriterium erfüllt	
DSM-IV Kombinierter Typus	min. 6 Kriterien erfüllt			min. 6 Kriterien erfüllt
DSM-IV Aufmerksamkeitsgestörter Typus	min. 6 Kriterien erfüllt			
DSM-IV Hyperaktiv-Impulsiver Typus				min. 6 Kriterien erfüllt

2.3.2.2. ADHS-SB

Die ADHS-Selbstbeurteilungsskala dient der Selbsteinschätzung der Merkmale „Unaufmerksamkeit“ (Item 1-9), „Überaktivität“ (Item 10-14), sowie „Impulsivität“ (Item 15-18) (Rösler, 2008). Nach den Forschungskriterien der DSM-IV und ICD-10 werden 18 Items vorgegeben, welche durch eine Skalierung den Ausprägungsgrad bestimmter Merkmale berücksichtigen. . 0 = trifft nicht zu, 1 = leicht ausgeprägt (kommt selten vor), 2 = mittel ausgeprägt (kommt oft vor), 3 = schwer ausgeprägt (kommt nahezu immer vor). Diese 18 Kriterien werden durch die Fragen 19 bis 22 vervollständigt, in denen der Symptombeginn, der Leidensdruck und die berufliche sowie soziale Beeinträchtigung erfragt wird.

Bei der Auswertung werden der Gesamtwert und die Summenwerte der Syndrombereiche ermittelt und eine Verdachtsdiagnose gestellt (siehe Tabelle 1). Dafür müssen nach ICD-10 sechs Kriterien des Merkmals Unaufmerksamkeit, mindestens drei Kriterien des Merkmals Hyperaktivität und mindestens ein Kriterium des Merkmals Impulsivität erfüllt werden. Nach DSM-IV wird in drei Subtypen eingeteilt. Der „Kombinierte Typus“ erfüllt sechs Kriterien des Merkmals

Unaufmerksamkeit und 6 Kriterien der Merkmale Überaktivität und Impulsivität. Der „Aufmerksamkeitsgestörte Typus“ erfüllt sechs Kriterien des Merkmals Unaufmerksamkeit und der „Hyperaktiv-Impulsive Typus“ erfüllt 6 Kriterien der Merkmale Überaktivität und Impulsivität (Rösler 2008).

2.3.2.3. WURS-K

Der Wender Utah Rating Scale (WURS-K) erfasst retrospektiv ADHS assoziierte Verhaltensauffälligkeiten, die bereits in der Kindheit (im Alter von 8 bis 10 Jahren) auftraten (Rösler 2008, S. 19). Dieses Verfahren ging aus den Utah Kriterien für das hyperkinetische Syndrom bzw. aus dem Adult Questionnaire – Childhood Characteristics (AQCC) hervor (P.Retz-Junginger 2002). Es stehen pro Frage 5 Antwortmöglichkeiten zur Auswahl. 0 = trifft nicht zu, 1 = gering ausgeprägt, 2 = mäßig ausgeprägt, 3 = deutlich ausgeprägt und 4 = stark ausgeprägt. Insgesamt gibt es 25 Fragen, somit können maximal 100 Punkte erreicht werden. Bei einem von den Autoren empfohlenen Cut-Off Wert von 30 ergibt sich eine Sensitivität von 85% und eine Spezifität von 70% (P.Retz-Junginger 2003).

2.3.2.4. ADHD Rating Scale

Die Attention-Deficit-Hyperactivity-Disorder (ADHD) Rating Scale wird unterteilt in 9 Kriterien, die für das Merkmal „Unaufmerksamkeit“ stehen und 9 Kriterien, welche für die Merkmale „Impulsivität und Hyperaktivität“ ausschlaggebend sind. Es gibt pro Frage 4 Antwortmöglichkeiten, „Always or very often“, „Often“, „Somewhat“, oder „Rarely or Never“. Diese Kriterien basieren auf den diagnostischen Kriterien für ADHD, wie sie in DSM-IV beschrieben sind. Für das Merkmal „Unaufmerksamkeit“ müssen 6 oder mehr Kriterien über mindestens 6 Monate erfüllt sein, für das Merkmal „Impulsivität und Hyperaktivität“ ebenfalls 6 Kriterien über mindestens 6 Monate. Wenn beide Subtypen zutreffen, spricht man von einem kombinierten ADHD Subtyp.

2.3.3. Kognitive Tests

2.3.3.1. Mini-Mental-Status-Test

Der Mini-Mental-Status-Test (MMST) wurde im Jahr 1975 von Marshal F. Folstein und seinen Kollegen entwickelt. Es ist ein in der Klinik im alltäglichen Gebrauch befindliches Screening Verfahren zur Feststellung kognitiver Defizite. Bei der Durchführung ist von Seiten des Untersuchers als erstes darauf zu achten, eine für den Patienten möglichst angenehme und reizlose Atmosphäre zu schaffen (Anthony et al. 1982). Die Durchführung dauert in etwa 10 Minuten. Getestet werden „Orientierung, Merkfähigkeit, Aufmerksamkeit, Erinnern, Benennen, Wiederholen, dreiteiliger Befehl, Reagieren, Schreiben, Abzeichnen“. Der Test gliedert sich in 2 Teile. Im ersten Teil, Fragen 1 bis 15, muss der Patient verbal antworten. Dies verlangt Orientierung, Erinnerungsfähigkeit sowie Aufmerksamkeit (Anthony et al. 1982). Im 2. Teil, Fragen 16 bis 22, muss der Patient Dinge benennen, verbale und geschriebene Kommentare befolgen, spontan einen Satz schreiben und eine Figur abzeichnen können. Für jede richtig beantwortete Frage und jede erfüllte Aufgabe bekommt der Patient einen Punkt, und 0 Punkte, wenn das nicht der Fall ist. Da manche Fragen auch Unterpunkte enthalten, können insgesamt 30 Punkte erreicht werden. Ab einem Wert von unter 25 Punkten spricht man von einer Beeinträchtigung mit Krankheitswert. Ein Wert von unter 20 Punkten kann einen Hinweis auf eine leichte bis mittlere Demenz geben und ein Wert von unter 10 Punkten kann auf eine schwere Demenz hinweisen. Der Test dient lediglich als Hilfestellung zur Diagnosefindung und keinesfalls zur Diagnosestellung.

2.3.3.2. WST

Der Wortschatztest (WST) macht eine schnelle Beurteilung des verbalen Intelligenzniveaus sowie des Sprachverständnisses möglich. Zusätzlich wird er zur Verlaufskontrolle z.B. bei Demenzen eingesetzt. Er besteht aus 42 Fragen, die zeilenweise aus jeweils 6 aneinandergereihten Worten bestehen. Eine Frage besteht aus einem Zielwort und 5 Distraktoren. Es gilt das richtige Wort herauszufinden und zu unterstreichen. Die Patienten wurden dazu angeleitet, nicht zu raten, sondern nur die Worte, welche sie kannten, zu unterstreichen. Waren in einer Zeile mehr als 2 Worte unterstrichen, wurde dies als Fehler gewertet, auch

wenn sich die richtige Antwort darunter befand. Die Zahl der richtig unterstrichenen Worte ergibt den Rohpunktwert, dieser kann in einen Standard-Skalenwert umgewandelt werden.

2.3.4. Allgemeine Tests

2.3.4.1. BDI-II

Das Beck-Depression-Inventar-II (BDI-II) ist ein psychologisches Testverfahren, welches im klinischen Gebrauch zur Erfassung der Schwere einer depressiven Symptomatik angewandt wird. Der Fragebogen besteht aus 21 Fragen und hat je Frage 4 verschiedene Antwortmöglichkeiten.

Beispiel Frage 1: „Traurigkeit“, mögliche Antworten:

0 Ich bin nicht traurig

1 Ich bin oft traurig

2 Ich bin ständig traurig

3 Ich bin so traurig oder unglücklich, dass ich es nicht aushalte

Die Patienten wurden angeleitet, den Fragebogen in Bezug auf die letzten zwei Wochen selbstständig auszufüllen. Zur Auswertung werden die Punkte der 21 Items addiert und nach den zugehörigen Cut-off-Werten ausgewertet.

Tabelle 3 : Einteilung der Schweregrade einer Depression anhand des Beck-Depression-Inventar-II (BDI-II).

Beck-Depressions-Inventar II (BDI-II)	**< 13**	keine Depression bzw. klinisch unauffällig oder remittiert
	13-19	leichtes depressives Syndrom
	20-28	mittelgradiges depressives Syndrom
	= 29	schweres depressives Syndrom

2.3.4.2. ALS-FRS-R

Die ALS Functional Rating Scale - Revised (ALS-FRS-R) ist eine ALS Funktionsbewertungsskala zur Erhebung des aktuellen Status und zur Dokumentation des Verlaufs. Beurteilt werden die bulbäre Symptomatik (Sprache, Speichelfluß, Schlucken), die Feinmotorik (Handschrift, Gebrauch von Besteck, Ankleiden und Körperpflege), die Grobmotorik (Umdrehen im Bett und Richten der

Bettdecke, Gehen, Treppensteigen) sowie die Atmung (Dyspnoe, Orthopnoe, respiratorische Insuffizienz). Insgesamt gibt es 12 Items. Jedes Item vergibt 4 (volle Funktion) bis 0 (keine Funktion) Punkte. Somit kann eine Gesamtpunktzahl von 48 erreicht werden.

2.3.5. Tests komorbide Störungen

2.3.5.1. NPI

Das Neuropsychiatrische Inventar (NPI) dient der Erfassung von Begleiterkrankungen sowie Verhaltensstörungen. Es werden 12 Items abgefragt: Wahnvorstellungen, Halluzinationen, Erregung/Aggression, Depression/Dysphorie, Angst, Euphorie, Apathie/Gleichgültigkeit, Enthemmung, Reizbarkeit/Labilität, abweichendes motorisches Verhalten, Schlafstörungen, Appetit und Essstörungen. Wenn eine Frage mit ja beantwortet wird, wird das Item nach Häufigkeit (1=selten bis 4=sehr häufig), Schwere (1=leicht bis 3=deutlich) und Sorge (0=gar nicht bis 5=sehr oder extrem) genauer beurteilt.

2.3.5.2. Checkliste komorbide Störungen

Die Checkliste komorbide Störungen erfasst zum einen zusätzliche Störungen in Kindheit und Jugend, komorbide Störungen im Erwachsenenalter sowie zusätzlich bestehende Probleme im Lebensalltag.

2.4. Statistik

Die statistische Analyse wurde mit der Statistiksoftware IBM SPSS Statistics durchgeführt.

Für die Auswertung der Kraftgrade wurden als erstes die Differenzen definierter Muskelgruppen berechnet und neue Variablen gebildet. Bsp: V1 = Differenz Ellenbogenextension – Ellenbogenflexion. Für eine gute Vergleichbarkeit wurde dann der Mittelwert dieser Differenzen gebildet. Als Streuungsmaß wurde die Standardabweichung σ berechnet. Die Überprüfung, ob die zentrale Tendenz von den 2 verbundenen Stichproben signifikant unterschiedlich ist, erfolgte mit dem nichtparametrischen Wilcoxon – Test. Der p – Wert ist eine Wahrscheinlichkeit und das Maß der Signifikanz. Das Signifikanzniveau beträgt 5%.

Zur Auswertung der Fragebögen wurde im Rahmen der deskriptiven Statistik die absolute und relative Häufigkeit ermittelt. Aufgrund des deskriptiven Charakters unserer Pilotstudie wurde auf weitere statistische Analysen verzichtet.

3. Ergebnisse

3.1. Allgemeine Analyse des Studienkollektivs

3.1.1. Demografische Darstellung der Daten retrospektiv

Retrospektiv wurden die Kraftgrade von 436 Patienten ausgewertet, die in den Jahren 1996 bis 2011 erhoben wurden. Das Patientenkollektiv setzt sich aus 265 Männern und 171 Frauen mit einem mittleren Erkrankungsalter von 56,9 Jahren zusammen. Die mittlere Überlebenszeit, welche bei 265 Patienten dokumentiert wurde, betrug 46,3 Monate. Zum Zeitpunkt der Datenerhebung waren 310 der Patienten bereits verstorben. Bei 39 Patienten wurde eine familiäre Form der ALS nachgewiesen. Bei 121 Patienten, darunter 57 Männer und 64 Frauen, wurde eine bulbäre Initialsymptomatik dokumentiert. 315 Patienten zeigten initial einen spinalen Krankheitsbeginn, hier waren es 208 Männer und 107 Frauen. Die ALS Diagnosekriterien El Escorial waren bei allen Patienten erfüllt, die Kategorie einer möglichen ALS miteingeschlossen.

3.1.2. Demographische Darstellung der Daten prospektiv

Prospektiv wurden 92 Patienten in den Jahren 2013 bis 2015 im Rahmen der ALS Sprechstunde oder eines stationären Aufenthaltes im RKU untersucht. Das Patientenkollektiv setzt sich aus 52 Männern und 40 Frauen im Alter von 27 bis 80 Jahren zusammen. Das mittlere Erkrankungsalter lag bei 59,1 Jahren. 13 Patienten verstarben bei einer mittleren Überlebenszeit von 29,15 Monaten. Bei 6 Patienten wurde eine familiäre Form der ALS festgestellt. 30 Patienten zeigten einen bulbären Krankheitsbeginn, davon waren 17 Männer und 13 Frauen. 62 Patienten hatten einen spinalen Beginn, 36 davon waren männlich und 26 weiblich.

27 Patienten (29,3%) hatten initial eine Symptomatik an der oberen rechten Extremität. Bei 18 Patienten (19,6%) begann die Symptomatik an der oberen Extremität links. Bei 20 Patienten (21,7%) begann die Symptomatik an der unteren Extremität rechts und bei 16 Patienten (17,4%) an der unteren Extremität links. Bei 7 Patienten (7,6%) zeigten sich die ersten Symptome im Rumpfbereich und 4 Patienten (4,3%) hatten zum Zeitpunkt der Datenerhebung ausschließlich bulbäre Einschränkungen.

3.1.3. Demographische Darstellung der Daten 2. Untersucher

Von einem zweiten Untersucher wurden 54 Patienten in den Jahren 2013 bis 2015 im Rahmen der ALS Sprechstunde im RKU untersucht. Darunter befanden sich 41 Männer sowie 13 Frauen. Das mittlere Erkrankungsalter lag bei 58,09 Jahren. Die bei 8 Patienten dokumentierte mittlere Überlebenszeit betrug 19 Monate. Unter den Patienten litten 4 an einer familiären Form der ALS, 17 Patienten hatten einen bulbären Beginn, davon waren 12 Männer und 5 Frauen. Von den 37 Patienten mit spinalem Beginn waren 29 Männer und 8 Frauen.

3.1.4. Patientenkollektiv Pilotstudie

Im Rahmen der prospektiven Untersuchung wurden zusätzlich 50 Patienten anhand von Fragebögen zur Prävalenz einer prämorbiden ADHS-Symptomatik befragt. An dieser Querschnittsstudie nahmen 28 Männer und 22 Frauen teil. Diese waren auch Teil des Patientenkollektivs der prospektiven Daten.

3.2. Analyse Kraftgrade

3.2.1. Retrospektiv

Tabelle 4: Darstellung der getesteten Muskelpaare V1 bis V6 der retrospektiven und prospektiven Daten. Vergleich der Muskelguppen, die weniger direkte motoneuronale Verbindungen aus dem Cortex erhalten, mit den Muskelgruppen, die unter stärkerem motoneuronalem Einfluss stehen. (V=Vergleich)

LEGENDE (RETROSPEKTIV/PROSPECTIV)			
V1	Ellenbogenextension	-	Ellenbogenflexion
V2	Handflexion	-	Handextension
V3	Ellenbogenextension	-	Fingerabduktion
V4	Ellenbogenextension	-	Fingerextension
V5	Knieextension	-	Knieflexion
V6	Plantarflexion	-	Dorsalextension

3.2.1.1. Retrospektiv

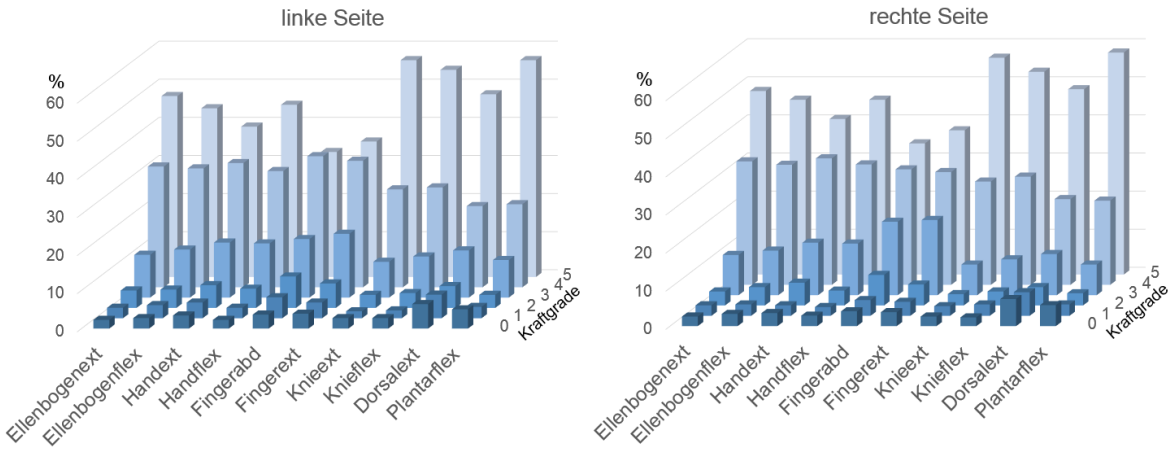


Abbildung 4: Retrospektive Studie an 436 Patienten mit ALS (Amyotropher Lateralsklerose). Die prozentuale Verteilung der Medical Research Council Kraftgrade der genannten Muskelgruppen auf der linken und rechten Körperseite. Erhebung der Daten von 1996 bis 2011 in der Universitätsklinik Ulm.

Die dreidimensionale Abbildung 4 zeigt die prozentuale Verteilung der 5 MRC Kraftgrade der 10 getesteten Muskelgruppen der linken und rechten Körperseite. Zum Zeitpunkt der Messung behält ein großer Teil der Patienten (45%-58%) die volle Kraft (MRC Grad 5) in einigen Muskelgruppen (Ellenbogenextensoren, Knieextensoren, Plantarflexoren). Am seltensten (32%-37%) wird der MRC Kraftgrad 5 von der kleinen Handmuskulatur (Fingerabduktoren, Fingerextensoren) erreicht. Der größte Kraftverlust (MRC Grad 0) wird bei den Dorsalextensoren (6%-7%) sowie den Plantarflexoren (5%-6%) gemessen. Die getesteten Muskelgruppen zeigen keine Unterschiede bezüglich der linken und rechten Körperseite.

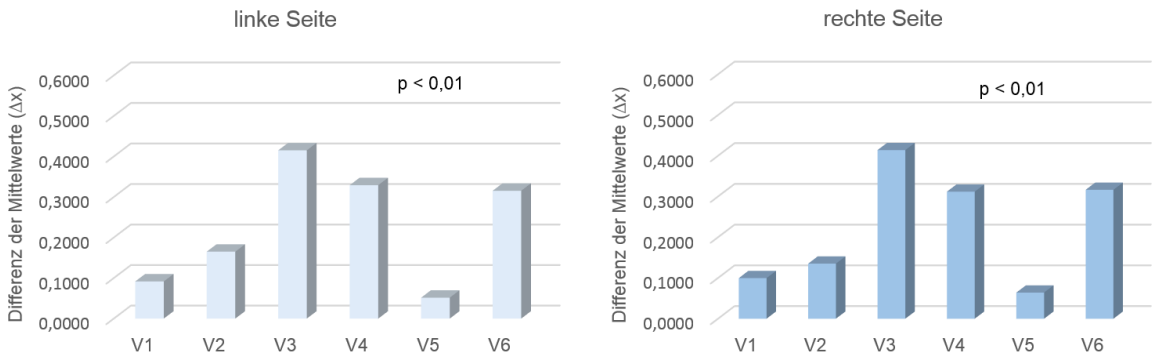


Abbildung 5: Retrospektive Studie an 436 Patienten mit ALS (Amyotropher Lateralsklerose). Die Abbildung zeigt die Differenz der Mittelwerte (Δx) der Vergleichsmuskelpaare (V1 bis V6) der linken und rechten Körperseite. Je größer der Mittelwert desto größer der Kraftunterschied zwischen 2 Muskelgruppen. Je größer der Kraftunterschied desto schwächer und somit unter größerem monosynaptischem Einfluss stehend ist die Vergleichsmuskelgruppe. Die p-Werte aus dem Wilcoxen – Test befinden sich jeweils auf der rechten Seite. Erhebung der Daten von 1996 bis 2011 in der Universitätsklinik Ulm.

Aus den getesteten Muskelgruppen in Abbildung 4 bildeten wir Vergleichspaare. Diese sind in der Legende dargestellt. Die Abbildung 5 zeigt die Differenzen der Mittelwerte dieser Vergleichspaare V1 bis V6 der rechten und linken Körperseite. Bei allen Vergleichen kommt es zu einem positiven Unterschied, was bedeutet, dass der Minuend die stärkere, der Subtrahend die schwächere und somit auch unter stärkerem monosynaptischem Einfluss stehende Muskelgruppe ist. Den größten Unterschied der Mittelwerte zeigt die Vergleichsgruppe V3 mit Δx=0,41, d.h. hier sind die Fingerabduktoren stärker betroffen als die Ellenbogenextensoren. Den kleinsten Unterschied findet man in dem Vergleich V5 mit lediglich einem Unterschied von Δx=0,05 auf der linken sowie Δx=0,06 auf der rechten Seite. Die Knieflexoren sind also etwas stärker betroffen als die Knieextensoren. Die Daten zeigen einen signifikanten Unterschied ($p<0.01$) in der Verteilung.

3.2.1.2. Retrospektiv betroffen

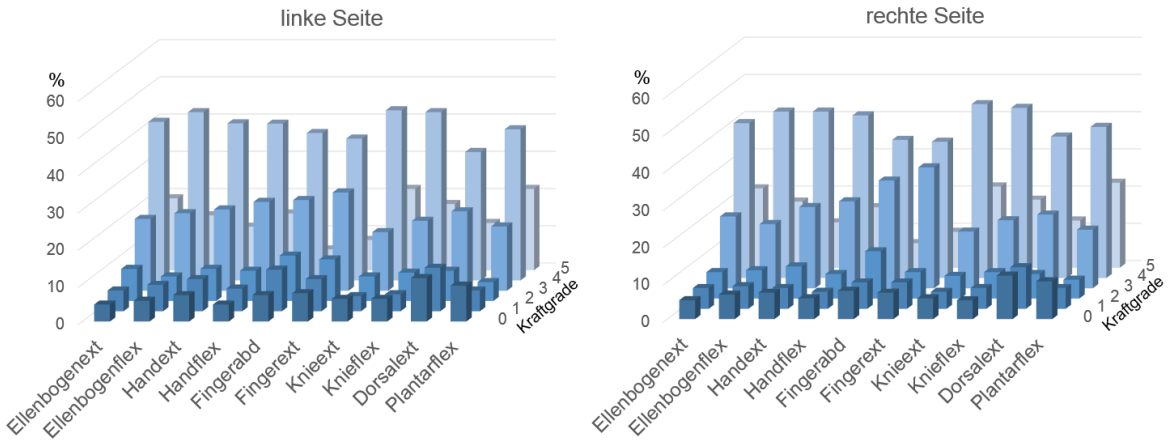


Abbildung 6: Retrospektive Studie, nur die Patienten mit ALS (Amyotropher Lateralsklerose), welche in allen vier Extremitäten (Obere Extremität links und rechts, Untere Extremität links und rechts) betroffen sind (N=197). Die prozentuale Verteilung der Medical Research Council Kraftgrade der genannten Muskelgruppen auf der linken und rechten Körperseite. Erhebung der Daten von 1996 bis 2011 in der Universitätsklinik Ulm.

Weiterhin haben wir diejenigen Patienten der retrospektiven Daten, welche in allen 4 Quadranten Einschränkungen zeigen (N=197), ausgewertet. Das heißt in jedem der 4 Quadranten hat einer der untersuchten Muskeln einen MRC Kraftgrad kleiner 5. Wie zu erwarten verringern sich im Vergleich zu Abbildung 3 die Muskeln mit vollem Krafterhalt (MRC Grad 5). Diesen erreichen nur noch circa 19%-23% der getesteten Muskeln in den Ellenbogenextensoren, Knieextensoren und Plantarflexoren. Die Fingerabduktoren behalten nur noch in etwa 6%, die Fingerextensoren in etwa 9% der Fälle die volle Kraft (MRC Grad 5).
Den kleinsten Kraftgrad (MRC Grad 0) haben die Dorsalextensoren (12%), die Plantarflexoren (10%) und die Fingerabduktoren (7%) sowie die Hand – und Fingerextensoren (7%).

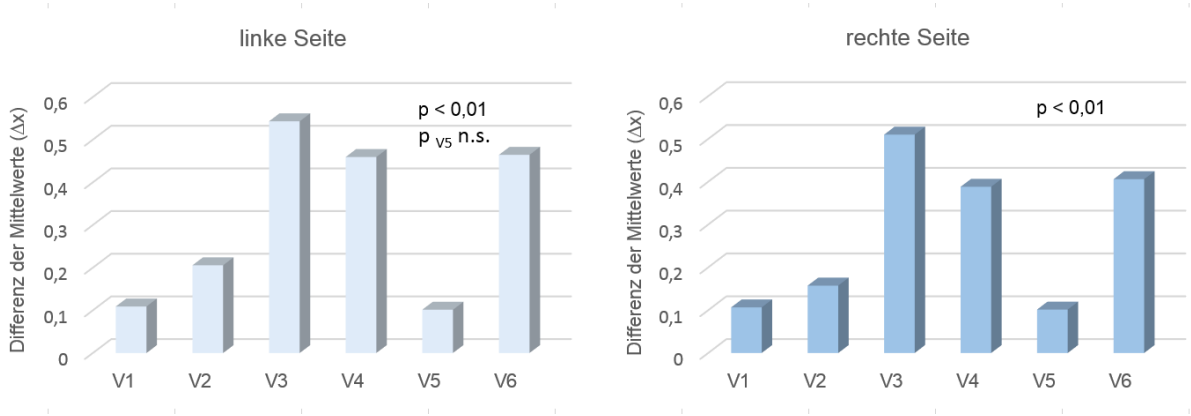


Abbildung 7: Retrospektive Studie, nur die Patienten mit ALS (Amyotropher Lateralsklerose), welche in allen vier Extremitäten (Obere Extremität links und rechts, Untere Extremität links und rechts) betroffen sind (N=197). Die Abbildung zeigt die Differenz der Mittelwerte (Δx) der Vergleichsmuskelpaare (V1 bis V6) der linken und rechten Körperseite. Je größer der Mittelwert desto größer der Kraftunterschied zwischen 2 Muskelgruppen. Je größer der Kraftunterschied desto schwächer und somit unter größerem monosynaptischem Einfluss stehend ist die Vergleichsmuskelgruppe. Die p-Werte aus dem Wilcoxen – Test befinden sich jeweils auf der rechten Seite. Erhebung der Daten von 1996 bis 2011 in der Universitätsklinik Ulm.

Abbildung 7 verdeutlicht die Größenzunahme der Differenzen der Mittelwerte beider Vergleichsmuskelpaare. Wie auch schon in Abbildung 4 zeigen diejenigen Muskelgruppen einen stärkeren Krafterhalt, die unter weniger monosynaptischem Einfluss stehen. Den größten Unterschied sehen wir zwischen den Ellenbogenextensoren und den Fingerabduktoren (V3). Die Differenz der Mittelwerte, also der Unterschied zwischen beiden Muskelgruppen, beträgt Δx=0,54 auf der linken und Δx=0,51 auf der rechten Seite. Auch der Unterschied zwischen den Ellenbogenextensoren und den Fingerextensoren (V4) ist vergleichsweise hoch und liegt bei Δx=0,46 auf der linken sowie bei Δx=0,39 auf der rechten Seite. Ebenso sind die Plantarflexoren deutlich kräftiger als die Dorsalextensoren (V6). Die Differenz der Mittelwerte beträgt hier Δx=0,46 links und Δx=0,40 rechts. V5 auf der linken Seite zeigt keinen signifikanten Unterschied (p<0,01). Das könnte daran liegen, dass die Knieextensoren versus die Knieflexoren hier insgesamt den kleinsten Unterschied zeigen. Insgesamt ist die linke Seite etwas stärker betroffen als die rechte Seite.

3.2.2. Prospektiv

3.2.2.1. Prospektiv

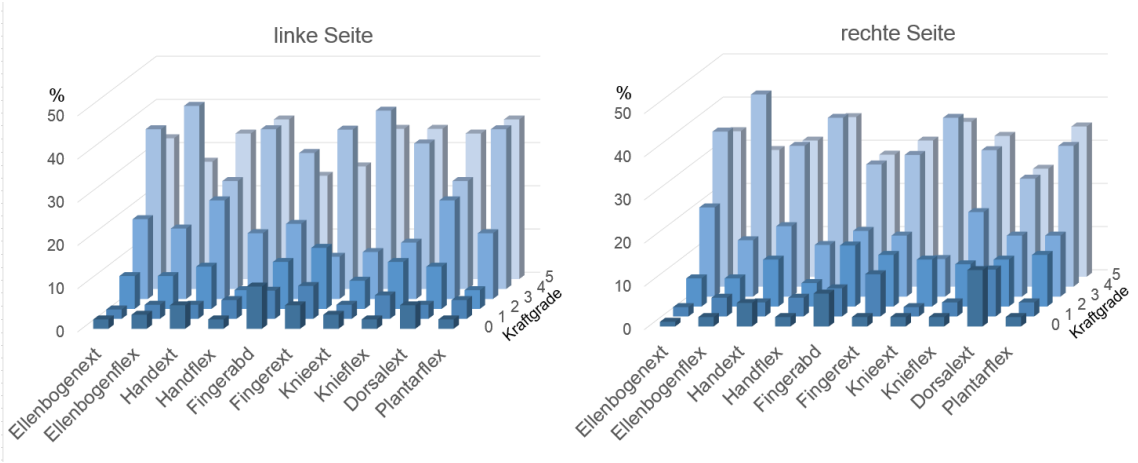


Abbildung 8: Prospektive Studie an 92 Patienten mit ALS (Amyotropher Lateralsklerose). Die prozentuale Verteilung der Medical Research Council Kraftgrade der genannten Muskelgruppen auf der linken und rechten Körperseite. Erhebung der Daten von 2013 bis 2015 in der Universitätsklinik Ulm.

Um die Ergebnisse mit Hilfe prospektiver Daten aussagekräftiger zu machen, wurden 92 Patienten von nur einem Untersucher (Susanne Emilian) anhand des Medical Research Council untersucht. Abbildung 8 zeigt die prozentuale Verteilung der MRC Kraftgrade aller untersuchten Muskelgruppen auf beiden Körperseiten. Es kommt zu einem ähnlichen Verteilungsmuster bei den MRC Kraftgraden wie bei der retrospektiven Patientengruppe. Insgesamt erreichen weniger Patienten den MRC Kraftgrad 5. Am häufigsten wird dieser gemessen bei den Ellenbogenextensoren (li:32,6%, re:33,7%), Handflexoren (li:37%, re:37%), Knieextensoren (li:34,8%, re:35,9%) und Plantarflexoren (li:37%, re:34,8%). Der kleinste MRC Kraftgrad 0 kommt am häufigsten bei den Hand- und Fingerextensoren, den Fingerabduktoren sowie den Dorsalextensoren vor. Leider konnte bei einem Patienten aufgrund einer Beinprothese rechts keine Kraftmessung an der unteren Extremität erfolgen.

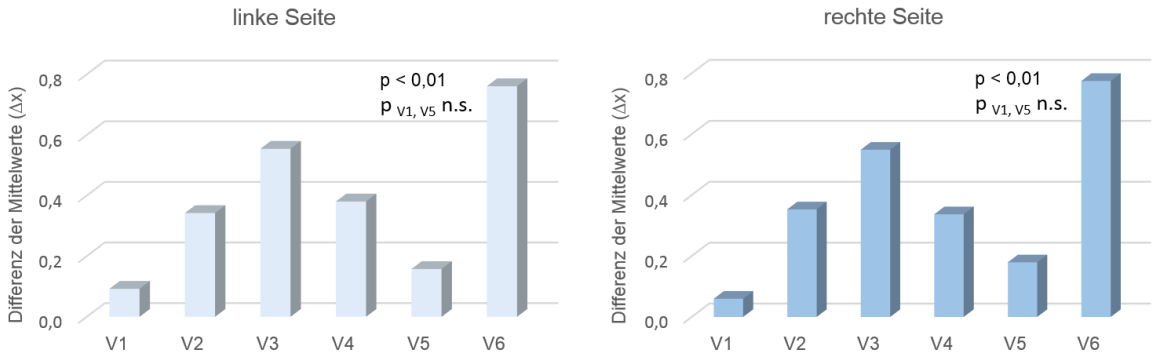


Abbildung 9: Prospektive Studie an 92 Patienten mit ALS (Amyotropher Lateralsklerose). Die Abbildung zeigt die Differenz der Mittelwerte (Δx) der Vergleichsmuskelpaare (V1 bis V6) der linken und rechten Körperseite. Je größer der Mittelwert desto größer der Kraftunterschied zwischen 2 Muskelgruppen. Je größer der Kraftunterschied desto schwächer und somit unter größerem monosynaptischem Einfluss stehend ist die Vergleichsmuskelgruppe. Die p-Werte aus dem Wilcoxen – Test befinden sich jeweils auf der rechten Seite. Erhebung der Daten von 2013 bis 2015 in der Universitätsklinik Ulm.

Die Differenz der Mittelwerte der prospektiven Vergleiche V1 bis V6 verhält sich ähnlich dem Resultat der retrospektiven Daten. In den Vergleichspaaren V2, V3, V4 und V6 gibt es einen signifikanten Unterschied (p<0,01). Lediglich die Vergleiche V1 und V5 zeigen kein signifikantes Ergebnis. Das könnte daran liegen, dass einige Patienten der prospektiven Studie zur Diagnosestellung vorstellig waren und sich daher in einem frühen Stadium der Erkrankung befanden. Den größten Unterschied in Abbildung 9 findet man im Vergleich V6, Plantarflexoren versus Dorsalextensoren (V6). Allerdings konnten bei einem Patienten die Kraftgrade auf der rechten unteren Extremität wegen einer Beinprothese nicht gemessen werden. Den geringsten signifikanten Unterschied zeigen V2 (Handflexion versus Handextension) und V4 (Ellenbogenextension versus Fingerextension).

3.2.2.2. Prospektiv betroffen

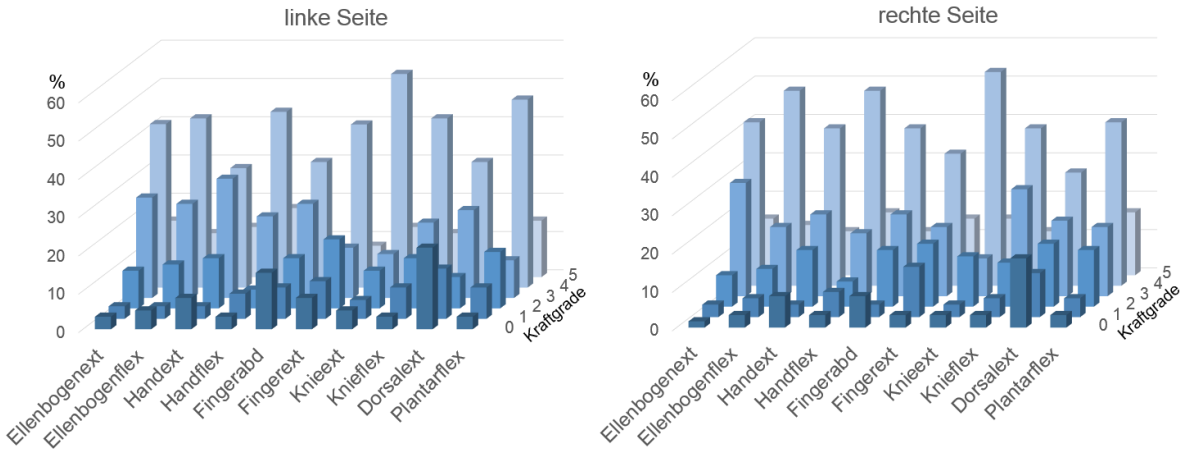


Abbildung 10: Prospektive Studie, nur die Patienten mit ALS (Amyotropher Lateralsklerose), welche in allen vier Extremitäten (Obere Extremität links und rechts, Untere Extremität links und rechts) betroffen sind (N=61). Die prozentuale Verteilung der Medical Research Council Kraftgrade der genannten Muskelgruppen auf der linken und rechten Körperseite. Erhebung der Daten von 2013 bis 2015 in der Universitätsklinik Ulm.

Abbildung 10 zeigt die Patienten der prospektiven Daten, welche in allen 4 Quadranten Krafteinschränkungen haben. In Abbildung 8 erreicht der Großteil der Patienten gleichermaßen einen MRC Kraftgrad von 4 bis 5, wohingegen sich in Abbildung 10 der Anteil der Patienten mit MRC Kraftgrad 5 verringert. Er wird nur noch bei 14%-18% der Patienten in einigen Muskelgruppen gemessen (Ellenbogenextensoren, Handflexoren, Plantarflexoren). Die Handextensoren und die Fingerextensoren erreichen auf der linken und auf der rechten Seite in 8,2% der getesteten Muskeln und die Fingerabduktoren in 14,8% links und in 8,2% rechts den MRC Kraftgrad 0. Den größten Anteil am kleinsten Kraftgrad zeigen die Dorsalextensoren mit einem Anteil von 21,3% auf der linken und 18% auf der rechten Seite.

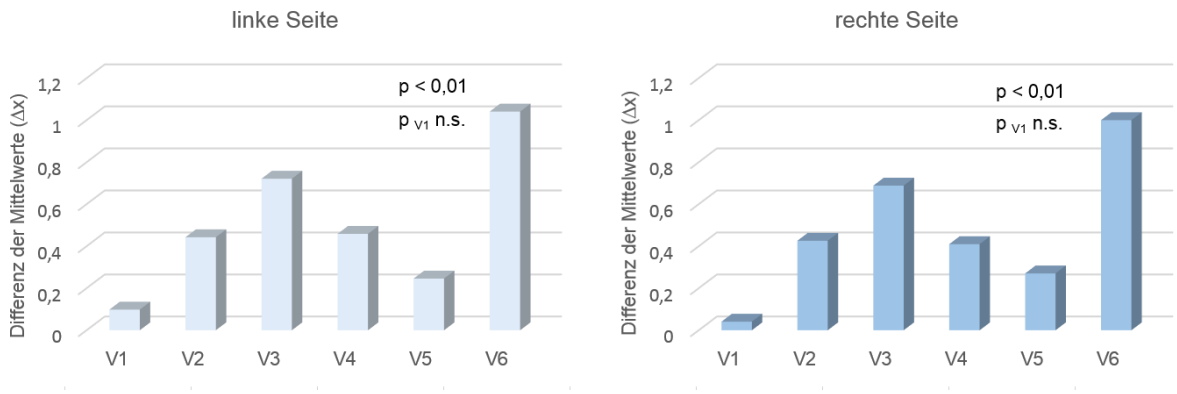


Abbildung 11: Prospektive Studie, nur die Patienten mit ALS (Amyotropher Lateralsklerose), welche in allen vier Extremitäten (Obere Extremität links und rechts, Untere Extremität links und rechts) betroffen sind (N=61). Die Abbildung zeigt die Differenz der Mittelwerte (Δx) der Vergleichsmuskelpaare (V1 bis V6) der linken und rechten Körperseite. Je größer der Mittelwert desto größer der Kraftunterschied zwischen 2 Muskelgruppen. Je größer der Kraftunterschied desto schwächer und somit unter größerem monosynaptischem Einfluss stehend ist die Vergleichsmuskelgruppe. Die p-Werte aus dem Wilcoxen – Test befinden sich jeweils auf der rechten Seite. Erhebung der Daten von 2013 bis 2015 in der Universitätsklinik Ulm.

In Abbildung 11 kommt es wie erwartet zu einer Vergrößerung der Unterschiede (Differenzen der Mittelwerte=Δx) in V2, V3, V4 und V6. Auch hier zeigt der Vergleich V1 wegen unter Abbildung 9 genannter Gründe keinen signifikanten Unterschied. Das auffälligste Ergebnis findet man in V6, Plantarflexoren versus Dorsalextensoren (Δx=1). Hier wird der große Kraftverlust der Dorsalextensoren deutlich.

3.2.3. 2. Untersucher prospektiv

Tabelle 5: Darstellung der getesteten Muskelpaare V1 bis V5 der zweiten prospektiven Studie. Vergleich der Muskelguppen, die weniger direkte motoneuronale Verbindungen aus dem Cortex erhalten mit den Muskelgruppen, die unter stärkerem motoneuronalem Einfluss stehen. (V = Vergleich)

LEGENDE (2. UNTERSUCHER)			
V1	Ellenbogenextension	-	Ellenbogenflexion
V2	Handflexion	-	Handextension
V3	Ellenbogenextension	-	Daumenabduktion
V4	Ellenbogenextension	-	Handextension
V5	Plantarflexion	-	Dorsalextension

3.2.3.1. 2.Untersucher

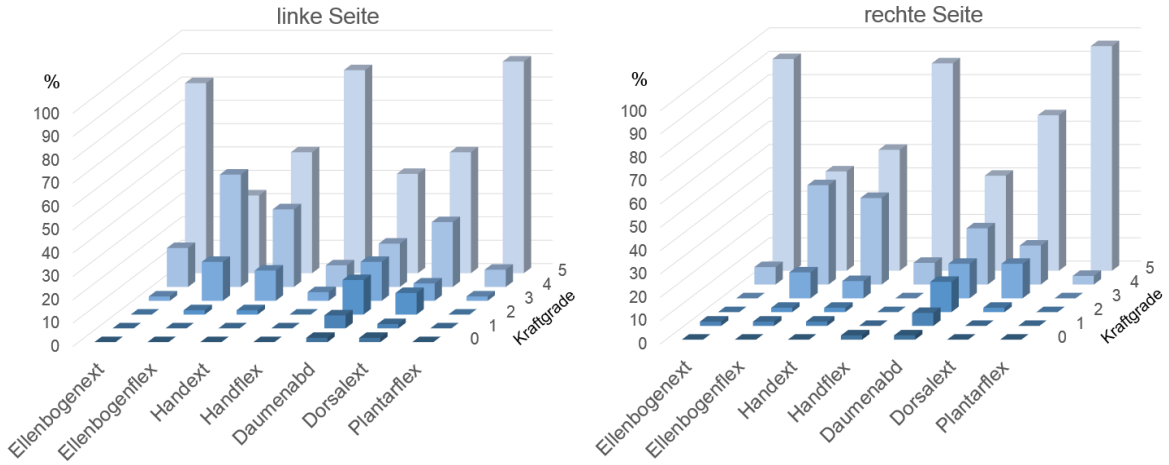


Abbildung 12: Zweite prospektive Studie an 54 Patienten mit ALS (Amyotropher Lateralsklerose). Die prozentuale Verteilung der Medical Research Council Kraftgrade der genannten Muskelgruppen auf der linken und rechten Körperseite. Erhebung der Daten von 2013 bis 2015 in der Universitätsklinik Ulm.

In einer zweiten prospektiven Studie wurden 52 Patienten von einem erfahrenen Neurologen untersucht. In dieser Untersuchung wurden die MRC Kraftgrade der Knieextensoren und Knieflexoren (V5 der retro- und prospektiven Daten) nicht dokumentiert, daher gibt es hier nur 5 Vergleichsmuskelpaare. Bei den in der Abbildung 11 untersuchten Muskelgruppen erhalten 81%-96% der Ellenbogenextensoren, Handflexoren und Plantarflexoren und nur 33%-43% der Ellenbogenflexoren und Daumenabduktoren die volle Kraft (MRC Kraftgrad 5). Der kleinste MRC Kraftgrad 0 wird bei 1,9% der Daumenabduktoren und

Dorsalextensoren sowie auf der li Seite bei den Handflexoren gemessen. Insgesamt sind die Daumenabduktoren am stärksten betroffen und haben den größten prozentualen Anteil im unteren Bereich der MRC Kraftgrade. Auch hier zeigen sich keine großen Unterschiede in der Verteilung der Kraftgrade auf beiden Körperseiten.

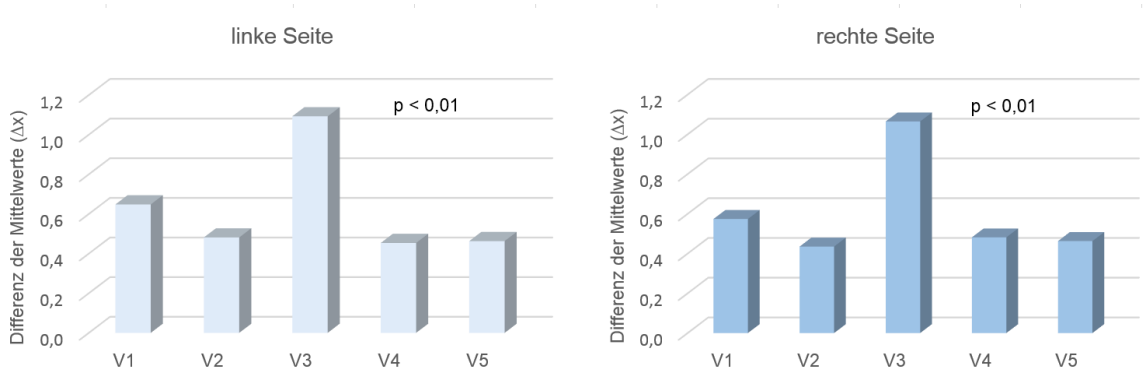


Abbildung 13: Zweite prospektive Studie an 54 Patienten mit ALS (Amyotropher Lateralsklerose). Die Abbildung zeigt die Differenz der Mittelwerte (Δx) der Vergleichsmuskelpaare (V1 bis V6) der linken und rechten Körperseite. Je größer der Mittelwert desto größer der Kraftunterschied zwischen 2 Muskelgruppen. Je größer der Kraftunterschied desto schwächer und somit unter größerem monosynaptischem Einfluss stehend ist die Vergleichsmuskelgruppe. Die p-Werte aus dem Wilcoxen – Test befinden sich jeweils auf der rechten Seite. Erhebung der Daten von 2013 bis 2015 in der Universitätsklinik Ulm.

In der Abbildung 13 zeigen alle Vergleiche der getesteten Muskelgruppen signifikante Unterschiede ($p<0,01$). Das könnte daran liegen, dass die Patienten in der zweiten prospektiven Studie von einem erfahrenen Neurologen zum Einholen einer zweiten Meinung gesehen wurden und sich in einem späteren Stadium befanden als die Patientengruppe aus der ersten prospektiven Studie. Den größten Unterschied zeigt der Vergleich V3, Ellenbogenextension versus Daumenabduktion mit einem Unterschied $\Delta x=1$.

3.2.3.2. 2. Untersucher betroffen

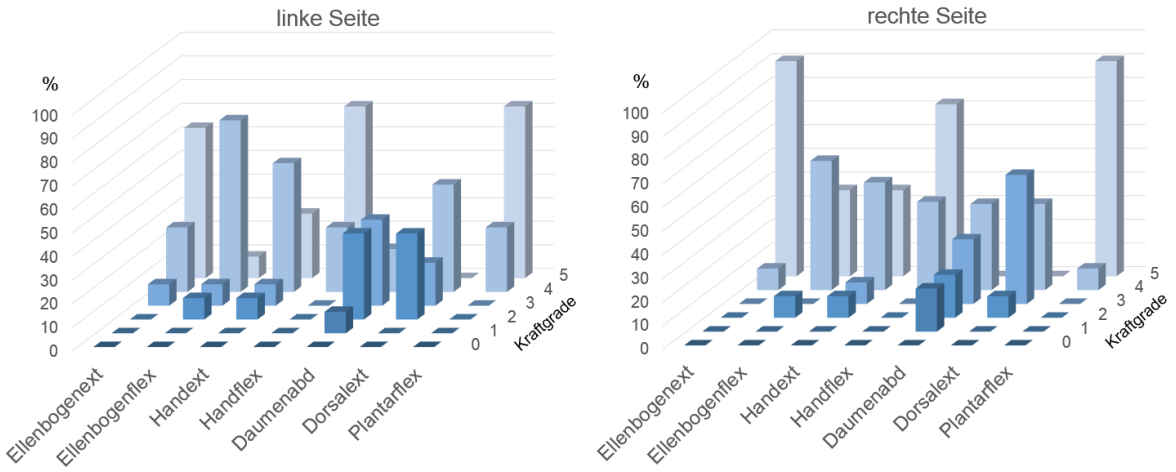


Abbildung 14: Zweite prospektive Studie, nur die Patienten mit ALS (Amyotropher Lateralsklerose), welche in allen vier Extremitäten (Obere Extremität links und rechts, Untere Extremität links und rechts) betroffen sind (N=11). Die prozentuale Verteilung der Medical Research Council Kraftgrade der genannten Muskelgruppen auf der linken und rechten Körperseite. Erhebung der Daten von 2013 bis 2015 in der Universitätsklinik Ulm.

In Abbildung 14 sehen wir die Patientendaten der zweiten prospektiven Studie, welche in allen 4 Quadranten Kraftverluste haben (N=11). Hier verdeutlichen sich die teils großen Unterschiede zwischen Agonist und Antagonist. Beispielsweise erreichen die Plantarflexoren in 72,7% der Fälle links und 90,9% der Fälle rechts und die Dorsalextensoren in 0% der Fälle auf beiden Seiten den MRC Kraftgrad 5. Den geringsten Kraftverlust sehen wir bei den Ellenbogenextensoren, den Handflexoren sowie bei den Plantarflexoren. Die größten Krafteinschränkungen zeigen die Daumenabduktoren und die Dorsalextensoren.

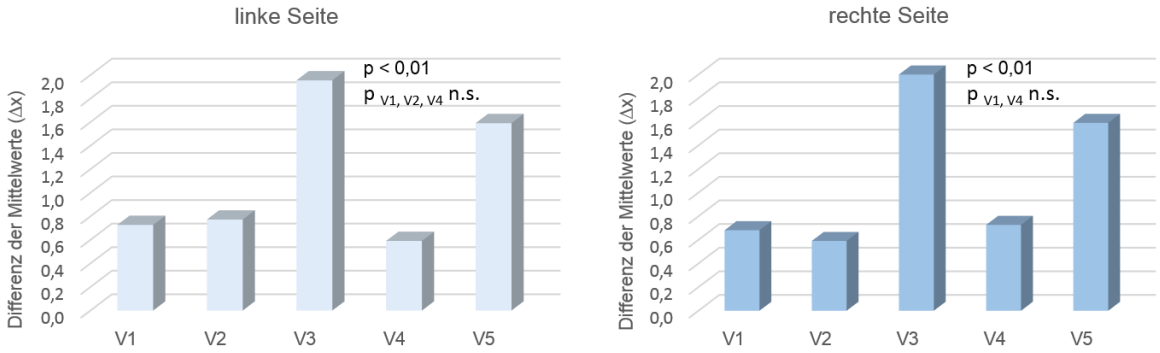


Abbildung 15: Zweite prospektive Studie, nur die Patienten mit ALS (Amyotropher Lateralsklerose), welche in allen vier Extremitäten (Obere Extremität links und rechts, Untere Extremität links und rechts) betroffen sind (N=11). Die Abbildung zeigt die Differenz der Mittelwerte (Δx) der Vergleichsmuskelpaare (V1 bis V6) der linken und rechten Körperseite. Je größer der Mittelwert desto größer der Kraftunterschied zwischen 2 Muskelgruppen. Je größer der Kraftunterschied desto schwächer und somit unter größerem monosynaptischem Einfluss stehend ist die Vergleichsmuskelgruppe. Die p-Werte aus dem Wilcoxen – Test befinden sich jeweils auf der rechten Seite. Erhebung der Daten von 2013 bis 2015 in der Universitätsklinik Ulm.

In Abbildung 15 werden nur die Patienten der zweiten prospektiven Studie ausgewertet (N=11), welche in allen 4 Quadranten Einschränkungen zeigen. Die Unterschiede der Mittelwerte in den getesteten Muskelpaaren zeigen ähnliche Ergebnisse wie die vorherigen Daten und sind signifikant für die Vergleiche V3 und V5 auf der linken Seite und V2, V3 und V5 auf der rechten Seite. Die anderen Vergleiche zeigen keinen signifikanten Unterschied. Der Grund dafür ist vermutlich die kleine Patientenanzahl.

3.3. Analyse Aufmerksamkeits – Defizit – Hyperaktivitäts - Störung – Persönlichkeit

3.3.1. ADHS im Erwachsenenalter: Vergleich ADHS – Selbstbeurteilungsskala (ADHS – SB) und ADHS – Diagnostische Checkliste – Quantität (ADHS – DC – Q)

Tabelle 6: Prävalenz der Subtypen für eine ADHS (Aufmerksamkeitsdefizit–und Hyperaktivitätsstörung) aus den Fragebögen ADHS-SB (ADHS-Selbstbeurteilungsskala) und ADHS-DC-Q (ADHS-Diagnostische Checkliste – Quantität) der Pilotstudie (n=50) der prospektiv untersuchten ALS (Amyotrophe Lateralsklerose) Patienten, Universitätsklinikum Ulm, 2013-2015.

	Fragebogen ADHS-SB	Fragebogen ADHS-DC-Q
Unauffällig	44	45
Aufmerksamkeitsgestörter Typus	2	2
Hyperaktiv-Impulsiver Typus	3	2
ICD 10	1	1
Gesamt	50	50

Es wurden 50 ALS Patienten anhand der Fragebögen ADHS-SB und ADHS-DC-Q untersucht, um die Prävalenz von ADHS oder einem Subtyp in der Stichprobe herauszufinden. 44 ALS Patienten erreichen in dem Fragebogen ADHS-SB unauffällige Werte. Ein Patient erfüllt nach ICD 10 die Kriterien für die Diagnose ADHS. 2 Patienten haben einen aufmerksamkeitsgestörten Typus und 3 Patienten einen Hyperaktiv–Impulsiven Typus. Bei 45 ALS Patienten sind die in dem Fragebogen ADHS-DC-Q ermittelten Werte unauffällig. Auch hier treffen bei einem Patienten die Kriterien für eine ADHS zu. 2 Patienten haben einen aufmerksamkeitsgestörten Typus und 2 Patienten einen Hyperaktiv–Impulsiven Typus.

3.3.2. ADHD – Rating Scale

Tabelle 7: Ergebnisse aus dem Fragebogen ADHD (attention deficit hyperactivity disorder)–Rating Scale der Pilotstudie (n=50) der prospektiv untersuchten ALS (Amyotrophe Lateralsklerose) Patienten, Universitätsklinikum Ulm, 2013-2015. Absolute Häufigkeit (N) und relative Häufigkeit (%) der getesteten Merkmale „Unaufmerksamkeit" sowie „Impulsivität und Hyperaktivität". Treffen beide Subtypen zu, sind die Kriterien für einen Kombinierten ADHD Subtyp vorhanden.

Merkmal	Absolute Häufigkeit (N)	Relative Häufigkeit (%)
Unaufmerksamkeit	4	8
Impulsitivität + Hyperaktivität	5	10
Kombinierter ADHD Subtyp	0	0

Beim ADHD – Rating Scale müssen die Patienten gewisse Kriterien erfüllen, damit das Merkmal „Unaufmerksamkeit" oder die Merkmale „Impulsivität und Hyperaktivität" zutreffen. In unserer Stichprobe treffen bei 4 Patienten die Kriterien für das Merkmal „Unaufmerksamkeit" und bei 5 Patienten die Kriterien für das Merkmal „Impulsivität und Hyperaktivität" zu. Kein Patient erfüllt die Kriterien für beide Subtypen, deswegen trifft bei keinem Patienten das Merkmal „kombinierter ADHD Subtyp" zu.

3.3.3. Frühkindliche ADHS: Wender Utah Rating Scale (WURS-K)

Tabelle 8: Patientenkollektiv Pilotstudie (n=50) der prospektiv untersuchten ALS (Amyotrophe Lateralsklerose) Patienten, Universitätsklinikum Ulm, 2013-2015. Darstellung der erreichten Punktezahl in dem Fragebogen WURS-K (Wender Utah Rating Scale) anhand der absoluten Häufigkeit (N) und der relativen Häufigkeit (%) in Bezug auf den Cut-Off Wert von 30.

Punkte	Absolute Häufigkeit (N)	Relative Häufigkeit (%)
≤ 30	44	88
> 30	6	12

In unserer Stichprobe konnte mit dem Fragebogen WURS-K retrospektiv das Vorliegen einer möglichen kindlichen ADHS getestet werden. Von den 50 befragten ALS Patienten liegen 6 Patienten (12%) über dem Cut-Off Wert von 30. Das spricht

möglicherweise für eine ADHS im Kindesalter, lässt aber keine Diagnosestellung zu und bedarf weiterer Abklärung.

3.3.4. Prävalenz ADHS in unserer Stichprobe

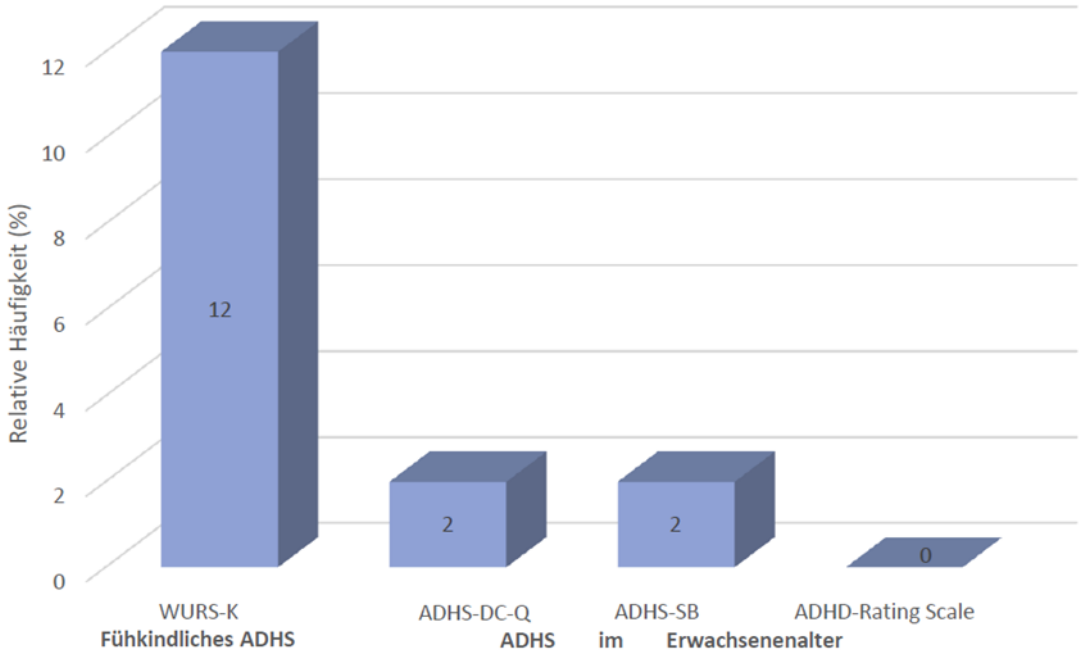


Abbildung 16: Vergleich der Testergebnisse aus den Fragebögen WURS-K (Wender Utah Rating Scale), ADHS-DC-Q (Aufmerksamkeitsdefizit–und Hyperaktivitätsstörung-Diagnostischen Checkliste-Quantität), ADHS-SB (ADHS-Selbstbeurteilungsskala) und ADHD (attention deficit hyperactivity disorder)-Rating Scale. Relative Häufigkeit einer ADHS Symptomatik in der Pilotstudie (n=50) der prospektiv untersuchten ALS (Amyotrophe Lateralsklerose) Patienten, Universitätsklinikum Ulm, 2013-2015.

Abbildung 16 vergleicht die Testergebnisse der Fragebögen WURS-K, ADHS-DC-Q, ADHS-SB und ADHS-Rating Scale miteinander. Der WURS-K ist dabei das einzige Testverfahren, welches für das Vorliegen einer kindlichen ADHS spricht, die 3 anderen Testverfahren geben Hinweise auf ein ADHS im Erwachsenenalter. Der ADHS-SB und der ADHS-DC-Q ergeben lediglich bei 2% der Patienten eine mögliche ADHS. In dem Fragebogen WURS-K erreichen 12% der Patienten eine Punktzahl, welche das Vorliegen einer frühkindlichen ADHS möglich macht.

3.4. Allgemeine Tests

3.4.1. Mini-Mental-Status Test

Tabelle 9: Relative Häufigkeit für kognitive Defizite im Mini-Mental-Status-Test der Pilotstudie (n=50) der prospektiv untersuchten ALS (Amyotrophe Lateralsklerose) Patienten, Universitätsklinikum Ulm, 2013-2015.

Punkte	Relative Häufigkeit (%)
< 25	4
< 20	0
< 10	0

Der Mini-Mental-Status Test ist ein Screening Verfahren, das Hinweise auf kognitive Defizite gibt. Insgesamt können 30 Punkte erreicht werden. Ab einer Punktezahl von unter 25 geht man von einer Beeinträchtigung mit Krankheitswert aus. In unserer Stichprobe erreichen 4% der Patienten einen auffälligen Wert von unter 25 Punkten. Auch dieses Testverfahren gilt nur als Hilfestellung zur Diagnosefindung. Weitere Untersuchungen zur Abklärung möglicher Einschränkungen wären hier nötig.

3.4.2. Wortschatztest (WST)

Tabelle 10: Rohpunktewert im WST (Wortschatztest) und die zugehörige relative Häufigkeit der Pilotstudie (n=50) der prospektiv untersuchten ALS (Amyotrophe Lateralsklerose) Patienten, Universitätsklinikum Ulm, 2013-2015. Der Rohpunktewert kann umgerechnet werden in die definierte z-Skala und die Z-Skala (IQ).

Rohpunktewert	z-Skala	Z-Skala (IQ)	Absolute Häufigkeit (N)
19	-1,12	89	1
20	-1,06	89	1
22	-0,91	91	2
23	-0,82	92	2
24	-0,74	93	1
25	-0,64	94	3
26	-0,54	95	3
27	-0,43	96	2
28	-0,32	97	2
29	-0,19	98	3
30	-0,05	99	9
31	0,1	101	5
32	0,26	103	1
33	0,45	105	4
34	0,67	107	4
35	0,9	109	4
36	1,18	112	1
37	1,43	114	2

Bei der Beurteilung des Intelligenzniveaus und des Sprachverständnisses entspricht der Rohpunktwert einem definierten Z-Wert (IQ). 9 Patienten erreichen bei diesem Testverfahren einen Rohpunktewert von 30 Punkten, was einem Z-Wert von 99 entspricht. Insgesamt erreichen die Patienten unserer Stichprobe Z-Werte von 89 bis 114. Im Normalbereich liegen IQ Werte von 85 bis 115. Das heißt in der Bevölkerung liegt die Mehrheit der Personen mit ihrem Wert in diesem Bereich.

3.4.3. Beck-Depression-Inventar-II (BDI-II)

Tabelle 11: Absolute und relative Häufigkeit von Depressionen im BDI-II (Beck-Depression-Inventar-II) der Gesamtstichprobe (n=50), Universitätsklinikum Ulm, 2013-2015.

Punkte	Absolute Häufigkeit (N)	Relative Häufigkeit (%)
0 - 12	29	58
13 - 19	9	18
20 - 28	9	18
≥ 29	3	6

Der Beck-Depression-inventar-II dient der Erfassung des Schweregrades einer depressiven Symptomatik. Bei einem Punktewert unter 13 gilt man als klinisch unauffällig. 58% der getesteten Patienten erreichen hier einen unauffälligen Wert. 18% der Stichprobe haben einen Punktewert von 13-19 Punkten, was einer leichten depressiven Symptomatik entspricht. 20-28 Punkte und somit ein mittelgradiges depressives Syndrom wird von 18% der Patienten erreicht. 6% liegen bei 29 Punkten oder darüber, was einem schweren depressiven Syndrom entspricht.

3.4.4. ALS Functional Rating Scale – Revised (ALS-FRS-R)

Tabelle 12: Absolute und relative Häufigkeit bulbärer Symtomatik im ALS-FRS-R (Amyotrophic Lateral Sclerosis-Functional Rating Scale–Revised) der Pilotstudie (n=50) der prospektiv untersuchten ALS (Amyotrophe Lateralsklerose) Patienten, Universitätsklinikum Ulm, 2013-2015.

ALS bulbäre Symptomatik		
Punkte	**Absolute Häufigkeit (N)**	**Relative Häufigkeit (%)**
1	2	4
2	3	6
3	3	6
4	2	4
6	2	4
7	4	8
8	6	12
9	3	6
10	5	10
11	8	16
12	12	24

In Tabelle 12 ist die Auswertung für den Bereich bulbäre Symptomatik aus dem Fragebogen ALS-FRS-R gezeigt. Der Punkt bulbäre Symptomatik umfasst 3 Items, Sprache, Speichelfluss und Schlucken. In jedem dieser 3 Bereiche werden 0 bis 4 Punkte vergeben. Im Bereich Sprache bekommt man zum Beispiel 4 Punkte für einen normalen Sprachfluss und 0 Punkte für den Verlust der verständlichen Sprache. Somit können höchstens 12 Punkte erreicht werden. 24% der Patienten erreichen die volle Punktzahl, also 12 Punkte. Bei 4 % zeigen sich schon stärkste Einschränkungen in Bezug auf die Sprache, den Speichelfluss und das Schlucken.

Tabelle 13: Absolute und relative Häufigkeit von Atemproblemen im ALS-FRS-R (Amyotrophic Lateral Sclerosis-Functional Rating Scale–Revised) der Pilotstudie (n=50) der prospektiv untersuchten ALS (Amyotrophe Lateralsklerose) Patienten, Universitätsklinikum Ulm, 2013-2015.

ALS Atmung		
Punkte	**Absolute Häufigkeit (N)**	**Relative Häufigkeit (%)**
5	6	12
6	6	12
7	4	8
8	4	8
9	2	4
10	6	12
11	9	18
12	13	26

Tabelle 13 zeigt die Auswertung des ALS-FRS-R für den Bereich Atmung. Der Bereich Atmung umfasst 3 Items, Dyspnoe, Orthopnoe und respiratorische Insuffizienz. In jedem der 3 Items können 0 bis 4 Punkte erreicht werden. Bei der Atmung erreichen 12% der ALS Patienten nur 5 und weitere 12% der ALS Patienten 6 von 12 möglichen Punkten. 26% der Stichprobe haben keinerlei Einschränkungen, was Dyspnoe, Orthopnoe und Respiratorische Insuffizienz betrifft.

Tabelle 14: Absolute und relative Häufigkeit von motorischen Einschränkungen im ALS-FRS-R (Amyotrophic Lateral Sclerosis-Functional Rating Scale–Revised) der Pilotstudie (n=50) der prospektiv untersuchten ALS (Amyotrophe Lateralsklerose) Patienten, Universitätsklinikum Ulm, 2013-2015.

ALS Motorik		
Punkte	**Absolute Häufigkeit (N)**	**Relative Häufigkeit (%)**
0	2	4
2	1	2
3	2	4
6	1	2
7	2	4
8	1	2
10	1	2
11	3	6
12	3	6
13	1	2
14	3	6
15	5	10
16	3	6
17	4	8
18	2	4
19	2	4
21	3	6
22	6	12
23	2	4
24	3	6

Tabelle 14 zeigt, wie viele Punkte die 50 ALS Patienten aus unserer Stichprobe in dem Fragebogen ALS-FRS-R in dem Bereich Motorik erreichen. Dieser ist unterteilt in die Feinmotorik (Handschrift, Gebrauch von Besteck, Ankleiden und Körperpflege) und die Grobmotorik (Umdrehen im Bett, Richten der Bettdecke, Gehen, Treppensteigen). Somit gibt es insgesamt 6 Items, pro Item können maximal 4 Punkte erreicht werden, also 24 Punkte insgesamt. Der größere Teil der befragten Patienten befindet sich hier im oberen Punktebereich. 22% der Patienten haben kaum oder keine motorische Einschränkungen, 4% der Patienten erreichen 0 Punkte.

3.5. Analyse komorbide Störungen

3.5.1. Neuropsychiatrisches Inventar (NPI)

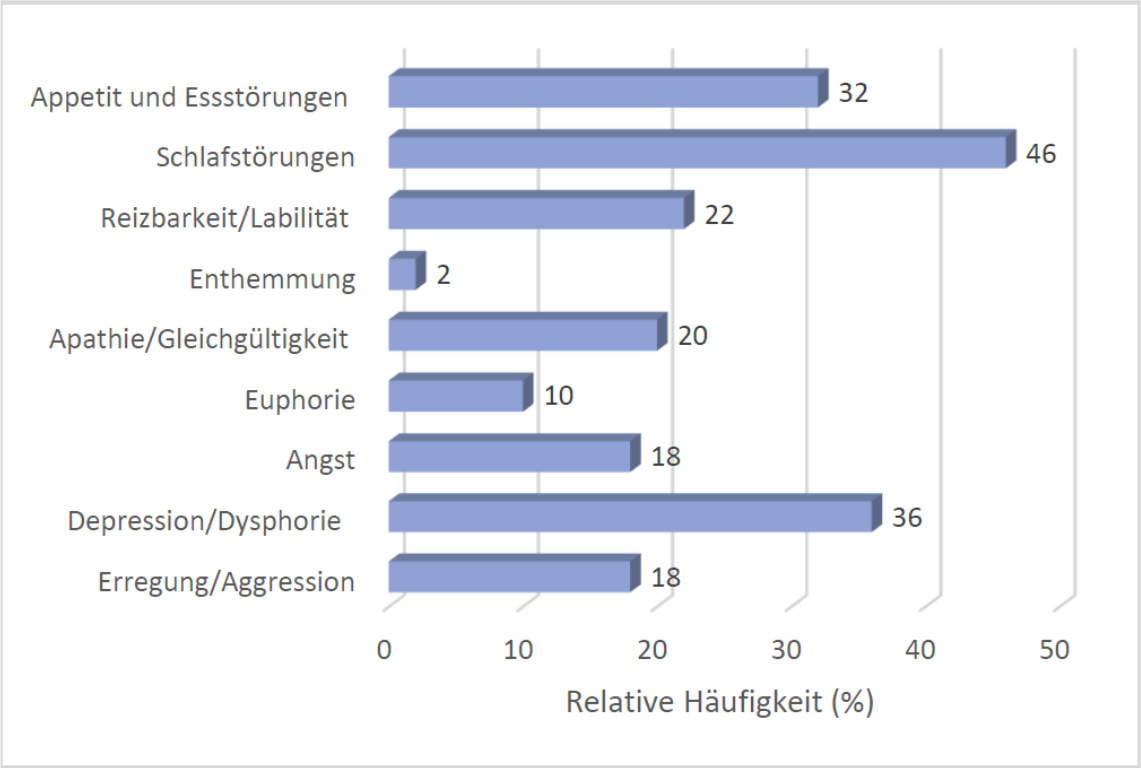


Abbildung 17: Relative Häufigkeit (%) für Begleiterkrankungen (Mehrfachnennungen möglich) der Pilotstudie (n=50) der prospektiv untersuchten ALS (Amyotrophe Lateralsklerose) Patienten, Universitätsklinikum Ulm, 2013-2015.

Mit dem Fragebogen Neuropsychiatrisches Inventar (NPI) untersuchen wir unsere Stichprobe auf ein gehäuftes Vorkommen von Begleiterkrankungen. In Abbildung 16 sieht man, dass fast die Hälfte aller Patienten, also 46% von Schlafstörungen berichten. 36% geben depressive Verstimmungen an und 32% haben Appetit und Essstörungen. 18-22% der 50 befragten ALS Patienten sind zeitweise reizbar, gleichgültig, ängstlich oder aggresiv.

3.5.2. Checkliste komorbide Störungen

3.5.2.1. Zusätzliche Störungen in der Kindheit und Jugend

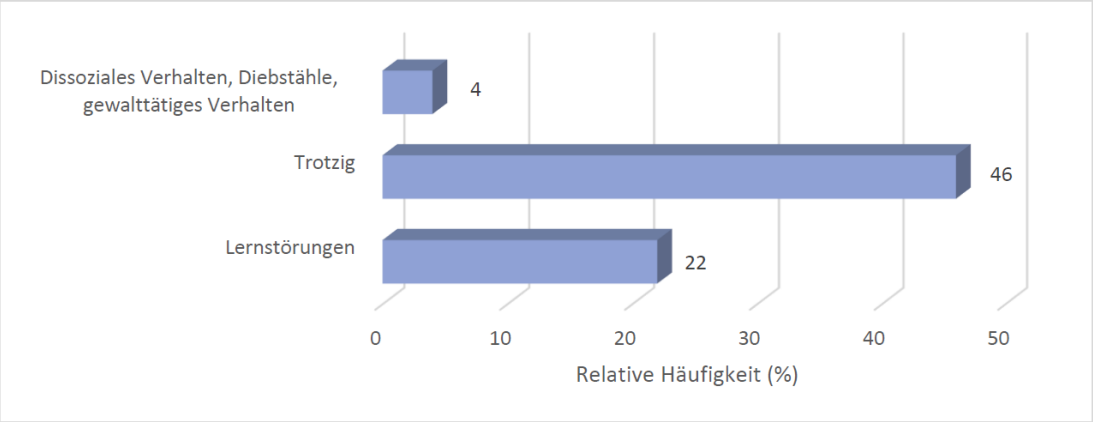


Abbildung 18: Relative Häufigkeit (%) von zusätzlichen Störungen in Kindheit und Jugend (Mehrfachnennungen möglich) der Pilotstudie (n=50) der prospektiv untersuchten ALS (Amyotrophe Lateralsklerose) Patienten, Universitätsklinikum Ulm, 2013-2015.

46% der ALS Patienten geben an, als Kind trotzig gewesen zu sein. Über Diebstähle, dissoziales oder gewalttätiges Verhalten berichten 4%.

3.5.2.2. Komorbide Störungen im Erwachsenenalter

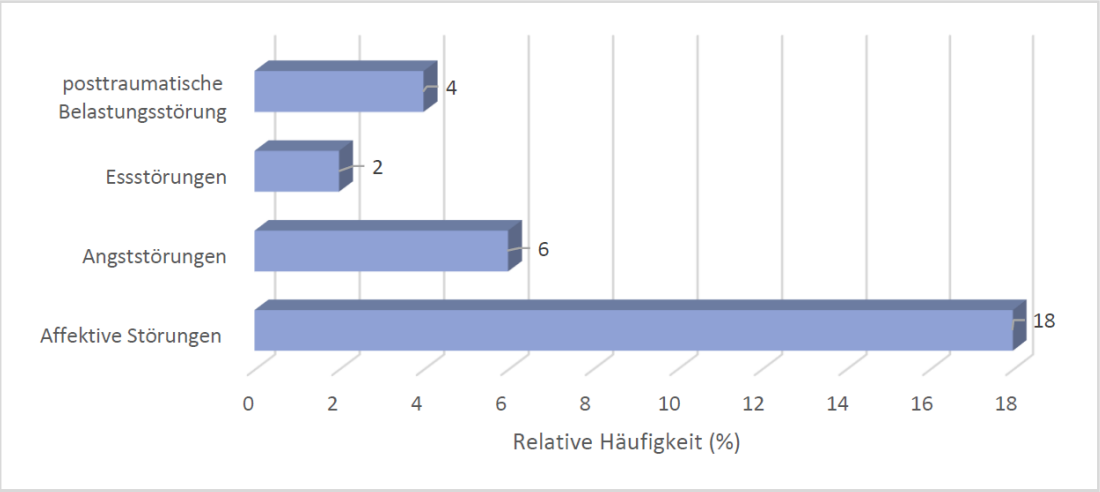


Abbildung 19: Relative Häufigkeit (%) von komorbiden Störungen im Erwachsenenalter (Mehrfachnennungen möglich) der Pilotstudie (n=50) der prospektiv untersuchten ALS (Amyotrophe Lateralsklerose) Patienten, Universitätsklinikum Ulm, 2013-2015.

In unserer Untersuchung haben wir mögliche psychiatrische Begleiterkrankungen abgefragt. Von den befragten Patienten berichten 18% von affektiven Störungen im Erwachsenenalter. 6% der ALS Patienten geben an, unter Angststörungen zu leiden.

3.5.2.3. Probleme im Lebensalltag

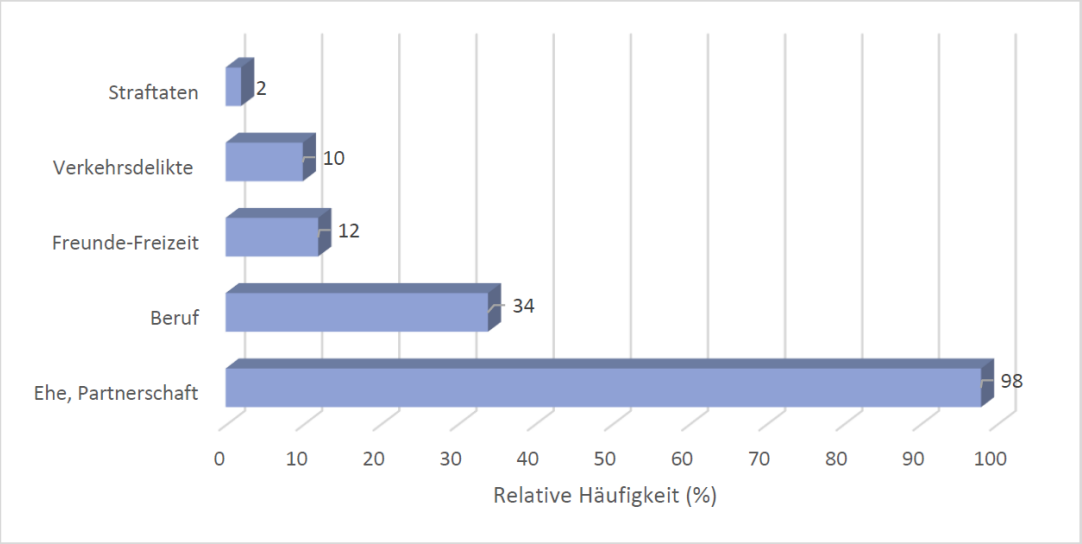


Abbildung 20: Relative Häufigkeit (%) von Problemen im Lebensalltag (Mehrfachnennungen möglich) der Pilotstudie (n=50) der prospektiv untersuchten ALS (Amyotrophe Lateralsklerose) Patienten, Universitätsklinikum Ulm, 2013-2015.

98% der befragten Patienten geben an, Probleme in der Ehe oder in der Partnerschaft zu haben. 34% berichten von Problemen in der beruflichen Laufbahn und 12% von Konflikten mit Freunden und in der Freizeit.

4. Diskussion

In der vorliegenden Studie wurde die von Braak beschriebene Pathologie, nämlich dass monosynaptische cortikofugale Verbindungen bei ALS Patienten stärker betroffen sind als polysynaptische Verbindungen, klinisch überprüft. Dadurch soll geklärt werden, ob bei der ALS ein zentrales Läsionsmuster vorliegt, bei dem Muskeln, die vorwiegend von monosynaptischen Fasern versorgt werden stärker betroffen sind als die, die von polysynaptischen Verbindungen versorgt werden. Zum zweiten haben wir in einer Pilotstudie untersucht, inwieweit die prämorbide Persönlichkeitsstruktur von ALS Patienten einem ADHD Syndrom ähnelt, um eventuell einen Ansatzpunkt für eine Identifikation prämorbider Persönlichkeitsprofile zu schaffen.

4.1. Muskelkraft

Wir haben das motorische Vulnerabilitätsmuster bei ALS Patienten in einer Querschnittsstudie untersucht. Anhand der Messung der Kraftgrade konnte in der Studie die von Braak beschriebene Pathologie, monosynaptische Nervenverbindungen bei ALS Patienten seien stärker betroffen als polysynaptische Nervenverbindungen, gestützt werden.

Die im Ergebnisteil beschriebenen demographischen Daten dieser Studie stimmen mit den in der Literatur angegebenen Daten weitgehend überein. Aus diesem Grund können die vorliegenden Patientenpopulationen als repräsentativer Querschnitt für die ALS Population eingeschätzt werden.

Bei allen drei Patientenpopulationen zeigt die Muskulatur, welche als stärker monosynaptisch verbunden angenommen wird, signifikant geringere Kraftgrade. Einen der stärksten Unterschiede bei den retro – und prospektiven Daten zeigt der Vergleich der Ellenbogenextensoren mit den Fingerabduktoren. Auch bei dem Vergleich Ellenbogenextensoren versus Handflexoren sowie dem Vergleich Plantarflexoren versus Dorsalextensoren ist ein signifikanter Unterschied bei allen 3 Patientenpopulationen ersichtlich. Zusätzlich wurden retro – und prospektiv die Knieextensoren mit den Knieflexoren verglichen, dabei stellen sich stärkere Einschränkungen seitens der Knieflexoren heraus. Bei allen 3 Patientengruppen lassen sich bei dem Vergleich der Ellenbogenflexoren versus

Ellenbogenextensoren die geringsten Kraftunterschiede feststellen. Zusammengefasst kann man sagen, dass die stärksten Paresen bei der kleinen Handmuskulatur, den Fingerabduktoren, Fingerextensoren, Handextensoren und den Dorsalextensoren zu sehen sind.

Nun stellen wir uns die Frage, ob es sich bei der ALS um ein zentrales Paresemuster handelt und ob sich Gemeinsamkeiten zwischen einer Parese vom Wernicke Mann Typ und der ALS zeigen. Bei der Wernicke Mann Lähmung kommt es als Folge eines Schlaganfalls im Bereich des prämotorischen Cortex und/oder der Capsula interna zur Enthemmung der extrapyramidalen Kontrollinstanzen wie dem Nucleus ruber, den Nuclei vestibularis und der Formatio reticularis. Aufgrund deren Überaktivität kommt es zur spastischen Kontraktion der Ellenbogenflexoren, Knieextensoren, Plantarflexoren und Unterarmpronatoren der kontralateralen Seite. Unsere Ergebnisse zeigen, dass eben genau diejenigen Muskeln, welche bei der Wernicke Mann Lähmung stärker betroffen sind, auch bei der ALS höhere Paresegrade aufweisen. Die Knieextensoren sind bei der spastischen Lähmung nicht so stark betroffen wie die Knieflexoren, wodurch die Knieextensoren einen höheren Muskeltonus haben (Wartenberg und Köbcke 1954). Wie wir in unserer Studie zeigen konnten, sind beim ALS Patienten die Knieflexoren stärker betroffen als die Knieextensoren. Auch kommt es bei einer spastischen Lähmung zu Krafteinbußen der Dorsalextensoren am Fuß, was sich oftmals dadurch objektivieren lässt, dass die Schuhspitze der betroffenen Schuhseite abgetragen ist (Wartenberg und Köbcke 1954). Pro – und retrospektiv können wir zeigen, dass die Dorsalextensoren zu der am stärksten betroffenen Muskelgruppe gehören. Bei Patienten mit einer zentralen spastischen Paralyse sind die Ellenbogenflexoren am Arm stärker betroffen als die Ellenbogenextensoren. Die Patienten halten den Ellenbogen in Flexion und Pronation. In unseren Studien zeigen sich bei dem Vergleich Ellenbogenextensoren versus Ellenbogenflexoren ebenfalls höhere Paresegrade der Ellenbogenflexoren, somit stimmen unsere Ergebnisse mit denen von Khalaf und Kollegen überein, die stärkere Kraftverluste des M. biceps brachii im Vergleich zum M. triceps brachii bei Patienten mit ALS zeigen konnten (Khalaf et al. 2019). Der Vergleich der distaleren Muskeln, also Handflexoren versus Handextensoren, zeigt signifikant stärkere Paresegrade der Handextensoren. Ein weiteres Zeichen einer Pyramidenbahnstörung, welche sich bei einer Hemiplegie schon früh zeigt, ist die Abduktionsschwäche des Daumens, welcher dann in

Adduktion gehalten wird (Wartenberg und Köbcke 1954). Bei unserem Vergleich Ellenbogenextensoren versus Fingerabduktoren zeigen die Fingerabduktoren stärkere Kraftdefizite. Zur Diagnose einer ALS gehören unter anderem positive Pyramidenbahnzeichen wie z.B. das Babinski Zeichen, was die ALS auch als ein zentrales Muster identifiziert. Somit können wir in dieser Studie zeigen, dass es sich bei der ALS um ein zentrales Läsionsmuster handelt.

Als nächstes stellen wir uns die Frage, welche Anteile des corticospinalen Trakts monosynaptisch sind und welche Evidenzen es beim Menschen und bei nichtmenschlichen Primaten für monosynaptische Nervenverbindungen gibt. Das Problem dabei ist die Tatsache, dass monosynaptische Verbindungen ein phylogenetisch junges Merkmal von nichtmenschlichen Primaten ist, welches beim Menschen nur mit Hilfe von nichtinvasiven Untersuchungsmethoden getestet werden kann.
Bernhard und Bohm stellten 1954 bei Makaken fest, dass das corticospinale System auch direkte monosynaptische Verbindungen von corticospinalen Fasern zu spinalen Motoneuronen hat (Bernhard et al. 1954). Aufgrund mehrerer Studien fand man heraus, dass es sich bei diesem System um ein Merkmal der Primaten handelt (Lemon 2008), welches bei Nicht – Primaten, wie zum Beispiel der Katze (Illert et al. 1976) oder der Maus (Alstermark et al. 2004) nicht vorhanden ist.
Es konnte gezeigt werden, dass der corticospinale Trakt (CST) große Unterschiede in der Gruppe der Säugetiere zeigt (Courtine et al. 2007). Bei höheren Primaten beeinflusst der CST Motoneurone durch direkte und indirekte Verbindungen (Lemon et al. 2004). Bei Nagetieren zum Beispiel fand man heraus, dass die Fasern des CST vor allem in das Hinterhorn im Rückenmark führen und dort prämotorische spinale, also polysynaptische Verschaltungen bilden (Courtine et al. 2007). Bei vielen nichtmenschlichen Primaten, wie zum Beispiel dem Rhesusaffen, zeigen sich viel komplexere Verschaltungen des CST (Courtine et al. 2007). Einige Fasern enden dort im Vorderhorn, wobei manche Axone direkte Verbindungen zu den Motoneuronen bilden, insbesondere diejenigen, welche die Handmuskulatur innervieren (Lemon et al. 2004). Kuypers stellte fest, dass beim Menschen dieses System am stärksten ausgeprägt zu sein scheint (Kuypers 1964). Die Anzahl an monosynaptischen Verbindungen zeigt einen Zusammenhang mit der manuellen Geschicklichkeit von nichtmenschlichen Primaten (Courtine et al. 2007). In einer

Arbeit von Courtine und Kollegen konnte gezeigt werden, dass der präzise Griff zwischen Daumen und Zeigefinger, wie er bei wenigen Primaten vorkommt, dem Vorhandensein von monosynaptischen Verbindungen zugeschrieben wird (Courtine et al. 2007). Verletzungen der kortikalen Fasern, welche zum Rückenmark ziehen, führen insbesondere zu Einschränkungen der Feinmotorik von Händen und Füßen (Courtine et al. 2007), wie es auch bei ALS Patienten der Fall ist. Beginnt die Symptomatik der ALS an der oberen Extremität, ist es meist der Pinzettengriff, welcher als erstes beeinträchtigt ist (Eisen et al. 2014). So gaben die meisten Patienten an, dass sie als erstes Probleme beim Drehen eines Schlüssels im Schloß sowie beim Auf – und Zuschrauben einer Flasche hatten.

In ihrer Arbeit zeigten Baldissera und Kollegen, dass direkte exzitatorische Einflüsse auf monosynaptische Motoneurone charakteristischerweise schmale Amplituden im exzitatorisch postsynaptischen Potential (EPSP) zeigen und sich eine Amplitude von ungefähr 2 mV messen lässt (Baldissera et al. 1981). Porter und Lemon konnten in einer Studie zeigen, dass EPSPs an Hand – und Fingermuskeln stärker ausgeprägt sind und Amplituden bis zu 7,5 mV aufweisen können. Beim Menschen wurden bei Untersuchungen mit transkranieller elektrischer Stimulation (TES) kortikale Neurone im motorischen Cortex stimuliert. Dabei sah man monosynaptisches Ansprechen in single motor units (SMUs) kontralateral bei Muskeln der oberen Extremität (Lemon et al. 2004). Palmer und Kollegen konnten zeigen, dass an der oberen Extremität das Ansprechen in den SMUs für die Fingerextensoren stärker als für die Fingerflexoren, sowie für die Handextensoren stärker als für die Handflexoren ist (Palmer et al. 1992). In einer anderen Arbeit zeigten Palmer und Kollegen monosynaptisches Ansprechen im ersten M. interosseus dorsalis sowie in den meisten Muskeln des Unterarmes sowie auch im Musculus Biceps brachii (Palmer et al. 1992). Wenig monosynaptisches Ansprechen konnten sie dagegen im M. triceps brachii sowie im M. deltoideus zeigen (Palmer et al. 1992). Eine weitere Arbeit über spinale Motoneurone der oberen und unteren Extremität zeigte ebenfalls monosynaptisches Ansprechen von Hand – und Unterarmmuskeln und wenig Ansprechen für den M. triceps brachii aber auch den M. biceps brachii (Brouwer et al. 1990). Petersen und Kollegen konnten durch direkte elektrische Stimulation der Pyramidenbahn beim Menschen schnelles Ansprechen des M. biceps brachii nachweisen (Petersen et al. 2002). An der unteren Extremität zeigte sich vor allem monosynaptische Aktivität im M. extensor

digitorum brevis sowie im M. tibialis anterior (Brouwer et al. 1990). Keine monosynaptische Aktivität zeigte sich im M. soleus (Brouwer et al. 1990).
Wie in verschiedenen Studien gezeigt werden konnte, haben vor allem die kleinen Handmuskeln, hier vor allem die Extensoren und Abduktoren, sowie die Dorsalextensoren sowie der M. Biceps brachii einen monosynaptischen Input, genau diejenigen Muskelgruppen, welche beim ALS Patienten am stärksten betroffen sind. In Bezug auf die Ellenbogenextensoren und Ellenbogenflexoren konnten wir einen Unterschied mit stärkeren Defiziten der Ellenbogenflexoren zeigen. Zu unserem Vergleich der Knieflexoren mit den Knieextensoren konnten wir in der Literatur keine Ergebnisse hinsichtlich monosynaptischer Aktivität finden. Zusammenfassend kann man sagen, dass unsere Hypothese, monosynaptische Nervenverbindungen bei ALS Patienten sind stärker betroffen als polysynaptische, klinisch zutrifft.

4.2. ADHS und komorbide Störungen

Wir haben in unserer Studie untersucht, ob die prämorbide Persönlichkeit bei ALS Patienten einem ADHS Syndrom ähnelt. Wir konnten keinen Zusammenhang zwischen ALS und ADHS zeigen. Lediglich bei einem Patienten, also 2% der Stichprobe, kommt möglicherweise ein prämorbides Auftreten einer ADHS Symptomatik in Frage. Trotzdem gibt es die Diskussion, ob es einen Zusammenhang dieser beiden Krankheitsbilder gibt.
Es gibt einige Gemeinsamkeiten beider Erkrankungen. Die Prävalenz für ADHS in Deutschland liegt etwa bei 4,7% (Zwaan et al. 2012) mit einer Geschlechterverteilung von 3:2 (Kessler et al. 2006). Die Prävalenz für ALS in Deutschland ist deutlich geringer mit etwa 6/100000, die Geschlechterverteilung stimmt weitgehend mit der der ADHS überein (Lule et al. 2008).
Wenn man die neurobiologische Ebene betrachtet, gibt es bei der ADHS (Dougherty et al. 1999) und der ALS (Borasio et al. 1998) eine Hypoaktivität im dopaminergen System. Bei der ADHS wird vermutet, dass es entweder einen gesteigerten synaptischen Reuptake oder eine verminderte postsynaptische Sensitivität in fronto – striato – cerebellären Netzwerken gibt (Del Campo et al. 2011). Es wird angenommen, dass dabei vor allem das Dopamin Rezeptor D4 Gen (DRD4) eine Rolle spielt (Leung et al. 2017). Dies führt zu frontaler Dysfunktion,

Unaufmerksamkeit und gestörter kognitiver Kontrolle (Lule et al. 2008). Bei der ALS konnte in mehreren Studien ein Zusammenhang mit einem striatalem D2 Rezeptor Defizit gezeigt werden (Vogels et al. 2000; Takahashi et al. 1993).

Weiterhin gibt es Hinweise für eine Glutamathyperaktivität bei ADHS (Carrey et al. 2007) und ALS (Vogels et al. 1999), was unter anderem auf die Hypoaktivität des dopaminergen Systems zurückzuführen ist, welche die Ausschüttung des Neurotransmitters moduliert (Lule et al. 2008). Mehrere Studien berichten über einen Zusammenhang zwischen ADHS und bestimmten Glutamat Rezeptor Genen (Dorval et al. 2007). In einer Magnetresonanzspektroskopie Studie (MRS) zeigte sich bei der ADHS Gruppe ein signifikant höheres Glutamatlevel im Anteriorem Cingulärem Cortex (ACC) im Vergleich zu den Kontrollen, was Studien zufolge in einem positiven Zusammenhang mit den Symptomen Hyperaktivität und Impulsivität steht (Bauer et al. 2018). Eine wichtige Rolle, die zur Degeneration von Motoneuronen bei der ALS führt, wird der durch Glutamat vermittelten Toxizität zugeschrieben (Bonifacino et al. 2017). In ihrer Studie konnten Bonifacino und Kollegen anhand von Knock Out Mäusen mit reduzierter Expression des Glutamatrezeptors mGluR5 eine längere Überlebenszeit sowie einen verzögerten Krankheitsbeginn demonstrieren (Bonifacino et al. 2017). Dieser Aspekt wird auch durch den therapeutischen Effekt des Medikaments Riluzol, ein Natriumkanalblocker, welcher die Wirkung von Glutamat abschwächt, gestützt (Vogels et al. 1999).

ADHS Patienten haben eine gesteigerte psychische und physische Aktivität vor allem in der Kindheit (Boonstra et al. 2007). Bei Befragungen von Familienangehörigen fand man heraus, dass auch ALS Patienten oftmals erhöhte psychische und physische Aktivitäten vor Diagnosestellung zeigen (Lule et al. 2008). Einige Athleten, welche Extremsport betrieben, erkrankten an ALS (Scarmeas et al. 2002). Andere Studien konnten aber keinen Zusammenhang zwischen ALS und gesteigerter physischer Aktivität finden (Veldink et al. 2005).

Zu den Komorbiditäten einer ADHS im Kindesalter gehören Lese– und Rechtschreibschwächen, Lernstörungen (Golden 1991), Angststörungen und Depressionen (Biederman et al. 1991). In den Fragebögen gaben immerhin 22% der Patienten Lernstörungen und 46% trotziges Verhalten in der Kindheit an. Jugendliche können Störungen im Sozialverhalten mit dem Risiko für spätere Straffälligkeiten und Suchterkrankungen entwickeln (Charach et al. 2011). In

unserer Studie gaben nur 4% der ALS Patienten dissoziales, gewalttätiges Verhalten, auch in Kombination mit Diebstählen, an.
Im Erwachsenenalter gewinnen Persönlichkeitsstörungen, Alkohol– und Drogensucht, depressive Störungen, Angststörungen und Essstörungen an Bedeutung (Retz et al. 2003). In der Studie gaben 18% affektive Störungen im Erwachsenenalter, 6% Angststörungen, 2% Essstörungen und keiner der Patienten Substanzmissbrauch im Erwachsenenalter an.
Ausserdem haben wir in unserer Studie die kognitiven Fähigkeiten der ALS Patienten getestet. Lediglich 4% der Patienten erreichten beim Mini Mental Test einen Wert von unter 25 Punkten. Das kann ein Hinweis auf leichte kognitive Einschränkungen sein, reicht aber nicht als Beleg für das Vorliegen einer Demenz. Es gibt zahlreiche Studien über kognitive Einschränkungen bei ALS Patienten, diese ergeben kein einheitliches Bild. Lakerveld und Kollegen konnten in ihrer Arbeit bei dem Vergleich von ALS Patienten mit Kontrollen keine kognitiven Einschränkungen finden (Lakerveld et al. 2008). Bei etwa 45% der ALS Patienten lassen sich aber kognitive Defizite, bei 5 % lässt sich auch eine frontale Demenz finden (Lomen-Hoerth et al. 2003). Die Untersuchungen, welche kognitive Defizite nachweisen, beziehen sich auf Einschränkungen der Aufmerksamkeit, des Gedächtnisses, der verbalen und non – verbalen Flüssigkeit, der Benennung sowie der Konzeptbildung (Abe 2000).
Zusammenfassend kann man sagen, dass unsere Hypothese, ALS sei assoziiert mit dem prämorbiden Auftreten einer ADHS Symptomatik, bezogen auf unsere Studie nicht zutrifft. Auch relevante kognitive Defizite konnten wir nicht zeigen.

4.3. Limitationen unserer Studie

Um die Studie und deren Ergebnisse besser einordnen zu können, sollen hier einige Einschränkungen genannt werden.
Es handelt sich um eine Querschnittsstudie, das heißt die Befragung fand einmalig statt. Folglich können keine differentiellen Entwicklungsverläufe beurteilt werden, weil es nur einen Messzeitpunkt gab. Es wäre interessant gewesen, die Entwicklung der Kraftgrade der Patienten im Verlauf zu beobachten, dazu wäre eine prospektive longitudinale Studie notwendig.

Da bei den retrospektiv erfassten Daten noch kein Untersuchungsplan vorlag, resultiert daraus eine teils unvollständige Dokumentation, wodurch nicht alle Untersuchungen gewertet werden konnten.
Außerdem wurden die retrospektiven Daten von mehreren Untersuchern erhoben, was eine höhere Fehlerquote in Bezug auf die Erhebung der Kraftgrade nicht ausschließt. Die prospektiven Daten sowie die Daten des 2. Untersuchers hingegen wurden nur von einer Person erhoben. Die Tatsache, dass alle 3 Patientenpopulationen in ihren Ergebnissen weitgehend übereinstimmen, macht einen groben Fehler aufgrund von mehreren Untersuchern bei den retrospektiven Daten unwahrscheinlich.
Die Pilotstudie zum Zusammenhang ADHS und ALS umfasst eine relativ geringe Populationsgröße von 50 Patienten. Da die ALS eine rasch progrediente Erkrankung ist, gestaltete sich die Datenerhebung aufgrund von Kommunikationsproblemen oftmals schwierig.

4.4. Schlussfolgerung

Die Amyotrophe Lateralsklerose ist eine rasch fortschreitende degenerative Erkrankung des oberen und unteren motorischen Neurons. Es kommt zu einer sich schnell ausbreitenden Schwäche der Muskulatur, was letztendlich zu einer Ateminsuffizienz und folglich zum Tode führt.
Die Mechanismen, welche zur Degeneration der motorischen Nerven führen, sind noch weitgehend unverstanden. Braak hat mit seinen immunhistochemischen Arbeiten die – noch nicht überall akzeptierte – These aufgestellt, dass die ALS eine primär kortikale Erkrankung ist, die sich über primär monosynaptisch angebundene zu subkortikalen Kerngebieten ausbreitet.
Ziel dieser Arbeit war es anhand von klinischen Untersuchungen herauszufinden, ob die ALS ein primär kortikales motorisches Läsionsmuster aufweist und ob monosynaptische Fasertypen stärker betroffen sind. Wir haben gezeigt, dass das Paresemuster der untersuchten Muskeln exakt die monosynaptischen Einflüsse auf die Vorderhornzellen widerspiegelt; im Prinzip der Organisation des motorischen Cortex, des Homunculus entspricht. Daher haben wir mit klinischen Daten die Braak´schen neuropathologischen Befunde belegen können. Hingegen konnten wir

keinerlei Hinweise darauf erhalten, dass die ADHS ein Charakteristikum der prämorbiden Merkmale von ALS Patienten darstellt.

5. Zusammenfassung

In der vorliegenden Studie wurde untersucht, ob bei der Amyotrophen Lateralsklerose (ALS) ein zentrales Läsionsmuster vorliegt und ob die von Braak beschriebene Pathologie, bei der monosynaptische angebundene Kerngebiete stärker betroffen sind als polysynaptische, zutrifft. Zur Beurteilung der Muskelkraft wurden spezifische Muskelgruppen nach dem BMRC (British Medical Research Council) getestet und miteinander verglichen.
Im 2. Teil der Studie wurden die Patienten auf das Vorliegen einer prämorbiden ALS Symptomatik sowie komorbiden Störungen untersucht. Dies fand anhand von Fragebögen zu einer bestehenden Aufmerksamkeitsdefizit- Hyperaktivitätsstörung (ADHS) Symptomatik, kognitiven Tests, einem Test zu depressiver Symptomatik sowie Fragebögen zu komorbiden Störungen statt. Der körperliche Status wurde anhand des ALS Functional Rating Scale – Revised (ALS – FRS – R) erhoben.
Insgesamt wurden retrospektiv 436 Patientendaten, prospektiv 92 Patientendaten und von einem 2. Untersucher 52 Patientendaten im Universitäts – und Rehabilitationskliniken Ulm (RKU) ausgewertet. Für die Pilotstudie zur prämorbider ADHS Symptomatik sowie zu komorbiden Störungen wurden von den 92 prospektiven Patienten 50 befragt.
Der Vergleich Ellenbogenextensoren versus Ellenbogenflexoren zeigte geringere Kraftgrade der Ellenbogenflexoren. Der Vergleich Handflexoren versus Handextensoren zeigte signifikant geringere Kraftgrade der Handextensoren. Der Vergleich Ellenbogenextensoren versus Fingerabduktoren ergab stärkere Einschränkungen der Fingerabduktoren. Bei dem Vergleich Ellenbogenextensoren versus Fingerextensoren fand man größere Kraftdefizite der Fingerextensoren.
Der Vergleich Knieextensoren – versus flexoren ergab kleinere Kraftgrade der Knieflexoren und der Vergleich Plantarflexion versus Dorsalextension zeigte signifikant geringere Kraftgrade der Dorsalextensoren.
Die stärksten Paresen fanden sich bei der kleinen Handmuskulatur, den Fingerabduktoren, Fingerextensoren, Handextensoren und den Dorsalextensoren. Oben genannte Muskeln sind ebenso bei einer zentralen Läsion der corticospinalen Verbindungen beeinträchtigt und ihnen konnte in mehreren Studien ein großer Anteil an monosynaptischen Fasern nachgewiesen werden. Daher konnten wir

zeigen, dass die ALS ein zentrales Muster darstellt, bei dem vor allem monosynaptische Nervenverbindungen betroffen sind.

Die Hypothese unserer Pilotstudie, ADHS und kognitive Einschränkungen als prämorbide Störungen, konnten wir in unserer Studie nicht belegen. Lediglich bei 2% der befragten ALS Patienten kommt eine vor Krankheitsbeginn aufgetretene ADHS Symptomatik in Frage. Ebenfalls bei 4% der Patienten konnten leichte kognitive Defizite festgestellt werden.

6. Literaturverzeichnis

1. Abe K (2000): Cognitive function in amyotrophic lateral sclerosis. In: Amyotrophic lateral sclerosis and other motor neuron disorders : official publication of the World Federation of Neurology, Research Group on Motor Neuron Diseases; 1: 343–347.
2. Al-Chalabi A, Hardiman O (2013): The epidemiology of ALS: a conspiracy of genes, environment and time. In: Nature reviews. Neurology; 9: 617–628.
3. Alstermark B, Ogawa J (2004): In vivo recordings of bulbospinal excitation in adult mouse forelimb motoneurons. In: Journal of neurophysiology; 92: 1958–1962.
4. Anthony JC, LeResche L, Niaz U, von Korff MR, Folstein MF (1982): Limits of the 'Mini-Mental State' as a screening test for dementia and delirium among hospital patients. In: Psychological medicine; 12: 397–408.
5. Armon C (2003): An evidence-based medicine approach to the evaluation of the role of exogenous risk factors in sporadic amyotrophic lateral sclerosis. In: Neuroepidemiology; 22: 217–228.
6. Baldissera F, Hultborn H, Illert M (1981): Integration in Spinal Neuronal Systems. In: Handbook of Physiology, The Nervous System, Motor Control; 2: 509–595.
7. Bauer J, Werner A, Kohl W, Kugel H; Shushakova A; Pedersen A; Ohrmann P (2018): Hyperactivity and impulsivity in adult attention-deficit/hyperactivity disorder is related to glutamatergic dysfunction in the anterior cingulate cortex. In: The world journal of biological psychiatry; 19: 538-546
8. Bensimon G, Lacomblez L, Meininger V (1994): A controlled trial of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis. ALS/Riluzole Study Group. In: The New England journal of medicine; 330: 585–591
9. Berger M, Kopp N, Vital C, Redl B, Aymard M, Lina B (2000): Detection and cellular localization of enterovirus RNA sequences in spinal cord of patients with ALS; Neurology; 54: 20–25.

10. Bernhard CG, Bohm E (1954): Cortical representation and functional significance of the corticomotoneuronal system. A.M.A. archives of neurology and psychiatry; 72: 473–502.

11. Biederman J, Newcorn J, Sprich S (1991): Comorbidity of attention deficit hyperactivity disorder with conduct, depressive, anxiety, and other disorders. The American journal of psychiatry;148: 564–577.

12. Blasco H, Mavel S, Corcia P, Gordon PH (2014): The glutamate hypothesis in ALS: pathophysiology and drug development. Current medicinal chemistry; 21: 3551–3575.

13. Bonifacino T, Cattaneo L, Gallia E, Puliti A, Melone M, Provenzano F, Bossi S, Musante I, Usai C, Conti F, Bonanno G, Milanese M (2017): In-vivo effects of knocking-down metabotropic glutamate receptor 5 in the SOD1(G93A) mouse model of amyotrophic lateral sclerosis. Neuropharmacology; 123: 433–445.

14. Boonstra AM, Kooij JJS, Oosterlaan J, Sergeant JA, Buitelaar JK, Van Someren EJW (2007): Hyperactive night and day? Actigraphy studies in adult ADHD: a baseline comparison and the effect of methylphenidate. Sleep; 30: 433–442.

15. Borasio GD, Linke R, Schwarz J, Schlamp V, Abel A, Mozley PD, Tatsch K (1998): Dopaminergic deficit in amyotrophic lateral sclerosis assessed with [I-123] IPT single photon emission computed tomography. Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry; 65: 263–265.

16. Braak H, Brettschneider J, Ludolph AC, Lee VM, Trojanowski JQ, Del Tredici K (2013): Amyotrophic lateral sclerosis--a model of corticofugal axonal spread. Nature reviews. Neurology; 9: 708–714.

17. Brettschneider J, Del Tredici K, Toledo JB, Robinson JL, Irwin DJ, Grossman M, Suh E, Van Deerlin VM, Wood EM, Baek Y, Kwong L, Lee EB, Elman L, McCluskey L, Fang L, Feldengut S, Ludolph AC, Lee VM, Braak H, Trojanowski JQ (2013): Stages of pTDP-43 pathology in amyotrophic lateral sclerosis. Annals of neurology; 74: 20–38.

18. Brouwer B, Ashby P (1990): Corticospinal projections to upper and lower limb spinal motoneurons in man. In: Electroencephalography and clinical neurophysiology; 76: 509–519.

19. Carrey NJ, MacMaster FP, Gaudet L, Schmidt MH (2007): Striatal creatine and glutamate/glutamine in attention-deficit/hyperactivity disorder. In: Journal of child and adolescent psychopharmacology; 17: 11–17.

20. Charach A, Yeung E, Climans T, Lillie E (2011): Childhood attention-deficit/hyperactivity disorder and future substance use disorders: comparative meta-analyses. Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry; 50: 9–21.

21. Courtine G, Bunge MB, Fawcett JW, Grossman RG, Kaas JH, Lemon R, Maier I, Martin J, Nudo RJ, Ramon-Cueto A, Rouiller EM, Schnell L, Wannier T, Schwab ME, Edgerton VR (2007): Can experiments in nonhuman primates expedite the translation of treatments for spinal cord injury in humans? Nature medicine; 13: 561–566.

22. Cox PA, Banack SA, Murch SJ (2003): Biomagnification of cyanobacterial neurotoxins and neurodegenerative disease among the Chamorro people of Guam. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America; 100: 13380–13383.

23. Del Campo N, Chamberlain SR, Sahakian BJ, Robbins TW (2011): The roles of dopamine and noradrenaline in the pathophysiology and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder. Biological psychiatry; 69: 145-157.

24. Dorval KM, Wigg KG, Crosbie J, Tannock R, Kennedy JL, Ickowicz A, Pathare T, Malone M, Schachar R, Barr CL (2007): Association of the glutamate receptor subunit gene GRIN2B with attention-deficit/hyperactivity disorder. Genes, brain, and behavior; 6: 444–452.

25. Dougherty DD, Bonab AA, Spencer TJ, Rauch SL, Madras BK, Fischman AJ (1999): Dopamine transporter density in patients with attention deficit hyperactivity disorder. In: Lancet (London, England); 354: 2132–2133.

26. Eisen A, Turner MR, Lemon R (2014): Tools and talk: an evolutionary perspective on the functional deficits associated with amyotrophic lateral sclerosis. Muscle & nerve 49 (4), S. 469–477.

27. Farg MA, Sundaramoorthy V, Sultana JM, Yang S, Atkinson RA, Levina V, Halloran MA, Gleeson PA, Blair IP, Soo KY, King AE, Atkin JD (2014): C9ORF72, implicated in amytrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia, regulates endosomal trafficking. In: Human

28. Freischmidt A, Wieland T, Richter B, Ruf W, Schaeffer V, Müller K, Marroquin N, Nordin F, Hübers A, Weydt P, Pinto S, Press R, Millecamps S, Molko N, Bernard E, Desnuelle C, Soriani MH, Dorst J, Graf E, Nordström U, Feiler MS, Putz S, Boeckers TM, Meyer T, Winkler AS, Winkelman J, de Carvalho M, Thal DR, Otto M, Brännström T, Volk AE, Kursula P, Danzer KM, Lichtner P, Dikic I, Meitinger T, Ludolph AC, Strom TM, Andersen PM, Weishaupt JH (2015): Haploinsufficiency of TBK1 causes familial ALS and fronto-temporal dementia. Nature neuroscience; 18: 631–636.

29. Gallo V, Wark PA, Jenab M, Pearce N, Brayne C, Vermeulen R, Andersen PM, Hallmans G, Kyrozis A, Vanacore N, Vahdaninia M, Grote V, Kaaks R, Mattiello A, Bueno-de-Mesquita HB, Peeters PH, Travis RC, Petersson J, Hansson O, Arriola L, Jimenez-Martin JM, Tjønneland A, Halkjær J, Agnoli C, Sacerdote C, Bonet C, Trichopoulou A, Gavrila D, Overvad K, Weiderpass E, Palli D, Quirós JR, Tumino R, Khaw KT, Wareham N, Barricante-Gurrea A, Fedirko V, Ferrari P, Clavel-Chapelon F, Boutron-Ruault MC, Boeing H, Vigl M, Middleton L, Riboli E, Vineis P (2013): Prediagnostic body fat and risk of death from amyotrophic lateral sclerosis: the EPIC cohort. Neurology; 80: 829–838.

30. Gitcho MA, Baloh RH, Chakraverty S, Mayo K, Norton JB, Levitch D, Hatanpaa KJ, White CL 3rd, Bigio EH, Caselli R, Baker M, Al-Lozi MT, Morris JC, Pestronk A, Rademakers R, Goate AM, Cairns NJ (2008): TDP-43 A315T mutation in familial motor neuron disease. Annals of neurology; 63: 535–538.

31. Golden GS (1991): Role of attention deficit hyperactivity disorder in learning disabilities. Seminars in neurology; 11: 35–41.

32. Grosser M, Starischka S, Zimmermann E, Das Neue Konditionstraining: Sportwissenschaftliche Grundlagen, Leistungssteuerung Und Trainingsmethoden, Übungen und Trainingsprogramme. Neuausg., 10., neubearb. Aufl. München: BLV-Buchverl, 2008; 40

33. Hübers A, Ludolph AC, Rosenbohm A, Pinkhardt EH, Weishaupt JH, Dorst J (2016): Amyotrophe Lateralsklerose. Eine Multisystemdegeneration. Der Nervenarzt; 87: 179–188.

34. Hübers A, Weishaupt JH, Ludolph AC (2013): Genetik der amyotrophen Lateralsklerose. Der Nervenarzt; 84: 1213–1219.

35. Illert M, Lundberg A, Tanaka R (1976): Integration in descending motor pathways controlling the forelimb in the cat. 1. Pyramidal effects on motoneurones. In: Experimental brain research; 26: 509–519.

36. Ionov ID (2007): Survey of ALS-associated factors potentially promoting Ca2+ overload of motor neurons. Amyotrophic lateral sclerosis : official publication of the World Federation of Neurology Research Group on Motor Neuron Diseases; 8: 260–265.

37. Kessler RC, Adler L, Barkley R, Biederman J, Conners CK, Demler O, Faraone SV, Greenhill LL, Howes MJ, Secnik K, Spencer T, Ustun TB, Walters EE, Zaslavsky AM (2006): The prevalence and correlates of adult ADHD in the United States: results from the National Comorbidity Survey Replication. In: The American journal of psychiatry; 163: 716–723.

38. Khalaf R, Martin S, Ellis C, Burman R, Sreedharann J, Shaw C, Leigh PN, Turner MR, Al-Chalabi A (2019): Relative preservation of triceps over biceps strength in upper limb-onset ALS: the 'split elbow'. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry; 90: 730-733

39. Körner S, Dengler R, Petri S (2011): Diagnostik der amyotrophen Lateralsklerose. Journal für Neurologie Neurochirurgie und Psychiatrie; 12: 124-128

40. Kurtzke JF, Beebe GW (1980): Epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis. 1. A case-control comparison based on ALS deaths; 30: 453-462

41. Kuypers HGJM (1964): The Descending Pathways to the Spinal Cord, their Anatomy and Function. In: Progress in brain research; 11: 178–202.

42. Lacomblez L, Bensimon G, Leigh PN, Guillet P, Powe L, Durrleman S, Delumeau JC, Meininger V (1996): A confirmatory dose-ranging study of riluzole in ALS. ALS/Riluzole Study Group-II. Neurology; 47: 242-250.

43. Lakerveld J, Kotchoubey B, Kübler A (2008): Cognitive function in patients with late stage amyotrophic lateral sclerosis. Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry; 79: 25–29.

44. Lemon RN (2008): Descending pathways in motor control. Annual review of neuroscience; 31: 195–218.

45. Lemon RN, Kirkwood PA, Maier MA, Nakajima K, Nathan P (2004): Direct and indirect pathways for corticospinal control of upper limb motoneurons in the primate. Progress in brain research; 143: 263–279.

46. Leung PW, Chan JK, Chen LH, Lee CC, Hung SF, Ho TP, Tang CP, Moyzis RK, Swanson JM (2017): Family-based association study of DRD4 gene in methylphenidate-responded Attention Deficit/Hyperactivity Disorder. PloS one; 12

47. Lomen-Hoerth C, Murphy J, Langmore S, Kramer JH, Olney RK, Miller B (2003): Are amyotrophic lateral sclerosis patients cognitively normal? Neurology; 60: 1094–1097.

48. Ludolph AC, Langen KJ, Regard M, Herzog H, Kemper B, Kuwert T, Böttger IG, Feinendegen L (1992): Frontal lobe function in amyotrophic lateral sclerosis: a neuropsychologic and positron emission tomography study. Acta neurologica Scandinavica; 85: 81–89.

49. Ludolph et al. Buchbeitrag in Neurologie Hacke, Werner (Hg.) (2015): Neurologie. 14., überarb. Aufl. 2015. Springer Verlag; 819-824

50. Lulé D, Burkhardt C, Abdulla S, Böhm S, Kollewe K, Uttner J, Abrahams S, Bak TH, Petri S, Weber M, Ludolph AC (2015): The Edinburgh Cognitive and Behavioural Amyotrophic Lateral Sclerosis Screen: A cross-sectional

comparison of established screening tools in a German-Swiss population. In: Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration: 16–23.

51. Lule D, Ludolph AC, Ludolph AG (2008): Neurodevelopmental and neurodegenerative diseases - is there a pathophysiological link? Attention-deficit/hyperactivity disorder and amyotrophic lateral sclerosis as examples. In: Medical hypotheses; 70: 1133–1138.

52. Mattsson P, Lonnstedt I, Nygren I, Askmark H (2012): Physical fitness, but not muscle strength, is a risk factor for death in amyotrophic lateral sclerosis at an early age. J Neurology Neurosurgery Psychiatry; 83: 390–394.

53. Miller RG, Jackson CE, Kasarskis EJ, England JD, Forshew D, Johnston W, Kalra S, Katz JS, Mitsumoto H, Rosenfeld J, Shoesmith C, Strong MJ, Woolley SC (2009): Practice parameter update: the care of the patient with amyotrophic lateral sclerosis: multidisciplinary care, symptom management, and cognitive/behavioral impairment (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology; 73: 1227–1233.

54. Pagani MR, Gonzalez LE, Uchitel OD (2011): Autoimmunity in amyotrophic lateral sclerosis: past and present. Neurology research international 2011: 497080.

55. Palmer E, Ashby P (1992): Corticospinal projections to upper limb motoneurones in humans. The Journal of physiology; 448: 397–412.

56. Petersen NT, Taylor JL, Gandevia SC (2002): The effect of electrical stimulation of the corticospinal tract on motor units of the human biceps brachii: The Journal of physiology; 544: 277-284

57. Pupillo E, Bianchi E, Vanacore N, Montalto C, Ricca G, Robustelli Della Cuna FS, Fumagalli F, Castellani M, Poli F, Romeo F, Tommasi D, Lazzaro P, Beghi E (2020): Increased risk and early onset of ALS in professional players from Italian Soccer Teams; 5-6: 403-409

58. Retz-Junginger P, Retz W, Blocher D, Stieglitz RD, Georg T, Supprian T (2003): Reliabilität und Validität der Wender-Utah-Rating-Scale.

Retrospektive Erfassung von Symptomen aus dem Spektrum der Aufmerksamkeitsdefizit/Hyperaktivitätsstörung. Der Nervenarzt; 74: 987-993

59. Retz-Junginger P, Retz W, Blocher D, Weijers HG, Trott GE, Wender PH, Rösler M (2002): Wender Utah Rating Scale (WURS-k). Die deutsche Kurzform zur retrospektiven Erfassung des hyperkinetischen Syndroms bei Erwachsenen. Der Nervenarzt; 73: 830-838

60. Retz W, Pajonk FG, Rösler M (2003): Die Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) im Erwachsenenalter. Psychoneuro; 29: 527-531.

61. Ringholz GM, Appel SH, Bradshaw M, Cooke NA, Mosnik DM, Schulz PE (2005): Prevalence and patterns of cognitive impairment in sporadic ALS. Neurology; 65: 586–590.

62. Rosen DR, Siddique T, Patterson D, Figlewicz DA, Sapp P, Hentati A, Donaldson D, Goto J, O`Regan JP, Deng HX, Rahmani Z, Krizus A, McKenna-Yasek D, Cayabyab A, Gaston SM, Berger R, Tanzi RE, Halperin JJ, Herzfeldt B, Van den Bergh R, Hung WY, Bird T, Deng G, Mulder DW, Smyth C, Laing NG, Soriano E, Pericak-Vance MA, Haines J, Rouleau GA, Gusella JS, Horwitz HR, Brown RH (1993): Mutations in Cu/Zn superoxide dismutase gene are associated with familial amyotrophic lateral sclerosis. Nature; 362: 59–62.

63. Rosenbohm A, Peter RS, Erhardt S, Lulé D, Rothenbacher D, Ludolph AC, Nagel G (2017): Epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis in Southern Germany. Journal of neurology; 267: 749-757

64. Rösler M (2008): Homburger ADHS-Skalen für Erwachsene. HASE ; Untersuchungsverfahren zur syndromalen und kategorialen Diagnostik der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) im Erwachsenenalter ; Göttingen: Hogrefe.

65. Salameh JS, Brown RH, Berry JD (2015): Amyotrophic Lateral Sclerosis: Review. In: Seminars in neurology: 35: 469–476.

66. Scarmeas N, Shih T, Stern Y, Ottman R, Rowland LP (2002): Premorbid weight, body mass, and varsity athletics in ALS. Neurology; 59: 773–775.

67. Takahashi H, Snow BJ, Bhatt MH, Peppard R, Eisen A, Calne DB (1993): Evidence for a dopaminergic deficit in sporadic amyotrophic lateral sclerosis on positron emission scanning. Lancet; 342: 1016–1018.

68. Turner MR (2013): Increased premorbid physical activity and amyotrophic lateral sclerosis: born to run rather than run to death, or a seductive myth? Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry; 84: 947.

69. Vance C, Rogelj B, Hortobágyi 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 Belleroche J, Gallo JM, Miller CC, Shaw CE (2009): Mutations in FUS, an RNA processing protein, cause familial amyotrophic lateral sclerosis type 6. Science; 323:1208–1211.

70. Vega A, Bell EA (1967): α-Amino-β-methylaminopropionic acid, a new amino acid from seeds of Cycas circinalis. Phytochemistry; 6: 759–762.

71. Veldink JH, Kalmijn S, Groeneveld GJ, Titulaer MJ, Wokke JHJ, van den Berg LH (2005): Physical activity and the association with sporadic ALS. Neurology; 64: 241–245.

72. Vogels OJ, Oyen WJ, van Engelen BG, Padberg GW, Horstink MW (1999): Decreased striatal dopamine-receptor binding in sporadic ALS: glutamate hyperactivity? Neurology; 52: 1275–1277.

73. Vogels OJ, Veltman J, Oyen WJ, Horstink MW (2000): Decreased striatal dopamine D2 receptor binding in amyotrophic lateral sclerosis (ALS) and multiple system atrophy (MSA): D2 receptor down-regulation versus striatal cell degeneration. In: Journal of the neurological sciences; 180: 62–65.

74. Wartenberg R, Köbcke H (1954): Neurologische untersuchungsmethoden in der Sprechstunde. Stuttgart: G. Thieme.

75. de Zwaan M, Gruss B, Müller A, Graap H, Martin A, Glaesmer H, Hilbert A, Philipsen A (2012): The estimated prevalence and correlates of adult ADHD

in a German community sample. European archives of psychiatry and clinical neuroscience; 262: 79–86.

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Einteilung der Kraftgrade nach dem BMRC (British Medical Research Council).

Tabelle 2: Die Tabelle zeigt die Vergabe einer Verdachtsdiagnose nach Diagnostic and statistical Manual of Mental Disorder-IV (DSM-IV) und Internalionaler Klassifikation der Krankheiten in der 10. Revision (ICD-10). Im Unterschied zur ICD-10 Klassifikation, welche eine Aktivitäts – und Aufmerksamkeitsstörung diagnostiziert, teilt die DSM-IV Klassifikation in 3 Subtypen, den kombinierten, den aufmerksamkeitsgestörten und den hyperaktiv – impulsiven Typus, ein.

Tabelle 3 : Einteilung der Schweregrade einer Depression anhand des Beck-Depression-Inventar-II (BDI-II).

Tabelle 4: Darstellung der getesteten Muskelpaare V1 bis V6 der retrospektiven und prospektiven Daten. Vergleich der Muskelguppen, die weniger direkte motoneuronale Verbindungen aus dem Cortex erhalten mit den Muskelgruppen, die unter stärkerem motoneuronalem Einfluss stehen. (V = Vergleich)

Tabelle 5: Darstellung der getesteten Muskelpaare V1 bis V5 der zweiten prospektiven Studie. Vergleich der Muskelguppen, die weniger direkte motoneuronale Verbindungen aus dem Cortex erhalten, mit den Muskelgruppen, die unter stärkerem motoneuronalem Einfluss stehen. (V = Vergleich)

Tabelle 6: Prävalenz der Subtypen für eine ADHS (Aufmerksamkeitsdefizit– und Hyperaktivitätsstörung) aus den Fragebögen ADHS-SB (ADHS-Selbstbeurteilungsskala) und ADHS-DC-Q (ADHS-Diagnostische Checkliste – Quantität) der Pilotstudie (n=50) der prospektiv untersuchten ALS (Amyotrophe Lateralsklerose) Patienten, Universitätsklinikum Ulm, 2013-2015.

Tabelle 7: Ergebnisse aus dem Fragebogen ADHD (attention deficit hyperactivity disorder)–Rating Scale der Pilotstudie (n=50)) der prospektiv untersuchten ALS (Amyotrophe Lateralsklerose) Patienten, Universitätsklinikum Ulm, 2013-2015. Absolute Häufigkeit (N) und relative Häufigkeit (%) der getesteten Merkmale „Unaufmerksamkeit“ sowie „Impulsivität und Hyperaktivität“. Treffen beide Subtypen zu, sind die Kriterien für einen Kombinierten ADHD Subtyp vorhanden.

Tabelle 8: Patientenkollektiv Pilotstudie (n=50) der prospektiv untersuchten ALS (Amyotrophe Lateralsklerose) Patienten, Universitätsklinikum Ulm, 2013-2015. Darstellung der erreichten Punktezahl in dem Fragebogen WURS-K (Wender Utah Rating Scale) anhand der absoluten Häufigkeit (N) und der relativen Häufigkeit (%) in Bezug auf den Cut-Off Wert von 30.

Tabelle 9: Relative Häufigkeit für kognitive Defizite im Mini-Mental-Status-Test der Pilotstudie (n=50) der prospektiv untersuchten ALS (Amyotrophe Lateralsklerose) Patienten, Universitätsklinikum Ulm, 2013-2015.

Tabelle 10: Rohpunktewert im WST (Wortschatztest) und die zugehörige relative Häufigkeit der Pilotstudie (n=50) der prospektiv untersuchten ALS (Amyotrophe Lateralsklerose) Patienten, Universitätsklinikum Ulm, 2013-2015. Der Rohpunktewert kann umgerechnet werden in die definierte z-Skala und die Z-Skala (IQ).

Tabelle 11: Absolute und relative Häufigkeit im BDI-II (Beck-Depression-Inventar-II) der Gesamtstichprobe (n=50), Universitätsklinikum Ulm, 2013-2015.

Tabelle 12: Absolute und relative Häufigkeit bulbärer Symtomatik im ALS-FRS-R (Amyotrophic Lateral Sclerosis-Functional Rating Scale-Revised) der Pilotstudie (n=50) der prospektiv untersuchten ALS (Amyotrophe Lateralsklerose) Patienten, Universitätsklinikum Ulm, 2013-2015.

Tabelle 13: Absolute und relative Häufigkeit von Atemproblemen im ALS-FRS-R (Amyotrophic Lateral Sclerosis-Functional Rating Scale–Revised) der Pilotstudie (n=50) der prospektiv untersuchten ALS (Amyotrophe Lateralsklerose) Patienten, Universitätsklinikum Ulm, 2013-2015.

Tabelle 14: Absolute und relative Häufigkeit von motorischen Einschränkungen im ALS-FRS-R (Amyotrophic Lateral Sclerosis-Functional Rating Scale–Revised) der Pilotstudie (n=50) der prospektiv untersuchten ALS (Amyotrophe Lateralsklerose) Patienten, Universitätsklinikum Ulm, 2013-2015.

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Diagnosestellung einer Amyotrophen Lateralsklerose (ALS) nach El Escorial Kriterien.

Abbildung 2: Die 6 Vergleichspaare der getesteten Muskelgruppen V1 -V6. Es werden die Kraftgrade der Muskeln, welche stärker monosynaptisch innerviert sind mit denen, welche unter schwächerem monosynaptischem Einfluss stehen, anhand des Medical Research Council verglichen.

Abbildung 3: Fragebogen Muskelkraft bei ALS (Amyotropher Lateralsklerose).

Abbildung 4: Retrospektive Studie an 436 Patienten mit ALS (Amyotropher Lateralsklerose). Die prozentuale Verteilung der Medical Research Council Kraftgrade der genannten Muskelgruppen auf der linken und rechten Körperseite. Erhebung der Daten von 1996 bis 2011 in der Universitätsklinik Ulm.

Abbildung 5 Retrospektive Studie an 436 Patienten mit ALS (Amyotropher Lateralsklerose). Die Abbildung zeigt die Differenz der Mittelwerte (Δx) der Vergleichsmuskelpaare (V1 bis V6) der linken und rechten Körperseite. Je größer der Mittelwert desto größer der Kraftunterschied zwischen 2 Muskelgruppen. Je größer der Kraftunterschied desto schwächer und somit unter größerem monosynaptischem Einfluss stehend ist die Vergleichsmuskelgruppe. Die p-Werte aus dem Wilcoxen – Test befinden sich jeweils auf der rechten Seite. Erhebung der Daten von 1996 bis 2011 in der Universitätsklinik Ulm.

Abbildung 6: Retrospektive Studie, nur die Patienten mit ALS (Amyotropher Lateralsklerose), welche in allen vier Extremitäten (Obere Extremität links und rechts, Untere Extremität links und rechts) betroffen sind (N=197). Die prozentuale Verteilung der Medical Research Council Kraftgrade der genannten Muskelgruppen auf der linken und rechten Körperseite.

Abbildung 7: Retrospektive Studie, nur die Patienten mit ALS (Amyotropher Lateralsklerose), welche in allen vier Extremitäten (Obere Extremität links und rechts, Untere Extremität links und rechts) betroffen sind (N=197). Die Abbildung zeigt die Differenz der Mittelwerte (Δx) der Vergleichsmuskelpaare (V1 bis V6) der linken und rechten Körperseite. Je größer der Mittelwert desto größer der Kraftunterschied zwischen 2 Muskelgruppen. Je größer der Kraftunterschied desto schwächer und somit unter größerem monosynaptischem Einfluss stehend ist die Vergleichsmuskelgruppe. Die p-Werte aus dem Wilcoxen – Test befinden sich jeweils auf der rechten Seite. Erhebung der Daten von 1996 bis 2011 in der Universitätsklinik Ulm.

Abbildung 8: Prospektive Studie an 92 Patienten mit ALS (Amyotropher Lateralsklerose). Die prozentuale Verteilung der Medical Research Council Kraftgrade der genannten Muskelgruppen auf der linken und rechten Körperseite. Erhebung der Daten von 2013 bis 2015 in der Universitätsklinik Ulm.

Abbildung 9: Prospektive Studie an 92 Patienten mit ALS (Amyotropher Lateralsklerose). Die Abbildung zeigt die Differenz der Mittelwerte (Δx) der Vergleichsmuskelpaare (V1 bis V6) der linken und rechten Körperseite. Je größer der Mittelwert desto größer der Kraftunterschied zwischen 2 Muskelgruppen. Je größer der Kraftunterschied desto schwächer und somit unter größerem monosynaptischem Einfluss stehend ist die Vergleichsmuskelgruppe. Die p-Werte aus dem Wilcoxen – Test befinden sich jeweils auf der rechten Seite. Erhebung der Daten von 2013 bis 2015 in der Universitätsklinik Ulm.

Abbildung 10: Prospektive Studie, nur die Patienten mit ALS (Amyotropher Lateralsklerose), welche in allen vier Extremitäten (Obere Extremität links und rechts, Untere Extremität links und rechts) betroffen sind (N=61). Die prozentuale Verteilung der Medical Research Council Kraftgrade der genannten Muskelgruppen auf der linken und rechten Körperseite. Erhebung der Daten von 2013 bis 2015 in der Universitätsklinik Ulm.

Abbildung 11: Prospektive Studie, nur die Patienten mit ALS (Amyotropher Lateralsklerose), welche in allen vier Extremitäten (Obere Extremität links und rechts, Untere Extremität links und rechts) betroffen sind (N=61). Die Abbildung zeigt die Differenz der Mittelwerte (Δx) der Vergleichsmuskelpaare (V1 bis V6) der linken und rechten Körperseite. Je größer der Mittelwert desto größer der Kraftunterschied zwischen 2 Muskelgruppen. Je größer der Kraftunterschied desto schwächer und somit unter größerem monosynaptischem Einfluss stehend ist die Vergleichsmuskelgruppe. Die p-Werte aus dem Wilcoxen – Test befinden sich jeweils auf der rechten Seite. Erhebung der Daten von 2013 bis 2015 in der Universitätsklinik Ulm.

Abbildung 12: Zweite prospektive Studie an 54 Patienten mit ALS (Amyotropher Lateralsklerose). Die prozentuale Verteilung der Medical Research Council Kraftgrade der genannten Muskelgruppen auf der linken und rechten Körperseite.

Abbildung 13: Zweite prospektive Studie an 54 Patienten mit ALS (Amyotropher Lateralsklerose). Die Abbildung zeigt die Differenz der Mittelwerte (Δx) der Vergleichsmuskelpaare (V1 bis V5) der linken und rechten Körperseite. Je größer der Mittelwert desto größer der Kraftunterschied zwischen 2 Muskelgruppen. Je größer der Kraftunterschied desto schwächer und somit unter größerem monosynaptischem Einfluss stehend ist die Vergleichsmuskelgruppe. Die p-Werte aus dem Wilcoxen – Test befinden sich jeweils auf der rechten Seite. Erhebung der Daten von 2013 bis 2015 in der Universitätsklinik Ulm.

Abbildung 14: Zweite prospektive Studie, nur die Patienten mit ALS (Amyotropher Lateralsklerose), welche in allen vier Extremitäten (Obere Extremität links und rechts, Untere Extremität links und rechts) betroffen sind (N=11). Die prozentuale Verteilung der Medical Research Council Kraftgrade der genannten Muskelgruppen auf der linken und rechten Körperseite. Erhebung der Daten von 2013 bis 2015 in der Universitätsklinik Ulm.

Abbildung 15: Zweite prospektive Studie, nur die Patienten mit ALS (Amyotropher Lateralsklerose), welche in allen vier Extremitäten (Obere Extremität links und rechts, Untere Extremität links und rechts) betroffen sind (N=11). Die Abbildung zeigt die Differenz der Mittelwerte (Δx) der Vergleichsmuskelpaare (V1 bis V5) der linken und rechten Körperseite. Je größer der Mittelwert desto größer der Kraftunterschied zwischen 2 Muskelgruppen. Je größer der Kraftunterschied desto schwächer und somit unter größerem monosynaptischem Einfluss stehend ist die Vergleichsmuskelgruppe. Die p-Werte aus dem Wilcoxen – Test befinden sich jeweils auf der rechten Seite. Erhebung der Daten von 2013 bis 2015 in der Universitätsklinik Ulm.

Abbildung 16: Vergleich der Testergebnisse aus den Fragebögen WURS-K (Wender Utah Rating Scale), ADHS-DC-Q (Aufmerksamkeitsdefizit–und Hyperaktivitätsstörung-Diagnostischen Checkliste-Quantität), ADHS-SB (ADHS-Selbstbeurteilungsskala) und ADHD (attention deficit hyperactivity disorder)-Rating Scale. Relative Häufigkeit einer ADHS Symptomatik in der Pilotstudie (n=50) der prospektiv untersuchten ALS (Amyotrophe Lateralsklerose) Patienten, Universitätsklinikum Ulm, 2013-2015.

Abbildung 17: Relative Häufigkeit (%) für Begleiterkrankungen (Mehrfachnennungen möglich) der Pilotstudie (n=50) der prospektiv untersuchten ALS (Amyotrophe Lateralsklerose) Patienten, Universitätsklinikum Ulm, 2013-2015.

Abbildung 18: Relative Häufigkeit (%) von zusätzlichen Störungen in Kindheit und Jugend (Mehrfachnennungen möglich) der Pilotstudie (n=50) der prospektiv untersuchten ALS (Amyotrophe Lateralsklerose) Patienten, Universitätsklinikum Ulm, 2013-2015.

Abbildung 19: Relative Häufigkeit (%) von komorbiden Störungen im Erwachsenenalter (Mehrfachnennungen möglich) der Pilotstudie (n=50) der prospektiv untersuchten ALS (Amyotrophe Lateralsklerose) Patienten, Universitätsklinikum Ulm, 2013-2015.

Abbildung 20: Relative Häufigkeit (%) von Problemen im Lebensalltag (Mehrfachnennungen möglich) der Pilotstudie (n=50) der prospektiv untersuchten ALS (Amyotrophe Lateralsklerose) Patienten, Universitätsklinikum Ulm, 2013-2015.

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich recht herzlich bei meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. Albert C. Ludolph, dem Ärztlichen Direktor der Klinik für Neurologie im Rehabilitationskrankenhaus Ulm, für seine Hilfsbereitschaft, schnellen Antworten bei Problemen und Korrekturen dieser Arbeit bedanken.
Ein besonderer Dank gilt Frau Agrawal für ihre Unterstützung bei der Erhebung der retrospektiven Daten.
Danke an Frau Prof. Dr. Lulé für die Ratschläge und Hilfe bei der Auswertung und Darstellung der Pitotstudie.
Vielen Dank Herr Prof. Dr. Muche für die Hilfe bei der statistischen Auswertung.
Danke an alle Mitarbeiter der Neurologie, die mir die Erhebung der Daten möglich gemacht haben.
Vielen herzlichen Dank an alle ALS Patienten, die sich Zeit für meine Befragung und Untersuchung genommen haben. Ohne sie wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen.
Danke an meine Familie für die Unterstützung und an meinen Vater für die Korrektur dieser Arbeit.

Lebenslauf

Persönliche Angaben:

Name:	Susanne Maria Emilian
Geburtsdatum:	1983
Nationalität:	deutsch

Ausbildung und Studium:

04/2014 – 12/2021:	**Universität Ulm, Klinik für Neurologie** Klinische Promotionsarbeit mit dem Thema: „Die Amyotrophe Lateralsklerose als primäre Erkrankung des Cortex – Untersuchungen zum monosynaptischen Paresemuster und prädisponiernden Faktoren“
10/2012 – 05/2018:	**Universität Ulm** Studium der Humanmedizin 2. Abschnitt der ärztlichen Prüfung: Note gut 3. Abschnitt der ärztlichen Prüfung: Note gut
10/2010 – 09/2012:	**Ludwig-Maximilians-Universität-München** Studium der Humanmedizin 1. Abschnitt der ärztlichen Prüfung: Note befriedigend
11/2005 – 10/2008:	**Physiotherapieschule Heidelberg**: Ausbildung zur Physiotherapeutin
09/1994 – 06/2004:	**Vöhlin–Gymnasium Memmingen:** Abitur: Note befriedigend
09/1990 – 07/1994:	**Grundschule Erkheim**

Praktische Erfahrung:

Seit 08/2022	:	**Kinderklinik Memmingen** Assistenzärztin

05/2016 – 06/2017	
und	
01/2018 – 03/2018:	**Universitätsklinikum Ulm**
	Praktisches Jahr (in Teilzeit 75%) in 2 Abschnitten
03/2014 – 05/2014:	**Rehabilitationskrankenhaus Ulm**
	Zweimonatige Famulatur im Bereich Neurologie
09/2013 – 10/2013:	**Kinderarztpraxis Böker und Dr. Hämmerle in Ulm**
	Einmonatige Famulatur im Bereich Kinderheilkunde
02/2013 – 03/2013:	**Stiftungsklinik Weißenhorn**
	Einmonatige Famulatur im Bereich Innere Medizin

Tätigkeiten und Interessen:

11/2013 – 05/2015:	**Stiftungsklinik Weißenhorn**
	Nachtstudent für pflegerische Tätigkeiten
12/2012 – 07/2013:	**Physiotherapiepraxis Stöferle und Arndt**
	Physiotherapeutin in Teilzeit
10/2009 – 10/2010:	**Physiotherapiepraxis Biedermann und Rücker Heidelberg**
	Physiotherapeutin
11/2008 – 08/2009:	**Physiotherapiepraxis Team Reha Memmingen**
	Physiotherapeutin
09/2004 – 03/2005:	Aushilfe im Gastronomiebereich
Hobbies:	Sport, Musik, Reisen

Fremdsprachen:

Englisch:	fließend
Italienisch:	Grundkenntnisse
Latein:	kleines Latinum