

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

# **Kognition bei Primärer Lateralsklerose**

## **Dissertation**

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

Vorgelegt von

**Judith Bullinger, geb. Wolf**

geboren in Ellwangen an der Jagst

2016

**Amtierender Dekan: Prof. Dr. rer. nat. Thomas Wirth**

**1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Albert C. Ludolph**

**2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Tobias M. Böckers**

**Tag der Promotion: 16.12.2016**

# **Inhaltsverzeichnis**

<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	III
<b><u>1. EINLEITUNG</u></b>	1
<b>1.1. Primäre Lateralsklerose</b>	1
1.1.1. Motoneuronerkrankungen	1
1.1.2. Ätiologie und Pathogenese	2
1.1.3. Neuropathologie und Pathophysiologie	2
1.1.4. Klinik und Diagnostik	3
1.1.5. Therapie und Prognose	4
1.1.6. PLS als eigenständige Erkrankung	4
<b>1.2. Kognition</b>	6
1.2.1. Der Begriff Kognition	6
1.2.2. Kognition bei Motoneuronerkrankungen	8
1.2.3. Kognition bei Primärer Lateralsklerose	9
<b>1.3. Ziele der Studie</b>	10
<b><u>2. MATERIAL UND METHODEN</u></b>	11
<b>2.1. Studiendesign</b>	11
<b>2.2. Studienteilnehmer</b>	11
2.2.1. Rekrutierung der Studienteilnehmer	11
2.2.2. Soziodemografische Daten	12
<b>2.3. Studienablauf</b>	12
<b>2.4. Neuropsychologische Testungen</b>	13
2.4.1. Stroop-Test	14
2.4.2. CERAD-Plus	14
2.4.3. Frontal Assessment Battery	16
2.4.4. Zahlenspanne und Blockspanne	16
2.4.5. 5-Punkte-Test	17
2.4.6. Test zum kognitiven Schätzen (TKS)	17
<b>2.5. Statistische Auswertung</b>	18
<b><u>3. ERGEBNISSE</u></b>	19
<b>3.1. Studienteilnehmer</b>	19
3.1.1. Gruppe PLS	19

3.1.2. Matching	19
3.1.3. Anzahl der Datensätze	20
<b>3.2. Ergebnisse der Tests</b>	<b>23</b>
3.2.1. Hypothese 1:	
Bei der Primären Lateralsklerose zeigen sich frontale Defizite, jedoch keine temporalen Defizite.	23
3.2.2. Hypothese 2:	
Die Entwicklung von kognitiven Defiziten bei PLS verläuft unabhängig von motorischen Einschränkungen und korreliert nicht mit der Erkrankungsdauer.	29
3.2.3. Hypothese 3:	
Die Verlaufsform mit Pseudobulbärparalyse ist bei PLS stärker assoziiert mit der Entwicklung von kognitiven Defiziten als die spinale Verlaufsform.	34
<b><u>4. DISKUSSION</u></b>	<b>38</b>
<b>4.1. Frontale und temporale Defizite</b>	<b>39</b>
4.1.1. Verbale Flüssigkeit	39
4.1.2. Stroop-Interference	40
4.1.3. Trail-Making-Test B	40
4.1.4. Temporale Defizite	41
4.1.5. Kognitives Profil der PLS	42
<b>4.2. Korrelation der motorischen Einschränkungen und     Erkrankungsdauer mit den Testergebnissen</b>	<b>43</b>
4.2.1. Motorische Einschränkungen	43
4.2.2. Erkrankungsdauer	44
<b>4.3. Vergleich der Verlaufsformen in Bezug auf kognitive Defizite</b>	<b>45</b>
<b>4.4. Limitationen der Untersuchung</b>	<b>47</b>
<b>4.5. Ausblick</b>	<b>48</b>
<b><u>5. ZUSAMMENFASSUNG</u></b>	<b>49</b>
<b><u>6. LITERATURVERZEICHNIS</u></b>	<b>51</b>
<b><u>7. DANKSAGUNG</u></b>	<b>59</b>
<b><u>8. LEBENS LAUF</u></b>	<b>60</b>

## Abkürzungsverzeichnis

<b>AIDS</b>	Acquired Immunodeficiency Syndrome
<b>ALS</b>	Amyotrophe Lateralsklerose
<b>ALS-FRS-R</b>	Amyotrophic Lateral Sclerosis – Functionating Rating Scale-Revised
<b>ANOVA</b>	Analysis of Variance (Varianzanalyse)
<b>ca.</b>	circa
<b>d. h.</b>	das heißt
<b>EMG</b>	Elektromyographie
<b>et al.</b>	et alii/ et alia
<b>F</b>	F-Test
<b>FAB</b>	Frontal Assessment Battery
<b>FTD</b>	Fronto-temporale Demenz
<b>HIV</b>	Humanes Immundefizienz-Virus
<b>HTLV</b>	Humanes T-Lymphotropes Virus
<b>MD</b>	Mittelwert
<b>N</b>	Häufigkeit
<b>MMST</b>	Mini Mental Status Test
<b>MND</b>	Motoneuronerkrankungen (Motoneuron-Disease)
<b>MRT</b>	Magnetresonanztomografie
<b>MW</b>	Mittelwert
<b>PLS</b>	Primäre Lateralsklerose
<b>RKU</b>	Universitäts- und Rehabilitationskliniken Ulm
<b>r</b>	Korrelation nach Pearson
<b>p</b>	Signifikanzniveau
<b>sec</b>	Sekunden
<b>SD</b>	Standardabweichung
<b>SOD1</b>	Superoxiddismutase 1
<b>sog.</b>	sogenannte (n/r)
<b>s. o.</b>	siehe oben
<b>s. u.</b>	siehe unten
<b>TKS</b>	Test zum kognitiven Schätzen
<b>TDP 43</b>	43 KiloDalton TransactiveResponse Desoxyribonukleinacid-binding protein
<b>UMN</b>	Upper Motoneuron (Oberes Motoneuron)

# 1. EINLEITUNG

## 1.1. Primäre Lateralsklerose

### 1.1.1. Motoneuronerkrankungen

Jede willkürliche Muskelbewegung, auch das Atmen und Schlucken, verlangt eine intakte Verbindung zwischen Gehirn und Muskelzelle; diese wird durch das erste und zweite Motoneuron hergestellt, die Betzzellen im motorischen Kortex und die Vorderhornzellen des Rückenmarks sowie die Kerngebiete der motorischen Hirnnerven.

Bereits im 19. Jahrhundert beschrieben Charcot und Erb eine neurologische Erkrankung, die ausschließlich das 1. Motoneuron betrifft, und es entstand der Begriff „Primäre Lateralsklerose“ (Charcot 1865, Erb 1875).

Die Primäre Lateralsklerose (PLS) gehört zu den Motoneuronerkrankungen („motor neuron disease“, MND), die durch eine Neurodegeneration gekennzeichnet sind, die vor allem, aber nicht ausschließlich, die Motoneurone betrifft. Dabei betrifft die Variante der Primären Lateralsklerose oder der Hereditären Spastischen Paraparese vor allem das erste Motoneuron. Bei der Spinalen Muskelatrophie und der Progressiven Bulbärparalyse scheint ausschließlich das zweite motorische Neuron, also die motorische Vorderhornzelle oder die bulbären Hirnnervenkerne betroffen zu sein. Außerdem können auch nicht-motorische Symptome auftreten, wie kognitive Defizite und Verhaltensstörungen bis hin zur Frontotemporalen Demenz (Ludolph et al. 1992, Phukan et al. 2007, Strong et al. 2009). Die Einteilung in die Subtypen erfolgt anhand der Klinik, dem klinischen Verlauf, der Ätiologie sowie anhand von molekulargenetischen und neuropathologischen Befunden (Winter et al. 2004). Sie ist besonders zu Beginn der Erkrankung schwierig und es gelingt nicht immer eine scharfe Abgrenzung gegeneinander, da sich die Symptome, aber auch die genetischen Veränderungen teilweise überschneiden (Hanemann et al. 2002).

Die häufigste Erkrankung aus der Gruppe der MND ist die Amyotrophe Lateralsklerose (ALS), bei der sowohl das erste, als auch das zweite Motoneuron betroffen sind. Ca. 2-5% der Patienten mit MND leiden unter einer PLS (Singer et al. 2007). Jedoch häufen sich seit Jahren Untersuchungen und Berichte darüber, dass die PLS früher oder später in eine ALS

mündet und die Betroffenen Degenerationszeichen des zweiten Motoneurons entwickeln (Bruyn et al. 1995, Le Forestier et al. 2001a).

Dadurch und auch durch die schwere Abgrenzbarkeit der Subtypen untereinander ist es schwierig, die Primäre Lateralsklerose von der ALS zu unterscheiden und die Diagnose Primäre Lateralsklerose zu stellen.

### 1.1.2. Ätiologie und Pathogenese

Die ALS kann familiär oder sporadisch auftreten. Es sind einige Genmutationen bekannt, die vornehmlich die familiäre Form der ALS verursachen, z. B. Mutationen in der SOD1, C9ORF72, TDP-43 (Braak et al. 2010, Gitcho et al. 2008, DeJesus-Hernandez et al. 2011, Renton et al. 2011, Andersen und Al-Chalabi 2011). Es gibt Mutationen, die sowohl bei ALS-, als auch PLS-Patienten zu finden sind, zum Beispiel im Alsin-Gen (Yang et al. 2001). Außerdem wurde von zwei PLS-Fällen berichtet, die in SOD1-negativen Familien mit familiärer ALS auftraten (Brugman et al. 2005), was eine ähnliche Ätiologie und Pathogenese der beiden Syndrome vermuten lässt.

Diese Überschneidungen betreffen nicht nur die ALS, sondern auch andere Motoneuronenerkrankungen wie die Spinale Muskelatrophie, oder hereditäre Motoneuropathien. Eine bestimmte Mutation kann verschiedene klinische Phänotypen hervorrufen, ebenso kann ein bestimmter Phänotyp durch verschiedene Mutationen ausgelöst werden (Hanemann et al. 2002).

Mit zukünftigen neuen Erkenntnissen bezüglich der beteiligten Gene der verschiedenen Entitäten könnte sich auch die Klassifikation der Motoneuronenerkrankungen ändern.

### 1.1.3. Neuropathologie und Pathophysiologie

Bei der Primären Lateralsklerose handelt es sich um eine Degeneration der ersten Motoneurone, betrifft also die Betz-Riesenzellen im motorischen Kortex und die Pyramidenbahn (Winter et al. 2004) .

Gordon et al. schlägt folgende Diagnosekriterien für die mittels Autopsie nachgewiesene PLS vor: Degeneration im Motokortex und Kortikospinaltrakt, jedoch ohne Verlust von Motoneuronen und ohne Gliose in den Vorderhornzellen, keine Bunina- oder ubiquitinierte Einschlüsse (Gordon et al. 2006).

Das phosphorylierte TDP-43 ist ein molekularer Marker für Motoneurerkrankungen. Die Phosphorylierung des Proteins löst vermutlich eine Aggregation desselben aus und ist somit an der Pathogenese der ALS beteiligt (Braak et al. 2010). Es handelt sich um strangartige und kugelförmige cytoplasmatische Einschlüsse, die sowohl bei sporadischen Formen der MND, als auch bei familiärer ALS, jedoch SOD1-negativ, (Tartaglia et al. 2007) nachgewiesen werden konnten (Gitcho et al. 2008).

Brettschneider und Braak et al. untersuchten mit pTDP-43 als Marker, in welcher Form sich die ALS im Gehirn ausbreitet und leiteten von ihren Beobachtungen Stadien ab. Im Stadium 1 ist der agranuläre Motokortex, motorische Kerne der Hirnnerven V, VII und X-XII im Hirnstamm und die  $\alpha$ -Motoneurone betroffen. Stadium 2 entspricht der Ausbreitung in den präfrontalen Kortex, in die Formatio reticularis, die präcerebellären Nuclei und den Nucleus ruber. Im Stadium 3 breitet sich pTDP-43 im präfrontalen und postzentralen Neokortex und im Striatum aus. Ist das Frontalhirn betroffen, kommt es zu kognitiven und Verhaltensdefiziten. Erst im Stadium 4 kommt der Temporallappen mit dem Hippocampus hinzu (Brettschneider et al. 2013, Braak et al. 2013).

Im Verlauf der Erkrankung der PLS kann auch das 2. Motoneuron betroffen sein, was nahelegt, dass die PLS in eine ALS münden kann (Rowland et al. 1999). In Autopsien von PLS-Patienten wurde eine subklinische Beteiligung der Vorderhornzellen nachgewiesen (Le Forestier et al. 2001b).

#### 1.1.4. Klinik und Diagnostik

Definitionsgemäß ist bei der PLS das erste Motoneuron betroffen. Dies führt zu charakteristischen Symptomen, wie Parese mit Muskeltonuserhöhung, Hyperreflexie, Pyramidenbahnzeichen und Pseudobulbärparalyse (Pringle et al. 1992, Le Forestier et al. 2001a). Eine Tonuserhöhung im Sinne einer Spastik, ebenso häufig im Sinne eines Rigors tritt bei der PLS viel häufiger als bei der ALS auf und kann somit als Abgrenzungskriterium gewertet werden (Tartaglia et al. 2007, Wais 2013). Auch Okulomotorikstörungen treten bei der PLS gehäuft auf (Le Forestier et al. 2001a, Pringle et al. 1992, Wais 2013). Affektstörungen scheinen bei der PLS häufiger als bei der ALS aufzutreten (Wais 2013).

Bereits 1902 nannte Erb die Triade der Hauptmanifestationen der PLS: Parese der unteren Extremität, Tonuserhöhung im Sinne eines Rigors und Hyperreflexie (Erb 1902). Ein



gehäuftes Auftreten von Rigor konnte auch in einer neueren Studie bestätigt werden (Wais 2013). Pringle et al. beobachteten außerdem eine spastische Dysarthrie und emotionale Labilität, wie Zwangslachen und Zwangswainen (Pringle et al. 1992), Zeichen der sogenannten Pseudobulbärparalyse. In den letzten Jahren häufen sich die Hinweise darauf, dass die Kognition und das Verhalten ebenfalls betroffen sind.

Laut Pringle ist die PLS durch eine Abwesenheit von Denervierungszeichen im EMG charakterisiert (Pringle et al. 1992). Andere Autoren haben gezeigt, dass leichte Denervierungszeichen, also eine Vorderhornbeteiligung regelmäßig existieren (Singer et al. 2007, Gordon et al. 2006, Singer et al. 2005).

Die Diagnose Primäre Lateralsklerose ist vor allem eine klinische Diagnose, außerdem werden Elektrophysiologie und MRT zur Diagnosestellung herangezogen (Kassubek et al. 2012). Einige Autoren haben Diagnosekriterien aufgestellt, um die PLS als ein eigenständiges Syndrom zu klassifizieren.

#### 1.1.5. Therapie und Prognose

Wie bei der ALS gibt es für die PLS keine kausale Therapie, eine Heilung ist somit nicht möglich. Die weitere Therapie ist symptomorientiert (Winter et al. 2004). Die Lebenserwartung bei PLS lässt sich aufgrund des heterogenen Verlaufs viel schwerer prognostizieren. In der Literatur reichen die Angaben von 1-15 Jahren (Singer et al. 2007) bis zu 4-34 Jahre. (Pringle et al. 1992).

#### 1.1.6. PLS als eigenständige Erkrankung

In der Literatur gibt es viele Versuche, anhand von differentialdiagnostischen Kriterien die PLS von der ALS zu unterscheiden und als eigenständige Erkrankung zu klassifizieren:

Die wohl bekanntesten sind die Pringle-Kriterien (Pringle et al. 1992). Diese beschreiben einen schleichenden Beginn einer spastischen Parese, für gewöhnlich symmetrisch in der unteren Extremität, gelegentlich an der oberen Extremität oder bulbär. Der Verlauf ist ebenfalls schleichend, aber progredient bis zu einer schweren spastisch-rigiden spinobulbären Parese. Das durchschnittliche Erkrankungsalter liegt bei 50 Jahren oder älter und im Gegensatz zur ALS lag bei den PLS-Patienten von Pringle keine familiäre Häufung vor. Die Erkrankungsdauer liegt bei über drei Jahren. Laborchemische Untersuchungen

sollen Vitamin B12- oder Folsäure-Mangel ausschließen, der Liquor muss negativ auf Lyme-Borreliose, oligoklonale Banden, Syphilis und HTLV-1/2 getestet sein. In der MRT des Schädels darf sich keine Signalanhebung zeigen, in der MRT der Halswirbelsäule keine Zeichen der Myelonkompression. Die von Pringle als zusätzlichen Hinweis auf PLS gewertete erhaltene Harnblasenfunktion wird von anderen Autoren bezweifelt, wobei imperativer Harndrang oder Inkontinenz als häufiger bei PLS als bei ALS vorkommend beschrieben wird (Wais 2013, Russo 1982, Gordon et al. 2009). Die Pringle-Kriterien beruhen auf der Beobachtung von acht Fällen sowie einer Autopsie. Sie stehen in der Kritik aufgrund des kurzen Beobachtungszeitraumes von drei Jahren (Gordon et al. 2006), außerdem wurden seit 1992 viele klinische Studien mit PLS-Patienten durchgeführt, die das eine oder andere Kriterium widerlegen.

Gordon et al. beschreiben verschiedene diagnostische Kriterien der PLS: Die „mittels Autopsie“ nachgewiesene PLS setzt eine Degeneration im Motorkortex und Kortikospinaltrakt voraus. Bei der „rein klinischen PLS“ handelt es sich ausschließlich um Symptome des ersten Motoneurons, es dürfen keine Muskelatrophie, sichtbare Faszikulationen oder Denervierung im EMG vier Jahre nach Symptombeginn vorkommen. Der Erkrankungsbeginn liegt bei über 50 Jahren. Liegen zusätzlich Symptome des zweiten Motoneurons oder geringe Denervationen im EMG vor, die aber nicht ausreichend für eine ALS sind, spricht Gordon et al. von einer „UMN-dominanten ALS“, die mit einer schlechteren Prognose als die PLS einhergehen soll (Gordon et al. 2006, Gordon et al. 2009). Bei zusätzlicher Demenz, Parkinson oder Abnormalitäten des sensorischen Traktes sollte nach den Vorschlägen von Gordon et al. eine „PLS plus“ diagnostiziert werden (Gordon et al. 2006).

Patienten mit PLS überleben signifikant länger als Patienten mit ALS, sind aber bei Symptombeginn im Schnitt jünger (Tartaglia et al. 2007).

Zusammenfassend kann man sagen, dass sich die PLS im Gegensatz zur ALS eher durch Spastik und Rigor als durch Muskelschwäche auszeichnet (Tartaglia et al. 2007), dass sie häufiger sporadisch auftreten soll (ALS zu 5-10% familiär) und eine bessere Prognose als die ALS aufweist. Jedoch wird die Abgrenzung zur ALS weiterhin schwierig sein, solange es keinen biochemischen Marker gibt. Eine weitere Möglichkeit wäre die Modifizierung der Diagnose-Kriterien nach Wais, wonach es ein klinisches Hauptkriterium gibt

(progressive und fast ausschließliche Affektion des 1. Motoneurons), andere Diagnosen ausgeschlossen sein müssen und Nebenkriterien (Störung der Okulomotorik, Positiver Effekt der L-Dopa-Therapie, Blasenentleerungsstörungen und negative Familienanamnese) fakultativ sind (Wais 2013).

## **1.2. Kognition**

### **1.2.1. Der Begriff Kognition**

Die Übersetzung des lateinischen Wortes *cognitio* (=Kennenlernen, Erkennen, Kenntnis, Wiedererkennen) verdeutlicht, wie weitreichend der Begriff Kognition ist. Der Begriff Kognition umfasst höhere Hirnfunktionen, das heißt Funktionen der Hirnrinde wie das Gedächtnis, das Wahrnehmen und Erkennen, sowie das Denken. Diese komplexen Leistungen des menschlichen Gehirns sind in verschiedenen Arealen des Gehirns lokalisiert und lassen sich topisch zuordnen, so dem Frontal- oder Temporallappen.

Bei vielen neurologischen und psychiatrischen Erkrankungen ist die Kognition beeinträchtigt. Je nachdem, in welcher anatomischen Struktur die Läsion oder Funktionsstörung liegt, kommt es zu einem Ausfall in ganz bestimmten Teilbereichen der Kognition. Diese zu ermitteln ist Aufgabe der Neuropsychologie.

#### 1.2.1.1. Der präfrontale Kortex

Der präfrontale Kortex ist der vordere, überwiegend granuläre Teil des Frontalhirns. Er ist zuständig für die sogenannten Exekutivfunktionen. Diese bestehen vor allem aus der Unterscheidung zwischen routinierten, also automatischen Vorgängen, und nicht-routinierten und somit kontrollierten Vorgängen (Gilbert et al. 2008), dem Arbeitsgedächtnis (Kurzzeitgedächtnis, also Sekunden bis Minuten), der Aufmerksamkeitskontrolle, der Inhibition von Verarbeitung und Ausführung von Handlungen, Erwartung und Auswahl von Handlungszielen, strategischem Planen, Problemlösen, Entscheidungsfindung und der Handlungsüberwachung (Ullsperger et al. 2012).

Exekutivfunktionen sind somit für ein flexibles, intentionales Verhalten nötig, ein Verhalten, das sowohl an die gegebene Situation, als auch an die eigenen Bedürfnisse angepasst sein kann. Zur Bewältigung dieser komplexen Aufgaben ist der präfrontale Kortex sowohl afferent als auch efferent mit anderen Großhirnarealen und Teilen des

Thalamus verbunden. Außerdem erhält er Afferenzen aus dem Hippocampus, dem cingulären Kortex, der Substantia nigra und anderen Mittelhirnkernen (Thier 2012).

Der präfrontale Kortex wird als der menschlichste Teil des Gehirns bezeichnet, da er vermutlich die Entwicklung von Konzepten und Perspektiven ermöglicht, die die Grundlage von Bewusstsein und Selbstbewusstsein sind, und soziale Interaktion ermöglicht (Thier 2012).

Die klinischen Manifestationen von Frontalhirnschädigungen sind so mannigfaltig wie die Aufgaben des Frontalhirns:

Störungen der Exekutivfunktionen machen sich bemerkbar durch verringerte Entschluss- und Entscheidungsfreudigkeit, Probleme beim Planen von Teilschritten, Abnahme der Plangenaugigkeit und fehlende Alternativstrategien. Die Patienten werden unflexibel und finden sich in Situationen ohne feste Struktur nur schwer zurecht. Diese Inflexibilität macht sich weiter durch Perseverationen und mentale Rigidität bemerkbar (Kammer et al. 2012). Bei neu aufgetretenen Problemen werden auch vermehrt Regelverstöße, trotz korrektem Verständnis der Aufgabe, beobachtet (Kammer et al. 2012, Luria 1980).

Unabhängig von den Exekutivfunktionen fällt auf, dass sich Patienten mit Frontalhirnschädigung kaum in andere Personen hineinversetzen können und deren Absichten oder Wünsche nicht erraten oder verstehen können, es kommt zu Einschränkungen der „Theory of Mind“ (Premack et al. 1978, Rowe et al. 2001).

Nicht zuletzt kommt es durch eine Frontalhirnschädigung zu einer Persönlichkeitsveränderung, die durch die oben genannte Schädigung der Exekutivfunktionen mitbedingt ist. Der wohl bekannteste Patient ist Phineas Gage, ein ehemals besonnener Vorarbeiter, der nach einer überlebten Penetrationsverletzung des Frontalhirns als launisch, aggressiv und wankelmütig beschrieben wurde (Harlow 1868). Allgemeine Merkmale der Wesensänderung nach Frontalhirnschädigung sind Antriebsstörungen bis hin zu akinetischem Mutismus, Enthemmung und Sprunghaftigkeit, Witzelsucht, gehobene, aber labile Stimmung, die schnell umschlägt (Kammer et al. 2012).

#### 1.2.1.2. Der Temporallappen

Eine wichtige Struktur ist hier der Hippocampus als Teil des limbischen Systems. Dabei geht es funktionell um die Speicherung von Wissen, also das Lernen von Inhalten. Explizite, also deklarative Gedächtnisinhalte werden im Papez-Neuronenkreis vom Kurz- in das Langzeitgedächtnis überführt: Hippocampus – Fornix – Corpora mamillaria –

Fasciculus mamillothalamicus – Thalamus – Gyrus parahippocampalis – Hippocampus. Ist eine dieser Strukturen gestört, kommt es zu Merkfähigkeitsstörungen. Das Kurzzeitgedächtnis bleibt unberührt, ebenso können Gedächtnisinhalte aus der Zeit vor der Schädigung abgerufen werden (Trepel 2008). Es besteht also ein Speicherproblem im Gegensatz zur Abrufstörung bei frontalen Schädigungen.

Das so konsolidierte Wissen wird im fronto-temporalen Kortex in den Assoziationsfeldern gespeichert (Silbernagl et al. 2003).

### 1.2.2. Kognition bei Motoneuronerkrankungen

Ob bei Motoneuronerkrankungen, allen voran bei der ALS, auch die Kognition betroffen ist, war lange nicht klar. In einer äußerst detaillierten Beschreibung der Klinik bei ALS in einem Lehrbuch von 1925 findet sich keine Angabe zur Kognition (Walter 1925), ebenso in einem neueren Lehrbuch von 1990 (Mummenthaler 1990). Heute weiß man, dass die ALS nicht ausschließlich den Motorkortex betrifft, sondern eine Multisystemdegeneration ist, die auch die kognitiven Fähigkeiten in einem individuell variablen Ausmaß betreffen. Dies ist inzwischen in zahlreichen Studien belegt.

Die Symptome reichen von leichten kognitiven Defiziten bis hin zu einer Frontotemporalen Demenz (FTD), wobei die Zahlen aber stark differieren (Ludolph et al. 1992, Phukan et al. 2007, Strong et al. 2009). In einer großen Studie mit 279 Patienten hat sich gezeigt, dass 50% der Patienten kognitive Defizite haben sollen (Ringholz et al. 2005). Außerdem hat sich gezeigt, dass Gedächtnisdefizite seltener und weniger stark ausgeprägt sind als frontale exekutive Funktionen, allen voran die verbale und non-verbale Flüssigkeit (Ludolph et al. 1992, Ringholz et al. 2005, Abrahams et al. 2000). Weiter zeigten sich Auffälligkeiten im Stroop-Test (Stroop, 1935) im Sinne einer verminderten Inhibition (Goldstein et al. 2011).

Es gibt eine eindeutige Überlappung zwischen Frontotemporaler Demenz (FTD) und Motoneuronerkrankungen. Zum einen wurden frontale Merkmale bei Patienten mit Motoneuronerkrankungen beobachtet, zum anderen wiesen Patienten mit Frontotemporaler Demenz Veränderungen der Willkürmotorik auf. Es wurde der Begriff MND/FTD geprägt (Bak, 2010).

Es gibt keine Hinweise darauf, dass es eine Korrelation zwischen kognitiven Defiziten und der Erkrankungsdauer oder körperlichen Einschränkungen gibt. Der kognitive Abbau ist

also kein kontinuierlicher Prozess und bleibt nach anfänglicher Verschlechterung relativ stabil über die Erkrankungsdauer hinweg, wenn man ihn mit den meist rasch progredienten Einschränkungen der Willkürmotorik vergleicht (Schreiber et al. 2005).

Eine bulbäre Verlaufsform scheint eher assoziiert mit kognitiven Defiziten als eine spinale Form (Schreiber et al. 2005). Es gibt weitere Risikofaktoren, die mit kognitiven Defiziten in Verbindung gebracht werden wie höheres Alter, männliches Geschlecht, geringe Bildung, Demenz in der Familie, geringe forcierte Vitalkapazität und Dysarthrie (Schreiber et al. 2005, Lomen-Hoerth et al. 2003, Massman et al. 1996, Portet et al. 2001). Dabei haben Einschränkungen der verbalen Fähigkeiten selbstverständlich Einfluss auf die Testergebnisse, eine Tatsache, die genauso wie eine Einschränkung manueller Fähigkeiten bei der Testung berücksichtigt werden muss (Abrahams et al. 2000).

### 1.2.3. Kognition bei Primärer Lateralsklerose

Alle bisher genannten neuropsychologischen Studien wurden mit ALS-Patienten durchgeführt. Studien mit PLS-Patienten sind selten und wurden aufgrund der geringen Inzidenz der Erkrankung mit wenigen Probanden durchgeführt. Diese beweisen, dass kognitive Veränderungen auch bei der PLS vorkommen:

Das Auftreten von kognitiven Defiziten gibt Grace et al. mit einer Häufigkeit von 39% an, bei sieben von 18 PLS-Patienten. Ähnlich häufig ist das Auftreten bei ALS-Patienten in derselben Studie mit 31% (Grace et al. 2011), aber geringer als in anderen Studien mit ALS-Patienten, die von bis zu 50% ausgehen (Ringholz et al. 2005). Allerdings muss die letztgenannte Studie als „Ausreißer“ nach oben betrachtet werden. Bei Murphy et al. sind nur 22% der PLS-Patienten von kognitiven Defiziten betroffen (Murphy et al. 2008).

Wie bei der ALS liegt der Schwerpunkt der kognitiven Funktionseinschränkung bei Testungen, von denen wir glauben, dass sie frontale Funktionen widerspiegeln (Grace et al. 2011) und es zeigen sich aber leichte kognitive Defizite (Murphy et al. 2008, Caselli et al. 1995).

Gordon et al. gehen soweit, das Auftreten einer Demenz sogar als „PLS plus“ zu werten (Gordon et al. 2009).

Zusammengefasst scheinen die zitierten Studien zu zeigen, dass auch bei der Primären Lateralsklerose kognitive Defizite auftreten, diese sind aber weniger häufig und leichter als bei der ALS.

### 1.3. Ziele der Studie

Die aktuelle Studienlage zeigt, dass noch wenig und teilweise inkonsistentes Wissen hinsichtlich der Entwicklung kognitiver Defizite speziell bei der Primären Lateralsklerose existiert.

Diese Arbeit ist eine Querschnittsuntersuchung, bei der PLS-Patienten sowie gesunde Kontrollen neuropsychologisch untersucht werden und versucht wird die Häufigkeit kognitiver Defizite bei der PLS genauer zu definieren.

Ausgangspunkt vorliegender Arbeit sind folgende Hypothesen:

- Bei der Primären Lateralsklerose zeigen sich frontale Defizite, jedoch keine temporalen Defizite.
- Die Entwicklung von kognitiven Defiziten bei der Primären Lateralsklerose verläuft unabhängig von motorischen Einschränkungen und korreliert nicht mit der Erkrankungsdauer.
- Bei der Primären Lateralsklerose ist die Verlaufsform, bei der sich eine Pseudobulbärparalyse entwickelt, häufiger mit der Entwicklung von kognitiven Defiziten assoziiert als die rein spinale Verlaufsform.

Wir hatten die Chance ein größeres Patientenkollektiv als in vorherigen Studien, die PLS-Patienten kognitiv untersucht haben, zu studieren, was eine größere Aussagekraft erlaubt.

## **2. MATERIAL UND METHODEN**

### **2.1. Studiendesign**

Patienten mit der Diagnose PLS (Gruppe „PLS“), sowie gesunde Kontrollpersonen (Gruppe „Kontrolle“) wurden nach ihrer Einwilligung in einer Querschnittstudie neuropsychologisch untersucht. Die Kontrollen wurden entsprechend des Geschlechts, des Alters und der Schulbildung gematcht. Die Ergebnisse wurden anonymisiert und statistisch ausgewertet.

Ein positives Votum der Ethikkommission der Universität Ulm liegt vor. Die Probanden gaben ihr schriftliches Einverständnis.

### **2.2. Studienteilnehmer**

#### **2.2.1. Rekrutierung der Studienteilnehmer**

Namen und Adressen der potenziellen Studienteilnehmer der Gruppe der PLS-Patienten stammen aus dem ALS-Register Schwaben sowie einer multizentrischen Erhebung von Daten von PLS-Patienten in der „Neurologischen Klinik der Medizinischen Hochschule Hannover“ (MHH), in der „Klinik und Poliklinik für Neurologie des Universitätsklinikums Carl Gustav Dresden“, sowie in der „Neurologischen Klinik der Rehabilitations- und Universitätskliniken Ulm“ (RKU). Vor Aufnahme in diese Datenbanken wurde bei den Patienten von erfahrenen Ärzten eine PLS diagnostiziert. Dies erfolgte anhand der Klinik, sowie dem Ausschluss der möglichen Differentialdiagnosen, vor allem der ALS. Einige PLS-Patienten konnten während ihres stationären Aufenthaltes im Rehabilitationskrankenhaus Ulm (RKU) rekrutiert werden.

Die anderen Patienten wurden schriftlich kontaktiert. In diesem Schreiben wurden sie kurz über die Studie informiert und um ihre freiwillige Mithilfe gebeten. Einige Tage später wurden sie angerufen und ihre Teilnahme erfragt. Dabei konnten sie wählen, ob die Untersuchung bei den Patienten zu Hause stattfinden sollte oder in der Hochschulambulanz des RKU, z. B. im Rahmen eines Besuchs der ALS-Sprechstunde.



Auf diesem Weg konnten 29 Patienten rekrutiert und untersucht werden, wobei sich bei einem Patienten die Verdachtsdiagnose PLS nicht bestätigte und dieser dann aus der Studie ausgeschlossen wurde. Somit liegt die Zahl der Studienteilnehmer der Gruppe „PLS“ bei 28.

Die Teilnehmer der Gruppe „Kontrolle“ sind zum Teil gesunde Kontrollen aus einer Studie zur Frontotemporalen Lobärdegeneration und zum Teil freiwillige Interessenten aus dem privaten Umfeld. Es konnten 19 gesunde Kontrollen in die Studie eingeschlossen werden.

### 2.2.2. Soziodemografische Daten

Folgende soziodemografischen Daten wurden erhoben: Geschlecht, Alter, Schulabschluss und Jahre der Schulbildung, Krankheitsdauer in Jahren (es wurde das Auftreten der ersten Symptome zugrunde gelegt, da sich die Diagnosestellung oft um Monate bis Jahre verzögert). Außerdem wurde erfasst, ob es sich um einen spinalen oder bulbären Erkrankungsbeginn handelte, sowie der Verlauf. Der Grad der körperlichen Behinderung wurde anhand der ALS-FRS-R (Amyotrophic Lateral Sclerosis – Functionating Rating Scale-Revised) (Cedarbaum et al. 1999) dokumentiert. Dabei wurden Defizite in den Bereichen Sprache, Speichelfluss, Schlucken, Handschrift, Essen schneiden bzw. das Handling der parenteralen Ernährung, Körperpflege und Anziehen, Drehen im Bett und Zudecken, Gehen, Treppensteigen und Atmung ermittelt und mit entsprechenden Punktwerten versehen. Es können pro Item zwischen 0 (keine Funktion) und 4 (normale Funktion) Punkte erreicht werden, was einer maximalen Gesamtpunktzahl von 48 entspricht.

## 2.3. Studienablauf

Die Untersuchung fand entweder bei den Probanden zuhause statt oder in der Hochschulambulanz des RKU. Dabei wurde stets auf eine ruhige und störungsfreie Umgebung geachtet. Nachdem der Proband über die Studie aufgeklärt war, wurde er erneut gefragt, ob er teilnehmen möchte. Dies bestätigte er durch Unterzeichnung der Einverständniserklärung.

Die Untersuchung dauerte ca. 60 Minuten. Wenn der Proband eine Pause wünschte auch länger, die komplette Untersuchung wurde aber an einem Untersuchungstermin

durchgeführt. Es wurde darauf geachtet, eine feste Reihenfolge der verschiedenen Testungen einzuhalten. Die Ergebnisse wurden handschriftlich auf den entsprechenden Fragebögen notiert und im Anschluss anonymisiert in elektronische Form überführt.

Einzelne Untersuchungen konnten aufgrund der krankheitsbedingten körperlichen Einschränkungen, Erschöpfung, Ablehnung, Zeitmangel oder organisatorischen Gründen nicht durchgeführt werden. Die für die jeweilige Auswertung zugrunde gelegte Anzahl der Testdaten wird in 3.1.3. Anzahl der Datensätze angegeben. Außerdem wurden die Wortflüssigkeitstest, der Boston-Naming-Test, sowie der Trail-Making-Test B bei zwei Patienten, deren Muttersprache nicht Deutsch ist, gestrichen.

## **2.4. Neuropsychologische Testungen**

Bei der Auswahl der Neuropsychologischen Testungen wurde auf folgende Kriterien geachtet:

Es sollen große Bereiche der Kognition untersucht werden, um somit eine umfassende Beurteilung der Kognition bei Primärer Lateralsklerose zu erlauben. Dies soll in einem angemessenen Zeitrahmen (ca. 60 min) stattfinden, damit Ermüdungserscheinungen das Ergebnis nicht verfälschen. Außerdem müssen bei Probanden mit Primärer Lateralsklerose die verschiedenen körperlichen Einschränkungen beachtet werden.

Die Tests sollen eine gute Reliabilität und Validität aufweisen, sowie entsprechende einfache technische Voraussetzungen aufweisen, um sie auch bei den Probanden zu Hause durchführen zu können.

Von diesen Tests wurden sechs Tests ausgewählt, die confirmatorisch zur Untersuchung der Hypothesen ausgewertet wurden. Sie erfassen ein breites Spektrum der frontalen und temporalen Fähigkeiten. Diese sind: Phonematische Flüssigkeit, Semantische Flüssigkeit, Stroop Interference, Trail-Making-Test B, Wortliste Abrufen, Figuren Abrufen.

Die anderen Tests wurden zur Ergänzung rein explorativ dargestellt und nicht nach Bonferroni korrigiert.

Es wurden folgende Tests durchgeführt:

### 2.4.1. Stroop-Test

Beim Stroop-Test (Stroop 1935) soll der Proband so schnell wie möglich die Druckfarbe von Farbwörtern nennen, deren Bedeutung nicht mit der Druckfarbe übereinstimmt (Stroop Interference). Z.B. ist das Wort „Rot“ in blau geschrieben, die richtige Antwort lautet also „blau“. Zuvor soll der Proband, ebenfalls so schnell wie möglich, Farben von Kästchen benennen (Stroop Colour) und Farbwörter, gedruckt in schwarz, vorlesen (Stroop Word). Dadurch hat man einen Referenzwert und kann entscheiden, ob ein schlechter Stroop-Test an der Einschränkung des Sprechens (bulbäres Sprechen) oder der kognitiven Einschränkungen liegt. Der Test hat eine Retest-Reliabilität von 0,86 (Siegrist 1997) und ist seit Jahren Bestandteil vieler Studien (MacLeod 1991). Er verlangt hohe Konzentration und Aufmerksamkeit, um den automatisierten Prozess des Lesens zu unterdrücken und die Druckfarbe zu nennen.

### 2.4.2. CERAD-Plus

Das Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD) wurde 1986 vom National Institute on Aging (NIA) gegründet, mit dem Ziel, standardisierte Kriterien und Methoden zur Erfassung der Alzheimer Demenz zu entwickeln (Heyman et al. 1997). Bis heute wurde diese Testbatterie in verschiedene Sprachen übersetzt und ist Bestandteil verschiedener epidemiologischer Studien (Fillenbaum et al. 2008). CERAD-Plus besteht aus Untertests mit Einzelscores. Dies erlaubt eine individuelle Anpassung der Testbatterie an die physischen Einschränkungen, indem man Untertests weglässt, wenn diese z.B. aufgrund der bulbären und somit verlangsamten Sprache nicht möglich sind, bzw. das Ergebnis verfälscht werden würde. Ein weiterer Vorteil ist die relativ kurze Untersuchungszeit von ca. 30 Minuten, in der viele verschiedene kognitive Teilbereiche des temporalen und frontalen Kortex untersucht werden. Für die Aufgaben 1-7 wurde eine gute Reliabilität, sowie Validität nachgewiesen (Morris et al. 1989, Morris et al. 1993, Welsh et al. 1994, Welsh-Bohmer et al. 1997).

Die CERAD-Plus enthält folgende Untertests:

#### 2.4.2.1. Semantische Flüssigkeit: Kategorie „Tiere“ (Isaacs et al. 1973, Isaacs et al. 1973, Isaacs et al. 1972)

Der Proband soll möglichst viele verschiedene Tiere innerhalb einer Minute nennen. Dieser Test untersucht die Bereiche verbale Flüssigkeit, semantisches Gedächtnis und Sprache (Morris et al. 1989).

#### 2.4.2.2. Modifizierter Boston Naming Test (Kaplan et al. 1978)

Bei der Kurzform des Boston Naming Tests werden dem Probanden 15 Strichzeichnungen vorgelegt, die er benennen soll. Getestet werden visuelle Wahrnehmung und Wortfindung.

#### 2.4.2.3. Mini Mental Status Test (MMST) (Folstein et al. 1975)

Mit diesem Fragebogen werden die kognitiven Teilbereiche zeitliche und räumliche Orientierung, Gedächtnis, Aufmerksamkeit, Wortfindung und konstruktive Praxis untersucht und eignet sich somit als Screeningtest. Es können maximal 30 Punkte erreicht werden, ab 23 Punkten und weniger liegen kognitive Defizite vor, ab 17 Punkten und weniger eine schwere Demenz (Fillenbaum et al. 1990).

#### 2.4.2.4. Wortliste lernen (Rosen et al. 1984)

Dem Probanden werden nacheinander zehn Wörter vorgelegt, die er laut vorlesen und lernen soll. Danach soll er die Wörter frei reproduzieren. Es folgen zwei weitere Durchgänge mit den gleichen Wörtern, jedoch in einer anderen Reihenfolge. Es wird die Fähigkeit untersucht, neue Informationen zu lernen. Das Listenlernen ist eine temporale Fähigkeit.

#### 2.4.2.5. Figuren abzeichnen (Rosen et al. 1984)

Es werden vier geometrische Figuren dargeboten, die der Proband abzeichnen soll. Bewertet werden einzelne Details der Figuren (z.B. Dreidimensionalität). Untersucht wird die konstruktive Praxis.

#### 2.4.2.6. Wortliste abrufen (Morris et al. 1989)

Die in Aufgabe 4 vor einigen Minuten gelernten Wörter sollen wiedergegeben werden. Diese Aufgabe untersucht das verzögerte Abrufen von verbalen Informationen (Morris et al. 1993). Auch hierbei handelt es sich um eine temporale Fähigkeit.

#### 2.4.2.7. Wortliste wieder erkennen (Mohs et al. 1986)

Es werden 20 Wörter schriftlich dargeboten: diese enthalten die zehn gelernten Wörter aus Aufgabe 4 und zehn neue Wörter. Der Proband soll nun entscheiden, ob es sich um ein bereits gelerntes oder um ein neues Wort handelt. Durch die erleichterten

Abrufbedingungen in dieser Aufgabe lassen sich Abruf- von Speicherstörungen unterscheiden. Speicherstörungen werden dem Temporallappen zugeordnet.

#### 2.4.2.8. Figuren abrufen

Der Proband wird gebeten, die in Aufgabe 5, sowie im Mini Mental Status Test gezeichneten Figuren aus dem Gedächtnis frei zu zeichnen. Die Bewertung erfolgt nach den gleichen Kriterien wie in Aufgabe 5. Diese Aufgabe untersucht das verzögerte Abrufen von nonverbalen Informationen und ist wie beim Abrufen verbaler Information eine temporale Fähigkeit.

#### 2.4.2.9. Trail-Making-Test A und B (Army Individual Test Battery 1944)

Beim Test A soll der Proband 25 auf dem Papier verteilte Zahlen in aufsteigender Reihenfolge so schnell wie möglich verbinden. Beim Test B geschieht dies abwechselnd mit Buchstaben (1–A–2–B). Dieser Test untersucht die Aufmerksamkeit und exekutive Funktionen, vor allem die visuelle Suchfunktion (Ehrenstein et al. 1982), ist also ein frontaler Test.

#### 2.4.3. Frontal Assessment Battery (FAB)

Die Frontal Assessment Battery (Dubois et al. 2000) dient der Beurteilung von Frontalhirnfunktionen. In sechs Teilaufgaben werden das abstrakte Denken (Finden von Überbegriffen), die mentale Flexibilität (Phonematische Flüssigkeit), das Einüben und Wiedergeben eines motorischen Programms (Luria-Reihe), die Störanfälligkeit (verbale Aufforderungen konkurrieren mit sensorischen Reizen), die inhibitorische Kontrolle (Go-No-go-Paradigma), sowie das Abschirmen von Umweltreizen (Reaktion auf sensorischen Stimulus) untersucht. Jede Teilaufgabe wird mit 0 bis 3 Punkten bewertet, daraus ergibt sich eine maximal erreichbare Gesamtpunktzahl von 18. Slachevsky et al. geben einen Cut-Off-Wert von 12 zur Unterscheidung von Alzheimer Demenz und Frontotemporaler Demenz an (Slachevsky et al. 2004). Die FAB hatte eine gute Interrater-Reliabilität von 0,87 und diskriminierende Validität, d. h. in 89,1% der Fälle wurden Patienten und Kontrollen richtig identifiziert (Dubois et al. 2000).

#### 2.4.4. Zahlenspanne und Blockspanne

Diese Tests aus dem Wechsler-Memory-Scale Revised Edition (Wechsler 1987) testen das Kurzzeitgedächtnis. Die Vorwärts-Versionen untersuchen die Merkspanne. Bei der

„Zahlenspanne Vorwärts“ soll der Proband Zahlenreihen nachsprechen, bei der „Blockspanne Vorwärts“ die auf einem Brett angebrachten acht Würfel in der gleichen Reihenfolge berühren wie der Untersucher. Die Rückwärts-Versionen untersuchen das Arbeitsgedächtnis. Das visuell-räumliche Kurzzeitgedächtnis kann durch die Blockspanne also auch bei sehr ausgeprägter bulbärer Sprache untersucht werden, bei stark eingeschränkter Motorik der oberen Extremität ist die Untersuchung des verbalen Kurzzeitgedächtnisses durch die Zahlenspanne möglich. Die Validität bezüglich Demenz wurde in verschiedenen Studien untersucht (Carlesimo et al. 1994, Pasquier et al. 2001). Die Tests haben eine gute Reliabilität mit 0,75 für die Blockspanne, bzw. 0,77 für die Zahlenspanne (Wechsler 1987, Elwood 1991). Zahlen- und Blockspanne untersuchen frontale Fähigkeiten.

#### 2.4.5. 5-Punkte-Test

In Quadraten mit fünf symmetrisch angeordneten Punkten sollen bei diesem Test nach Regard et al. (Regard et al. 1982) innerhalb von drei Minuten so viele unterschiedliche Muster wie möglich erzeugt werden, indem man zwei bis fünf Punkte verbindet. Gezählt wird die Anzahl der Muster, sowie die Perseverationen, also Wiederholung von Mustern, die gehäuft bei Dysfunktion des Frontallappens auftreten (Lee et al. 1997). Dieser Test untersucht analog zur phonematischen (2.4.3.) und zur semantischen Flüssigkeit (2.4.2.1.) die figurale, also nonverbale Flüssigkeit und erlaubt so eine Beurteilung der mentalen Flexibilität trotz eingeschränkter Sprache. Validität und Reliabilität wurden untersucht und bewiesen (Goebel et al. 2009, Tucha et al. 2012).

#### 2.4.6. Test zum kognitiven Schätzen (TKS)

Beim TKS (Brand et al. 2002) werden dem Probanden Bildkarten vorgelegt und dazu Schätzfragen zu den Bereichen Größe, Gewicht, Anzahl und Zeit gestellt. Die Antwort wird als richtig gewertet, wenn sie innerhalb eines bestimmten Bereichs liegt. Der Test untersucht Alltagskompetenzen unabhängig von bulbären oder spinalen Defiziten. Auch hierbei handelt es sich um einen frontalen Test.

## 2.5. Statistische Auswertung

Die handschriftlich erfassten Testergebnisse wurden anonymisiert in eine Excel-Tabelle (Microsoft Excel 2002 für Windows) übertragen und mit „IBM SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) Statistics 21“ ausgewertet.

Für alle Tests wurden zur deskriptiven Statistik Häufigkeitsangaben (N), Mittelwerte (MW) und Standardabweichungen (SD) ermittelt. Für die soziodemographischen Daten wurden Häufigkeitsangaben (N; für Geschlecht, Beginn, Erkrankungsverlauf) oder Mittelwerte (MW; für Alter, Erkrankungsdauer, ALS-FRS-R) berechnet und angegeben.

Anhand einer Korrelation nach Pearson wurde untersucht, ob die Testergebnisse einen Zusammenhang mit der Erkrankungsdauer (in Jahren) oder den körperlichen Einschränkungen (dargestellt als ALS-FRS-R) zeigen.

Bei den sechs exemplarischen Tests (Phonematische Flüssigkeit, Semantische Flüssigkeit, Stroop Interference, Trail-Making-Test B, Wortliste Abrufen, Figuren Abrufen) wurde das Signifikanzniveau mit Hilfe der Bonferroni-Korrektur ( $p / \text{Anzahl der Testungen} = \text{neues Signifikanzniveau}$ ) für Hypothese 1 und 3 entsprechend berechnet.

Für die Hypothese 2 wurde das neue Signifikanzniveau angegeben ( $p = 0,0083$ ) und mit den für die Korrelationen errechneten Signifikanzen verglichen. Lediglich Ergebnisse mit  $p < 0,0083$  gelten als signifikant.

Der Signifikanzprüfung wurde ein 95% Konfidenzintervall ( $p < 0,05$ ) zugrunde gelegt, zur Ermittlung eines Trends  $p = 0,05$  bis  $0,1$ .

Die weiteren Tests wurden aufgrund der geringen Gruppengröße rein explorativ, also nicht konfirmatorisch untersucht. Die Korrektur nach Bonferroni wurde hierbei nicht berücksichtigt. Zur Analyse, ob es in den einzelnen Testergebnissen Unterschiede zwischen den Gruppen „PLS“ und „Kontrolle“, bzw. zwischen den Verlaufsformen „Verlauf mit Pseudobulbärparalyse“ und „rein spinaler Verlauf“ gibt, wurden einfaktorielle ANOVAs durchgeführt.

### 3. ERGEBNISSE

#### 3.1. Studienteilnehmer

##### 3.1.1. Gruppe PLS

Es wurden 28 PLS-Patienten in die Studie eingeschlossen. Die soziodemografischen Daten sind in Tabelle 1 aufgeführt.

Tabelle 1:

Soziodemografische und klinische Daten der 28 Studienteilnehmer mit Primärer Lateralsklerose (N=28), rekrutiert über das ALS-Register Schwaben sowie eine multizentrische Erhebung von Daten von PLS-Patienten in der „Neurologischen Klinik der Medizinischen Hochschule Hannover“ (MHH) und in der „Neurologischen Klinik der Rehabilitations- und Universitätskliniken Ulm“ (RKU), 2012 und 2013. N (Häufigkeit), ALS-FRS-R (Amyotrophic Lateral Sclerosis – Functionating Rating Scale-Revised). Klinik für Neurologie, Universität Ulm, 2012-2013.

<b>Alter</b>		59,57 Jahre ± 10,355 Jahre
<b>Geschlecht</b>	Weiblich	N = 15
	Männlich	N = 13
<b>Beginn</b>	Spinal	N = 23
	Bulbär	N = 2
	Spinal und bulbär	N = 1
	Keine Angabe	N = 2
<b>Erkrankungsverlauf</b>	Spinal	N = 7
	Mit Pseudobulbärparalyse	N = 21
<b>Erkrankungsdauer</b>		8,61 Jahre ± 5,398 Jahre
<b>ALS-FRS-R</b>		37,22 ± 6,284 (N= 27)

##### 3.1.2. Matching

Die 19 Probanden der Gruppe „Kontrolle“ wurden entsprechend Geschlecht, Alter und Schulbildung mit den 28 Probanden der Gruppe „PLS“ gematched. Die Kontrollen waren mit durchschnittlich 56,63 Jahren nicht signifikant jünger als die PLS-Patienten mit durchschnittlich 59,57 Jahren (p=0,368).



Die Geschlechtsverteilung ist mit 13 Männer/15 Frauen (46%/54%) bei den PLS-Patienten und 9 Männer/10 Frauen (47%/53%) bei den Kontrollen ausgeglichen. Auch bei der Schulbildung gibt es zwischen beiden Gruppen keinen signifikanten Unterschied. Sie beträgt bei der Gruppe „PLS“ im Mittel 13,96 Jahre, bei der Gruppe „Kontrolle“ im Mittel 14,87 Jahre ( $p=0,309$ ). Einen Überblick über die Schulbildung in Zusammenschau mit der Geschlechtsverteilung gibt Abbildung 1.

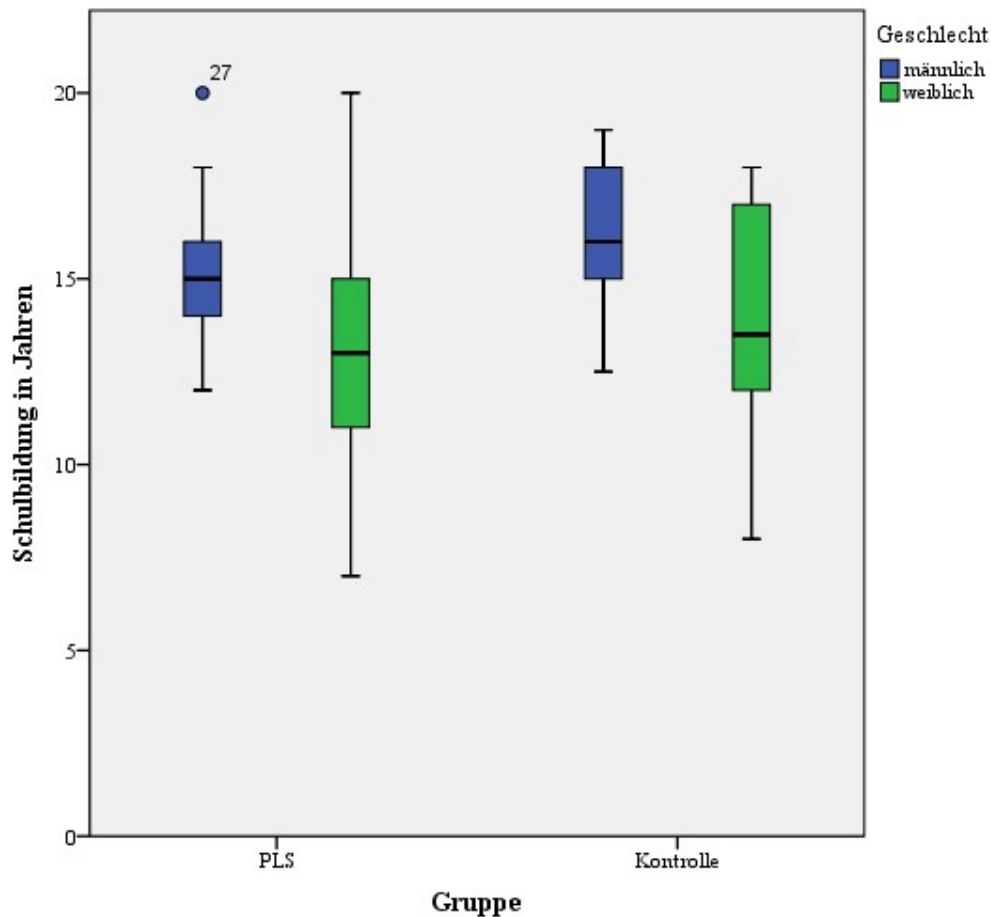


Abbildung 1: Verteilung des Geschlechts in Bezug auf die Schulbildung der beiden Studiengruppen „PLS“ und „Kontrolle“. PLS (Primäre Lateralsklerose). Klinik für Neurologie, Universität Ulm, 2012-2013.

### 3.1.3. Anzahl der Datensätze

Wie bereits erwähnt, liegen die Datensätze aus verschiedenen Gründen zum Teil nicht in vollständiger Form vor. Ob durch motorische Einschränkungen die Untersuchungsergebnisse verfälscht werden, wurde folgendermaßen untersucht: die Ergebnisse aller PLS-Patienten und die folgendermaßen „ALS-FRS-R-bereinigten“ Ergebnisse wurden verglichen:

Lag der Punktwert für „ALS-FRS-R Sprache“ bei 1 oder 2 wurden die Ergebnisse der Aufgaben „Phonematische Flüssigkeit“, „Semantische Flüssigkeit“ und „Stroop-Test“ gestrichen. Der „5-Punkte-Test“, sowie der „Trail-Making-Test A und B“ wurden gestrichen, wenn „ALS-FRS-R Handschrift“ unter 4 Punkten lag.

Wie Tabelle 2 zu entnehmen ist, unterscheiden sich die Mittelwerte der Aufgaben nicht signifikant.

Tabelle 2:

Vergleich der Mittelwerte der neuropsychologischen Testergebnisse der Studiengruppe „PLS“ mit den „ALS-FRS-R-bereinigten“ Ergebnissen der Gruppe „PLS“: Lag der Punktwert für „ALS-FRS-R Sprache“ bei 1 oder 2 wurden die Ergebnisse der betreffenden Person der Aufgaben „Phonematische Flüssigkeit“, „Verbale Flüssigkeit“ und „Stroop-Test“ gestrichen. Der „5-Punkte-Test“, sowie der „Trail-Making-Test A und B“ wurden gestrichen, wenn „ALS-FRS-R Handschrift“ unter 4 Punkten lag. ALS-FRS-R (Amyotrophic Lateral Sclerosis – Functionating Rating Scale-Revised), MW (Mittelwert), PLS (Primäre Lateralsklerose), sec (Sekunden). Klinik für Neurologie, Universität Ulm, 2012-2013.

<b>Tests</b>	<b>MW gesamte Ergebnisse</b>	<b>MW „ALS-FRS- R-bereinigte“ Ergebnisse</b>	<b>Signifikanz- niveau p</b>
<b>Phonematische Flüssigkeit</b>	10,38	10,76	0,756
<b>Semantische Flüssigkeit</b>	21,23	21,67	0,800
<b>Stroop Colour</b>	56,88	57,14	0,946
<b>Stroop Word</b>	77,17	78,45	0,826
<b>Stroop Interference</b>	32,64	32,76	0,963
<b>5-Punkte-Test [Gesamt]</b>	28,30	26,80	0,603
<b>Trail-Making-Test A [sec]</b>	55,37	49,10	0,303
<b>Trail-Making-Test B [sec]</b>	115,33	118,22	0,845

Aus diesem Grund wurden die gesamten Ergebnisse der Gruppe „PLS“ bei der statistischen Auswertung berücksichtigt.

Tabelle 3 zeigt, wieviele PLS-Patienten bzw. Kontrollen für die jeweiligen Untertests aus den verschiedenen oben genannten Gründen zur statistischen Berechnung herangezogen wurden.

Tabelle 3:

Anzahl der in den nachfolgenden statistischen Berechnungen verwendeten Testergebnisse der beiden Studiengruppen „PLS“ und „Kontrolle“. PLS (Primäre Lateralsklerose), N (Häufigkeit), FAB (Frontal Assessment Battery), MMST (Mini Mental Status Test), TKS (Test zum kognitiven Schätzen). Klinik für Neurologie, Universität Ulm, 2012-2013.

<b>Tests</b>	<b>„PLS“ N</b>	<b>„Kontrolle“ N</b>
<b>Semantische Flüssigkeit</b>	26	19
<b>Phonematische Flüssigkeit</b>	26	18
<b>Trail-Making-Test B</b>	24	17
<b>Stroop Interference</b>	25	16
<b>Wortliste Lernen/Abrufen/Wiedererkennen</b>	28	17
<b>Figuren abzeichnen/abrufen</b>	27	17
<b>5-Punkte-Test</b>	27	19
<b>Stroop Colour</b>	25	16
<b>Stroop Word</b>	24	16
<b>Boston Naming Test</b>	26	17
<b>Trail-Making-Test A</b>	27	17
<b>Zahlenspanne</b>	28	18
<b>Blockspanne</b>	27	18
<b>TKS</b>	28	16
<b>FAB</b>	25	12
<b>MMST</b>	27	18

## 3.2. Ergebnisse der Tests

### 3.2.1. Hypothese 1:

Bei der Primären Lateralsklerose zeigen sich frontale Defizite, jedoch keine temporalen Defizite.

Zur Untersuchung, ob bei der PLS eher frontale als temporale Defizite auftreten, wurden neuropsychologische Tests gewählt, die eine Zuordnung zur entsprechenden Hirnregion erlauben:

#### 3.2.1.1. Frontale Tests

Bei den verbalen Flüssigkeitstests hat die Gruppe „PLS“ im Mittel weniger Items genannt als die Gruppe „Kontrolle“, siehe Tabelle 4.

Tabelle 4:

Vergleich der Mittelwerte [Anzahl der genannten Items bei den Flüssigkeitstests und beim Stroop-Test; Zeit in Sekunden beim Trail-Making-Test B] mit Standardabweichung ( $\pm$ ) zwischen beiden Gruppen „PLS“ und „Kontrolle“; Signifikanzniveau  $p$  ist korrigiert nach Bonferroni. \*\* gibt die statistische Signifikanz mit  $p \leq 0,05$  an, \* gibt einen statistischen Trend mit  $p = 0,05 - 0,1$  an. PLS (Primäre Lateralsklerose) MW (Mittelwert), SD (Standardabweichung), sec (Sekunden), F (F-Test). Klinik für Neurologie, Universität Ulm, 2012-2013.

Tests	„PLS“ MW $\pm$ SD	„Kontrolle“ MW $\pm$ SD	F	Signifikanz- niveau $p$
Semantische Flüssigkeit	21,23 $\pm$ 5,708	25,63 $\pm$ 5,241	2,837	0,101
Phonematische Flüssigkeit	10,38 $\pm$ 4,001	14,72 $\pm$ 6,488	3,417	0,073*
Stroop Interference	32,64 $\pm$ 8,577	41,56 $\pm$ 7,771	8,424	0,006**
Trail-Making- Test B [sec]	115,33 $\pm$ 38,053	79,53 $\pm$ 20,252	9,034	0,005**

Es wird deutlich, dass die „Phonematische Flüssigkeit“ den PLS-Patienten große Schwierigkeiten bereitet, jedoch lediglich als statistischer Trend. Auch die „Semantische Flüssigkeit“, zeigt keine signifikanten Unterschiede zur Kontrollgruppe. Statistisch signifikante Unterschiede konnten im Stroop Interference Test festgestellt werden, was auf

eine gestörte Konzentration und Aufmerksamkeit hinweist. Im Trail-Making-Test B brauchte die Gruppe „PLS“ signifikant länger, um die richtigen Zahlen und Buchstaben zu verbinden als die Gruppe „Kontrolle“, was ebenfalls eine gestörte Aufmerksamkeit, sowie eine gestörte Exekutivfunktion belegt.

### 3.2.1.2. Temporale Tests

Tabelle 5:

Vergleich der Mittelwerte [Anzahl der genannten Wörter beim Test Wortliste Abrufen; Erreichte Punkte der gezeichneten Figuren beim Test Figuren Abrufen] mit Standardabweichung ( $\pm$ ) zwischen beiden Gruppen „PLS“ und „Kontrolle“; Signifikanzniveau p ist korrigiert nach Bonferroni. \*\* gibt die statistische Signifikanz mit  $p \leq 0,05$  an, \* gibt einen statistischen Trend mit  $p = 0,05 - 0,1$  an. PLS (Primäre Lateralsklerose), MW (Mittelwert), SD (Standardabweichung), F (F-Test). Klinik für Neurologie, Universität Ulm, 2012-2013.

<b>Tests</b>	<b>„PLS“ MW <math>\pm</math> SD</b>	<b>„Kontrolle“ MW <math>\pm</math> SD</b>	<b>F</b>	<b>Signifikanz- niveau p</b>
<b>Wortliste Abrufen</b>	7,5 $\pm$ 1,795	9,12 $\pm$ 0,993	8,550	0,006**
<b>Figuren Abrufen</b>	9,67 $\pm$ 3,464	11,53 $\pm$ 2,035	4,637	0,038**

Mit den vorliegenden temporalen Testergebnissen konnte ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen gezeigt werden. PLS-Patienten weisen also signifikante Defizite im Abrufen von verbalen und nonverbalen Informationen auf und haben somit auch temporale Defizite.

### 3.2.1.2. Zusammenschau der Frontalen und Temporalen Tests

Abbildung 2 zeigt die Differenz der Mittelwerte der einzelnen Testergebnisse der Gruppe „PLS“ vom Mittelwert der einzelnen Testergebnisse der Gruppe „Kontrolle“ in Prozent. Dabei wurde der Mittelwert der Gruppe „Kontrolle“ als 100% zugrunde gelegt. Es ist zu beobachten, dass vor allem im Trail-Making-Test B eine große Differenz (45,01%) vorliegt.

Im Test „Phonematische Flüssigkeit“ (29,48%) ist der Unterschied zur Gruppe „Kontrolle“ größer als im Test „Semantische Flüssigkeit“ (17,17%).

Die Unterschiede zur Gruppe „Kontrolle“ sind bei den Tests „Semantische Flüssigkeit“ (17,17%), „Wortliste Abrufen“ (17,76%) und „Figuren Abrufen“ (16,13%) vergleichbar.

Der Unterschied im Test „Stroop Interference“ liegt mit 21,46% im Mittelfeld.

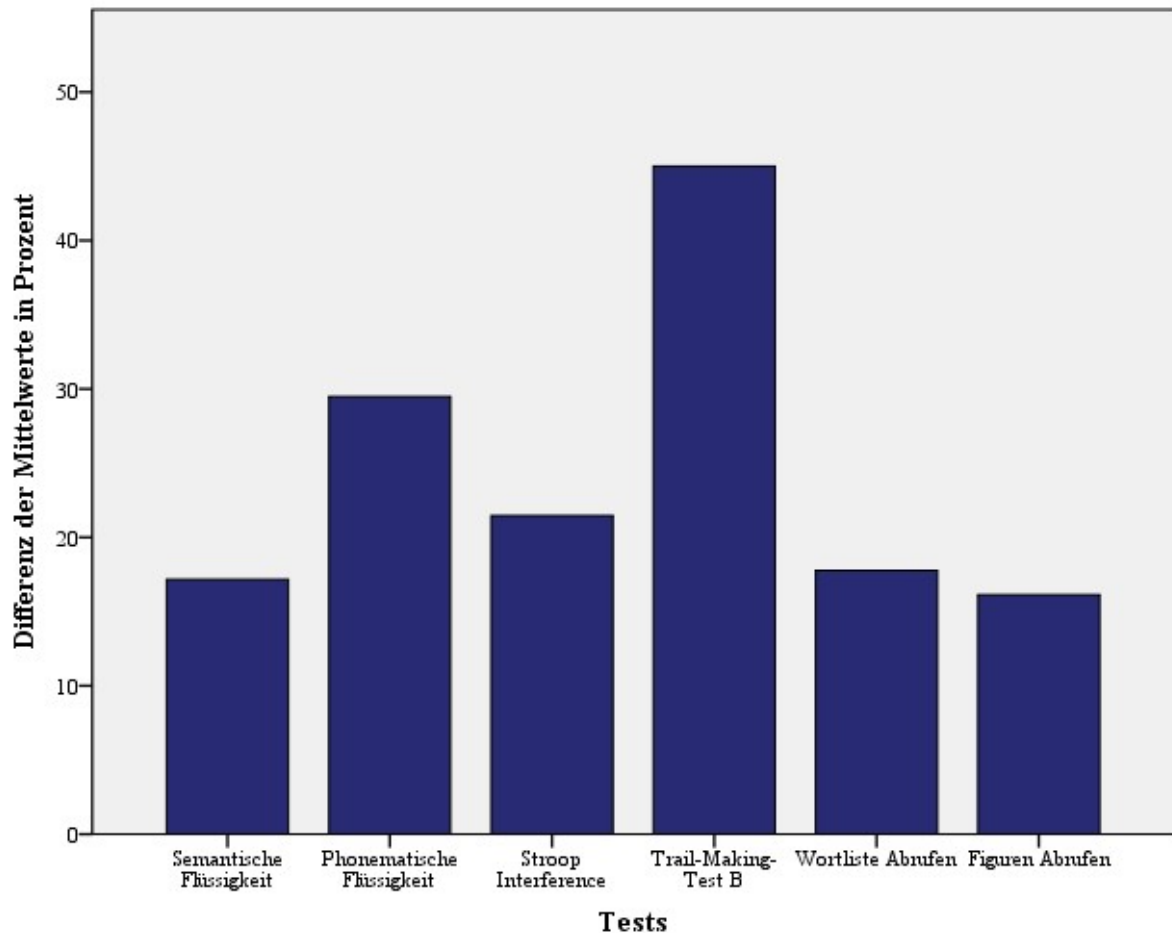


Abbildung 2:

Frontale und temporale Tests: Gezeigt ist die Differenz der Mittelwerte der einzelnen Testergebnisse der Gruppe „PLS“ vom Mittelwert der einzelnen Testergebnisse der Gruppe „Kontrolle“ in Prozent, dabei wurde der Mittelwert der Gruppe „Kontrolle“ als 100% zugrunde gelegt. Klinik für Neurologie, Universität Ulm, 2012-2013.

### 3.2.1.3. Weitere Tests

Um das Gesamtbild zu vervollständigen, wurden weitere neuropsychologische Tests durchgeführt. Die Testergebnisse wurden rein explorativ untersucht und nicht nach Bonferroni korrigiert.

Tabelle 6:

Vergleich der Mittelwerte [Anzahl der insgesamt gezeichneten Figuren, der korrekt gezeichneten Figuren, Anteil der Richtigen in % von der Gesamtzahl beim 5-Punkte-Test; Anzahl der korrekt genannten Farbwörter (Richtige) bzw. Anteil der korrekt genannten Farbwörter von den gesamt genannten Farbwörtern in Prozent beim Stroop-Test; Anzahl der korrekt benannten Bilder beim Boston Naming Test; Erreichte Punkte beim Test Figuren Zeichnen; Benötigte Zeit in Sekunden zum Verbinden der Zahlen (Trail-Making-Test A) bzw. Buchstaben und Zahlen (Trail-Making-Test B) und Anzahl der Fehler in den Trail-Making-Tests; Erreichte Punkte im TKS, FAB, MMST; Anzahl der in der korrekten Reihenfolge wiederholten Zahlen in der Zahlenspanne; Anzahl der in der korrekten Reihenfolge gezeigten Würfel in der Blockspanne; Erreichte Punkte beim Test Figuren Abrufen] mit Standardabweichung ( $\pm$ ) zwischen beiden Gruppen „PLS“ und „Kontrolle“ der verschiedenen Tests. Die Testergebnisse wurden rein explorativ untersucht und nicht nach Bonferroni korrigiert. PLS (Primäre Lateralsklerose), MW (Mittelwert), SD (Standardabweichung), TKS (Test zum kognitiven Schätzen), FAB (Frontal Assessment Battery), MMST (Mini Mental Status Test), sec (Sekunden), F (F-Test). Klinik für Neurologie, Universität Ulm, 2012-2013.

Tests	„PLS“ MW ± SD	„Kontrolle“ MW ± SD	F	Signifikanz- niveau p
<b>5-Punkte-Test Gesamt</b>	28,30 ± 7,436	32,26 ± 4,931	4,117	0,049
<b>5-Punkte-Test Richtige</b>	26,22 ± 6,801	30,37 ± 5,530	4,812	0,034
<b>5-Punkte-Test Anteil Richtige (in % von Gesamt)</b>	86,43%	93,67%	0,857	0,431
<b>Stroop Colour Richtige</b>	56,88 ± 12,481	73,63 ± 8,539	22,077	0,000
<b>Stroop Colour Anteil Richtige</b>	98,88%	99,43%	1,537	0,222
<b>Stroop Word Richtige</b>	77,17 ± 18,593	94,05 ± 6,683	12,713	0,001
<b>Stroop Word Anteil Richtige</b>	99,80%	100%	1,902	0,176
<b>Stroop Interference Richtige</b>	32,64 ± 8,577	41,56 ± 7,771	11,338	0,002
<b>Stroop Interference Anteil Richtige</b>	97,17%	98,54%	1,845	0,182
<b>Boston Naming Test</b>	14,19 ± 1,021	14,76 ± 0,437	4,745	0,035
<b>Figuren Zeichnen</b>	10,15 ± 1,350	10,88 ± 0,332	4,803	0,034
<b>Trail-Making-Test A [sec]</b>	55,37 ± 17,171	39,82 ± 9,958	11,445	0,002
<b>Zahlenspanne Vorwärts</b>	6,46 ± 1,427	8,17 ± 1,383	15,974	0,000
<b>Zahlenspanne Rückwärts</b>	5,46 ± 1,551	7,17 ± 2,503	8,148	0,007
<b>Blockspanne Vorwärts</b>	7,30 ± 1,898	8,11 ± 1,605	2,244	0,141

<b>Blockspanne Rückwärts</b>	6,00 ± 1,881	7,94 ± 1,552	13,207	0,001
<b>TKS</b>	11,25 ± 2,977	12,88 ± 1,668	4,019	0,051
<b>FAB</b>	15,92 ± 1,847	16,83 ± 0,835	2,645	0,113
<b>MMST</b>	28,74 ± 1,403	29,17 ± 0,857	1,323	0,256
<b>Wortliste Lernen Durchgang 1</b>	6,07 ± 1,215	7,53 ± 1,007	17,237	0,000
<b>Wortliste Lernen Durchgang 2</b>	7,39 ± 1,571	8,71 ± 0,92	9,777	0,003
<b>Wortliste Lernen Durchgang 3</b>	8,29 ± 1,301	9,53 ± 0,624	13,543	0,001
<b>Wortliste Wiedererkennen Richtige</b>	9,71 ± 0,713	9,94 ± 0,243	1,598	0,213
<b>Wortliste Wiedererkennen Falsche</b>	10 ± 0	10 ± 0		

Bei der figuralen Flüssigkeit (5-Punkte-Test) zeigen sich also, ebenso wie bei der verbalen Flüssigkeit, Defizite bei der Gruppe „PLS“.

Die Gruppe „PLS“ nannte in allen drei Untertests des Stroop-Tests (Stroop Colour, Stroop Word, Stroop Interference) signifikant weniger richtige Antworten als die Gruppe „Kontrolle“. Der Anteil der von der Gruppe „PLS“ richtig genannten Farbwörter beim Stroop Interference liegt zwar mit 97,17% niedriger als der Anteil der Richtigen bei den Tests Stroop Colour (98,88%) und Stroop Word (99,80%), dieser Trend zeigt sich aber auch bei der Kontrollgruppe (Stroop Interference 98,54%; Stroop Colour 99,43%; Stroop Word 100%). Somit zeigte sich in der Gruppe „PLS“ keine verminderte Inhibition im Vergleich zur Gruppe „Kontrolle“.

Beim Boston Naming Test zeigte sich ein Trend, dass Frontalfunktionen bei der Gruppe „PLS“ im Vergleich zur Gruppe „Kontrolle“ beeinträchtigt sind.

Dies gilt auch für den Test Figuren zeichnen. Hier erreichte die Gruppe „PLS“ von 11 möglichen Punkten im Mittel 10,15 (± 1,350), die Gruppe „Kontrolle“ 10,88 (± 0,332).



Dieses Ergebnis ist mit  $p = 0,034$  signifikant und zeigt somit eine frontale Beeinträchtigung bei der Gruppe „PLS“ im Vergleich zur Gruppe „Kontrolle“.

Der Trail-Making-Test A zeigt signifikante Unterschiede bezüglich der Schnelligkeit beim Lösen der Aufgaben. Die Gruppe „PLS“ brauchte dazu länger als die Gruppe „Kontrolle“. Somit zeigt sich auch in diesem Test ein frontales Schädigungsmuster.

In der Zahlenspanne zeigte das verbale Kurzzeitgedächtnis (Zahlenspanne Vorwärts) der Gruppe „PLS“ signifikant schlechtere Ergebnisse im Vergleich zur Gruppe „Kontrolle“, ebenso wie das verbale Arbeitsgedächtnis (Zahlenspanne Rückwärts). In der Blockspanne zeigte sich lediglich für das visuelle Arbeitsgedächtnis ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen. Durch schlechtere Ergebnisse in der verbalen Merkspanne, sowie im verbalen und visuellen Arbeitsgedächtnis, zeigt sich auch in diesem Test eine Beeinträchtigung der Frontalhirnfunktion in der Gruppe „PLS“.

Die explorative Untersuchung dieser Tests unterstreicht das Ergebnis, dass PLS-Patienten frontale Defizite aufweisen.

Die Gruppe „PLS“ zeigte in den Screeningtests Frontal Assessment Battery (FAB) und Mini Mental Status Test (MMST) lediglich leichte Punktdéfizite. Im Vergleich zur Gruppe „Kontrolle“ ergibt sich kein signifikanter Unterschied der Mittelwerte bei der FAB: bei der Gruppe „PLS“ liegt er bei  $15,92 (\pm 1,847)$ , bei „Kontrolle“ bei  $16,83 (\pm 0,835)$ ,  $p = 0,113$ . Ähnlich verhält es sich mit dem MMST. Auch hier liegen Unterschiede vor, jedoch vor allem bezüglich der Spannweite: Das Minimum bei „Kontrolle“ beträgt 28, bei „PLS“ nur 25, was aber noch normalen kognitiven Leistungen entspricht.

Beim Figuren abrufen (eine temporale Aufgabe) zeigten sich bei der vierten Figur (Würfel, also eine räumliche Figur) signifikante Unterschiede zwischen beiden Gruppen: der Mittelwert der erreichten Punkte (max. 4) in der Gruppe „PLS“ 2,67, in der Gruppe „Kontrolle“ 3,65. Dies entspricht einem Signifikanzniveau von  $p = 0,015$ .

Diese explorative Untersuchung bestätigt, dass PLS-Patienten im Vergleich zu Gesunden temporale Defizite aufweisen.

Die Gruppe „PLS“ weist in nahezu allen Tests deutliche Defizite auf. Aufgrund der geringen Fallzahl wären sie nach Bonferroni-Korrektur jedoch nicht mehr signifikant.

### 3.2.2. Hypothese 2:

Die Entwicklung von kognitiven Defiziten bei PLS verläuft unabhängig von motorischen Einschränkungen und korreliert nicht mit der Erkrankungsdauer.

#### 3.2.2.1. Korrelation frontaler Tests mit motorischen Einschränkungen

Zur Quantifizierung der motorischen Einschränkungen wurde der ALS-FRS-R herangezogen. Dieser lag im Mittel bei  $37,22 \pm 6,284$  Punkten von maximal 48 Punkten.

Tabelle 7:

Korrelation nach Pearson (r) der Ergebnisse frontaler Tests mit ALS-FRS-R (Amyotrophic Lateral Sclerosis – Functionating Rating Scale-Revised). Testpersonen sind die Studienteilnehmer mit Primärer Lateralsklerose. p (Signifikanzniveau): das Bonferroni-korrigierte Signifikanzniveau für diese Korrelationen beträgt  $p = 0,0083$ ; da die folgenden p-Werte  $> 0,0083$  sind, zeigen diese Korrelationen keine Signifikanz. Klinik für Neurologie, Universität Ulm, 2012-2013.

<b>Tests</b>	<b>Korrelation r mit ALS-FRS-R</b>	<b>Signifikanzniveau p</b>
<b>Semantische Flüssigkeit</b>	0,233	0,263
<b>Phonematische Flüssigkeit</b>	0,369	0,070
<b>Trail-Making-Test B</b>	-0,264	0,223
<b>Stroop Interference</b>	0,350	0,093

Die Korrelation der frontalen Tests mit den motorischen Einschränkungen zeigt keinen signifikanten Zusammenhang. Den stärksten Zusammenhang, wenn auch nicht signifikant, weist der ALS-FRS-R mit der Phonematischen Flüssigkeit auf. Je größer die motorische Einschränkung, umso schlechter waren die PLS-Patienten in der Phonematischen Flüssigkeit. Dies ist in Abbildung 3 dargestellt.

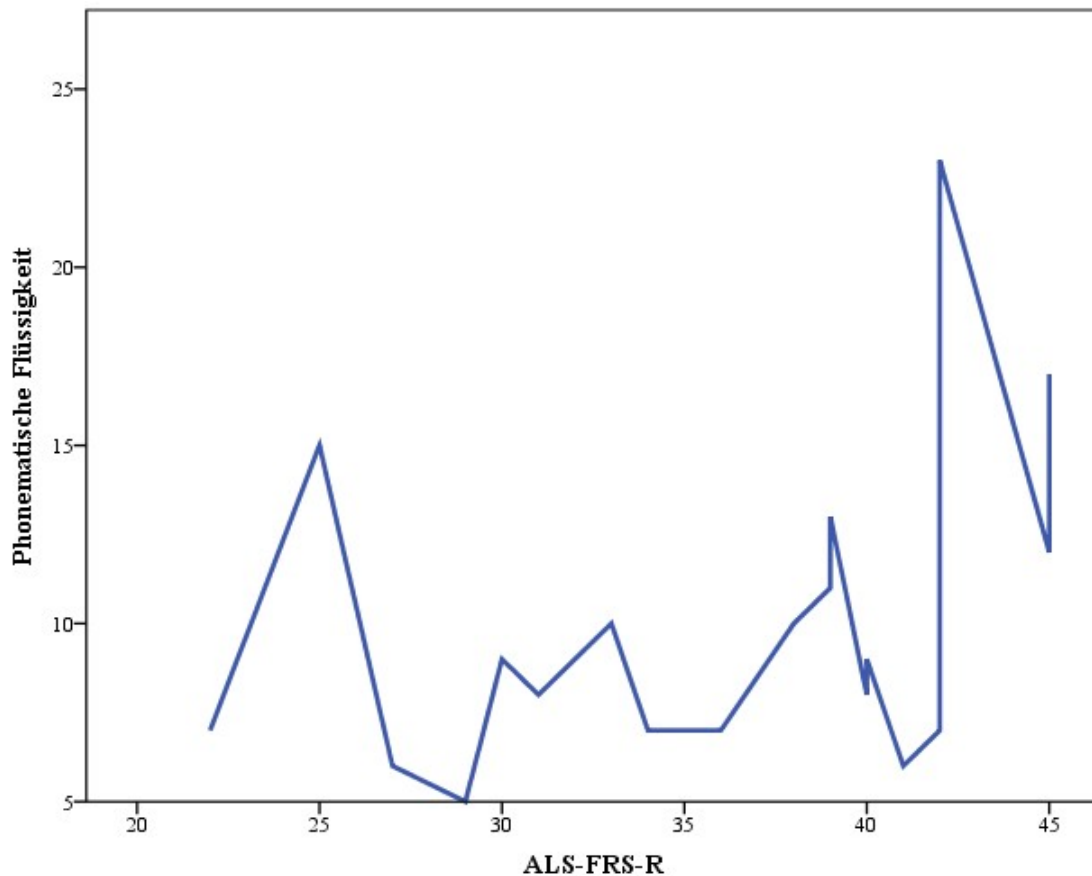


Abbildung 3:  
 Einen Zusammenhang mit  $r = 0,369$ , wenn auch nicht statistisch signifikant, weist der ALS-FRS-R (Amyotrophic Lateral Sclerosis – Functionating Rating Scale-Revised) mit der Phonematischen Flüssigkeit auf (genannte Items). Testpersonen sind die Studienteilnehmer mit Primärer Lateralsklerose,  $N = 26$ . Klinik für Neurologie, Universität Ulm, 2012-2013.

### 3.2.2.2. Korrelation temporaler Tests mit motorischen Einschränkungen

Tabelle 8:

Korrelation nach Pearson ( $r$ ) der Ergebnisse temporaler Tests mit ALS-FRS-R (Amyotrophic Lateral Sclerosis – Functionating Rating Scale-Revised). Testpersonen sind die Studienteilnehmer mit Primärer Lateralsklerose. Das Bonferroni-korrigierte Signifikanzniveau für diese Korrelationen beträgt  $p = 0,0083$ , da die folgenden  $p$ -Werte  $> 0,0083$  sind, zeigen diese Korrelationen keine Signifikanz. Klinik für Neurologie, Universität Ulm, 2012-2013.

Tests	Korrelation $r$ mit	Signifikanzniveau
	ALS-FRS-R	$p$
Wortliste Abrufen	0,207	0,299
Figuren Abrufen	0,277	0,170

Auch die temporalen Tests Wortliste Abrufen und Figuren Abrufen weisen keine signifikante Korrelation mit dem ALS-FRS-R auf.

### 3.2.2.3. Weitere Tests in Korrelation mit motorischen Einschränkungen

Um das Gesamtbild zu vervollständigen, wurden weitere neuropsychologische Tests durchgeführt. Die Testergebnisse wurden rein explorativ untersucht und nicht nach Bonferroni korrigiert.

Tabelle 9:

Korrelation nach Pearson (r) der Ergebnisse der verschiedenen Tests mit ALS-FRS-R (Amyotrophic Lateral Sclerosis – Functionating Rating Scale-Revised). Testpersonen sind die Studienteilnehmer mit Primärer Lateralsklerose. Signifikanzniveau p nicht nach Bonferroni korrigiert. TKS (Test zum kognitiven Schätzen), FAB (Frontal Assessment Battery), MMST (Mini Mental Status Test). Klinik für Neurologie, Universität Ulm, 2012-2013.

<b>Tests</b>	<b>Korrelation r mit ALS-FRS-R</b>	<b>Signifikanzniveau p</b>
<b>5-Punkte-Test Gesamt</b>	-0,035	0,866
<b>5-Punkte-Test Anteil Richtige</b>	-0,328	0,095
<b>Stroop Colour Richtige</b>	0,224	0,292
<b>Stroop Word Richtige</b>	0,460	0,027
<b>Boston Naming Test</b>	0,126	0,549
<b>Figuren Zeichnen</b>	-0,094	0,647
<b>Trail-Making-Test A</b>	-0,157	0,445
<b>Zahlenspanne Vorwärts</b>	0,082	0,686
<b>Zahlenspanne Rückwärts</b>	0,378	0,052
<b>Blockspanne Vorwärts</b>	0,284	0,160
<b>Blockspanne Rückwärts</b>	0,300	0,136
<b>TKS</b>	-0,119	0,555
<b>FAB</b>	0,124	0,564
<b>MMST</b>	-0,072	0,726
<b>Wortliste Lernen</b>	0,149	0,459

Es zeigen sich auch hier keine relevanten Korrelationen zwischen den Testergebnissen und dem Grad der motorischen Einschränkung.

### 3.2.2.4. Korrelation frontaler Tests mit der Erkrankungsdauer

Die Erkrankungsdauer wurde in Jahren erfasst und auf die Korrelation mit den Ergebnissen der einzelnen Tests untersucht.

Tabelle 10:

Korrelation nach Pearson (r) frontaler Tests mit der Erkrankungsdauer der Primären Lateralsklerose in Jahren. Testpersonen sind die Studienteilnehmer mit Primärer Lateralsklerose. Das Bonferroni-korrigierte Signifikanzniveau für diese Korrelationen beträgt  $p = 0,0083$ , da die folgenden p-Werte  $> 0,0083$  sind, zeigen diese Korrelationen keine Signifikanz. Klinik für Neurologie, Universität Ulm, 2012-2013.

<b>Tests</b>	<b>Korrelation r mit der Erkrankungsdauer</b>	<b>Signifikanzniveau p</b>
<b>Semantische Flüssigkeit</b>	0,270	0,182
<b>Phonematische Flüssigkeit</b>	-0,058	0,779
<b>Trail-Making-Test B</b>	0,256	0,228
<b>Stroop Interference</b>	-0,394	0,051

Die Korrelation der frontalen Tests mit der Dauer der Erkrankung zeigt keinen signifikanten Zusammenhang. Den stärksten Zusammenhang, wenn auch nach Bonferroni-Korrektur nicht statistisch signifikant, zeigte der Stroop Interference.

### 3.2.2.5. Korrelation temporaler Tests mit der Erkrankungsdauer

Tabelle 11:

Korrelation nach Pearson (r) temporaler Tests mit der Erkrankungsdauer der Primären Lateralsklerose in Jahren. Testpersonen sind die Studienteilnehmer mit Primärer Lateralsklerose. Das Bonferroni-korrigierte Signifikanzniveau für diese Korrelationen beträgt  $p = 0,0083$ , da die folgenden p-Werte  $> 0,0083$  sind, zeigen diese Korrelationen keine Signifikanz. Klinik für Neurologie, Universität Ulm, 2012-2013.

<b>Tests</b>	<b>Korrelation r mit der Erkrankungsdauer</b>	<b>Signifikanzniveau p</b>
<b>Wortliste Abrufen</b>	-0,386	0,043
<b>Figuren Abrufen</b>	-0,062	0,758

Die Korrelation der temporalen Tests mit der Erkrankungsdauer zeigt nach Bonferroni-Korrektur keinen statistisch signifikanten Zusammenhang. Die größte Signifikanz der sechs exemplarischen Tests weist jedoch der Test „Wortliste Abrufen“ auf. Je länger die Erkrankung PLS dauert, umso weniger Wörter konnten abgerufen werden. Dieses Ergebnis ist aber nicht statistisch signifikant.

### 3.2.2.6. Weitere Tests in Korrelation der Erkrankungsdauer

Um das Gesamtbild zu vervollständigen, wurden weitere neuropsychologische Tests durchgeführt. Die Testergebnisse wurden rein explorativ untersucht und nicht nach Bonferroni korrigiert.

Tabelle 12:

Korrelation nach Pearson (r) der verschiedenen Tests mit der Erkrankungsdauer der Primären Lateralsklerose in Jahren. Testpersonen sind die Studienteilnehmer mit Primärer Lateralsklerose. Signifikanzniveau p nicht nach Bonferroni korrigiert. TKS (Test zum kognitiven Schätzen), FAB (Frontal Assessment Battery), MMST (Mini Mental Status Test). Klinik für Neurologie, Universität Ulm, 2012-2013.

<b>Tests</b>	<b>Korrelation r mit der Erkrankungsdauer</b>	<b>Signifikanzniveau p</b>
<b>5-Punkte-Test Gesamt</b>	0,056	0,780
<b>5-Punkte-Test Anteil Richtige</b>	0,106	0,592
<b>Stroop Colour Richtige</b>	-0,193	0,355
<b>Stroop Word Richtige</b>	-0,222	0,297
<b>Boston Naming Test</b>	-0,287	0,155
<b>Figuren Zeichnen</b>	0,004	0,986
<b>Trail-Making-Test A</b>	0,354	0,070
<b>Zahlenspanne Vorwärts</b>	0,029	0,883
<b>Zahlenspanne Rückwärts</b>	-0,118	0,549
<b>Blockspanne Vorwärts</b>	-0,316	0,108
<b>Blockspanne Rückwärts</b>	-0,059	0,772
<b>TKS</b>	-0,064	0,745
<b>FAB</b>	-0,417	0,038
<b>MMST</b>	-0,353	0,071
<b>Wortliste Lernen</b>	-0,347	0,070
<b>Wortliste Lernen Durchgang 1</b>	-0,606	0,001
<b>Wortliste Lernen Durchgang 2</b>	-0,296	0,126
<b>Wortliste Lernen Durchgang 3</b>	-0,261	0,180

Auch hier lässt sich keine relevante Korrelation zwischen Testergebnissen und Erkrankungsdauer erkennen.

### 3.2.3. Hypothese 3:

Bei PLS ist die Verlaufsform mit Pseudobulbärparalyse stärker assoziiert mit der Entwicklung von kognitiven Defiziten als die spinale Verlaufsform

#### 3.2.3.1. Vergleich der Verlaufsformen in Bezug auf frontale Defizite

Zur Ermittlung, ob die Verlaufsform Einfluss auf die Entwicklung kognitiver Defizite hat, wurden die Testergebnisse der beiden Gruppen, die nach rein spinaler Verlaufsform und Verlauf mit Pseudobulbärparalyse eingeteilt wurden, miteinander verglichen.

Tabelle 13:

Vergleich der Mittelwerte [Anzahl der genannten Items bei den Flüssigkeitstests und beim Stroop-Test; Zeit in Sekunden beim Trail-Making-Test B] zwischen den Gruppen „Rein spinaler Verlauf“, und „Verlauf mit Pseudobulbärparalyse“. Testpersonen sind die Studienteilnehmer mit Primärer Lateralsklerose. Signifikanzniveau p ist korrigiert nach Bonferroni. \*\* gibt die statistische Signifikanz mit  $p \leq 0,05$  an, \* gibt einen statistischen Trend mit  $p = 0,05 - 0,1$  an. MW (Mittelwert), SD (Standardabweichung), F (F-Test) . Klinik für Neurologie, Universität Ulm, 2012-2013.

<b>Tests</b>	<b>Rein spinaler Verlauf MW ± SD</b>	<b>Verlauf mit Pseudobulbärparalyse MW ± SD</b>	<b>F</b>	<b>Signifikanzniveau p</b>
<b>Semantische Flüssigkeit</b>	22,67 ± 5,574	20,80 ± 5,818	0,095	0,761
<b>Phonematische Flüssigkeit</b>	13,67 ± 4,885	9,40 ± 3,218	5,093	0,035**
<b>Trail-Making-Test B</b>	107,00 ± 38,792	118,11 ± 38,521	0,251	0,622
<b>Stroop Interference</b>	36,86 ± 9,634	31,00 ± 7,806	2,348	0,140

Nur bei der phonematischen Flüssigkeit zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen beiden Verlaufsformen mit  $p = 0,035$ , wobei die Verlaufsform mit Pseudobulbärparalyse schlechter abschneidet und somit im Vergleich zur Verlaufsform „Rein spinaler Verlauf“ eher frontale Defizite entwickelt. Die anderen Testergebnisse unterscheiden sich kaum zwischen beiden Gruppen.

### 3.2.3.2. Vergleich der Verlaufsformen in Bezug auf temporale Defizite

Tabelle 14:

Vergleich der Mittelwerte [Anzahl der genannten Wörter beim Test Wortliste Abrufen; Erreichte Punkte der gezeichneten Figuren beim Test Figuren Abrufen] zwischen den Gruppen „Rein spinaler Verlauf“ und „Verlauf mit Pseudobulbärparalyse“. Testpersonen sind die Studienteilnehmer mit Primärer Lateralsklerose. Signifikanzniveau  $p$  ist korrigiert nach Bonferroni. \*\* gibt die statistische Signifikanz mit  $p \leq 0,05$  an, \* gibt einen statistischen Trend mit  $p = 0,05 - 0,1$  an. MW (Mittelwert), SD (Standardabweichung), F (F-Test). Klinik für Neurologie, Universität Ulm, 2012-2013.

<b>Tests</b>	<b>Rein spinaler Verlauf MW <math>\pm</math> SD</b>	<b>Verlauf mit Pseudobulbärparalyse MW <math>\pm</math> SD</b>	<b>F</b>	<b>Signifikanzniveau <math>p</math></b>
<b>Wortliste Abrufen</b>	8,43 $\pm$ 1,134	7,19 $\pm$ 1,887	3,842	0,063*
<b>Figuren Abrufen</b>	11,71 $\pm$ 3,402	8,95 $\pm$ 3,268	2,621	0,120

Der Test Wortliste Abrufen zeigt lediglich einen statistischen Trend dahingehend, dass die Verlaufsform mit Pseudobulbärparalyse eher temporale Defizite aufweist, als der rein spinale Verlauf.

### 3.2.3.4. Vergleich der Verlaufsformen durch weitere neuropsychologischen Tests

Um das Gesamtbild zu vervollständigen, wurden weitere neuropsychologische Tests durchgeführt. Die Testergebnisse wurden rein explorativ untersucht und nicht nach Bonferroni korrigiert.

Tabelle 15:

Vergleich der Mittelwerte [Anzahl der insgesamt gezeichneten Figuren, der korrekt gezeichneten Figuren, Anteil der Richtigen in % von der Gesamtzahl beim 5-Punkte-Test; Anzahl der korrekt genannten Farbwörter (Richtige) bzw. Anteil der korrekt genannten Farbwörter von den gesamt genannten Farbwörtern in Prozent beim Stroop-Test; Anzahl der korrekt benannten Bilder beim Boston Naming Test; Erreichte Punkte beim Test Figuren Zeichnen; Benötigte Zeit in Sekunden zum Verbinden der Zahlen (Trail-Making-Test A) bzw. Buchstaben und Zahlen (Trail-Making-Test B) und Anzahl der Fehler in den Trail-Making-Tests; Erreichte Punkte im TKS, FAB, MMST; Anzahl der in der korrekten Reihenfolge wiederholten Zahlen in der Zahlenspanne; Anzahl der in der korrekten Reihenfolge gezeigten Würfel in der Blockspanne; Erreichte Punkte beim Test Figuren Abrufen] mit Standardabweichung ( $\pm$ ) zwischen beiden Gruppen „Rein spinaler Verlauf“, und „Verlauf mit Pseudobulbärparalyse“. Testpersonen sind die Studienteilnehmer mit Primärer Lateralsklerose. Die Testergebnisse wurden rein explorativ untersucht und nicht nach Bonferroni korrigiert. MW (Mittelwert), SD (Standardabweichung), TKS (Test zum kognitiven Schätzen), FAB (Frontal Assessment Battery), MMST (Mini Mental Status Test), F (F-Test). Klinik für Neurologie, Universität Ulm, 2012-2013.



<b>Tests</b>	<b>Rein spinaler Verlauf MW ± SD</b>	<b>Verlauf mit Pseudobulbär- paralyse MW ± SD</b>	<b>F</b>	<b>p</b>
<b>Boston Naming Test</b>	14,83 ± 0,408	14,00 ± 1,076	3,369	0,079
<b>Wortliste Lernen</b>	22,71 ± 1,976	21,90 ± 4,218	0,236	0,631
<b>Figuren Zeichnen</b>	10,71 ± 0,488	9,95 ± 1,504	1,706	0,203
<b>Wortliste Wiedererkennen Richtige</b>	9,86 ± 0,378	9,67 ± 0,796	0,366	0,550
<b>Wortliste Wiedererkennen Falsche</b>	10 ± 0	10 ± 0		
<b>Trail-Making-Test A</b>	47,29 ± 11,814	58,20 ± 18,081	2,191	0,151
<b>5-Punkte-Test Gesamt</b>	27,14 ± 9,227	28,70 ± 6,937	0,221	0,643
<b>5-Punkte-Test Anteil Richtige (in % von Gesamt)</b>	69,06%	92,23%	4,950	0,035
<b>Zahlenspanne Vorwärts</b>	7,00 ± 1,633	6,29 ± 1,347	1,332	0,259
<b>Zahlenspanne Rückwärts</b>	6,86 ± 1,069	5,00 ± 1,414	10,047	0,004
<b>Blockspanne Vorwärts</b>	8,43 ± 1,718	6,90 ± 1,832	3,716	0,065
<b>Blockspanne Rückwärts</b>	6,71 ± 2,360	5,75 ± 1,682	1,383	0,251
<b>Stroop Colour Richtige</b>	58,14 ± 5,047	56,39 ± 14,492	0,096	0,760
<b>Stroop Colour Anteil Richtige (in % von Gesamt)</b>	99,54%	98,75%	1,666	0,210
<b>Stroop Word Richtige</b>	88,71 ± 10,484	72,41 ± 19,323	4,370	0,048

<b>Stroop Word Anteil Richtige (in % von Gesamt)</b>	100%	99,714%	1,195	0,286
<b>Stroop Interference Richtige</b>	36,86 ± 9,634	31,00 ± 7,806	2,497	0,128
<b>Stroop Interference Anteil Richtige (in % von Gesamt)</b>	97,75%	96,96%	0,275	0,605
<b>Test zum kognitiven Schätzen</b>	12,43 ± 2,225	10,86 ± 3,135	1,490	0,233

Im 5-Punkte-Test (auch ein Flüssigkeitstest) ist der Anteil der richtig gezeichneten Formationen bei der Gruppe „Verlauf mit Pseudobulbärparalyse“ signifikant höher (92,23%) im Gegensatz zur Gruppe „Rein spinaler Verlauf“ (69,06%). Dies steht in Gegensatz zu den oben dargestellten verbalen Flüssigkeitstests.

Ebenfalls signifikant ist der Unterschied im Test „Zahlenspanne Rückwärts“. Die Gruppe „Rein spinaler Verlauf“ zeigt hier eine größere Merkspanne (MW 6,86), als die Gruppe „Verlauf mit Pseudobulbärparalyse“ (MW 5,00). Auch die anderen Tests zur Prüfung der Merkspanne (Zahlenspanne Vorwärts, Blockspanne Vorwärts, Blockspanne Rückwärts, Wortliste Lernen) gehen in diese Richtung, zeigen jedoch keinen signifikanten Unterschied. Lediglich „Blockspanne Vorwärts“ zeigt einen statistischen Trend dahingehend, dass sich beim Verlauf mit Pseudobulbärparalyse größere kognitive Defizite entwickeln.

Im „Boston Naming Test“, sowie „Blockspanne Vorwärts“ zeigt sich ein statistischer Trend dahingehend, dass die Gruppe „Verlauf mit Pseudobulbärparalyse“ in diesen Bereichen größere kognitive Defizite entwickelt.

## 4. DISKUSSION

Aus den dargestellten Ergebnissen vorliegender Arbeit können nun folgende Hauptaussagen in Bezug auf die in der Einleitung aufgestellten Hypothesen abgeleitet werden:

- Es sind sowohl frontale als auch temporale Defizite bei den PLS-Patienten im Vergleich zu den Kontrollpersonen zu beobachten. Dabei ist zu beobachten, dass vor allem im Trail-Making-Test B, ein Test für die Aufmerksamkeit und exekutive Funktionen, eine große, signifikante Differenz (45,01%, der Mittelwert der Gruppe „Kontrolle“ wurde dabei als 100% zugrunde gelegt) zwischen PLS-Patienten und Kontrollgruppe vorliegt. Die temporale Fähigkeit des Abrufens verbaler (17,76%) und nonverbaler (16,13%) Informationen ist im Vergleich zur Kontrollgruppe weniger stark eingeschränkt, aber dennoch liegt ein signifikanter Unterschied vor.
- Bei der Untersuchung, ob die kognitiven Einschränkungen mit den motorischen Einschränkungen oder der Erkrankungsdauer korrelieren, zeigte sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang. Bei der Untersuchung der Erkrankungsdauer zeigte sich ebenfalls keine statistisch signifikante Korrelation mit den Ergebnissen der neuropsychologischen Tests.
- Die Verlaufsform mit Pseudobulbärparalyse zeigt schlechtere Testergebnisse im Vergleich mit der rein spinalen Verlaufsform. Dieses Ergebnis ist aber nur für die Phonematische Flüssigkeit signifikant ( $p = 0,035$ ). In der figuralen Flüssigkeit schnitt die Gruppe mit Pseudobulbärparalyse jedoch besser ab, als die Gruppe „Rein spinaler Verlauf“. Weitere explorativ untersuchten Tests zeigen Defizite in der Merkspanne und Arbeitsgedächtnis bei der Gruppe „Verlauf mit Pseudobulbärparalyse“.

Die Ergebnisse und Hauptaussagen werden im Folgenden diskutiert.

## 4.1. Frontale und temporale Defizite

Bei der Untersuchung der ersten Hypothese zeigte sich, dass bei der PLS signifikante Defizite sowohl beim Stroop Interference und Trail-Making-Test B, beides frontale Leistungen, als auch im Abrufen von gelernten Wörtern und Figuren, beides temporale Leistungen vorliegen. Somit weisen PLS-Patienten sowohl frontale, als auch temporale Defizite auf. Dies wurde in der konfirmatorischen Untersuchung der sechs ausgewählten Tests (Phonematische und semantische Flüssigkeit, Stroop Interference, Trail-Making-Test B, Wortliste abrufen und Figuren abrufen) bewiesen und durch die explorative Untersuchung der weiteren Tests bestätigt.

Im Gegensatz dazu wird in der Literatur meist von normalen Gedächtnisleistungen bei beeinträchtigten Frontallappenfunktionen berichtet.

### 4.1.1. Verbale Flüssigkeit

Zahlreiche Arbeiten vorher haben gezeigt, dass ALS-Patienten Defizite in der phonematischen Flüssigkeit aufweisen (Frank et al. 1997, Abe et al. 1997, Hammer et al. 2011).

Abrahams et al. zeigte, dass ALS-Patienten in verschiedenen verbalen und nonverbalen Flüssigkeitstests im Vergleich zur Kontrollgruppe Auffälligkeiten zeigten. Jedoch zeigte, anders als in zahlreichen anderen Arbeiten vorher (Frank et al. 1997, Abe et al. 1997, Hammer et al. 2011), die phonematische Flüssigkeit keine signifikanten Unterschiede zur Kontrollgruppe (Abrahams et al. 2000). Abrahams et al. führt dies auf den bei ihm verwendeten Index zurück, wobei durch Dysarthrie verfälschte Ergebnisse ausgeschlossen werden sollen (Abrahams et al. 2000).

In der vorliegenden Arbeit wurde dieser Index nicht verwendet und es fanden sich zwar Unterschiede zwischen PLS-Patienten und Kontrollen bei der phonematischen Flüssigkeit, die aber nach Bonferroni-Korrektur - wohl aufgrund der geringen Gruppengröße - nicht signifikant sind und lediglich einen statistischen Trend ( $p = 0,073$ ) andeuten, dass PLS-Patienten ein Defizit in der verbalen Flüssigkeit aufweisen. Ein Defizit der nonverbalen Flüssigkeit zeigte sich in der vorliegenden explorativen Untersuchung des 5-Punkte-Tests. Jedoch fanden sich keine signifikant erhöhten Perseverationen.

Auch Ludolph et al. zeigte 1992, dass bei ALS-Patienten die verbale und nonverbale Flüssigkeit eingeschränkt ist (Ludolph et al. 1992). Es ist also anzunehmen, dass die verbale Flüssigkeit sowohl bei der ALS, als auch bei der PLS Defizite aufweist, diese aber bei der ALS möglicherweise wahrscheinlicher anzutreffen sind als bei der PLS.

#### 4.1.2. Stroop-Interference

In der vorliegenden Arbeit waren die PLS-Patienten in der Stroop-Interference statistisch signifikant schlechter als die Kontroll-Gruppe. Auch in der explorativen Untersuchung von Stroop-Colour und Stroop-Word ergaben sich deutliche Defizite bei den PLS-Patienten, was eine gestörte Konzentration und Aufmerksamkeit beweist. Ein Vergleich der drei Untertests des Stroop innerhalb der Gruppe ergab für die Gruppe „PLS“ keine verminderte Inhibition im Vergleich zur Gruppe „Kontrolle“.

Frank et al. berichtet über signifikant schlechtere Ergebnisse der ALS-Patienten im Stroop-Test im Vergleich zu gesunden Kontrollen (Frank et al. 1997).

In einer anderen Arbeit mit 14 ALS-Patienten und 8 gesunden Kontrollen, diesmal von Goldstein et al., zeigte sich im Stroop-Test bei den ALS-Patienten eine verminderte Inhibition. Der Stroop-Test wurde noch einmal durchgeführt, allerdings war die Anordnung der Farbwörter folgendermaßen: das Wort, das unterdrückt werden musste, war beim nächsten Item die korrekte Antwort. Auch hier waren die ALS-Patienten signifikant schlechter als die Kontroll-Gruppe (Goldstein et al. 2011).

Auch für PLS-Patienten wurde in der Literatur bereits ein schlechtes Abschneiden im Stroop-Test beschrieben. Allerdings fehlt bei einer Arbeit der Vergleich mit gesunden Kontrollen (Caselli et al. 1995). Bei Piquard et al. war der Unterschied zu den gesunden Kontrollen signifikant (Piquard A et al. 2006), so wie auch in der vorliegenden Arbeit.

#### 4.1.3. Trail-Making-Test B

Die Testergebnisse der Gruppe „PLS“ in vorliegender Arbeit im Trail Making Test B sind signifikant schlechter als die der Kontrollgruppe ( $p = 0,005$ ). Die PLS-Patienten brauchen also signifikant länger, um die Aufgabe zu lösen, was eine gestörte Aufmerksamkeit, sowie eine gestörte Exekutivfunktion beweist. Dies zeigt sich auch in der explorativen Untersuchung von Trail Making Test A.

Auch in der Arbeit von Caselli et al. zeigten die PLS-Patienten schlechte Testergebnisse, jedoch ohne Vergleich zu einer Kontrollgruppe (Caselli et al. 1995).

#### 4.1.4. Temporale Defizite

Mit den vorliegenden temporalen Testergebnissen konnte ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen gezeigt werden. PLS-Patienten weisen also signifikante Defizite im Abrufen von verbalen und nonverbalen Informationen auf und haben somit auch temporale Defizite.

Caselli et al. berichtet von milden kognitiven Defiziten, vor allem im frontalen, aber auch im temporalen Bereich (Caselli et al. 1995). In dieser Studie wurden nur neun PLS-Patienten retrospektiv untersucht und teilweise andere Tests verwendet als in der vorliegenden Arbeit. Die Patienten waren im Schnitt seit 6,5 Jahren erkrankt während in der vorliegenden Arbeit die durchschnittliche Erkrankungsdauer bei 8,61 Jahren liegt. Wenn man davon ausgeht, dass sich temporale Defizite erst später im Verlauf entwickeln (siehe unten), liegt möglicherweise hier die Ursache dafür, dass bei Caselli et al. vor allem frontale Defizite und weniger temporale Defizite im Gegensatz zu meiner Arbeit gefunden wurden. Auch Piquard et al. entdeckte bei der Untersuchung von PLS-Patienten im temporalen Bereich signifikante Unterschiede zur Kontrollgruppe, die mittlere Erkrankungsdauer betrug hier 8,5 Jahre. (Piquard et al. 2006).

Ludolph et al. untersuchten 21 ALS-Patienten und auch hier fanden sich keine Defizite im temporalen Bereich (Ludolph et al. 1992). Schreiber et al. beschrieben temporale Defizite in einer Longitudinalstudie mit 52 ALS-Patienten, jedoch in weniger starker Ausprägung als frontale Defizite (Schreiber et al. 2005).

Die oben angesprochene Annahme, dass sich temporale Defizite erst später im Verlauf als frontale Defizite entwickeln, wird gestützt durch die Arbeiten von Brettschneider et al. und Braak et al. In diesen Arbeiten wird beschrieben, dass sich die ALS nach einem spezifischen Muster im Gehirn in vier Stadien ausbreitet. Im Stadium 3 ist das gesamte Frontalhirn mit seinen entsprechenden neuropsychologischen Fähigkeiten betroffen. Erst im Stadium 4 kommt der Temporallappen mit dem Hippocampus hinzu (Brettschneider et al. 2013, Braak et al. 2013). Daher muss man im Stadium 4 Einschränkungen der Gedächtnisleistungen postulieren.

Diese Ergebnisse lassen sich wahrscheinlich auch auf die PLS übertragen, wenn man postuliert, dass die PLS eine Subform der ALS ist, bei der die Vorderhornzellen

vergleichsweise gering vulnerabel sind (Ludolph et al 2015). Da aber die Erkrankungsdauer bei der PLS eine viel weitere Spanne (1-15 Jahre (Singer et al. 2007) bzw. 4-34 Jahre (Pringle et al. 1992) ) als bei der ALS (ca. 4,5 Jahre (Winter et al. 2004)) hat, lässt sich keine Voraussage machen, zu welchem Zeitpunkt mit dem Auftreten von frontalen und wann mit dem Auftreten von temporalen Defiziten zu rechnen ist.

#### 4.1.5. Kognitives Profil der PLS

Das neuropsychologische Profil, das im Ergebnisteil für die PLS beschrieben wurde, lässt sich mit dem Profil der ALS vergleichen. Dieses wurde in verschiedenen Arbeiten mithilfe der ECAS erstellt.

Die ECAS (The Edinburgh Cognitive and Behavioral Amyotrophic Lateral Sclerosis Screen) ist ein von Abrahams et al. erstellter Screeningtest, der speziell für ALS-Patienten und ihre physischen Einschränkungen entwickelt wurde (Abrahams et al. 2014). Die Screeningtests in vorliegender Arbeit (MMST und FAB) sind zu wenig sensitiv bzw. zu wenig auf die kognitiven Defizite von ALS- bzw. PLS-Patienten ausgerichtet, sodass sie keine kognitive Beeinträchtigung erkennen lassen. Die „Gruppe „PLS“ zeigte in den Screeningtests Frontal Assessment Battery (FAB) und Mini Mental Status Test (MMST) lediglich leichte Veränderungen, die aber nicht die Diagnose „kognitives Defizit“ erlauben, da die Cut-off-Werte nicht unterschritten werden. ECAS ist somit die bessere Alternative zum Screenen von MND-Patienten.

Bei dem in vorliegender Arbeit beschriebenen PLS-Kollektiv wird deutlich, dass vor allem der Trail-Making-Test B große Schwierigkeiten bereitet hat, also eine Aufgabe in der vor allem Aufmerksamkeit und exekutive Funktionen gefragt sind (Differenz zur Kontrollgruppe 45,01%). Bei den 48 ALS-Patienten von Abrahams et al. bereitete die Sprache die größten Schwierigkeiten (Abrahams et al. 2014). Dieses Ergebnis bestätigte sich in der Arbeit von Lulé et al., in der 136 ALS-Patienten mit Hilfe der deutschen Version der ECAS untersucht wurden und sich auch hier in der Sprache die größten Probleme zeigten (Lulé et al. 2014). Bei den PLS-Patienten vorliegender Arbeit spielen sprachliche Probleme auch eine Rolle (Unterschied zur Kontrollgruppe in der Semantischen Flüssigkeit 17,17%), jedoch nicht auf statistisch signifikantem Niveau ( $p = 0,101$ ).

Sowohl in der Arbeit von Abrahams et al., als auch bei Lulé et al. folgen dann Defizite der Exekutivfunktionen und der verbalen Flüssigkeit (Abrahams et al. 2014, Lulé et al. 2014). Den PLS-Patienten machen die Exekutivfunktionen die größten Probleme (Trail-Making-Test B 45,01%, Stroop-Interference 21,46%), Defizite der phonematischen Flüssigkeit folgen dann (29,48%).

Defizite des Gedächtnisses, also temporale Defizite, spielen bei den ALS-Patienten die untergeordnetste Rolle (Abrahams et al. 2014, Lulé et al. 2014). Die Unterschiede der Ergebnisse der temporalen Tests der PLS-Patienten im Vergleich zu den Kontrollen in der vorliegenden Arbeit sind ebenfalls quantitativ am geringsten (verbale 17,76% und nonverbale 16,13% Informationen), aber statistisch signifikant (verbal  $p = 0,006$ , nonverbal  $p = 0,038$ ).

Das kognitive Profil bei der PLS ist also im Gegensatz zur ALS in erster Linie nicht von sprachlichen Problemen, sondern von Defiziten der Exekutivfunktionen geprägt. Außerdem kommen bei der PLS häufiger temporale Defizite vor. Dies kann man sich durch die Pathogenese der Erkrankung erklären: bei der PLS sind nur die 1. Motoneurone betroffen (Winter et al. 2004), im Gegensatz dazu sind bei der ALS die motorischen Vorderhornzellen auch betroffen, was die Patienten eher in die respiratorische Insuffizienz führt und damit ihr Leben beendet. Daher wäre eine plausible Erklärung für unsere Beobachtung, dass PLS-Patienten gehäuft temporale kognitive Defizite aufweisen, dass sie häufiger als ALS-Patienten das Stadium 4 nach Braak und Brettschneider (Brettschneider et al. 2013, Braak et al. 2013) erreichen.

## **4.2. Korrelation der motorischen Einschränkungen und Krankungsdauer mit den Testergebnissen**

### **4.2.1. Motorische Einschränkungen**

In der vorliegenden Arbeit konnte ein geringer Zusammenhang der motorischen Einschränkungen in Form des ALS-FRS-R der PLS-Patienten mit der phonematischen Flüssigkeit ( $r = 0,369$ ) und der Stroop-Interference ( $r = 0,350$ ) festgestellt werden. Diese



waren nicht statistisch signifikant, sind aber ein Hinweis darauf, dass frontale Defizite bei der PLS eher mit den motorischen Defiziten zusammenhängen als temporale.

Frank et al. untersuchte die visuelle Aufmerksamkeit, Inhibition, das Generieren von Wörtern und das visuelle Gedächtnis bei 74 ALS-Patienten und konnte keinen Zusammenhang zwischen motorischen und kognitiven Defiziten erkennen (Frank et al. 1997). Bei der kognitiven Untersuchung von 279 ALS-Patienten konnte auch Ringholz et al. keine Korrelation zwischen kognitiven Einschränkungen und motorischen Einschränkungen erfassen (Ringholz et al. 2005).

PLS-Patienten sind hinsichtlich dieser Thematik wenig untersucht, aber alle Autoren fanden keine signifikante Korrelation zwischen den erhobenen Testergebnissen und dem ALS-FRS-R der PLS-Patienten (Grace et al. 2011, Canu E et al. 2013).

Es zeigt sich also sowohl in der Literatur, als auch in der vorliegenden Arbeit keine signifikante Korrelation zwischen kognitiven und motorischen Einschränkungen. Somit sind wohl weitere, auch longitudinale Studien notwendig, um zu eruieren, inwieweit die Degeneration des Motorkortex mit der Entwicklung von kognitiven Defiziten zusammenhängt. Es scheint so, wie auch schon von Schreiber et al. (Schreiber et al. 2005) beschrieben, dass die Degeneration der kortikalen (Assoziations-) Fasern nicht den gleichen Regeln unterliegt wie derjenige der kortofugalen Fasern, wie des korticospinalen Traktes.

#### 4.2.2. Erkrankungsdauer

Die Untersuchung ob, es einen Zusammenhang zwischen der Erkrankungsdauer bei PLS und kognitiven Defiziten gibt, erbrachte ebenfalls kein statistisch signifikantes Ergebnis.

In der Literatur gibt es einige, aber in der Summe spärliche, Hinweise darauf, dass bei ALS-Patienten eine Korrelation der Erkrankungsdauer mit frontalen Defiziten auftritt.

So berichten Ludolph et al. von einem gehäuften Auftreten von Perseverationen in non-verbaler Flüssigkeit mit zunehmender Erkrankungsdauer bei ALS (Ludolph et al. 1992). Bei Frank et al. wird mit zunehmender Dauer der Erkrankung die Wortflüssigkeit signifikant schlechter und beim Stroop-Test schleichen sich signifikant mehr Fehler ein (Frank et al. 1997). Auch Schreiber et al. konnten in einer Longitudinalstudie bei ALS-Patienten für „Stroop Colour“ signifikant schlechtere Ergebnisse bei den Follow-up-

Untersuchungen feststellen. Andere Exekutivfunktionen verschlechterten sich nicht. Aber vor allem Patienten mit bulbärem Beginn verschlechterten sich auch bei Gedächtnisaufgaben über die Zeit (Schreiber et al. 2005). Bei Strong et al. zeigten sich mit zunehmender Dauer der Erkrankung bei den ALS-Patienten mit bulbären Symptomen eine höhere Progression der kognitiven Defizite (Strong et al. 1999).

Aber es gibt auch Autoren, die keine Korrelation zwischen den Testergebnissen der kognitiven Tests und der Dauer der ALS-Erkrankung nachweisen konnten (Ringholz et al. 2005, Gordon et al. 2007).

Grace et al. konnten bei PLS-Patienten ebenfalls keine signifikante Korrelation zwischen der Anzahl der abnormalen Testwerte und der Dauer der PLS-Erkrankung beobachten (Grace et al. 2011). Ähnlich verhielt es sich bei Canu et al. (Canu E et al. 2013).

Auch hier sind wohl weitere Studien nötig, um den Zusammenhang zu erklären. Möglicherweise liegt es bei der PLS an der, im Vergleich zur ALS, viel längeren und variableren Erkrankungsdauer, dass sich keine signifikante Korrelation zwischen kognitiver Entwicklung und Erkrankungsdauer finden lässt.

### **4.3. Vergleich der Verlaufsformen in Bezug auf kognitive**

#### **Defizite**

Patienten mit Pseudobulbärparalyse zeigen in der vorliegenden Arbeit schlechtere Testergebnisse im Vergleich zur rein spinalen Verlaufsform. Dieses Ergebnis ist aber nur für die phonematische Flüssigkeit, also eine frontale Aufgabe, signifikant ( $p = 0,035$ ), wobei hier der Einfluss der Sprechstörung auf das Ergebnis beachtet werden muss. In der explorativen Untersuchung des 5-Punkte-Tests, also auch ein Flüssigkeitstest, kam es zu einem gegenteiligen Ergebnis: Hier schnitt die Gruppe mit Pseudobulbärparalyse besser ab. Weitere explorativ untersuchte Tests in der Gruppe „Verlauf mit Pseudobulbärparalyse“ zeigten Defizite in der Merkspanne und im Arbeitsgedächtnis.

Bei der ALS gibt es verschiedene Studienergebnisse, die untersuchen, inwieweit die Verlaufsform beziehungsweise die Topik des Erkrankungsbeginns entscheidend ist, ob kognitive Defizite auftreten und zu welchem Zeitpunkt. Es gibt Arbeiten, die besagen, dass es für die Prävalenz von kognitiven Defiziten keinen Unterschied macht, ob die

Erkrankung mit bulbären oder spinalen Symptomen begonnen hat. Dies wurde sowohl für frontale Tests, unter anderem Wortflüssigkeit und Stroop-Test, aber auch für temporale Tests gezeigt (Ringholz et al. 2005, Frank et al. 1997, Gordon et al. 2007).

Andere Autoren beschreiben, dass der bulbäre Beginn eher mit Beeinträchtigungen in frontalen, aber auch temporalen Bereichen vergesellschaftet ist. Abrahams et al. haben untersucht, dass vor allem die Wortflüssigkeit bei ALS-Patienten mit Pseudobulbär-Lähmung, im Vergleich zu den Patienten ohne diese Beeinträchtigung, eingeschränkt ist, dies ist aber nicht signifikant (Abrahams et al. 1997). Größere frontale Defizite, darunter auch die Phonematische Flüssigkeit, aber auch temporale Defizite konnten Strong et al. bei bulbärem Beginn feststellen (Strong et al. 1999). Lomen-Hoerth et al. entdeckten mehr Defizite in der Wortproduktion bei bulbären ALS-Patienten (Lomen-Hoerth et al. 2003). ALS-Patienten mit bulbärem Beginn zeigten auch in der Longitudinalstudie von Schreiber et al. in der verbalen und non-verbalen Flüssigkeit, im Stroop-Test und im non-verbalen Gedächtnis signifikant schlechtere Ergebnisse als ALS-Patienten mit spinalem Beginn. Die Ergebnisse der Zahlenspanne waren vergleichbar zwischen beiden Gruppen (Schreiber et al. 2005).

Auch zu PLS-Patienten gibt es Studien zu diesem Thema. Canu et al. stellte keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Verlaufsformen bezüglich der kognitiven Einschränkungen fest (Canu E et al. 2013). Grace et al. untersuchten 18 PLS-Patienten. Davon hatten 15 einen spinalen Beginn und bei drei Patienten begann die Erkrankung mit bulbären Symptomen. Von den spinalen Patienten waren 40% kognitiv beeinträchtigt, von den Patienten mit bulbärem Beginn 33%, man beachte aber die geringe Gruppengröße (Grace et al. 2011). Zum Zeitpunkt der Untersuchung hatten von diesen PLS-Patienten sechs rein spinale Symptome, davon waren 17% kognitiv beeinträchtigt. Zwölf Patienten hatten eine Pseudobulbärparalyse, davon waren 50% kognitiv beeinträchtigt (Grace et al. 2011). Dieses Ergebnis ist nicht statistisch signifikant, zeigt aber, dass der Verlauf mit Pseudobulbärparalyse eher mit kognitiven Defiziten verbunden sein als der rein spinale Verlauf.

## 4.4. Limitationen der Untersuchung

Um eine richtige Beurteilung der Ergebnisse dieser Studie zu ermöglichen, sollten folgende einschränkende Hinweise berücksichtigt werden:

Die potenziellen Probanden wurden zu Hause angeschrieben und gefragt, ob sie Interesse an der Studie hätten. Dadurch entschieden sich möglicherweise nur solche für eine Teilnahme, die sich kognitiv und körperlich belastbar genug dazu fühlten, was zu einem Selektionsbias führt.

Ein wichtiger negativer Einflussfaktor auf die Kognition ist die Depression, die in einer parallelen Untersuchung bei einem Viertel der PLS-Patienten auftrat (Wais 2013). Ob diese bei den Teilnehmern dieser Untersuchung eine Rolle spielt, wurde vor den kognitiven Tests nicht eruiert.

Es wurde versucht, den Einfluss handmotorischer und bulbärer Einschränkungen auszuschalten, wie dies im Ergebnisteil beschrieben wurde. Dies ist aber nicht vollständig möglich. Spezielle Tests, die auf die Möglichkeiten von Patienten mit Motoneuronerkrankungen angepasst sind, sollten verwendet werden, um Einflüsse durch motorische Defizite zu vermeiden. Diese wären zum Beispiel der ECAS (Abrahams et al. 2014).

Das Kollektiv von 28 Patienten hat zum Teil nicht alle Aufgaben komplett durchgeführt. Gründe dafür sind beispielsweise Erschöpfung oder dass die Aufgaben aufgrund der körperlichen Behinderung nicht ausgeführt werden konnten. Dies führt zu unterschiedlichen Gruppengrößen für die einzelnen Aufgaben, die aber im Ergebnisteil dargestellt sind.

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine Querschnittstudie. Gerade für den Verlauf der Entwicklung von kognitiven Defiziten wäre aber eine Longitudinal-Studie aussagekräftiger, da dann die Entwicklung am einzelnen Patienten beobachtet werden kann.

## 4.5. Ausblick

Um die Aussagen dieser Studie weiter zu untersuchen, sollten weitere Studien zu diesem Thema durchgeführt werden, vor allem Longitudinalstudien. Hier ist es möglich die kognitive Entwicklung am einzelnen Patienten zu erforschen und so eine bessere und genauere Aussage zum Verlauf treffen zu können.

Interessant wäre auch zu wissen, welche Faktoren für die kognitive Entwicklung bei PLS-Patienten entscheidend sind, wie soziale Faktoren oder Begleiterkrankungen wie Depressionen.

Könnte man eine größere Probandenzahl für die Untersuchung gewinnen, würde man zu signifikanteren Ergebnissen kommen. Dies wäre z.B. durch eine multizentrisch angelegte Studie realisierbar.

Patienten wünschen sich oft eine Aussage zur Prognose. Wenn man die Einflussfaktoren kennt und den Verlauf der kognitiven Entwicklung bei PLS besser beschreiben kann, dann könnte man diesen Patienten helfen, indem man ihnen eine Aussicht gibt auf das, was sie erwartet und sie sich dementsprechend mit ihrem Umfeld darauf einstellen können.

## 5. ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden Arbeit wurden Patienten mit Primärer Lateralsklerose (PLS) im Querschnitt neuropsychologisch untersucht.

Die primäre Lateralsklerose ist eine Motoneuronenerkrankung, bei der im Gegensatz zur Amyotrophen Lateralsklerose nur das 1. Motoneuron betroffen ist und die deswegen einen langsameren Verlauf zeigt. Es sollte nun untersucht werden, wie das kognitive Profil bei PLS-Patienten aussieht.

Die folgenden neuropsychologischen Testungen wurden bei 28 PLS-Patienten und 19 Kontrollpersonen, gematcht nach Geschlecht, Alter und Bildung, durchgeführt:

Semantische Flüssigkeit, Phonematische Flüssigkeit, Trail-Making Test A und B, Stroop-Test, Wortliste Lernen/Abrufen/Wiedererkennen, Figuren Abzeichnen/Abrufen, 5-Punkte-Test, Boston Naming Test, Zahlen- und Blockspanne, Test zum Kognitiven Schätzen, Frontal Assessment Battery, Mini Mental Status Test.

Es zeigten sich dabei folgende Ergebnisse:

Das kognitive Profil bei der PLS ist im Gegensatz zur Amyotrophen Lateralsklerose (ALS) in erster Linie von Defiziten der Exekutivfunktionen geprägt, sowie einer gestörten Aufmerksamkeitsleistung. Außerdem kommen bei der PLS signifikant häufig temporale Defizite vor. Dies lässt sich durch die Stadien nach Braak und Brettschneider erklären: Im Stadium 3 ist das Frontalhirn mit seinen entsprechenden neuropsychologischen Fähigkeiten betroffen. Erst im Stadium 4 kommt der Temporallappen mit dem Hippocampus hinzu, was also das Gedächtnis beeinträchtigt. ALS-Patienten versterben früher an ihrer Vorderhornzellerkrankung und zwar meist bevor das Stadium 4 nach Braak und Brettschneider und somit die Ausbildung von temporalen Defiziten erreicht wird.

Es zeigen sich sowohl in der Literatur, als auch in vorliegender Arbeit keine signifikanten Korrelationen zwischen kognitiven und motorischen Einschränkungen. Dies gilt auch für die Erkrankungsdauer, es gibt keine signifikante Korrelation mit kognitiven Defiziten. Dies wäre durch eine unterschiedliche Dynamik der Entwicklung der kortikalen Dysfunktion (vermittelt durch Assoziationsfasern) und der kortikofugalen Trakte, spezifisch der Pyramidenbahn erklärt. Um diese Überlegungen weiter zu belegen, sind weitere, auch longitudinale Studien notwendig.

Die Verlaufsform mit Pseudobulbärparalyse zeigt schlechtere Ergebnisse neuropsychologischer Testungen im Vergleich zur rein spinalen Verlaufsform, jedoch nicht auf statistisch signifikantem Niveau. Daher konnte diese Arbeit zu dieser in der

Literatur kontroversen Frage, ob es bei Patienten mit Pseudobulbärparalyse vermehrt neuropsychologische Defizite gibt, keinen Beitrag leisten.

## 6. LITERATURVERZEICHNIS

1. Abe K, Fujimura H, Toyooka K, Sakoda S, Yorifuji S, Yanagihara T: Cognitive function in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Sci*, 148: 95-100 (1997)
2. Abrahams S, Goldstein L H, Al-Chalabi A, Pickering A, Morris R G, Passingham R E, Brooks D J, Leigh P N: Relation between cognitive dysfunction and pseudobulbar palsy in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 62: 464-472 (1997)
3. Abrahams S, Leigh P N, Harvey A, Vythelingum G N, Grise D, Goldstein L H: Verbal fluency and executive dysfunction in amyotrophic lateral sclerosis (ALS). *Neuropsychologia*, 38: 734-747 (2000)
4. Abrahams S, Newton J, Niven E, Foley J, Bak T H: Screening for cognition and behaviour changes in ALS. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener*, 15: 9-14 (2014)
5. Andersen PM, Al-Chalabi A: Clinical genetics of amyotrophic lateral sclerosis: what do we really know? *Nat Rev Neurol*, 7: 603-615 (2011)
6. Army Individual Test Battery: Army Individual Test Battery. Manual of directions and scoring. War Department, Adjutant General's Office, Washington DC, (1944)
7. Bak, T: Motor neuron disease and frontotemporal dementia: One, two, or three diseases? *Ann Indian Acad Neurol*, 13 (Suppl 2): 81-88 (2010)
8. Braak H, Brettschneider J, Ludolph A C, Lee V M, Trojanowski J Q, Del Tredici K: Amyotrophic lateral sclerosis--a model of corticofugal axonal spread. *Nat Rev Neurol*, 9: 708-714 (2013)
9. Braak H, Ludolph A, Thal D R, Del Tredici K: Amyotrophic lateral sclerosis: dash-like accumulation of phosphorylated TDP-43 in somatodendritic and axonal compartments of somatomotor neurons of the lower brainstem and spinal cord. *Acta Neuropathol (Berl)*, 120: 67-74 (2010)
10. Brand M, Kalbe E, Kessler J: Test zu kognitiven Schätzen (TKS). Beltz Test GmbH, Göttingen, (2002)
11. Brettschneider J, Del Tredici K, Toledo J B, Robinson J L, Irwin D J, Grossman M, Suh E, Van Deerlin V M, Wood E M, Baek Y, Kwong L, Lee E B, Elman L, McCluskey L, Fang L, Feldengut S, Ludolph A C, Lee V M, Braak H, Trojanowski J Q: Stages of pTDP-43 pathology in amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Neurol*, 74: 20-38 (2013)



12. Brugman F, Wokke J H, Vianney de Jong J M, Franssen H, Faber C G, Van den Berg L H: Primary lateral sclerosis as a phenotypic manifestation of familial ALS. *Neurology*, 64: 1778-1779 (2005)
13. Bruyn R P, Koelman J H, Troost D, de Jong J M: Motor neuron disease (amyotrophic lateral sclerosis) arising from longstanding primary lateral sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 58: 742-744 (1995)
14. Canu E, Agosta F, Galantucci S, Chio A, Riva N, Silani V, Falini A, Comi G, Filippi M: Extramotor damage is associated with cognition in primary lateral sclerosis patients. *PLoS ONE*, 8: e82017 (2013)
15. Carlesimo G A, Fadda L, Lorusso S, Caltagirone C: Verbal and spatial memory spans in Alzheimer's and multi-infarct dementia. *Acta Neurol Scand*, 89: 132-138 (1994)
16. Caselli R J, Smith B E, Osborne D: Primary lateral sclerosis: a neuropsychological study. *Neurology*, 45: 2005-2009 (1995)
17. Cedarbaum J M, Stambler N, Malta E, Fuller C, Hilt D, Thurmond B, Nakanishi A: The ALSFRS-R: a revised ALS functional rating scale that incorporates assessments of respiratory function. BDNF ALS Study Group (Phase III). *J Neurol Sci*, 169: 13-21 (1999)
18. Charcot J M: Sclérose des cordons latéraux de la moelle épinière chez une femme hystérique, atteinte de contracture permanente des quatre membres. *Bull Mém Soc Méd Hôp Paris*, second series, 2: 24-42 (1865)
19. DeJesus-Hernandez M, Mackenzie IR, Boeve BF, Boxer AL, Baker M, Rutherford NJ, Nicholson AM, Finch NA, Flynn H, Adamson J, Kouri N, Wojtas A, Sengdy P, Hsiung GY, Karydas A, Seeley WW, Josephs KA, Coppola G, Geschwind DH, Wszolek ZK, Feldman H, Knopman DS, Petersen RC, Miller BL, Dickson DW, Boylan KB, Graff-Radford NR, Rademakers R: Expanded GGGGCC hexanucleotide repeat in noncoding region of C9ORF72 causes chromosome 9p-linked FTD and ALS. *Neuron* 72 (2): 245–56 (2011)
20. Dubois B, Slachevsky A, Litvan I, Pillon B: The FAB: a Frontal Assessment Battery at bedside. *Neurology*, 55: 1621-1626 (2000)
21. Ehrenstein W H, Heister G, Cohen R: Trail Making Test und visual search. Trail Making Test und visuelle Suchleistung. *Archiv fuer Psychiatrie und Nervenkrankheiten*, 231: 333-338 (1982)
22. Elwood R W: The Wechsler Memory Scale-Revised: psychometric characteristics and clinical application. *Neuropsychol Rev*, 2: 179-201 (1991)
23. Erb W H: Ueber einen wenig bekannten spinalen Symptomenkomplex. *Berl Klin Wchnschr*, 12: 357-359 (1875)
24. Erb W H: Spastic and syphilitic spinal paralysis. *Br Med J*, 1114-1119 (1902)

25. Fillenbaum G, Heyman A, Williams K, Prosnitz B, Burchett B: Sensitivity and specificity of standardized screens of cognitive impairment and dementia among elderly black and white community residents. *J Clin Epidemiol*, 43: 651-660 (1990)
26. Fillenbaum G G, van Belle G, Morris J C, Mohs R C, Mirra S S, Davis P C, Tariot P N, Silverman J M, Clark C M, Welsh-Bohmer K A, Heyman A: Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD): the first twenty years. *Alzheimer's dement*, 4: 96-109 (2008)
27. Folstein M F, Folstein S E, McHugh P R: "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*, 12: 189-198 (1975)
28. Frank B, Haas J, Heinze H J, Stark E, Munte T F: Relation of neuropsychological and magnetic resonance findings in amyotrophic lateral sclerosis: evidence for subgroups. *Clin Neurol Neurosurg*, 99: 79-86 (1997)
29. Gilbert S J, Burgess P W: Executive function. *Curr Biol*, 18: R110-4 (2008)
30. Gitcho M A, Baloh R H, Chakraverty S, Mayo K, Norton J B, Levitch D, Hatanpaa K J, White C L, 3rd, Bigio E H, Caselli R, Baker M, Al-Lozi M T, Morris J C, Pestronk A, Rademakers R, Goate A M, Cairns N J: TDP-43 A315T mutation in familial motor neuron disease. *Ann Neurol*, 63: 535-538 (2008)
31. Goebel S, Fischer R, Ferstl R, Mehdorn H M: Normative data and psychometric properties for qualitative and quantitative scoring criteria of the Five-point Test. *Clin Neuropsychol*, 23: 675-690 (2009)
32. Goldstein L H, Newsom-Davis I C, Bryant V, Brammer M, Leigh P N, Simmons A: Altered patterns of cortical activation in ALS patients during attention and cognitive response inhibition tasks. *J Neurol*, 258: 2186-2198 (2011)
33. Gordon P H, Cheng B, Katz I B, Mitsumoto H, Rowland L P: Clinical features that distinguish PLS, upper motor neuron-dominant ALS, and typical ALS. *Neurology*, 72: 1948-1952 (2009)
34. Gordon P H, Cheng B, Katz I B, Pinto M, Hays A P, Mitsumoto H, Rowland L P: The natural history of primary lateral sclerosis. *Neurology*, 66: 647-653 (2006)
35. Gordon P H, Wang Y, Doorish C, Lewis M, Battista V, Mitsumoto H, Marder K: A screening assessment of cognitive impairment in patients with ALS. *Amyotroph lateral scler*, 8: 362-365 (2007)
36. Grace G M, Orange J B, Rowe A, Findlater K, Freedman M, Strong M J: Neuropsychological functioning in PLS: a comparison with ALS. *Ca J Neurol Sci*, 38: 88-97 (2011)
37. Hammer A, Vielhaber S, Rodriguez-Fornells A, Mohammadi B, Munte T F: A neurophysiological analysis of working memory in amyotrophic lateral sclerosis. *Brain Res*, 1421: 90-99 (2011)

38. Hanemann C O, Ludolph A C: Hereditary motor neuropathies and motor neuron diseases: which is which. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord*, 3: 186-189 (2002)
39. Harlow J M: Recovery from the passage of an iron bar through the head. *Publ Mass Med Soc*, 327-347 (1868)
40. Heyman A, Fillenbaum G G: Overview: clinical sites, case material, and special studies. *Neurology*, 49: S2-6 (1997)
41. Isaacs B, Akhtar A J: The set test: a rapid test of mental function in old people. *Age Ageing*, 1: 222-226 (1972)
42. Isaacs B, Kennie A T: The Set test as an aid to the detection of dementia in old people. *Br J Psychiatry*, 123: 467-470 (1973)
43. Kammer T, Grön G: Manifestationen von Frontalhirnschädigungen. In: Karnath H O and Thier P (Hrsg) *Kognitive Neurowissenschaften*, 3, S. 595-605 (2012)
44. Kaplan E F, Goodglass H, Weintraub S: The Boston Naming Test. *Veterans Administration Medical Center, Boston*, (1978)
45. Kassubek J, Ludolph AC, Müller HP: Neuroimaging of motor neuron diseases. *Ther Adv Neurol Disord*. 5: 119-127 (2012)
46. Le Forestier N, Maisonobe T, Piquard A, Rivaud S, Crevier-Buchman L, Salachas F, Pradat P F, Lacomblez L, Meininger V: Does primary lateral sclerosis exist? A study of 20 patients and a review of the literature. *Brain*, 124: 1989-1999 (2001a)
47. Le Forestier N, Maisonobe T, Spelle L, Lesort A, Salachas F, Lacomblez L, Samson Y, Bouche P, Meininger V: Primary lateral sclerosis: further clarification. *J Neurol Sci*, 185: 95-100 (2001b)
48. Lee G P, Strauss E, Loring D W, McCloskey L, Haworth J M, Lehman R A W: Sensitivity of Figural Fluency on the Five-Point-Test to Focal Neurological Dysfunction. *Clinical Neuropsychologist*, 11: 59-68 (1997)
49. Lomen-Hoerth C, Murphy J, Langmore S, Kramer J H, Olney R K, Miller B: Are amyotrophic lateral sclerosis patients cognitively normal?. *Neurology*, 60: 1094-1097 (2003)
50. Ludolph A C, Langen K J, Regard M, Herzog H, Kemper B, Kuwert T, Bottger I G, Feinendegen L: Frontal lobe function in amyotrophic lateral sclerosis: a neuropsychologic and positron emission tomography study. *Acta Neurol Scand*, 85: 81-89 (1992)
51. Ludolph AC, Brettschneider J: TDP-43 in amyotrophic lateral sclerosis – is it a prion disease? *Eur J Neurol*, 22: 753–761 (2015)
52. Lulé D, Burkhardt C, Abdulla S, Böhm S, Kollwe K, Uttner I, Abrahams S, Bak T H, Petri S, Weber M, Ludolph A C: The Edinburgh Cognitive and Behavioural

- Amyotrophic Lateral Sclerosis Screen: A cross-sectional comparison of established screening tools in a German-Swiss population. *Amyotrophic Lateral sclerosis & Frontotemporal Degeneration*, Early online: 1-8 (2014)
53. Luria A R: Higher cortical function in man. 2, Basic Books, (1980)
  54. MacLeod C M: Half a century of research on the Stroop effect: an integrative review. *Psychol Bull*, 109: 163-203 (1991)
  55. Massman P J, Sims J, Cooke N, Haverkamp L J, Appel V, Appel S H: Prevalence and correlates of neuropsychological deficits in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 61: 450-455 (1996)
  56. Mohs R C, Kim Y, Johns C A, Dunn D D, Davis K L: Assessing change in Alzheimer's disease: Memory and language tests. In: Poon L W e a, (Hrsg) *Handbook for clinical memory assessment of older adults*, American Psychological Association, Washington DC, S. 149-155 (1986)
  57. Morris J C, Edland S, Clark C, Galasko D, Koss E, Mohs R, van Belle G, Fillenbaum G, Heyman A: The consortium to establish a registry for Alzheimer's disease (CERAD). Part IV. Rates of cognitive change in the longitudinal assessment of probable Alzheimer's disease. *Neurology*, 43: 2457-2465 (1993)
  58. Morris J C, Heyman A, Mohs R C, Hughes J P, van Belle G, Fillenbaum G, Mellits E D, Clark C: The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD). Part I. Clinical and neuropsychological assessment of Alzheimer's disease. *Neurology*, 39: 1159-1165 (1989)
  59. Mummenthaler M: *Neurologie*. 9, Georg Thieme, Stuttgart, (1990)
  60. Murphy M J, Grace G M, Tartaglia M C, Orange J B, Chen X, Rowe A, Findlater K, Kozak R I, Freedman M, Strong M J, Lee T Y: Cerebral haemodynamic changes accompanying cognitive impairment in primary lateral sclerosis. *Amyotroph lateral scler*, 9: 359-368 (2008)
  61. Pasquier F, Grymonprez L, Lebert F, Van der Linden M: Memory impairment differs in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *Neurocase*, 7: 161-171 (2001)
  62. Phukan J, Pender N P, Hardiman O: Cognitive impairment in amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet neurol*, 6: 994-1003 (2007)
  63. Piquard A, Le Forestier N, Baudoin-Madec V, Delgadillo D, Salachas F, Pradat PF, Derouesne C, Meininger V, Lacomblez L: Neuropsychological changes in patients with primary lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler*, 7: 150-160 (2006)
  64. Portet F, Cadilhac C, Touchon J, Camu W: Cognitive impairment in motor neuron disease with bulbar onset. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord*, 2: 23-29 (2001)
  65. Premack D, Woodruff G: Does the chimpanzee have a theory of mind? *Behav Brain Sci*, 1: 515-526 (1978)

66. Pringle C E, Hudson A J, Munoz D G, Kiernan J A, Brown W F, Ebers G C: Primary lateral sclerosis. Clinical features, neuropathology and diagnostic criteria. *Brain*, 115: 495-520 (1992)
67. Regard M, Strauss E, Knapp P: Children's production on verbal and non-verbal fluency tasks. *Percept Mot Skills*, 55: 839-844 (1982)
68. Renton AE, Majounie E, Waite A, Simón-Sánchez J, Rollinson S, Gibbs JR, Schymick JC, Laaksovirta H, van Swieten JC, Myllykangas L, Kalimo H, Paetau A, Abramzon Y, Remes AM, Kaganovich A, Scholz SW, Duckworth J, Ding J, Harmer DW, Hernandez DG, Johnson JO, Mok K, Ryten M, Trabzuni D, Guerreiro RJ, Orrell RW, Neal J, Murray A, Pearson J, Jansen IE, Sondervan D, Seelaar H, Blake D, Young K, Halliwell N, Callister JB, Toulson G, Richardson A, Gerhard A, Snowden J, Mann D, Neary D, Nalls MA, Peuralinna T, Jansson L, Isoviita VM, Kaivorinne AL, Hölttä-Vuori M, Ikonen E, Sulkava R, Benatar M, Wu J, Chiò A, Restagno G, Borghero G, Sabatelli M, Heckerman D, Rogaeva E, Zinman L, Rothstein JD, Sendtner M, Drepper C, Eichler EE, Alkan C, Abdullaev Z, Pack SD, Dutra A, Pak E, Hardy J, Singleton A, Williams NM, Heutink P, Pickering-Brown S, Morris HR, Tienari PJ, Traynor BJ: A hexanucleotide repeat expansion in C9ORF72 is the cause of chromosome 9p21-linked ALS-FTD. *Neuron* 72 (2): 257–68 (2011)
69. Ringholz G M, Appel S H, Bradshaw M, Cooke N A, Mosnik D M, Schulz P E: Prevalence and patterns of cognitive impairment in sporadic ALS. *Neurology*, 65: 586-590 (2005)
70. Rosen W G, Mohs R C, Davis K L: A new rating scale for Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry*, 141: 1356-1364 (1984)
71. Rowe A D, Bullock P R, Polkey C E, Morris R G: "Theory of mind" impairments and their relationship to executive functioning following frontal lobe excisions. *Brain*, 124: 600-616 (2001)
72. Rowland LP: Primary lateral sclerosis: disease, syndrome, both or neither? *J Neurol Sci.* 170: 1-4 (1999)
73. Russo L S, Jr: Clinical and electrophysiological studies in primary lateral sclerosis. *Arch Neurol*, 39: 662-664 (1982)
74. Schreiber H, Gaigalat T, Wiedemuth-Catrinescu U, Graf M, Uttner I, Mucic R, Ludolph A C: Cognitive function in bulbar- and spinal-onset amyotrophic lateral sclerosis. A longitudinal study in 52 patients. *J Neurol*, 252: 772-781 (2005)
75. Siegrist M: Test-retest reliability of different versions of the Stroop test. Test-Retest-Reliabilität verschiedener Versionen des Stroop-Tests. *J Psychol*, 131: 299-306 (1997)
76. Silbernagl S, Despopoulos A: Taschenatlas der Physiologie. 6, Thieme, Stuttgart, (2003)
77. Singer M A, Kojan S, Barohn R, Herbelin L, Nations S P, Trivedi J R, Jackson C E, Burns D K, Boyer P J, Wolfe G I: Primary Lateral Sclerosis: Clinical and Laboratory Features in 25 Patients. *J Clin Neuromusc Dis*, 7: 1-9 (2005)

78. Singer M A, Statland J M, Wolfe G I, Barohn R J: Primary lateral sclerosis. *Muscle Nerve*, 35: 291-302 (2007)
79. Slachevsky A, Villalpando J M, Sarazin M, Hahn-Barma V, Pillon B, Dubois B: Frontal assessment battery and differential diagnosis of frontotemporal dementia and Alzheimer disease. *Arch Neurol*, 61: 1104-1107 (2004)
80. Strong M J, Grace G M, Freedman M, Lomen-Hoerth C, Woolley S, Goldstein L H, Murphy J, Shoesmith C, Rosenfeld J, Leigh P N, Bruijn L, Ince P, Figlewicz D: Consensus criteria for the diagnosis of frontotemporal cognitive and behavioural syndromes in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph lateral scler*, 10: 131-146 (2009)
81. Strong M J, Grace G M, Orange J B, Leeper H A, Menon R S, Aere C: A prospective study of cognitive impairment in ALS. *Neurology*, 53: 1665-1670 (1999)
82. Stroop J R: Studies of interference in serial verbal reactions. *Journal of Experimental Psychology*, 18: 643-662 (1935)
83. Tartaglia M C, Rowe A, Findlater K, Orange J B, Grace G, Strong M J: Differentiation between primary lateral sclerosis and amyotrophic lateral sclerosis: examination of symptoms and signs at disease onset and during follow-up. *Arch Neurol*, 64: 232-236 (2007)
84. Thier P: Die funktionelle Architektur des präfrontalen Kortex. In: Karnath H O and Thier P (Hrsg) *Kognitive Neurowissenschaften*, 3, S. 575-583 (2012)
85. Trepel M: *Neuroanatomie*. 4, Urban und Fischer, München, (2008)
86. Tucha L, Aschenbrenner S, Koerts J, Lange K W: The five-point test: reliability, validity and normative data for children and adults. *PLoS ONE*, 7: e46080 (2012)
87. Ullsperger M, Derrfuß J: Funktionen frontaler Strukturen. In: Karnath H O and Thier P (Hrsg) *Kognitive Neurowissenschaften*, 3, S. 585-594 (2012)
88. Wais V: Primäre Lateralsklerose - phänotypische Charakterisierung und Liquorproteoanalyse. *Med Dissertation, Universitätsklinikum Ulm, Klinik für Neurologie* (2013)
89. Walter F K: Krankheiten des Rückenmarks und des verlängerten Marks. In: Curschmann H and Kramer F (Hrsg) *Lehrbuch der Nervenkrankheiten*, 2, Julius Springer, Berlin, S. 175-297 (1925)
90. Wechsler D: *Manual for the Wechsler Memory Scale-Revised*. The Psychological Corporation, San Antonio, TX, (1987)
91. Welsh K A, Butters N, Mohs R C, Beekly D, Edland S, Fillenbaum G, Heyman A: The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD). Part V. A normative study of the neuropsychological battery. *Neurology*, 44: 609-614 (1994)

92. Welsh-Bohmer K A, Mohs R C: Neuropsychological assessment of Alzheimer's disease. *Neurology*, 49: S11-3 (1997)
93. Winter S, Ludolph A C: Motoneuronerkrankungen. In: Winkler J and Ludolph A C (Hrsg) *Neurodegenerative Erkrankungen des Alters*, Bd 1, 1, Georg Thieme Verlag, S. 213-231 (2004)
94. Yang Y, Hentati A, Deng H X, Dabbagh O, Sasaki T, Hirano M, Hung W Y, Ouahchi K, Yan J, Azim A C, Cole N, Gascon G, Yagmour A, Ben-Hamida M, Pericak-Vance M, Hentati F, Siddique T: The gene encoding alsin, a protein with three guanine-nucleotide exchange factor domains, is mutated in a form of recessive amyotrophic lateral sclerosis. *Nat Genet*, 29: 160-165 (2001)

## **7. DANKSAGUNG**

Die Inhalte der Seite wurden aus Gründen des Datenschutzes entfernt.



## **8. LEBENSLAUF**

Die Inhalte der Seite wurden aus Gründen des Datenschutzes entfernt.

Die Inhalte der Seite wurden aus Gründen des Datenschutzes entfernt.

Die Inhalte der Seite wurden aus Gründen des Datenschutzes entfernt.