

Aus der Klinik für Neurologie
der Medizinischen Fakultät der Charité
Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Der Palmomentalexreflex bei der Amyotrophen Lateralsklerose

Zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät der Charité
Universitätsmedizin Berlin

von
Peter Linke
aus Forst/Lausitz

Dekan: Prof. Dr. med. Martin Paul

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. Th. Meyer
 2. Prof. Dr. med. S. Zierz
 3. PD. Dr. med. Ch. Münch

Datum der Promotion: 14.06.2009

Inhaltsverzeichnis

1.	Abkürzungsverzeichnis	5
2.	Einleitung	6
2.1.	Begriffsklärung	6
2.2.	Palmomentarreflex	6
2.3.	Anatomische Grundlagen des Palmomentarreflexes	10
2.4.	Motoneuronenerkrankungen	12
2.4.1.	Amyotrophe Lateralsklerose	16
2.4.2.	Primäre Lateralsklerose	16
2.4.3.	Spastische Spinalparalyse	17
2.4.4.	Spinale Muskelatrophie	17
2.5.	Herleitung der Fragestellung	18
3.	Methodik	19
3.1.	Patienten	19
3.2.	Diagnose	23
3.2.1.	Diagnosekriterien und Skalen	23
3.2.2.	Neurologische Untersuchungen	28
3.3.	Statistische Analyse	32
4.	Ergebnisse	34
4.1.	Der PMR bei MNE	34
4.2.	Der PMR bei ALS	35
5.	Diskussion	51
5.1.	Patienten und Kontrollen	51
5.2.	Methodik	57
5.3.	Ableitungen für die klinische Anwendung	57

6.	Zusammenfassung	59
6.1.	Abstract	61
7.	Literaturverzeichnis	62
	Danksagung	68
	Publikationen	69
	Eidesstattliche Erklärung	70

1. Abkürzungsverzeichnis

ALS	Amyotrophe Lateralsklerose
Abb.	Abbildung
ALS-FRS-R	<i>ALS-Functional Rating Scale revised</i>
CIDP	Chronische inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie
DD	Differentialdiagnose
EMG	Elektromyographie
Ext	Extremität
FALS	Familiäre ALS
LAB	labor-gestützt
LMN	<i>Lower Motoneuron</i> = 2. Motoneuron
LWS	Lendenwirbelsäule
M	<i>Musculus</i>
MN	Motoneuron
MNE	Motoneuronenerkrankung
MSA	Multisystematrophie
N	<i>Nervus</i>
PBP	Progressive Bulbärparalyse
PLS	Primäre Lateralsklerose
PMA	Progressive Muskelatrophie
PMR	Palmomentalreflex
PNP	Polyneuropathie
PSP	Progressive supranukleäre Paralyse
SMA	Spinale Muskelatrophie
SSP	Spastische Spinalparalyse
UMN	<i>Upper Motoneuron</i> = 1. Motoneuron

2. Einleitung

Die folgende Arbeit betrachtet den Palmomentalreflex (PMR) im Rahmen der körperlichen Untersuchung von Patienten mit amyotropher Lateralsklerose (ALS) und anderen Motoneuronenerkrankungen (MNE). Zuvor werden die begrifflichen Grundlagen hinsichtlich des Reflexes selbst und eine Übersicht der untersuchten Krankheitsbilder im Rahmen der MNE gegeben. Es schließt sich eine Zusammenfassung des aktuellen Wissenstandes in Bezug auf das zu untersuchende Phänomen an. Ebenfalls aus dem aktuellen Wissenstand werden die sich ergebenden Hypothesen entwickelt.

2.1. Begriffsklärung

Nach *Bronisch* ist ein Reflex „eine Reaktion des Organismus auf die mannigfaltigsten Reize der Umwelt unter den mannigfaltigsten Situationen. Er ist die unwillkürliche Antwort auf Reizungen zentripetalerer (afferenter) Nervenbahnen, die diesen Reiz zum Zentralorgan (Rückenmark, Gehirn) leiten, von wo aus die Antwort über zentrifugale (efferente) Bahnen zum Erfolgsorgan (Muskel) gelangt.“ (8) (s. Abb. 2.4.1.) „Nach Art und Angriffsort der auslösenden Reize unterscheidet man Eigen- und Fremdrelexe. Je nachdem, ob sie schon normalerweise oder erst im Krankheitsfall auslösbar sind, spricht man auch von physiologischen oder pathologischen Reflexen.“ (8) Die Gruppe der Eigenreflexe ist gekennzeichnet durch die Eigenschaft, dass Reizort und Erfolgsorgan in einer anatomischen Einheit liegen. Folglich sind Eigenreflexe nur an der willkürinnervierten Muskulatur nachweisbar. Man bezeichnet diese Gruppe von Reflexen auch als Muskeleigenreflexe. Dementsprechend sind definitionsgemäß bei der Gruppe der Fremdrelexe Reizort und Erfolgsorgan anatomisch von einander getrennt. Die Fremdrelexe unterscheiden sich von den Eigenreflexen zum Beispiel durch Erschöpfbarkeit der Reizantwort (8).

2.2. Palmomentalreflex

Der PMR ist in die Gruppe der Fremdrelexe einzuordnen (73). Er wurde erstmals 1920 von *Marinescu* und *Radovici* bei einem 25-jährigen Patienten mit ALS

beschrieben (Abb. 2.2.1.). Der Patient zeigte ein spastisches Tetrasyndrom mit begleitender Bulbärsymptomatik (45).

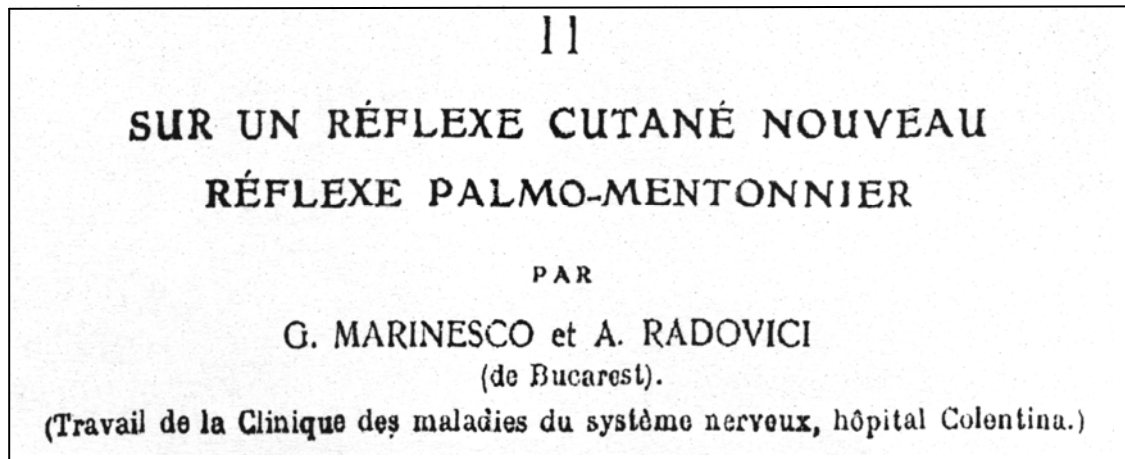


Abb. 2.2.1. Titel der Erstbeschreibung aus der Originalausgabe der Revue Neurologique, Paris von 1920 (45)

Die Reizung der Palmarregion durch Bestreichen des Thenar führte zu einer ipsilateralen Kontraktion der Kinnmuskulatur. *Marinescu* beschreibt die Auslösung dieses Reflexes durch eine nozizeptive Reizung der Palmarregion, z. B. Stich mit einer Nadel, Zwickeln der Haut in der entsprechenden Region bzw. die Berührung mit kalten oder heißen Gegenständen. Beschrieben wird auch die Ausbreitung der Reflexzone über die gesamte Hautoberfläche der oberen und unteren Extremitäten der ipsi- und kontralateralen Seite, sowie des Körperstammes. Die maximale Reizantwort ließ sich jedoch nur im Bereich der Palmarregion erzielen (45).

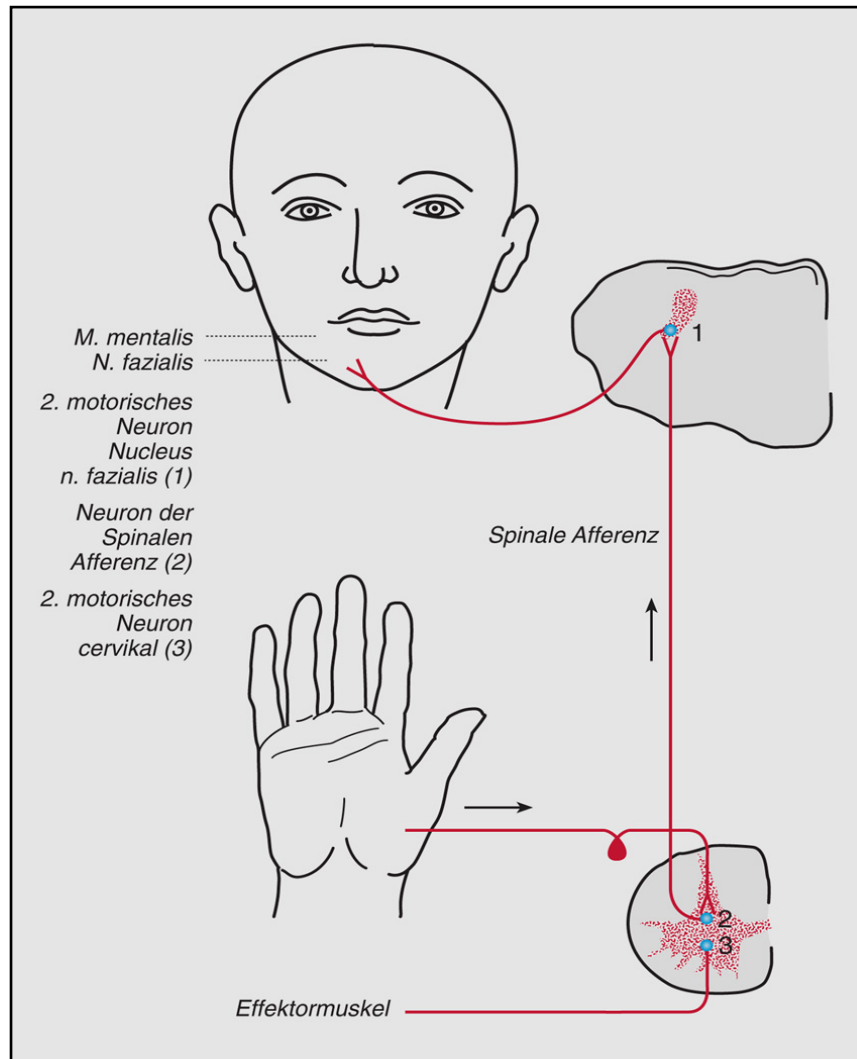


Abb. 2.2.2. Adaptierte Grafik aus der Originalarbeit zur Illustration des Reflexmechanismus beim PMR (45).

In Abbildung 2.2.2. wird der Reflexbogen des PMR nach *Marinescu* dargestellt. Hierbei erfolgt die afferente Zuleitung des peripheren Reizes über die sensiblen Anteile des Nervus (N.) medianus über Interneurone des Rückenmarkes und des Hirnstammes zum Nucleus n. facialis mit der Reizantwort im Musculus (M.) mentalis über die Innervation durch den N. facialis (45). Der Ort der Läsion im Falle einer pathologischen Reflexantwort wird von den Autoren topologisch auf die Hirnrinde als reflexmodulierendes Zentrum bezogen (45,65). Dies wird durch klinische Beobachtungen anderer Autoren im Zusammenhang mit der Entwicklung von Tumoren im parietalen Kortex-Bereich gestützt (1). Zusätzlich wird als Hypothese in Bezug auf die ALS eine Pyramidenbahnschädigung bzw. Läsionen des Hirnstammes als Voraussetzung der PMR-Steigerung postuliert (20,36).

Weiterhin wurden von den Autoren 300 Kontrollpersonen ohne Schädigung des peripheren oder zentralen Nervensystems untersucht. 50% zeigten eine positive Reflexantwort, die sich jedoch in Stärke, Dauer der Reflexantwort und Reflexlatenz unterschied. Zusätzlich wurden 31 Kinder im Alter unter 1 Monat untersucht, wobei 23 dieser Kinder eine positive Reflexantwort zeigten (45). Ähnlich hohe Inzidenzen des Reflexes bei Neugeborenen zeigten auch Untersuchungen anderer Autoren, sodass der PMR als Primitivreflex eingeschätzt wurde (60).

Epidemiologische Untersuchungen des PMR in der Normalbevölkerung beinhalteten unterschiedlich große Kollektive, deren Zusammensetzung hinsichtlich Altersstruktur und Stichprobengröße untereinander nicht homogen waren. Entsprechend große Abweichungen zeigten sich in den Ergebnissen. Sie reichen von 2%, 11% und 15% (46,62) der Auslösbarkeit des PMR in den gesunden Untersuchungsgruppen bis hin zu 49% bis 50% (5,45). Nachfolgende Tabelle gibt zusätzlich einen Überblick über die Krankheitsbilder, bei denen eine erhöhte Anzahl an Patienten mit Auslösbarkeit des PMR festgestellt wurde (Tab. 2.2.1.). Bei der ALS sind bislang keine Daten zur Häufigkeit des PMR publiziert.

Tab. 2.2.1. Übersicht der Krankheitsbilder mit häufiger PMR-Auslösbarkeit.

Krankheitsbild	Häufigkeit	Autor, Erscheinungsdatum
M. Parkinson Progressive supranukleäre Paralyse (PSP) Multisystematrophie (MSA)	34% 25% 43%	Brodsky, 2004 (7)
Zyklothymie	>50%	Kleu, 1968 (36)
Leukencephalopathie	60%	Volpe, 2000 (72)
Demenz vom Alzheimer Typ	23%	Damasceno, 2005 (20)
Schizophrenie Bipolare Störung	29-41% 29-45%	Hanafy, 1988 (27)
HIV-Enzephalopathie	69%	Howlett, 1995 (28)

2.3. Anatomische Grundlagen des PMR

Der afferente Schenkel des Reflexbogens des PMR nimmt seinen Anfang bei den dermalen Schmerzrezeptoren des Thenars bzw. des entsprechenden Dermatoms mit Übertragung über den N. medialis nach zentral über lemniskale und extralemniskale Verschaltungen zum Thalamus (Abb. 2.3.1.). Nach Übertragung auf thalamischer Ebene wird der Impuls über thalamokortikale Efferenzen nach kortikal fortgeleitet. In absteigender Richtung werden die Kerngebiete des Nucleus n. fazialis über kortikobulbäre Efferenzen innerviert (13,38).

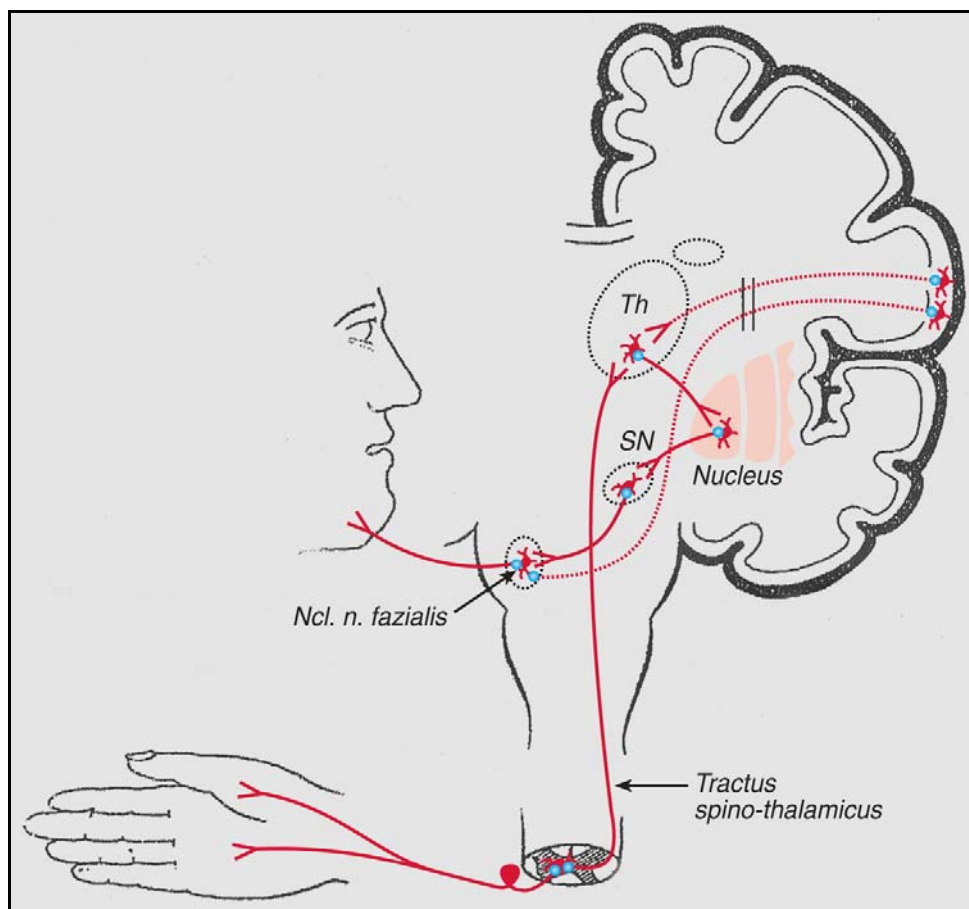


Abb. 2.3.1. Adaptierte Darstellung des PMR-Reflexbogens (32).

Th - Thalamus, SN - Substantia nigra, Ncl - Nucleus.

Die kortikale Steuerung des Nucleus n. fazialis unterteilt sich in Efferenzen aus dem supplementären und caudalem Cingulum (M2, M4) und dem prämotorischen Kortex (LPMCv/LPMCd) für die Steuerung der kontralateralen perioralen fazialen Muskulatur sowie in Efferenzen aus dem primären und dem rostralen Cingulum für

die Steuerung der Augen- und Stirnmuskulatur (Abb. 2.3.2.) (51,52,64). Zusätzlich wurden Einflüsse indirekter cortikobulbärer Fasersysteme und Verbindungen von der *Formatio reticularis* mit Steuerung der Nuclei diskutiert (57,59). Grundsätzlich erfolgt die direkte cortikobulbäre Projektion bilateral auf die gesamten Anteile des Fazialiskerns, wobei die ventrolateralen Kernanteile für die Innervation der perioralen Muskelgruppen überwiegend kontralaterale Kortexprojektionen erhalten (3,48,67). Die Innervation der dorsalen Zellgruppen für die Stirn- und Augenpartie wird hingegen beidseitig kortikal versorgt (3). In der Untersuchung von *Caccia* zur Elektromyographie (EMG)-gestützten Auswertung der Auslösbarkeit des PMR bei gesunden Kontrollpersonen zeigten sich sehr geringe Latenzen, die eine Umgehung der thalamokortikalen Verarbeitungsstufen nahe legen. Hypothetisch ist von pontinen Interneuronen als direkte Konnektion zum Nucleus des N. facialis auszugehen. Die Hypothese wird durch den anatomischen Nachweis der Modulation der Aktivitäten der Fazialis-Kerngebiete durch Zuflüsse aus der *Formatio reticularis* gestützt (14,40).

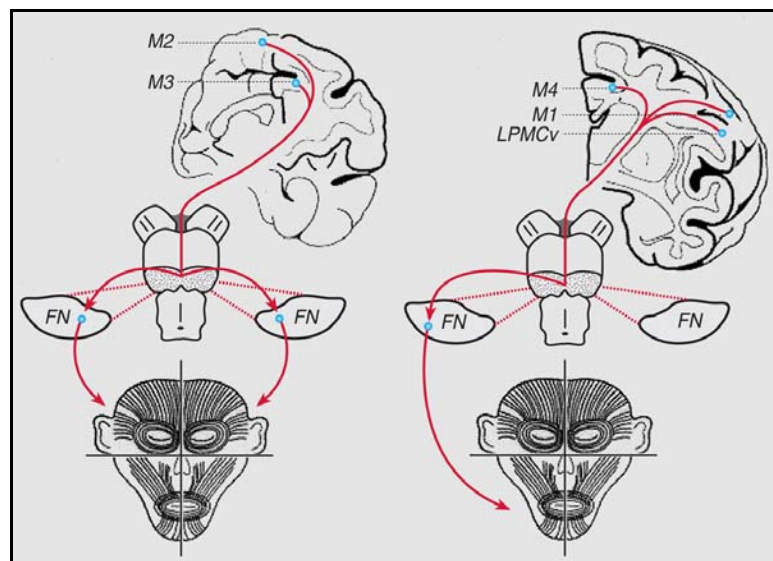


Abb. 2.3.2. Adaptierte Darstellung der Projektion des Nucleus n. facialis (FN) (61).

Weitere elektrophysiologische Untersuchungen mit elektromyographischer Dokumentation der Reflexantwort im M. mentalis zeigten eine Reflexauslösung bei gesunden Probanden auf der gesamten Körperoberfläche in proportionaler Abhängigkeit von der zunehmenden Reizstärke (61,75). Die Auslösbarkeit im

Bereich des Thenars ist also auf die besondere sensorische Ausstattung der Region als Tastorgan zurückzuführen und nicht als Merkmal einer exklusiven kortikalen Repräsentation der Gesicht-Hand-Verbindung zu sehen (61).

2.4. Motoneuronenerkrankungen

Der Begriff der MNE wird oft mit der ALS als die häufigste Form dieser Erkrankungen bei Erwachsenen gleichgesetzt (42). Unter dem Begriff der MNE als Form der progredienten Motoneuronendegeneration sind eine umfassende Anzahl an Haupt- und Unterformen von Erkrankungen zu subsumieren, deren verbindendes Merkmal die progrediente Affektion der Steuerung der Willkürmotorik auf der kortikalen und/oder spinalen Ebene ist (50). Als MNE kann also der pathologische Prozess der progredienten degenerativen Affektion von motorischen Nervenzellen mit langsam fortschreitendem Untergang der Betz'schen Riesenzellen als Korrelat der motorischen Willkürinnervation auf kortikaler Ebenen und/oder der Vorderhornzellen auf spinaler Ebene definiert werden (56). Gemäß dieser Definition können verschiedene Krankheitsbilder der Gruppe der MNE zugeordnet werden. Die Zellgruppen und Verbindungen im zentralen Nervensystem, die die Aktivität der Skelettmuskulatur steuern, werden zusammenfassend als motorisches System bezeichnet. Das motorische System setzt sich aus unterschiedlichen, miteinander verbundenen Untereinheiten zusammen. Hierbei sind vier wesentliche Bausteine des motorischen Systems zu erwähnen. Erstens der zentralmotorische Anteil mit den einzelnen kortikalen Steuerzentren und deren Verbindungen sowie Konnektionen zur spinalen Steuerungsebene (6). Diese beinhalten die Betz'schen Riesenzellen des motorischen Kortex (1. Motoneuron) sowie deren axonale Verbindung (Tractus corticospinalis lateralis und Tractus corticonuclearis) zu den Vorderhornzellen des Rückenmarks (Abb. 2.4.1.) (64). Zweitens die Vorderhornzellen des Rückenmarks mit ihren axonalen Verbindungen zu den motorischen Endplatten der Skelettmuskulatur als motorischer Anteil des peripheren Nervensystems (Abb. 2.4.1.). An der Steuerung der Willkürmotorik sind die Gruppe der Basalganglien im Zwischenhirn und zur Bewegungsmodulation das Kleinhirn beteiligt. Zum Verständnis der vorliegenden Krankheitsbilder sind letztgenannte Strukturen zu vernachlässigen (50). Die wesentlichen Kontrollzentren zur Steuerung der

bewussten Willkürmotorik lassen sich also in zwei Ebenen unterteilen: 1. Die kortikalen Neuronengruppen mit der Verbindung zu den Hirnnervenkernen im Hirnstamm und über die Pyramidenbahn mit Verbindung zu 2. den Vorderhornzellen im Rückenmark (6).

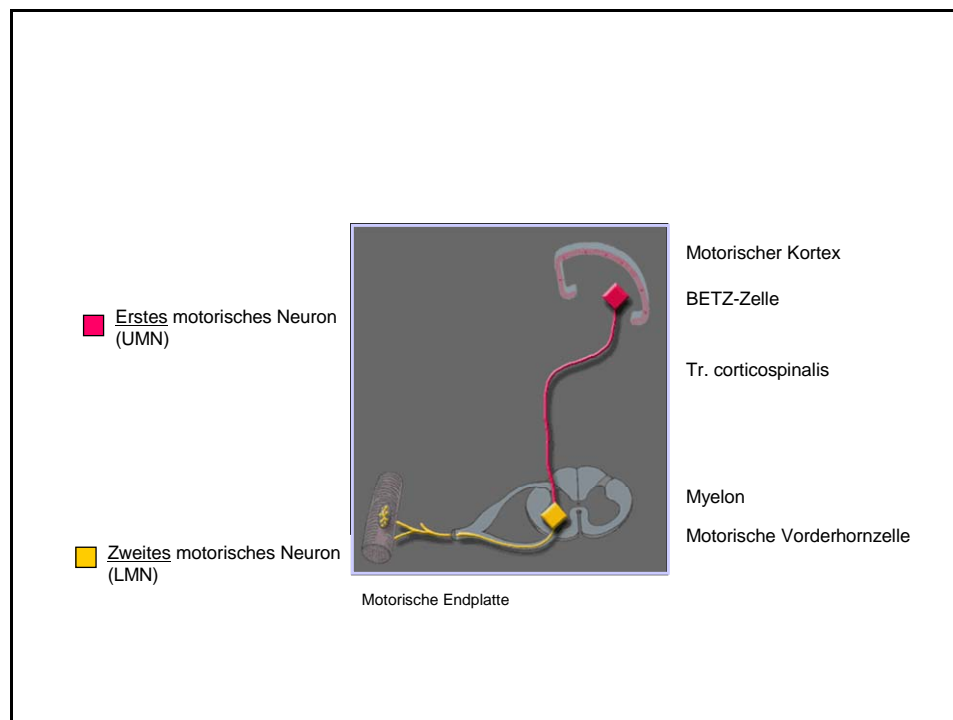


Abb. 2.4.1. Schematische Darstellung der Steuerung der Willkürmotorik.

Entsprechend dieser Vereinfachung des weit komplexeren Aufbaus der Steuerung der Willkürmotorik können aufgrund der spezifischen Alteration den zwei Ebenen die klinischen Läsionsmuster einzelner Krankheitsbilder der Gruppe der MNE zugeordnet werden (Abb.2.4.2.).

Bei Affektion des 1. Motoneurons (MN) ergibt sich eine Symptomkonstellation aus Parese und Tonussteigerung in der betroffenen Muskelgruppe. Im Untersuchungsbefund imponiert regelhaft eine Reflexsteigerung der Muskeleigenreflexe. Auslösbar können Pyramidenbahnzeichen sein, z.B. Hyperreflexie (8,11). Im Gegensatz zur Schädigung des 1. MN sind bei der

Affektion des 2. MN Paresen mit reduziertem oder erloschenem Muskeltonus zu finden. Entsprechend sind die Muskeleigenreflexe der betroffenen Muskelgruppen untermittellebhaft bis nicht auslösbar. Im Verlauf einer Schädigung des 2. MN reduziert sich der Muskelquerschnitt bis hin zur vollständigen Atrophie des Muskels (11).

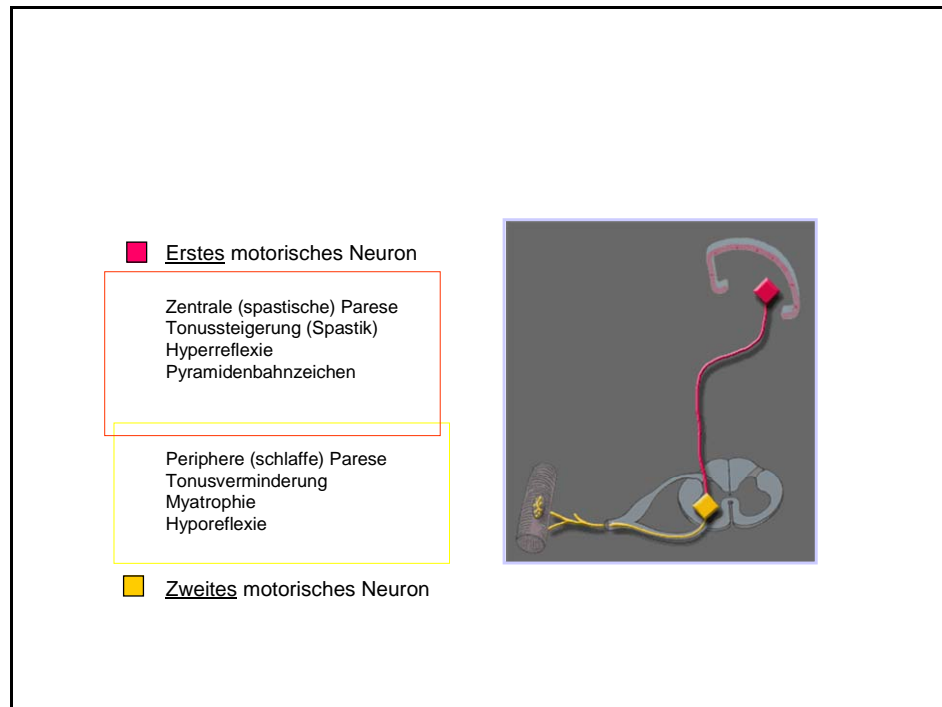


Abb. 2.4.2. Darstellung der klinischen Läsionsmuster in Abhängigkeit der Steuerungsebenen.

Gemäß obiger Systematik können die drei häufigsten MNE in klinischer und anatomischer Erscheinung eingeordnet werden (Abb. 2.4.3.). In Bezug auf die zwei Ebenen der motorischen Steuerung kann die spastische Spinalparalyse (SSP) als modellhaft für die ausschließliche Affektion der kortikalen Steuerungsebene und der damit verbundenen klinischen Symptomatik mit spastischen Paresen, Tonussteigerung, Hyperreflexie und Pyramidenbahnzeichen angesehen werden. Hinsichtlich der klinischen Manifestation bestehen Analogien zur ALS, im Besonderen deren Unterform der primären Lateralsklerose (PLS).

Als Erkrankungen mit ausschließlicher Affektion des 2. MN ist die spinale Muskelatrophie (SMA) zu nennen. Das klinische Bild wird bestimmt durch periphere Paresen, Tonusminderung, Myatrophien und eine Hyporeflexie der betroffenen Muskelgruppen. Syndromatisch bestehen auch hier Ähnlichkeiten zu einer Unterform der ALS, der progressiven Muskelatrophie (PMA). Als wesentliche klinische Unterscheidungsmerkmale zu der adulten Form der SMA in Bezug auf die PMA gelten der zeitliche Verlauf sowie die Krankheitsprognose.

Als einzige motorische Systemdegenerationen mit der Affektion des 1. MN in Kombination mit dem 2. MN ist die ALS zu nennen. Sie verbindet klinisch die Merkmale der Steuerungsdefizite sowohl der kortikalen als auch der spinalen Ebene. Zeitgleich können Paresen mit begleitenden Hyperreflexien in myatropen Muskelgruppen nachweisbar sein.

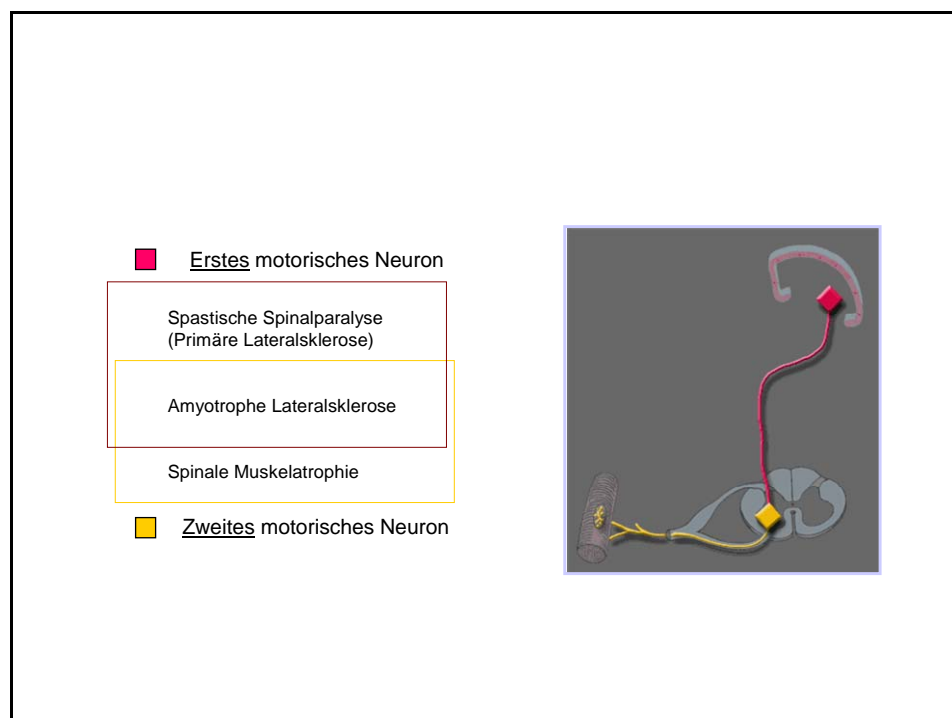


Abb. 2.4.3. Krankheitsbilder in Abhängigkeit der Affektion der Steuerungsebenen

2.4.1. Amyotrophe Lateralsklerose

Die ALS ist die häufigste neurodegenerative Erkrankung des motorischen Systems des Menschen (42). Das Krankheitsbild wurde erstmals 1869 von *Charcot* beschrieben (42,50). Die Rate der Neuerkrankungen differiert in einzelnen epidemiologischen Untersuchungen zwischen 1.09 bis 2.19/100.000 Einwohner (4,17,18,24,26,44,55,63,69). In Deutschland ist daher von aktuell ca. 6000 bis 8000 Patienten mit ALS auszugehen. Die Erkrankung ist neuropathologisch gekennzeichnet durch eine ursächlich noch nicht zugeordnete, fortschreitende Degeneration des 1. und/oder 2. MN (33,41). Das dynamische Beschwerdebild wird durch einen fortschreitenden Funktionsverlust der Willkürmotorik bestimmt (49). Klinisch lassen sich regelhaft asymmetrisch beginnende Paresen der Extremitätenmuskulatur und/oder der Schlundmuskulatur mit einhergehender Steigerung der Reflexantwort in der paretischen Muskelgruppe nachweisen (10). Im weiteren Verlauf der Erkrankung manifestieren sich Myatrophien und eine zunehmende Reduktion der Körpermasse (50). Im Krankheitsverlauf kommt es bei der überwiegenden Zahl der Patienten zu einer Sprechstörung, während das Sprachverständnis und andere kognitive und intellektuelle Funktionen erhalten bleiben (12). Eine fortschreitende Schluckstörung erfordert alternative Methoden der Nahrungsaufnahme einschließlich invasiver Ernährungssonden (56).

Aufgrund der hohen Variabilität des Krankheitsverlaufes ist eine individuelle Prognosestellung zum Symptomverlauf und Überleben für den einzelnen Patienten nicht möglich. Die durchschnittliche Überlebenszeit der Patienten differiert zwischen zwei bis fünf Jahren (50). Der Tod folgt durch eine fortschreitende Störung der Atemfunktion oder begleitender Komplikationen einer Beatmungstherapie (11).

2.4.2. Primäre Lateralsklerose

Die PLS ist eine spezifische Verlaufsform der ALS. Die PLS ist definitionsgemäß ein Krankheitsbild, das nur Zeichen des fortschreitenden Unterganges des 1. MN bietet (11). Hierbei kommt es zur Degeneration der großen Pyramidenbahnzellen des Motocortex mit entsprechender Degeneration der Pyramidenbahn. Klinisch ist

die Erkrankung durch spastische Paresen mit Betonung der unteren Extremitäten gekennzeichnet. Die PLS ist eine seltene Unterform der ALS. Zum Zeitpunkt der Datenerhebung für diese Arbeit befand sich kein Patient mit PLS im Patientenkollektiv, weshalb die Erkrankung in dieser Untersuchung nicht repräsentiert wird.

2.4.3. Spastische Spinalparalyse

Als häufigste Erkrankung mit ausschließlicher Beteiligung des 1. MN ist die SSP (Prävalenz 3:100 000) zu nennen. Die SSP tritt in familiärer überwiegender jedoch in sporadischer Form auf. Die SSP ist derzeit mit 20 Genorten und 8 bekannten Genprodukten assoziiert. Der Erkrankungsbeginn liegt im späten Jugend- bzw. frühen Erwachsenenalter. Die klinische Symptomkonstellation umfasst neben den motorischen Ausfallserscheinungen (spastische Paraparese der unteren Extremitäten bis spastisches Tetrasyndrom im Verlauf) zusätzlich Harnblasenfunktionsstörungen und Hinterstrangaffektionen. Eine Einschränkung der Lebenszeit durch erkrankungsbedingte motorische Defizite ist nicht bekannt. Eine kausale Therapie existiert derzeit nicht (29).

2.4.4. Spinale Muskelatrophie

Die SMA ist gekennzeichnet durch schlaffe Paresen und Myatrophien der Extremitätenmuskulatur auf Grund der progredienten Degeneration des 2. MN. Eine Einbeziehung der Atemhilfsmuskulatur ist im Verlauf der adulten Variante nicht dokumentiert. Auf Grund des Krankheitsbeginns werden vier klinische Formen mit unterschiedlicher Prognose beschrieben:

1. Infantile Form (Typ I)
2. Intermediäre Form (Typ II)
3. Juvenile Form (Typ III) (Langzeitüberleben im Gegensatz zu Typ I und II gegeben)
4. Adulte Form (Typ IV)

Prognostisch ist im Gegensatz zur ALS und den infantilen und juvenilen Formen der SMA bei der adulten Form der SMA keine Lebenszeitverkürzung zu erwarten (29).

2.5. Herleitung der Fragestellungen

Die vorliegende Arbeit soll eine Aussage zur Häufigkeit des PMR bei Patienten mit ALS treffen. In der bisherigen Literatur finden sich keine systematischen Untersuchungen des PMR bei der ALS, obgleich die Erstbeschreibung des klinischen Phänomens bei eben dieser stattfand. Die Arbeit soll somit zur Verbesserung der Datenlage beitragen und die folgenden Fragestellungen untersuchen:

1. *Wie häufig ist der PMR bei der ALS?*
2. *Gibt es Unterschiede zwischen den Unterformen der ALS hinsichtlich der Häufigkeit des PMR?*
3. *Gibt es innerhalb der ALS eine Gruppe mit einer differenten Merkmalsausprägung?*

3. Methodik

3.1. Patienten

Es wurde ein Kollektiv von insgesamt 294 Patienten untersucht. Alle Patienten befanden sich zum Zeitpunkt der Untersuchungen in Behandlung der neurologischen Poliklinik der Charité Universitätsmedizin Berlin, Neurologische Hochschulambulanz am Campus Virchow-Klinikum. Von allen Patienten lag eine Einverständniserklärung zur statistischen Auswertungen ihrer Untersuchungsbefunde vor.

Das untersuchte Kollektiv wurde nach Patienten mit MNE sowie deren Unterformen (n=251) und Patienten mit anderen neurologischen Krankheitsbildern (n=43) als Kontrollgruppe unterschieden. Ausgeschlossen wurden Patienten in der Diagnosegruppe frontotemporale Demenz und ALS mit frontotemporaler Demenz. Die Patienten mit der Diagnose einer ALS wurden in vier Untergruppen eingeteilt. Grundlage für die Einteilung war die Region mit der zum Zeitpunkt der Untersuchung klinisch führenden Symptomatik innerhalb des gesamten Beschwerdebildes des jeweiligen Patienten. Es wurden vier Gruppen definiert, die sich aus den Regionen und/oder Unterformen der ALS herleiten:

1. Progressive Bulbärparalyse (PBP):

- Unterform der ALS mit fortschreitenden Bulbärsyndrom (Dysphagie und Dysarthrie)
- Prolongierter Krankheitsverlauf im Vergleich zur ALS (11)
- Langfristige Begrenzung auf die Bulbärregion (2)

2. ALS mit Extremitätenbeginn (ALS-Ext):

- Charakterisierung durch Zeichen des 1. und 2. MN im Bereich der distalen Extremitätenmuskulatur
- Mit zunehmender Krankheitsdauer Einbeziehung anderer Körperregionen
- Durchschnittliche Erstmanifestation: 40% Arme, 30% Beine (56)

3. Progressive Muskelatrophie (PMA):

- Gekennzeichnet durch ausschließliche Beteiligung des 2. MN mit schlaffen Paresen und Myatrophien der Extremitätenmuskulatur
- Ca. 10% aller ALS-Erkrankungen
- Zeitlich gleiches Verlaufsmuster wie Patienten mit Extremitätenbeginn (50)

4. ALS mit bulbärem Beginn (ALS-Bulb):

- Ca. 25% aller ALS-Patienten mit initialer Manifestation einer Dysarthrie und nachfolgender Dysphagie
- Im zeitlichen Verlauf Einbeziehung der Extremitätenmuskulatur
- Prognose aufgrund von Sekundärerkrankungen (Aspirationspneumonie, Malnutrition) im Vergleich zum Extremitätenbeginn häufig verkürzt (11)

Die Subgruppen werden in der nachstehenden Tabelle (3.1.1.) abgebildet. In gleicher Tabelle sind die Patienten der Kontrollgruppe dargestellt.

Tab. 3.1.1. Aufteilung der Untergruppen der MNE (ALS, SMA, SSP), der ALS (PBP, ALS-Ext, PMA, ALS-Bulb) und Kontrollen (DD).

	Anzahl der Patienten	Prozent von Gesamt	Alter (J)		
			Minimum	Maximum	Mittelwert
ALS (gesamt)	251	85,4	33	82	60
PBP	8	2,7	53	79	65
ALS-Ext	161	54,8	34	82	59
PMA	27	9,2	33	78	58
ALS-Bulb	55	18,7	46	82	64
SMA	9	3,1	19	74	41
SSP	4	1,4	17	68	38
DD	30	10,2	24	81	54
	294	100,0			

J - Jahre, DD – Differentialdiagnose.

Das Alter der Patienten mit ALS lag zum Zeitpunkt der Erstvorstellung zwischen 33 und 82 Jahren mit einem Durchschnittsalter von 60 Jahren und einer Standardabweichung von 11 Jahren. Das Verhältnis zwischen weiblichen und männlichen Patienten der untersuchten ALS-Gruppe entsprach 1: 1,5. Analoge Untersuchungsergebnisse sind bereits bei epidemiologischen Studien zur ALS beschrieben (2,17,18). Die Angaben über die Geschlechtsverteilung zwischen weiblichen und männlichen Individuen, sowie die Angaben zu Größen der ALS-Subgruppen variierten in Abhängigkeit vom Umfang des untersuchten Kollektives.

In der sich anschließenden Tab. 3.1.2. sind alle Patienten der Kontrollgruppe mit entsprechender Diagnose und den Ergebnissen zu den untersuchten Merkmalsausprägungen aufgeführt.

Abkürzungen Tab 3.1.2.:

PMR re: pathologischer PMR Auslöselokalisation rechts

PMR li: pathologischer PMR Auslöselokalisation links

B 1: Bulbärregion 1. MN

B 2: Bulbärregion 2. MN

C1: Cervikale Etage 1. MN

C1 re: Lateralisation rechts für 1. MN in der cervikalen Region

C1 li: Lateralisation links für 1. MN in der cervikalen Region

C2: Cervikale Region 2. MN

L1: Lumbosakrale Region 1. MN

L2: Lumbosakrale Region 2. MN

Fasz : Faszikulationen

Myat : Myatrophien

Der Paresegrad in den Spalten C2 und L2 entspricht der modifizierten MRC-Skala (22).

Tabelle 3.1.2. Daten der Kontrollgruppe (Initialen zur Anonymisierung)

	Initialen	Alter	m/w	Differenzialdiagnose	PMR re	PMR li	B1	B2	C1	C1 re	C1 li	C2	L1	L2
1	A-H	48	w	Periphere Nervenläsionen rechte Hand	1	1	0	0	0	1	1	4	0	5
2	B-C	46	w	Somatisierungsstörung	1	1	0	0	0	1	1	5	0	5
3	B-C	51	m	Spinocerebelläre Ataxie III	1	1	0	0	0				0	
4	B-E	38	w	Somatisierungsstörung	1	1	0	0	0				0	
5	C-T-I	50	m	Beningne Faszikulationen	1	1	0	0	0				0	
6	C-K	68	w	Multisystematrophie Typ C	1	1	0	0	0	1	1	5	0	5
7	D-G	65	w	sensorische PNP	1	1	0	0	0				0	
8	D-B	63	m	Neuralgische Schulteramyotrophie	1	1	0	0	0	1	1	-5	0	5
9	D-G	67	m	Bandscheibenprolaps LWS	1	1	0	0	0	1	1	5	0	4
10	G-H	60	m	Postradiatioplexopathie	1	1	0	0	0	1	1	5	0	-5
11	G-H-R	72	m	Kennedy-Syndrom	1	1	0	0	0				0	
12	G-H	68	m	Sulcus-Ulnaris-Syndrom links	1	1	0	0	0	1	1	-5	0	5
13	H-M	68	m	Hypokalämische periodische Paralyse	1	1	0	0	0	1	1	2	0	0
14	K-C	27	m	Beningne Faszikulationen	1	1	0	0	0	1	1	5	0	5
15	K-D	50	m	Einschlußkörperchenmyopathie			0	0	0				0	
16	K-A	45	m	Somatisierungsstörung	1	1	0	0	0	1	1	5	0	5
17	K-C	69	w	Hereditäre motorische Neuropathie	1	1	0	0	0	1	1	2	0	2
18	K-F	41	m	Somatisierungsstörung	1	1	0	0	0	1	1	Fasz	0	Fasz
19	L-S	43	w	V. a. Myasthenia Gravis	1	1	0	0	0	1	1	5	0	5
20	L-H	69	w	Somatisierungsstörung			0	0	0				0	
21	M-L	54	m	Hereditäre motorische Neuropathie	1	1	0	0	0	1	1	1	0	
22	M-M	61	w	Cerebelläre Degeneration	2	2	0	0	0				0	
23	M-H	68	m	Multifokale Motorische Neuropathie	1	1	0	0	0	1	1	Myat	0	
24	M-F	45	m	Somatisierungsstörung	1	1	0	0	0	1	1	5	0	5
25	M-U	83	w	Sensorische PNP	2	1	0	0	0	1	1	5	0	4
26	N-P	39	m	Motorische PNP	1	1	0	0	0	1	1	-5	0	5
27	R-J	73	m	Spinocerebelläre Ataxie			0	0	0				0	
28	R-D-F	28	m	Polyneuropathie	1	1	0	0	0	1	1	-5	0	5
29	S-M	45	w	Hypokalämische periodische Paralyse	1	1	0	0	0	1	1	-5	0	5
30	S-M	57	m	Beningne Faszikulationen	1	1	0	0	0	1	1	5	0	5
31	S-S	78	w	Guillain-Barré-Syndrom	1	1	0	0	0	1	1	4	0	5
32	S-G	49	m	Multifokale motorische Neuropathie	1	1	0	0	0	1	1	2	0	4
33	S-S	33	w	Bandscheibenprolaps HWS	1	1	0	0	0				0	
34	S-M	53	w	Neuroborreliose	1	1	0	0	0	1	1	2	0	5
35	S-E	84	w	Morbus Parkinson			0	0	0				0	
36	S-W	59	w	Normalbefund			0	0	0				0	
37	S-W	67	m	Myopathie	1	1	0	0	0	1	1	5	0	3
38	V-E	77	w	Demenz vom Alzheimer-Typ	1	3	0	0	0	1	1	5	0	5
39	W-M	67	m	CIDP	1	1	0	0	0	0	0	-5	0	-5
40	W-R	69	w	Demenz vom Alzheimer-Typ	3	3	0	0	0	4	4	Fasz	0	Fasz
41	W-R	60	m	AIDS Demenz Complex (ADC)	2	2	0	0	0	3	5	4	0	
42	Z-W	45	m	Sulcus-Ulnaris-Syndrom links	1	1	0	0	0	1	1	-5	0	5
43	Z-P	20	m	Arthropathie OE re	1	1	0	0	0	0	0		0	

3.2. Diagnose

3.2.1. Diagnosekriterien und Skalen

Die Diagnose der ALS wird auf Grund klinischer Kriterien gestellt. Die klinischen Symptome bilden die Grundlage der Bewertungen entsprechend der Airlie-House-Kriterien (9). Diese sind ein System zur formalen Darstellung des Grades der Diagnosewahrscheinlichkeit und wie folgt definiert (9,56):

- „Eine **mögliche** (possible) ALS ist zu vermuten, wenn Symptome des 1. und 2. MN in lediglich 1 Region nachweisbar sind oder Symptome des 2. MN rostral zu Symptomen des 1. MN.“
- „Eine **wahrscheinliche, laborunterstützte** (probable/Lab) ALS definiert, wenn kombinierte Zeichen des 1. und 2. MN in einer Region oder Zeichen des 1. MN in einer Region und EMG-gestützte Hinweise für das 2. MN in 2 Extremitäten vorliegen. Zusätzlich müssen durch Bildgebung und paraklinische Befunde andere Ursachen des klinischen Beschwerdebildes ausgeschlossen sein.“
- „Eine **wahrscheinliche** (probable) ALS kann angenommen werden beim Nachweis von Symptomen des 1. und 2. MN in mindestens 2 Regionen, wobei zusätzliche Symptome des 1. MN rostral der Region mit Ausfällen des 2. MN vorhanden sein sollen.“
- „Eine **sichere** (definitive) ALS liegt dann vor, wenn Symptome des 1. und 2. MN bulbär in zumindest 2 oder 3 Regionen vorhanden sind. Entscheidend für die Diagnose ist der gleichzeitige Nachweis der Symptome des 1. und 2. MN in mehreren Regionen.“
- **FALS** (familiäre Form der ALS) wie mögliche ALS mit Nachweis eines Gendefektes bzw. suspekter Familienanamnese (9).

Tab. 3.2.1. ALS-Patienten entsprechend der Airlie-House-Kriterien.

	Possible	Probable/Lab	Probable	Definitive	FALS
Häufigkeit (n)	46	1	82	66	4
Prozent (%)	18,3	0,4	32,7	26,3	1,6

Nach den Airlie-House-Kriterien wird als Region die Zusammenfassung der entsprechenden Rückenmarksregionen bzw. der Hirnnervenregionen des Hirnstammes bezeichnet (9). Hierbei werden die motorischen Anteile der Hirnnerven V, VII, IX, X, XI und XII als Bulbärregion (B) zusammengefasst. Der cervikalen Region (C) werden die Rückenmarkssegmente C3 – Th1 zugeordnet. Die Segmente Th2 – Th12 bilden die thorakale Region (Th) und L1 – S5 die Lumbosakralregion (L) (Abb. 3.2.1.) (9).

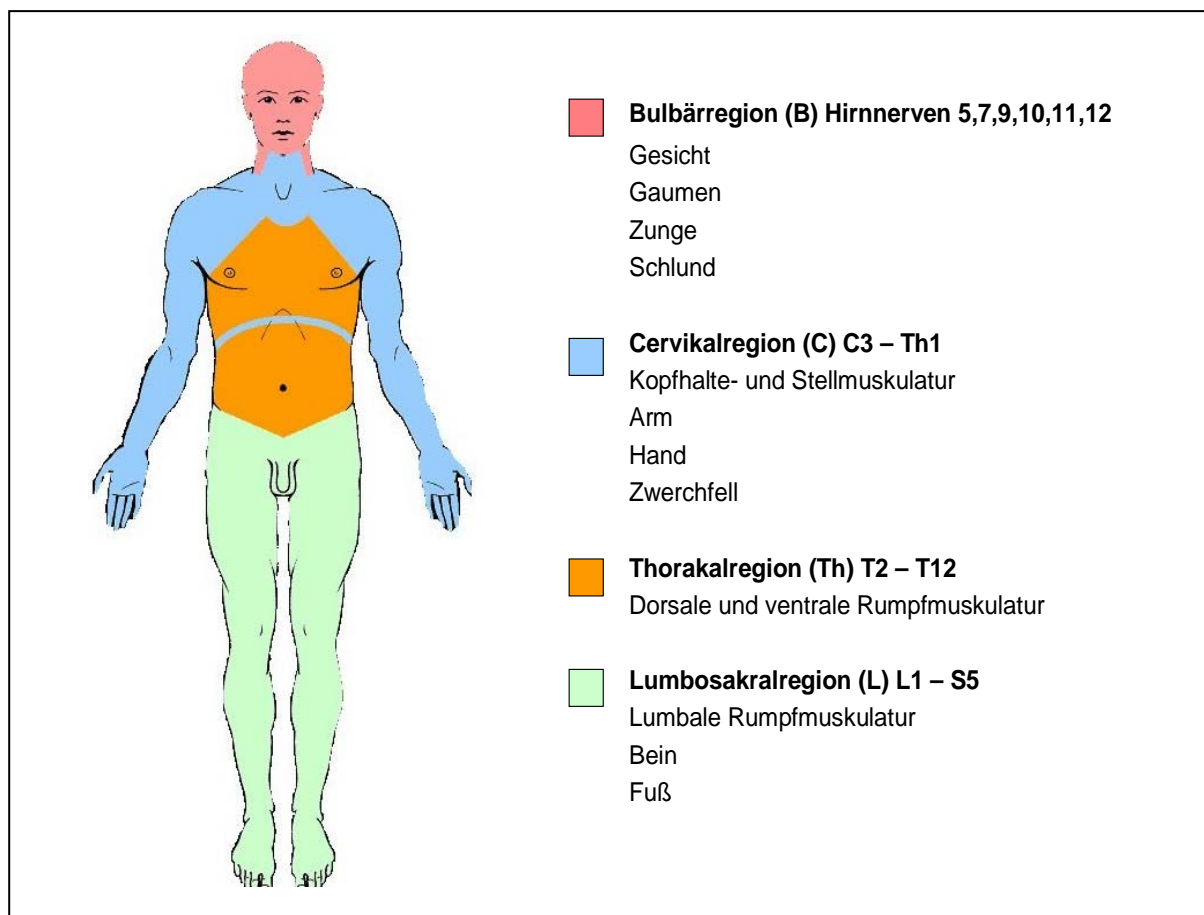


Abb. 3.2.1. Darstellung der topographischen Zuordnungen der Regionen mit den dazugehörigen Muskelgruppen.

Um eine Aussage über den Grad der Betroffenheit und die funktionellen Defizite im Rahmen der ALS-Erkrankung treffen zu können, wurde die ALS-Funktions-Bewertungsskala entwickelt (ALS-FRS) (54). Hierbei handelt es sich um eine

durch den Patienten durchzuführende Selbstbewertung anhand von Einschränkungen im Alltag, die im hohen Maße mit den gemessenen Veränderungen der Muskulatur korreliert. Im weiteren Verlauf wurde eine Revision des ALS-FRS (ALS-FRS-R) in Bezug auf die Unterbewertung respiratorischer Einschränkungen vorgenommen (16). Hierbei wurden zusätzliche Merkmale für die Bewertung der Dyspnoe, der Orthopnoe sowie der respiratorischen Insuffizienz im Sinne der zusätzlichen mechanischen Ventilationsunterstützung eingebracht. Die Einzelmerkmale können den Einschränkungen der Funktionalität in den einzelnen Regionen zugeordnet werden. Die 12 einzuschätzenden Funktionen werden je nach Ausprägung mit 0 bis 4 Punkten bewertet (Tab. 3.2.3.). Je höher der Grad der Betroffenheit ist, desto geringer ist die Punktzahl. Die Bewertung reicht von 48 Punkten bei Beschwerdefreiheit bzw. fehlenden funktionellen Einschränkungen bis 0 Punkte bei vollständiger Ausprägung des Krankheitsbildes.

In der Tabelle 3.2.2. ist die Ausprägung in den ALS-Subgruppen zum Zeitpunkt der Untersuchung dargestellt. Hier zeigt sich ein höherer Betroffenheitsgrad in den Subgruppen mit Extremitäten- und bulbären Krankheitsbeginn.

Tab. 3.2.2. Betroffenheitsgrad der ALS-Patienten in den Subgruppen mittels ALS-FRS-R-Skala.

Onset	Minimum	ALS-FRS-R Maximum	Mittelwert
PBP	30	37	33
ALS-Ext	7	40	23
PMA	24	38	31
ALS-Bulb	10	38	24

1. Sprache 4 normaler Sprechfluss 3 wahrnehmbare Sprechstörung 2 verständlich bei Wiederholung 1 Sprache kombiniert mit nonverbaler Kommunikation 0 Verlust der verständlichen Sprache	2. Speichelfluss 4 normal 3 geringfügig, aber eindeutig Übermaß an Speichel im Mund 2 mäßig vermehrter Speichelfluss, 1 deutlich vermehrter Speichelfluss 0 deutlicher Speichelverlust
3. Schlucken 4 normale Essgewohnheiten 3 gelegentliches Verschlucken 2 Änderung der Nahrungskonsistenz 1 ergänzende Sondenernährung erforderlich 0 keine orale Nahrungsaufnahme, ausschließlich enteral oder parenteral	4. Handschrift 4 normal 3 langsam und unordentlich, alle Wörter lesbar 2 nicht alle Wörter lesbar 1 kann Stift halten, aber nicht schreiben 0 kann Stift nicht halten
5a Essen schneiden und Besteck gebrauchen (Patienten ohne Gastrostomie) 4 normal 3 langsam und unbeholfen, keine Hilfe nötig 2 kann das Essen meistens schneiden, aber langsam und unbeholfen 1 Essen mundgerecht vorbereitet, kann aber noch langsam allein essen 0 muss gefüttert werden	5b Essen schneiden und Besteck gebrauchen (Alternativskala für Patienten mit Gastrostomie) 4 normal 3 unbeholfen, kann alle Handgriffe allein ausführen 2 teilweise Hilfe erforderlich bei Verschlüssen und Deckeln 1 kann den Pflegenden minimal unterstützen 0 unfähig diese Aufgaben auszuführen
6. Ankleiden und Körperpflege 4 normal 3 unabhängige und vollständige Selbstpflege mit Mühe oder verminderter Effizienz 2 zeitweilige Hilfe oder Hilfsverfahren 1 zur Selbstpflege ist eine Hilfsperson nötig 0 totale Abhängigkeit	7. Umdrehen im Bett und Bettzeug richten 4 normal 3 langsam und unbeholfen, keine Hilfe nötig 2 kann sich allein drehen oder Bettlaken zurechtziehen, aber mit großer Mühe 1 kann das Zurechtziehen der Bettlaken beginnen, aber nicht allein ausführen 0 hilflos
8. Gehen 4 normal 3 beginnende Schwierigkeiten beim Gehen 2 geht mit Unterstützung 1 nicht gehfähig, aber anderweitig funktionsfähige Bewegung 0 keine zielgerichtete Beinbewegung	9. Treppensteigen 4 normal 3 langsam 2 leichte Unsicherheit oder Ermüdung 1 braucht Unterstützung 0 unfähig
10. Dyspnoe 4 keine 3 beim Gehen 2 bei einer oder mehreren Aktivitäten des täglichen Lebens: Essen, Ankleiden... 1 bei Ruhestellung, Atemschwierigkeiten im Sitzen oder Liegen 0 beträchtliche Schwierigkeiten, Verwendung einer mechanischen Atemhilfe wird erwogen	11. Orthopnoe 4 keine 3 nachts teilweise Schwierigkeiten wegen Kurzatmigkeit, keine routinemäßige Verwendung von mehr als zwei Kissen 2 zusätzliche Kissen zum Schlafen erforderlich (mehr als zwei) 1 kann nur im Sitzen schlafen 0 kann nicht schlafen
12. Respiratorische Insuffizienz 4 keine 3 periodische BiPAP-Beatmung 2 ständige BiPAP-Beatmung nachts 1 ständige BiPAP-Beatmung Tag und Nacht 0 invasive mechanische Beatmung durch Intubation oder Tracheotomie	

Tab. 3.2.3. Überarbeitete ALS-Funktions-Bewertungsskala (ALS-FRS-R)

Zur Darstellung der Kraft von Einzelmuskeln hat sich die MRC-(Medical Research Council-) Skala etabliert (22). Hierbei werden die Untersuchungsergebnisse in einer Skala von 0 – 5 den entsprechenden Kriterien zugeordnet. Die Tabelle 3.2.4. zeigt die ALS-spezifizierte Klassifikation unter Adaption der MRC-Skala (22).

Tab. 3.2.4. Verschlüsselung der motorischen Aktivität.

MRC-Skala		Adaption der MRC-Skala	
5	normale Kraft	1.	5
	geringgradige Reduktion der max. Kraftentfaltung	2.	-5
4	aktive Bewegung möglich gegen Widerstand	3.	4
3	aktive Bewegung möglich gegen die Schwerkraft	4.	3
2	aktive Bewegung möglich unter Aufhebung der Schwerkraft	5.	2
1	tastbare Zuckungen und Spur einer Kontraktion ohne Bewegungseffekt am Gelenk	6.	1
0	keine Kontraktion	7.	0
		8.	Faszikulationen
		9.	Myatrophie

Die unter 1.-7. zusammengefassten Graduierungsmerkmale sind mit denen der MRC-Skala vergleichbar, wobei als zusätzliche Abstufung der Kraftgrad -5 eingesetzt wurde. Für Patienten ohne klinisch nachweisbare Paresen wurden die zusätzlichen Merkmale Faszikulation (8.) und Myatrophie (9.) der Skala hinzugefügt. Diese Symptome sind ergänzende Hinweise der Affektion des 2. MN (50).

Zur Erfassung der Ausprägung von Muskeigenreflexen ist die Notation nach *William E. Myer* eine etablierte Methode (22,35). Zur detaillierteren Darstellung der Ausprägung der Muskeigenreflexe wurde für die hier beschriebene Untersuchung eine eigene Einteilung des Reflexniveaus angewandt (Tab. 3.2.5.).

Tab. 3.2.5. Bewertung des Reflexniveaus.

Einteilung nach <i>W. E. Myer</i>		Adaptierte Einteilung	
0	Areflexie	1	nicht auslösbar
1 - 3	graduierter Normalbefund	2	untermittelgradig auslösbar
		3	mittelgradig auslösbar
		4	übermittel auslösbar
3+ - 4+	Hyperreflexie	5	gesteigert auslösbar
		6	gekreuzt auslösbar
		7	kloniform auslösbar

3.2.2. Neurologische Untersuchungen

Im Rahmen der neurologischen Untersuchung, welche durch zwei unabhängige Ärzte der Neurologischen Poliklinik des Campus Virchow-Klinikum der Charité erfolgte, wurden nachfolgend tabellarisch aufgeführte Funktionsprüfungen und Untersuchungen von Muskeigenreflexen durchgeführt und dokumentiert (Tab. 3.2.2.1.).

Tab. 3.2.2.1. Untersuchungsmethoden in den Körperregionen nach Airlie-House-Kriterien

	Funktionsprüfung	Muskeleigenreflexe
Bulbärregion	<ul style="list-style-type: none"> • Atrophie der Zunge • Fibrillation • Parese • Bradykinese • Sialorrhoe • Gaumenparese • Paresen der fazialen Muskulatur 	<ul style="list-style-type: none"> • Palmomentarreflex • Masseterreflex
Cervikalregion	<ul style="list-style-type: none"> • Abduktion • Elevation • Innenrotation • Außenrotation • Flexion Ellenbogengelenk • Extension Ellenbogengelenk • Dorsalflexion Hand • Palmarflexion • Fingerflexion • Fingerabduktion • Fingerextension 	<ul style="list-style-type: none"> • Supraspinatusreflex • Biceps brachii-Reflex • Triceps brachii-Reflex • Brachioradialisreflex • Flexorreflex • Trömner • Knips
Lumbosakralregion	<ul style="list-style-type: none"> • Hüftflexion • Hüftextension • Abduktion • Adduktion • Knieflexion • Knieextension • Plantarflexion • Dorsalflexion Fuß 	<ul style="list-style-type: none"> • Adduktorenreflex • Quadricepsreflex • Tibialis posterior-Reflex • Triceps surae-Reflex



Abb. 3.2.2.1. Mundspatel zur Auslösung des PMR
(Kontaktstelle rot markiert)

Die Auslösung des PMR sollte nach *Thomas et al.* mit einem stumpfen Objekt durch Bestreichung der Eminenz des Thenars zum Interphalangiasspalt zwischen Daumen und Zeigefinger erfolgen (Abb. 3.2.2.1.) (68). Mehrheitlich wird in der Literatur keine genaue Angabe über die Stärke der zu erzeugenden Reize sowie das Instrument, mit dem er ausgelöst wird, gemacht (23,32). In der vorliegenden Untersuchung wurde der Methode von *Marti-Vilalta et al.* gefolgt (46). Hierbei wird der Patient in sitzender und entspannter Körperhaltung aufgefordert den Blick aufwärts zu richten und dabei den Mund leicht zu öffnen. Anschließend erfolgt durch repetitives Bestreichen der Thenareminenz von proximal nach distal mittels eines Mundspatels die Reizauslösung. Die Reizstärke sollte vom Patienten als nicht schmerzhaft erlebt werden. Generell erfolgte die Testung erst an der rechten und folgend an der linken Hand. Hierbei werden mindestens 5 Wiederholungen im zeitlichen Abstand von 1-2 sec. durchgeführt. Bei erhaltener Reflexantwort nach der fünften Untersuchung schließen sich weitere 5 Repetitionen der obigen

Prozedur an. Als pathologische Reflexantwort gilt eine Nichthabituation mit Kontraktion des M. mentalis einseitig oder beidseitig, eine Einbeziehung weiterer fazialer Muskelgruppen bzw. eine Ausweitung der reflexogenen Zonen (5,46,58).

Zusammenfassend wurden folgende Diagnosekriterien für den PMR festgelegt:

- I. - Seitendifferenz der Reflexantwort als wesentliches Kriterium (39,47)
- II. - Verstärkung der Intensität der Reizantwort (39,43,53,66)
- III. - Ausbleiben der Habituation (4 von 10 Versuchen positiv) (19)

Im Rahmen der vorliegenden Untersuchung wird der PMR als pathologisch bezeichnet, wenn mindestens ein Kriterium von I. bis III. erfüllt ist. (5,46,61). In die Bewertung gingen nur als pathologisch nach obigen Kriterien einzuordnende Reflexantworten ein. Diese wurden wie nachfolgend graduiert:

Reflexantworten:

- 1 - nicht pathologisch nach I. – III.
- 2 - untermittelgradig auslösbar (pathologisch nach I. – III.)
- 3 - mittelgradig auslösbar
- 4 - übermittelgradig auslösbar
- 5 - gesteigert auslösbar
- 6 - gekreuzt auslösbar
- 7 - Reflexzonenerweiterung am Hypothenar
- 8 - Reflexzonenerweiterung auf Volarseite des Unterarms

Bei der obigen Graduierung ist lediglich eine ordinale Reihenfolge zwischen Ausprägungsgrad 1 – 5 (Reflexstärke) sowie zwischen Ausprägungsgrad 7 und 8 (Ausbreitung der Reflexzone) gegeben. In Bezug auf die Kriterien der pathologischen Auslösbarkeit des PMR ist eine Vermischung der Graduierung als zulässig zu betrachten, jedoch eine zusammenfassende ordinale Einstufung für spätere statistische Auswertungen nicht sinnvoll.

Bezugnehmend auf die regionale Einteilung der Airlie-House-Kriterien werden zur Vereinfachung die regionalen Zuordnungen des 1. und 2. MN durch den Buchstaben und die entsprechende Nummerierung angegeben (Tab. 3.2.2.2.).

Tab. 3.2.2.2. Darstellungskonvention klinischer Merkmale und Körperregion

	Bulbärregion	Cervikalregion	Lumbosakralregion
1. MN	B1	C1	L1
2. MN	B2	C2	L2

MN - Motoneuron

Die Werte zu den Variablen B1, B2, C2, L1 und L2 zeigen an, ob klinische Merkmale für eine Affektion des 1. MN oder 2. MN vorhanden sind oder nicht. Zum Merkmal C1 wurde die Ausprägung in Bezug auf die rechte und linke Körperseite getrennt erfasst. In der statistischen Untersuchung wird C1 als positiv bewertet, wenn auf mindestens einer der beiden Seiten ein positiver PMR nachgewiesen wurde. Die Werte aus C1 links und C1 rechts ergeben sich aus der adaptierten Einteilung der Klassifikation nach *W. E. Myer* (Tab. 3.2.5.).

3.3. Statistische Analyse

Die dichotome Merkmalsausprägung der zu untersuchenden statistischen Abhängigkeiten der einzelnen Variablen (PMR+/-, B1/2, C1/2 und L1/2) ließ die Einzeluntersuchung in einer Anordnung entsprechend einer Vier-Felder-Tafel zu. Daraus ergab sich die Untersuchung mittels des exakten Tests nach Fisher. Alle statistischen Tests wurden zweiseitig durchgeführt. Ein p-Wert <0,05 wird als signifikant betrachtet.

Die Erfassung der Primärdaten erfolgte im Rahmen von Untersuchungen durch zwei unabhängige Ärzte der neurologischen Poliklinik des Campus Virchow-Klinikum mit Hilfe einer Datenbank auf der Grundlage von Microsoft® ACCESS 2003®. Die statistische Bearbeitung der Daten fand mit Hilfe des Programms

SPSS 13.0® statt. Eine Einverständniserklärung der Patienten zur statistischen Erhebung und Weiterverarbeitung der personenbezogenen Daten in anonymisierter Form liegt vor.

4. Ergebnisse

4.1. Der PMR bei MNE

Bei der Untersuchung des PMR in der vorliegenden Arbeit handelt es sich um die statistische Beschreibung eines klinischen Phänomens in einer umschriebenen Gruppe von Patienten mit MNE. Aufgrund von Einzelbeobachtungen an Patienten und unsystematischen Voruntersuchungen des PMR innerhalb der MNE ergaben sich in der klinischen Untersuchungspraxis verschiedene Fragestellungen:

1. *Wie häufig ist der PMR bei ALS?*
2. *Wie häufig ist der PMR in den Unterformen der ALS?*
3. *Gibt es innerhalb der ALS eine differente Merkmalsausprägung?*

In den folgenden Tabellen 4.1.1. und 4.1.2. wird zunächst die Häufigkeit des PMR bei MNE und den Unterformen der MNE dargestellt.

Tab. 4.1.1. PMR bei ALS-Unterformen.

MNE	PMR	Patienten (%)	Patienten gesamt
PBP	PMR-	6 (75)	8
	PMR+	2 (25)	
ALS-Ext	PMR-	54 (34)	160
	PMR+	106 (66)	
PMA	PMR-	26 (96)	27
	PMR+	1 (4)	
ALS-Bulb	PMR-	9 (17)	54
	PMR+	45 (83)	

PMR- - PMR nicht auslösbar, PMR+ - PMR auslösbar.

Tab. 4.1.2. PMR bei MNE (nicht ALS) und Kontrollen ohne MNE.

MNE/Kontrollen	PMR	Patienten (%)	Patienten gesamt
SMA	PMR-	9 (100)	9
	PMR+	0 (0)	
SSP	PMR-	4 (100)	4
	PMR+	0 (0)	
DD	PMR-	26 (87)	30
	PMR+	4 (13)	

PMR- - PMR nicht auslösbar, PMR+ - PMR auslösbar, DD - Kontrollen ohne MNE.

Ein positiver PMR ist bei 61% der untersuchten MNE Patienten nachweisbar (Tab. 4.1.1. und 4.1.2.). In der ALS Gruppe findet sich ein positiver PMR bei 61% der Patienten (Tab. 4.1.1.).

4.2. Der PMR bei der ALS

Zur Beantwortung der Frage wie häufig der PMR in den verschiedenen klinischen Manifestationen der ALS ist, erfolgte die differenzierte Untersuchung eines Zusammenhanges von PMR mit bulbärem Beginn oder spinalem Beginn mit Beteiligung des 1. oder 2. MN.

Die Tabelle 4.2.1. zeigt den PMR bei ALS-Patienten mit Affektion des 1. MN in der bulbären Etage (Pseudobulbärsyndrom). Dabei wird erkennbar, dass 42% der ALS-Patienten ohne klinische Affektion des 1. MN (B1 negativ) einen positiven PMR aufweisen. Betrachtet man nur die Patienten mit Pseudobulbärsyndrom (B1 positiv), so lässt sich bei 20% dieser Patienten kein PMR auslösen. Die Spezifität erreichte 57,5% bei einer Sensitivität von 79,8%, ($p < 0,001$).

Tab. 4.2.1 PMR bei ALS mit Pseudobulbärsyndrom.

	B1	
PMR	negativ	positiv
PMR-	69	26
PMR+	51	103
Patienten gesamt	249	

PMR- - PMR nicht auslösbar, PMR+ - PMR auslösbar.

Weiterhin wurde ein statistischer Zusammenhang zwischen einer Läsion des Bulbärhirns auf nukleärer Ebene (2. MN) und der positiven Auslösbarkeit des PMR untersucht. Die Ergebnisse für die Gruppe der ALS-Patienten mit Bulbärsyndrom (B2 positiv) sind in der Tabelle 4.2.2. zusammengefasst.

Tab. 4.2.2. PMR bei ALS mit Bulbärsyndrom.

	B2	
PMR	negativ	positiv
PMR-	59	36
PMR +	57	97
Patienten gesamt	249	

PMR- - PMR nicht auslösbar, PMR+ - PMR auslösbar.

Die Tabelle 4.2.2. zeigt, dass 49% der ALS-Patienten ohne klinische Affektion des 2. MN einen positiven PMR aufweisen. Betrachtet man die Patienten mit klinischem Bulbärsyndrom (2. MN), so haben 72% dieser Patienten einen positiven PMR. Hierbei zeigte sich eine Spezifität von 50,9% bei einer Sensitivität von 72,9% ($p < 0,001$).

Die Ergebnisse der Auswertung für die Kontrollgruppe sind in den Tabellen 4.2.3. und 4.2.4. zusammengefasst und zeigen bei der Auswertung mit dem exakten Test

nach Fischer keine Signifikanz ($p = 0,684$) für einen pathologischen PMR bei einer Affektion des 1. MN (B1) oder 2. MN (B2) in der bulbären Etage.

Tab. 4.2.3. PMR bei Kontrollgruppe mit Pseudobulbärsyndrom (B1).

	B1	
PMR	B1 negativ	B1 positiv
PMR-	38	0
PMR+	5	0
Kontrollen gesamt	43	

PMR- - PMR nicht auslösbar, PMR+ - PMR auslösbar.

Tab. 4.2.4. PMR bei Kontrollgruppe mit Bulbärsyndrom (B2).

	B2	
PMR	B2 negativ	B2 positiv
PMR-	35	3
PMR+	5	0
Kontrollen gesamt	43	

PMR- - PMR nicht auslösbar, PMR+ - PMR auslösbar.

In der Kontrollgruppe zeigten 5 von 43 Patienten (12%) einen positiven PMR. Bei den 5 Patienten war keine Affektion des 1. (B1 negativ) oder 2. MN (B2 negativ) in der bulbären Region nachweisbar. Die entsprechenden Individuen sind in Tab. 4.2.4. mit den dazugehörigen Krankheitsbildern aufgeführt. Hierbei handelt es sich nicht um abschließende Diagnosen, jedoch um den sicheren Ausschluss einer möglichen MNE. Hinsichtlich des Vorkommens eines pathologischen PMR bei anderen Krankheitsbildern wird auf die Literaturübersicht im Abschnitt 2.2. der Einleitung dieser Abhandlung verwiesen.

Tab. 4.2.4. Patienten der Kontrollgruppe mit positivem PMR.

Initialen	PMR	B1	B2	C1	C2	L1	L2	Diagnose
M-M	+	-	-	-	-	-	-	Cerebelläre Degeneration
V-E	+	-	-	-	-	-	-	Demenz vom Alzheimer Typ
W-R	+	-	-	-	+	-	+	Demenz vom Alzheimer Typ
W-R	+	-	-	-	+	-	-	AIDS Demenz Komplex

In Tab. 4.2.5 kommen die Ergebnisse der Untersuchung von ALS-Patienten mit Zeichen des 1. MN in der cervikalen Region (C1) zur Darstellung. Hierbei ergab sich eine Spezifität von 96,0% sowie eine Sensitivität von 86,8% ($p < 0,014$). Es fällt die hohe Spezifität und Sensitivität im Vergleich zu den bisherigen Ergebnissen auf.

Tab. 4.2.5. PMR bei ALS mit Affektion des 1. oder 2. MN in der cervikalen Region.

PMR	C1	
	negativ	positiv
PMR-	72	23
PMR+	3	151
Patienten gesamt	249	

PMR- - PMR nicht auslösbar, PMR+ - PMR auslösbar.

Bei Vorliegen von Zeichen des 1. MN in der cervikalen Region (C1 positiv) weisen 86% der Patienten einen positiven PMR auf. Die diagnostische Aussagekraft der klinischen Feststellung einer Affektion des 1. MN in der cervikalen Region und das Vorliegen eines positiven PMR scheint somit miteinander vergleichbar. Bei der klinischen Untersuchung wurden die Ergebnisse des Extremitätentonus sowie des Reflexstatus in der untersuchten Extremität zusammengefasst. Zusätzlich floss die

Bewertung des C2-Status bei der klinischen Bewertung des Ausmaßes der Schädigung im entsprechenden C1-Segment mit ein. Hierbei wurde der Grad der vorliegenden Parese anhand der modifizierten MRC-Skala zugeordnet. Zusätzlich wurden subparetische Merkmale einer C2-Läsion z.B. in Form von Faszikulationen und/oder Myatrophien der entsprechenden Muskelgruppen mitbewertet.

Tab. 4.2.6. PMR bei ALS mit Affektion des 2. MN in der cervikalen Region.

	C2	
PMR	negativ	positiv
PMR-	18	73
PMR+	10	143
Patienten gesamt	244	

PMR- - PMR nicht auslösbar, PMR+ - PMR auslösbar.

In der Gruppe der ALS-Patienten mit C2 positiv ergab sich eine Spezifität von 64,3% bei einer Sensitivität von 64,3% ($p=0,003$). Für 5 Patienten der ALS-Gruppe lag keine Dokumentation des Untersuchungsergebnisses hinsichtlich der C2-Region vor. Entsprechend entfiel die Auswertung dieser Patienten, so dass sich die Gesamtzahl der untersuchten Patienten in der ALS-Gruppe in Bezug auf die Auswertung auf 244 Individuen beschränkt.

Nachfolgend ist die Ergebniszusammenfassung der Untersuchung der Kontrollgruppe (Tab. 4.2.7. und Tab. 4.2.8.) mit Zeichen des 1. oder 2. MN in der cervikalen Region dargestellt. In der Kontrollgruppe zeigte sich eine Spezifität von 93,3% bei einer Sensitivität von 14,3% ($p=0,643$).

Tab. 4.2.7. PMR bei Kontrollgruppe mit Affektion des 1. MN in der cervikalen Region.

	C1	
PMR	negativ	positiv
PMR-	35	3
PMR+	2	3
Patienten gesamt	43	

PMR- - PMR nicht auslösbar, PMR+ - PMR auslösbar.

Tab. 4.2.8. PMR bei Kontrollgruppe mit Affektion des 2. MN in der cervikalen Region.

	C2	
PMR	negativ	positiv
PMR-	14	24
PMR+	1	4
Kontrollen gesamt	43	

PMR- - PMR nicht auslösbar, PMR+ - PMR auslösbar.

Die Ergebnisse der Untersuchung von ALS-Patienten und Kontrollgruppe hinsichtlich Zeichen des 1. oder 2. MN in der lumbosakralen Region im Vergleich zur pathologischen Auslösbarkeit des PMR sind in den Tabellen 4.2.9. und 4.2.10 zusammengefasst. In der Gruppe der Patienten mit ALS ergab sich eine Spezifität von 64,3% bei einer Sensitivität von 64,3% ($p=0,003$). Bei fünf Patienten dieser Gruppe wurde das Merkmal C2-Läsion nicht untersucht. In der Kontrollgruppe zeigte sich eine Spezifität von 88,9% bei einer Sensitivität von 14,3% ($p=0,608$).

Tab. 4.2.9. PMR bei ALS mit Affektion des 1. MN in der lumbosakralen Region.

	L1	
PMR	negativ	positiv
PMR-	52	43
PMR+	40	114
Patienten gesamt	249	

PMR- - PMR nicht auslösbar, PMR+ - PMR auslösbar.

Tab. 4.2.10. PMR bei ALS mit Affektion des 2. MN in der lumbosakralen Region.

	L2	
PMR	negativ	positiv
PMR-	20	66
PMR+	11	129
Patienten gesamt	226	

PMR- - PMR nicht auslösbar, PMR+ - PMR auslösbar.

In der Gruppe der ALS-Patienten mit L2 positiv ergab sich eine Spezifität von 64,5% bei einer Sensitivität von 66,2% ($p=0,002$). Für 23 Patienten der ALS-Gruppe lag keine Dokumentation des Untersuchungsergebnisses hinsichtlich der L2-Region vor. Entsprechend entfiel die Auswertung dieser Patienten, so dass sich die Gesamtzahl der untersuchten Patienten in der ALS-Gruppe in Bezug auf die Auswertung auf 226 Individuen beschränkte.

Die Ergebnisse der Kontrollgruppe mit Zeichen des 1. oder 2. MN in der lumbosakralen Region sind in den Tabellen 4.2.11. und 4.2.12. zusammengefasst. In der Kontrollgruppe zeigte sich eine Spezifität von 90,9% bei einer Sensitivität von 13,3% ($p=1,0$).

Tab. 4.2.11. PMR bei Kontrollen mit Affektion des 1. MN in der lumbosakralen Region.

	L1	
PMR	negativ	positiv
PMR-	32	6
PMR+	4	1
Kontrollen gesamt	43	

Tab. 4.2.12. PMR bei Kontrollen mit Affektion des 2. MN in der lumbosakralen Region.

	L2	
PMR	negativ	positiv
PMR-	20	13
PMR+	2	2
Kontrollen gesamt	37	

PMR- - PMR nicht auslösbar, PMR+ - PMR auslösbar.

Für 6 Patienten der Kontrollgruppe lag keine Dokumentation des Untersuchungsergebnisses hinsichtlich der L2-Region vor. Entsprechend entfiel die Auswertung dieser Patienten, so dass sich die Gesamtzahl der untersuchten Patienten in der Kontrollgruppe in Bezug auf die Auswertung auf 37 Individuen beschränkte.

Die folgenden Tabellen und grafischen Abbildungen zeigen den PMR in den MNE- und ALS-Untergruppen in Bezug auf einzelne Körperregionen (B, C, L).

Tab. 4.2.13. PMR bei PBP mit Unterscheidung der Regionen und 1. MN/2. MN.

PBP	B1-	B1+	B2-	B2+	C1-	C1+	C2-	C2+	L1-	L1+	L2-	L2+
PMR -	1	5	0	6	6	0	4	2	5	1	6	0
PMR+	0	2	0	2	0	2	0	2	0	2	0	2

PMR- - PMR nicht auslösbar, PMR+ - PMR auslösbar.

Anzahl der
Patienten

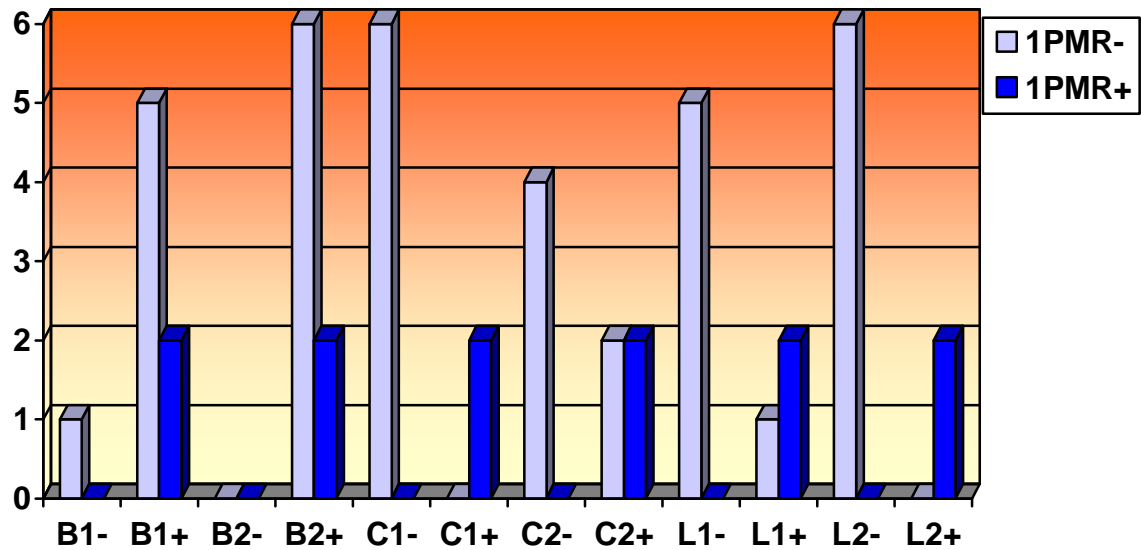


Abb. 4.1. Graphische Darstellung der Tab. 4.2.13.

Tab. 4.2.14 PMR bei ALS-Ext mit Unterscheidung der Regionen und 1. MN/ 2. MN.

ALS-Ext	B1-	B1+	B2-	B2+	C1-	C1+	C2-	C2+	L1-	L1+	L2-	L2+
PMR-	39	15	31	23	32	22	12	42	17	37	10	44
PMR+	48	58	51	55	2	104	3	103	22	84	7	99

PMR- - PMR nicht auslösbar, PMR+ - PMR auslösbar.

Anzahl der Patienten

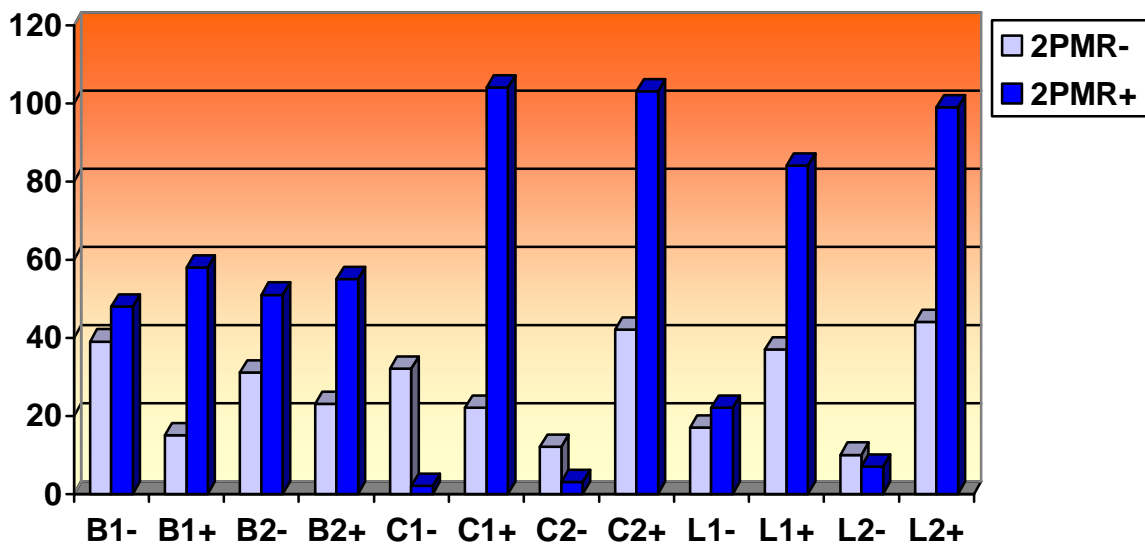


Abb. 4.2. Graphische Darstellung der Tab. 4.2.14.

Tab. 4.2.15. PMR bei PMA mit Unterscheidung der Regionen und 1. MN/2. MN.

PMA	B1-	B1+	B2-	B2+	C1-	C1+	C2-	C2+	L1-	L1+	L2-	L2+
PMR-	25	1	24	2	25	1	2	24	24	2	11	15
PMR+	1	0	1	0	0	1	0	1	1	0	0	1

PMR- - PMR nicht auslösbar, PMR+ - PMR auslösbar.

Anzahl der
Patienten

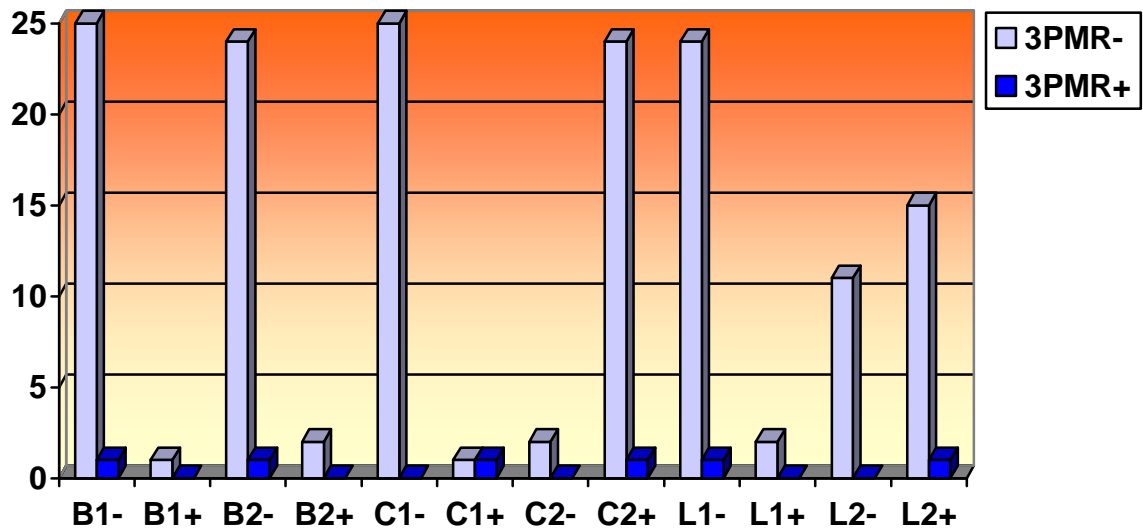


Abb. 4.3. Graphische Darstellung der Tab. 4.2.15.

Tab. 4.2.16. PMR bei ALS-Bulb mit Unterscheidung der Regionen und 1. MN/2. MN.

ALS-Bulb	B1-	B1+	B2-	B2+	C1-	C1+	C2-	C2+	L1-	L1+	L2-	L2+
PMR-	4	5	4	5	7	2	2	7	6	3	5	4
PMR+	5	40	8	37	0	45	8	37	18	27	15	30

PMR- - PMR nicht auslösbar, PMR+ - PMR auslösbar.

Anzahl der Patienten

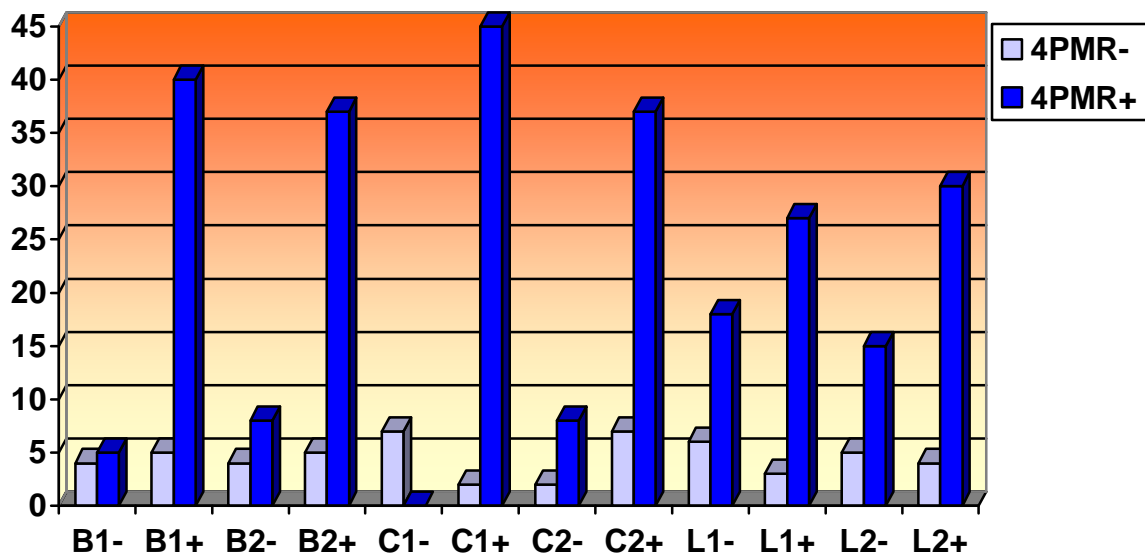


Abb. 4.4. Graphische Darstellung der Tab. 4.2.16.

Tab. 4.2.17. PMR bei SMA mit Unterscheidung der Regionen und 1. MN/2. MN.

SMA	B1-	B1+	B2-	B2+	C1-	C1+	C2-	C2+	L1-	L1+	L2-	L2+
PMR-	9	0	9	0	9	0	9	0	9	0	9	0
PMR+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

PMR- - PMR nicht auslösbar, PMR+ - PMR auslösbar.

Anzahl der
Patienten

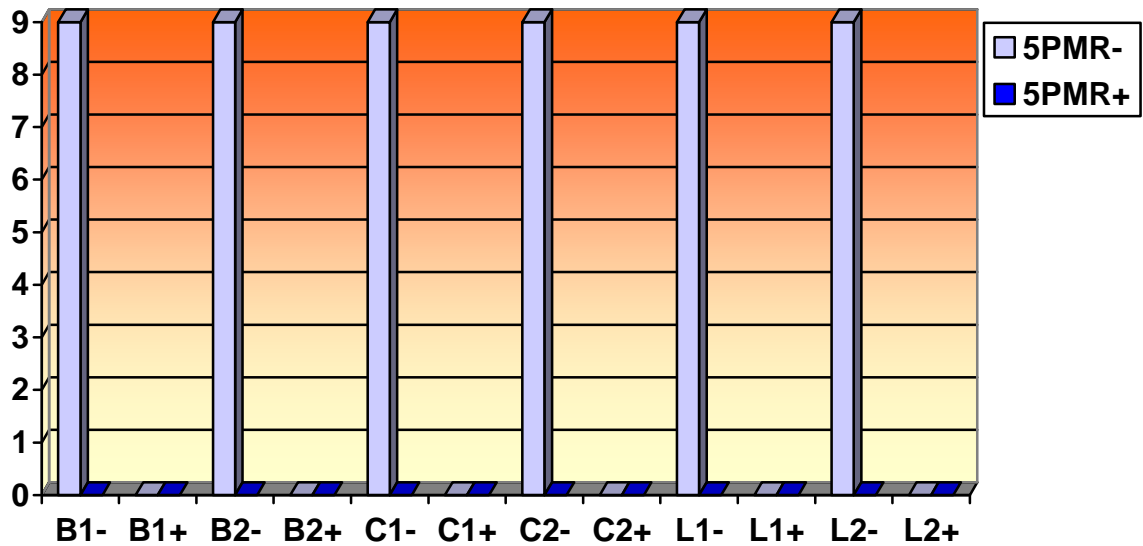


Abb. 4.5. Graphische Darstellung der Tab. 4.2.17.

Tab. 4.2.18. PMR bei SSP mit Unterscheidung der Regionen und 1. MN/2. MN.

SSP	B1-	B1+	B2-	B2+	C1-	C1+	C2-	C2+	L1-	L1+	L2-	L2+
PMR-	3	2	3	2	3	2	4	1	2	3	2	3
PMR+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

PMR- - PMR nicht auslösbar, PMR+ - PMR auslösbar.

Anzahl der
Patienten

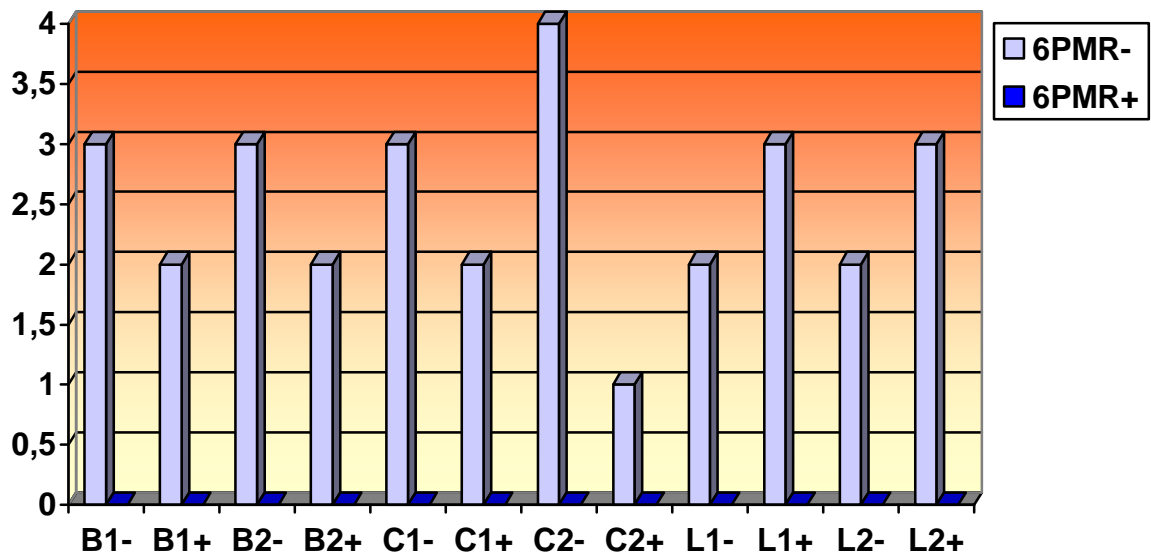


Abb. 4.6. Graphische Darstellung der Tab. 4.2.18.

Tab. 4.2.19. PMR bei Kontrollen mit Unterscheidung der Regionen und 1. MN/2. MN.

DD	B1-	B1+	B2-	B2+	C1-	C1+	C2-	C2+	L1-	L1+	L2-	L2+
PMR-	33	0	32	1	33	0	16	17	31	2	25	8
PMR+	5	0	5	0	3	2	3	2	4	1	3	2

PMR- - PMR nicht auslösbar, PMR+ - PMR auslösbar.

Anzahl der
Patienten

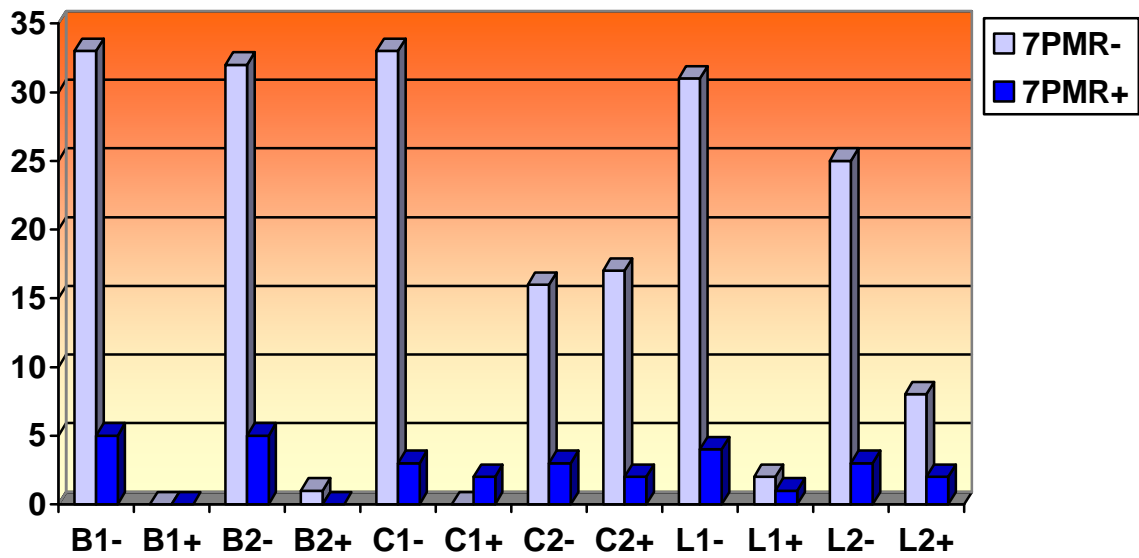


Abb. 4.7. Graphische Darstellung der Tab. 4.2.19.

Abschließend erfolgte eine Auswertung der Gesamtzahl der MNE Patienten (ALS, SSP, SMA) in Bezug auf die Auslösbarkeit des PMR (Tab. 4.2.20.). Hierbei zeigte sich eine signifikante Häufung des positiven PMR in der Untergruppe mit Zeichen des 1. MN in der cervikalen Region (C1). Entsprechend ergab sich eine Spezifität von 96,0% sowie eine Sensitivität von 86,8% ($p < 0,014$). Weitere signifikante Assoziationen zwischen klinischen Symptomkonstellationen in anderen Körperregionen (B, L) und dem positiven Nachweis des PMR ergaben sich nicht.

Tab. 4.2.20. PMR bei MNE mit Unterscheidung der Regionen und 1. MN/2. MN.

MNE gesamt	B1-	B1+	B2-	B2+	C1-	C1+	C2-	C2+	L1-	L1+	L2-	L2+
PMR-	113	28	102	39	114	27	47	94	93	48	65	76
PMR+	60	100	66	94	5	155	14	146	46	114	26	134

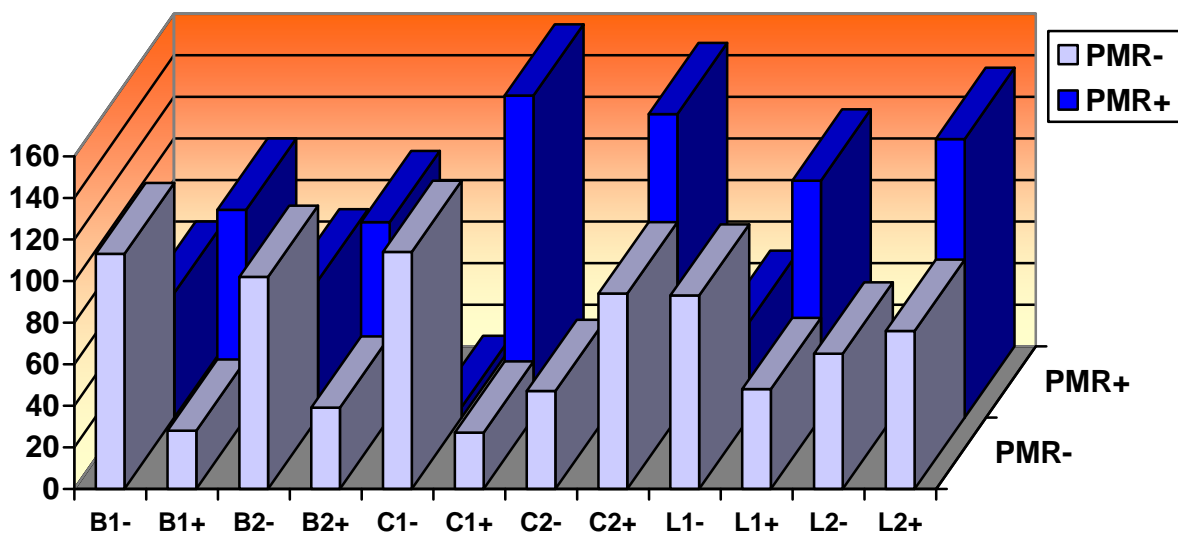


Abb. 4.8. Grafische Darstellung der Tab. 4.2.20.

5. Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurde der PMR bei Patienten mit ALS und ihren Unterformen als die häufigste MNE des Erwachsenenalters untersucht. Eine besondere Beachtung fand hierbei die Gruppe der ALS-Patienten. Weiterhin fanden Ergebnisse von Patienten mit Erkrankungen, die als wesentliche Differentialdiagnosen gelten, Eingang in die Untersuchung. Insbesondere wurde der Frage nach einer möglichen Korrelation des PMR mit den klinischen Manifestationen der ALS nachgegangen. In der bisherigen Literatur finden sich keine systematischen Untersuchungen des PMR bei der ALS. Gleichwohl wurde der PMR bei Patienten mit einer ALS erstmalig beschrieben.

Der Begriff MNE wird für die Beschreibung der ALS synonym verwandt (42). Jedoch steht der Begriff für eine Gruppe von neurodegenerativen Erkrankungen, deren verbindendes Merkmal die fortschreitende Affektion der motorischen Steuerungselemente auf kortikaler und/oder spinaler Ebene ist (50). Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden dabei drei Formen der MNE näher betrachtet. Als Erkrankung mit exklusiver Degeneration des 1. MN wurde die SSP eingeschlossen. Im Gegensatz dazu wurden Patienten mit einer SMA als Vertreter eines Krankheitsbildes mit der ausschließlichen Einbeziehung des 2. MN untersucht. Die ALS, welche die Affektion des 1. und 2. MN in sich vereint, bildet den Schwerpunkt der Arbeit. Es wurden insgesamt 264 Patienten mit MNE und 30 neurologische Kontrollen ohne MNE untersucht. In der MNE Gruppe fanden sich 251 Patienten mit ALS, 9 SMA-Patienten sowie 4 SSP-Patienten.

5.1 Patienten und Kontrollen

Bei den ALS-Patienten erfolgte die Gruppenzuordnung (PBP, ALS-Ext, ALS-Bulb, PMA) nach der Hauptmanifestation mit bulbären oder spinalen Beginn. Dies beinhaltete, bei vollständiger Ausprägung des Krankheitsbildes, ein zeitgleiches Nebeneinander von Extremitätenbeteiligung und Bulbärsyndrom. Die statistische Auswertung der Daten bezieht sich auf die qualitative und quantitative Syndrombeschreibung in den einzelnen Regionen zum Zeitpunkt der Untersuchung. In der vorliegenden Untersuchung wurde eine einheitliche Definition

bei der Bewertung der Merkmalsausprägung verwandt. Für eine weiterführende Untersuchung des PMR bei der ALS wäre eine Gruppentrennung zum Zeitpunkt der Untersuchung eine andere Strategie zur Stratifizierung der Patienten. Hierbei wäre eine Schichtung des Patientenkollektivs beizubehalten, jedoch sollte bei der Zuordnung des Patienten zur jeweiligen Gruppe nur solche mit exklusiven Merkmalen betrachtet werden. Überlappende Symptomkonstellationen sollten ausgeschlossen werden. Es bleibt abzuwarten, ob vorliegende Ergebnisse durch die Betrachtung der disjunkten Gruppen dadurch Bestätigung finden.

Bei Patienten mit MNE fand sich in 61% der Fälle ein positiver PMR. Damit weisen MNE-Patienten insgesamt eine größere Häufigkeit des PMR als die Normalbevölkerung auf. Weiterhin erfolgte die Untersuchung der MNE mit Differenzierung der klinischen Manifestation in Körperregionen sowie 1. MN und 2. MN. Es zeigte sich eine signifikante Häufung des PMR bei MNE-Patienten mit Zeichen des 1. MN in der cervikalen Region. Hierbei ergab sich eine Spezifität von 96,0% sowie eine Sensitivität von 86,8% ($p < 0,014$). Somit sind klinische Zeichen des 1. MN in der cervikalen Region mit einem positiven PMR statistisch assoziiert. Eine weiterführende Untersuchung über die Reflexstärke und Auslösbarkeit des PMR und den klinischen Grad der Läsion des 1. MN in der cervikalen Region ist aufgrund der nicht ordinalen Merkmalsausprägung des PMR nicht anzustreben. Weiterhin wurden unter Beachtung der in der Methodik (Abschnitt 3.2.) getroffenen Definition für einen pathologischen PMR keine Seitendifferenzen untersucht.

In der Subgruppenanalyse der MNE stellte die ALS mit 85% die größte Gruppe. Die SSP und SMA waren mit 1% und 3% zu einem wesentlichen geringer Teil in der Gruppe der MNE vertreten. Die vorliegende Arbeit kann daher nur eine Aussage über das statistische Verhalten des PMR bei der ALS treffen. Die Patientenzahlen in der SSP und SMA Gruppe sind als zu gering für statistische Aussagen zu bewerten, so dass für die Analyse dieser MNE-Untergruppen größere Populationen notwendig sind.

In der ALS Gruppe zeigte sich eine signifikante Häufung des PMR. Ein positiver PMR ist bei der ALS (61%) häufiger nachzuweisen als in der Normalpopulation. Im Vergleich der ALS mit anderen neurologischen Diagnosen ist der PMR häufiger bei

der HIV-Enzephalopathie vorzufinden. Dagegen ist der PMR seltener bei M. Parkinson, MSA und PSP nachweisbar. Innerhalb der ALS ergibt sich eine statistische Häufung des positiven PMR bei Affektion des 1. MN in der cervikalen Region. Zur weiteren Untersuchung des PMR bei der ALS erfolgte die Subgruppenanalyse nach klinisch vorherrschender Manifestation bei der Datenerhebung in PBP, PMA und ALS-Ext.

Die PBP ist eine Unterform der ALS mit fokalen Beginn in der bulbären Region. Die PBP mündet in der Regel in das klinische Bild einer ALS ein. Häufig zeigen PBP-Patienten zunächst eine pseudobulbäre Symptomatik (1. MN) ohne Zeichen des nukleären Befalls (2. MN). In der PBP Gruppe mit pseudobulbärer Symptomatik fand sich bei 80% der Patienten ein positiver PMR. 20% der Patienten mit klinischem Nachweis des 1. MN wiesen keinen PMR auf. Weiterhin fand sich bei 42% der PBP-Patienten ohne Zeichen des 1. MN ein positiver PMR. Die Ergebnisse zeigen, dass der PMR als Hinweis auf eine zentralmotorische Beteiligung bei Patienten ohne klinische Affektion des 1. MN dienen kann. Andererseits kann der PMR bei 20% der PBP-Patienten mit Zeichen des 1. MN negativ sein. Ob es sich beim PMR tatsächlich um ein Zeichen des 1. MN in der bulbären Region handelt oder um ein Disinhibitionszeichen anderen Ursprungs muss aufgrund der vorliegenden Daten offen bleiben.

Die PMA ist gekennzeichnet durch den Nachweis von ausschließlich Zeichen des 2. MN. In einigen Fällen kommt es im Verlauf der Erkrankung zu einer klinisch erkennbaren Beteiligung des 1. MN. Aus neuropathologischen Untersuchungen ist bekannt, dass bei über 50% der PMA-Patienten eine zentralmotorische Beteiligung nachweisbar ist (30). Der klinische Nachweis des 1. MN bei der PMA hat insbesondere auch Bedeutung für die Durchführung klinischer Therapiestudien. Hierbei dient gewöhnlich aktuell die Klassifizierung des Sicherheitsgrades (Airlie-House-Kriterien) zum Einschluss in Therapiestudien. Die PMA ist derzeit in diesen Kriterien klinisch vollständig abgebildet. Weiterhin sollte bei Patienten mit dem Bild einer PMA eine sorgfältige differentialdiagnostische Abklärung zur multifokalen motorischen Neuropathie erfolgen. Vor diesem Hintergrund ist die Identifizierung eines klinischen Zeichens des 1. MN bei der PMA in der Praxis von Bedeutung. In der PMA-Gruppe wiesen 96% der Patienten keinen PMR auf. Die vorliegenden

Ergebnisse zeigen, dass bei der PMA auf der Basis des PMR keine Beteiligung des 1. MN nachzuweisen und eine typische ALS (possible ALS) zu diagnostizieren ist.

Zur Vollständigkeit ist noch die PLS als eine weitere Untergruppe der ALS zu nennen. Die PLS ist durch eine Degeneration des 1. MN ohne Zeichen des 2. MN gekennzeichnet und zeigt häufig das klinische Bild einer beinbetonten Spastik. Patienten mit einer PLS wurden nicht in die Untersuchung einbezogen.

Neben der ALS wurde das MNE-Patientenkollektiv aus den Differenzialdiagnosen motorischer Systemdegenerationen, der SSP und der SMA rekrutiert. Die ALS, SSP und SMA widerspiegeln das klinische Spektrum motorischer Systemerkrankungen und vereinen in sich die unterschiedlichen syndromatischen Konstellationen. Beide Krankheitsbilder, die SSP und die SMA, sind im klinischen Alltag als selten anzusehen.

Die SSP ist durch eine nach caudalwärts zunehmende Degeneration der Pyramidenbahn gekennzeichnet. Oft sind auch der Tractus gracilis (Hinterstränge) und in geringerem Umfang der vordere corticospinale Tractus und die spinocerebellären Bahnen betroffen. Das klinische Bild zeigt eine langsam progrediente, beinbetonte Spastik mit variablen Paresen. In unserer Untersuchung war bei keinem SSP-Patienten ein positiver PMR nachweisbar. Somit ist der PMR bei der SSP nicht als sicheres Zeichen einer zentralmotorischen Degeneration zu werten. Die Ergebnisse bei der SSP sind aufgrund der geringen Zahl von Patienten (n=4) als vorläufig zu werten und müssen an größeren Patientengruppen überprüft werden.

Die SMA ist eine degenerative Erkrankung des 2. MN mit dem klinischen Bild schlaffer Paresen und Myopathien. In der Regel besteht beim Typ IV eine normale Lebenserwartung. In unserer Untersuchung war bei keinem SMA-Patienten vom Typ IV ein PMR nachweisbar. Die untersuchten Patienten zeigten keine bulbären Symptome und wiesen Paresen in den oberen und unteren Extremitäten auf. Die Untersuchung bei der SMA unterstützt die Hypothese, dass der PMR ein klinisches

Zeichen der Läsion cortikospinaler Bahnen sein kann. Auch bei der SMA sind die Daten aufgrund der geringen Patientenzahl (n=9) als vorläufig zu betrachten.

Die Kontrollgruppe bestand aus neurologischen Patienten ohne MNE (n=30). Die Kontrollen setzten sich aus verschiedenen neurologischen Erkrankungen zusammen. Gesunde Individuen oder Patienten ohne neurologische Erkrankung wurden nicht untersucht. Ein positiver PMR war bei 13% der Kontrollen nachweisbar. Von den 4 Kontrollen mit PMR positiv waren zwei an einer Demenz vom Alzheimer Typ erkrankt und jeweils ein Patient litt an einem AIDS Demenz Komplex oder cerebellären Degeneration. Die Kontrollgruppe unterschied sich von anderen publizierten Studien durch eine deutlich geringere Häufigkeit des PMR. So ist in der Normalbevölkerung eine PMR-Frequenz von 50% und bei neurologischen Diagnosen zwischen 25% und 70% beschrieben. Die unterschiedlichen Ergebnisse in der Frequenz des PMR können durch der Heterogenität und die geringere Stärke unserer Kontrollgruppe begründet sein. Zusätzlich wurden in unserer Untersuchung besonders strenge Auslösekriterien für den PMR gewählt wodurch die Daten der Kontrollgruppe nur eingeschränkt vergleichbar sind.

Ein weiterer Diskussionspunkt der vorliegenden Arbeit sind die unterschiedlichen Gruppenstärken der ALS, SSP und SMA Gruppe sowie der Untergruppen PMA und PBP. Diese Differenzen ergeben sich aus der Seltenheit der einzelnen Krankheitsbilder und sind nur durch eine deutliche Ausweitung des untersuchten Gesamtkollektives zu korrigieren. Eine statistisch relevante Aussage über die Häufigkeit eines positiven PMR bei der PMA und PBP ist auf der vorliegenden Datengrundlage somit nicht zu treffen.

Die diagnostische Bedeutung des PMR bleibt trotz des Nachweises der Reizantwort bei unterschiedlichen Krankheitsbildern als Hinweis auf eine kortikale Disinhibition und als zusätzliches diagnostisches Kriterium mit spezifischer Aussagekraft weiterhin umstritten (74). Nach dem bisher bekannten Wissensstand in der vorliegenden Literatur ergibt sich keine eindeutige neurologisch-topische Aussage für das Vorhandensein bzw. über die pathologische Auslösbarkeit des PMR (25,31). Die anatomische Zuordnung der am Reflexbogen involvierten

Strukturen wurde durch elektrophysiologische Untersuchungen jüngerer Datums eingegrenzt (13,14,51,52,61). Aus den anatomischen Vorbetrachtungen muss die Ableitung gezogen werden, dass aus dem aktuellen anatomischen und elektrophysiologischen Wissen keine sicheren Hinweise für den bzw. die Läsionsorte oder -Muster mit dem klinischen Bild des positiven PMR vorhanden sind. Der PMR wird historisch und im gegenwärtigen klinischen Verständnis als frontales Disinhibitionszeichen angesehen. Dies lässt sich durch die Ergebnisse unserer Untersuchungen nicht bestätigen. Vielmehr zeigt der PMR bei der MNE eine höhere Frequenz als in der Normalpopulation und anderen neurodegenerativen Erkrankungen. So ist auf der Grundlage der vorliegenden Untersuchung mit Nachweis einer signifikanten Häufung bei ALS der PMR auch als Zeichen einer kortikospinalen Läsion zu diskutieren.

Aufgrund des Vorliegens des PMR bei verschiedenen neurologischen Erkrankungsbildern (z.B. M. Parkinson, HIV-Enzephalopathie) ohne Hinweis auf eine wesentliche kortikale oder spinale Affektion der motorischen Steuerung, können im Verhältnis zur ALS als primärer Erkrankung der motorischen Systems sowie dem gehäuften Nachweis eines positiven PMR bei Untergruppen der ALS zwei wesentliche Hypothesen aufgestellt werden:

1. Die Auslösbarkeit des PMR ist nicht an rein motorische Kontrollzentren gebunden. Das heißt, dass der positive Nachweis des PMR bei der ALS als Hinweis für die ALS als Multisystemerkrankung gewertet werden kann.
2. Der PMR ist auch durch die Affektion rein motorischer Steuerzentren auf kortikaler und/oder spinaler Ebene auslösbar. Möglicherweise führen Läsionen an unterschiedlichen Orten zur gleichen Reflexantwort.

Die hier vorgestellten Hypothesen lassen sich mit der vorliegenden Arbeit nicht abschließend beantworten und können nur Gegenstand weiterführender klinischer und elektrophysiologischer Untersuchungen sein.

5.2. Methodik

Die in der Erstbeschreibung dokumentierte Methode zur Auslösung des PMR fand in den verschiedenen Publikationen eine jeweilige Variation, so dass derzeit keine verbindliche bzw. standardisierte Untersuchungstechnik existiert (31,46,68). In analoger Form fehlt auch eine Standardisierung bzw. Graduierung der Reflexantwort. In der vorliegenden Literatur werden keine standardisierten Untersuchungstechniken und Bewertungskriterien verwendet. Daraus folgend ergab sich die Notwendigkeit der Gestaltung eigener Bewertungskriterien. Dabei sind wir der Methode von *Marti-Vilalta et. al.* gefolgt (46). Diese Graduierung der Reflexantwort ist lediglich eine ordinale Reihenfolge zwischen Ausprägungsgrad 1 bis 5 (Reflexstärke) sowie zwischen Ausprägungsgrad 7 und 8 (Ausbreitung Reflexzone). In Bezug auf die Kriterien der pathologischen Auslösbarkeit des PMR ist eine Vermischung der Graduierung als zulässig zu betrachten, jedoch eine zusammenfassende ordinale Einstufung für spätere statistische Auswertungen nicht sinnvoll. Die obigen Kriterien stellen eine Zusammenstellung von in der Literatur vorhandenen, unterschiedlichen Einschätzungen über die Merkmalsausprägung des PMR dar. Sie können jedoch nicht als aktueller Konsensus beschrieben werden. Weiterhin wird in historischen Untersuchungen meist ein scharfer oder spitzer Gegenstand zur Reflexauslösung verwendet. Im Gegensatz dazu verwendeten wir einen handelsüblichen Mundspatel dessen Vorderseite nur als mäßig scharf zu bewerten ist. Aufgrund des in der Literatur als Schmerzreiz einzuschätzenden afferenten Teils des Reflexbogens muss diskutiert werden, ob die erzeugte Reizstärke im Experiment als ausreichend zu bewerten ist.

5.3 Ableitungen für die klinische Anwendung

Auf der Grundlage der vorliegenden Arbeit ist eine Neubewertung des PMR im Allgemeinen und speziell bei der ALS zu diskutieren. Insbesondere ist die bisherige Annahme einer frontokortikalen Entstehung des PMR in Zweifel zu ziehen. Die relative hohe Frequenz des PMR bei der MNE zeigt, dass der PMR offensichtlich kein ausschließlich frontokortikales Disinhibitionszeichen darstellt. Die relativ geringe Frequenz des PMR bei neurologischen Kontrollen ohne MNE

deutet darauf hin, dass der PMR als ein Zeichen der Läsion kortikospinaler Bahnen gewertet werden kann. Bei der ALS ist der PMR als zusätzliches Kriterium für die Affektion der zentralmotorischen Bahnen in der zervikalen Region anzusehen.

Für die Identifizierung neuer Diagnosetechniken zur Bestimmung der Affektion des 1. MN wäre die vorliegende Untersuchung durch einen Vergleich zwischen ursprünglicher klinischer Diagnosestellung, Auslösbarkeit des PMR und elektrophysiologischen Untersuchung zu ergänzen. Weiterführende Untersuchungen in Bezug auf den PMR sollten eine Darstellung des zeitlichen Verlaufes der ALS mit der Veränderung des klinischen Beschwerdebildes in Abhängigkeit des PMR zum Inhalt haben. Hierbei wären auch Fragen der veränderten Auslösbarkeit bzw. des Erlöschens des PMR in Abhängigkeit der klinischen Veränderung der 2. MN in der cervikalen Region interessant. Weiterhin wäre die Untersuchung einer Verbindung zwischen epikritischer sensibler Qualität und der Auslösbarkeit des PMR sinnvoll. Von besonderem Interesse wäre auch eine Prüfung der klinischen Methode gegenüber etablierten technischen Verfahren zur Diagnostik der Affektion des 1. MN, wie der MR-Spektroskopie und der transkraniellen Magnetstimulation (34,70,71). Zusätzlich wäre eine Evaluation der Reflexantwort durch elektromyographische Aufzeichnung ein weiterer Schritt zur Standardisierung der Methode (37).

In der klinischen Praxis könnte die vorliegende Arbeit eine Grundlage für die Erweiterung des Patientenkollektives klinischer Therapiestudien zur ALS darstellen. Die gegenwärtige Praxis der Gestaltung der Ein- und Ausschlusskriterien erfordert den klinischen Nachweis der Affektion des 1. und 2. MN in der zervikalen und lumbosakralen Region. Hierbei könnte der positive Nachweis eines PMR die gegenwärtigen Einschlusskriterien erweitern. Die einfache Diagnosestellung ist gerade im Zusammenhang mit der Durchführung von Therapiestudien bei der ALS von großer Bedeutung (21).

6. Zusammenfassung

Die Amyotrophe Lateralsklerose (ALS) ist eine Motoneuronenerkrankung (MNE), die durch eine fortschreitende neurodegenerative Erkrankung motorischer Neurone (MN) im Gehirn und Rückenmark gekennzeichnet ist. Aufgrund des selektiven Untergangs der Motoneurone wird die ALS als eine Modellerkrankung der Neurodegeneration wahrgenommen. In der bisherigen Literatur finden sich jedoch keine systematischen Untersuchungen des PMR bei MNE oder ALS. Vor diesem Hintergrund soll die vorliegende Arbeit klären, wie häufig der PMR bei ALS ist, ob es Unterschiede zwischen den Unterformen der ALS hinsichtlich der Häufigkeit des PMR gibt.

METHODE: Untersucht wurden insgesamt 294 Patienten hinsichtlich des PMR. Das MNE-Patientenkollektiv wurde nach Patienten mit ALS (n=251) sowie Patienten mit Spastischer Spinalparalyse (SSP) (n=4) und Spinaler Muskelatrophie (SMA) (n=9) unterschieden. Weiterhin wurde eine neurologische Kontrollgruppe ohne MNE untersucht (n=30). Die ALS-Patienten wurden wiederum in vier Untergruppen eingeteilt. Gruppierungsmerkmal war hierbei die topische Zuordnung der früheren Krankheitssymptome. Die Untergruppen wurden gebildet aus: Gruppe 1: Typische ALS mit Zeichen des 1. und 2. Motoneuron (MN) (n=160), Gruppe 2: Progressive Muskelatrophie (PMA) als Variante der ALS mit ausschließlichen Zeichen des 2. MN (n=27), Gruppe 3: Bulbäre Variante der ALS mit einer Affektion des 1. und 2. MN (n=54) mit Extremitätenpareesen, Gruppe 4: Progressive Bulbärparalyse als Variante der ALS mit einer Affektion des 1. und 2. MN ohne Extremitätenpareesen (n=8).

ERGEBNISSE: Ein positiver PMR war bei 61% aller MNE-Patienten nachweisbar. In der ALS-Gruppe fand sich ein positiver PMR bei 61% der Patienten. In der Subgruppenanalyse der ALS fand sich in Gruppe 1 bei 66% der Patienten eine positiven PMR, in Gruppe 2 bei 4% der Patienten, in Gruppe 3 bei 83% der Patienten und in Gruppe 4 bei 25% der Patienten. In der Analyse der Subgruppen nach Körperregionen und Beteiligung des 1. und 2. MN zeigte sich, dass bei Vorliegen von Zeichen des 1. MN in der cervikalen Region 86% der ALS-Patienten einen positiven PMR aufwiesen. Hierbei ergab sich eine Spezifität von 96,0% sowie eine Sensitivität von 86,8% ($p < 0,014$).

DISKUSSION: Die relative hohe Frequenz des PMR bei der MNE zeigt, dass der PMR offensichtlich kein ausschließlich frontokortikales Disinhibitionszeichen darstellt. Unsere Daten unterstützen die Annahme, dass der PMR ein klinisches Zeichen der Läsion kortikospinaler Bahnen darstellt. In der klinischen Praxis ist der PMR bei der ALS kritisch zu werten. Liegt ein Bulbärsyndrom ohne Zeichen des 1. MN vor, ist der PMR kein sicheres Diagnosekriterium für eine Pyramidenbahnschädigung. Der PMR kann aber möglicherweise als Kriterium für die Beteiligung des 1. MN in der cervikalen Region gewertet werden.

Der PMR zeigt in der Kontrollgruppe keine Häufungen an, die im Widerspruch zu vorliegender Literatur stünden. Jedoch kann auf Grund der Gruppenstärken der jeweiligen Krankheitsbilder keine weiterführende Aussage zu obiger Hypothese getroffen werden. In ähnlicher Weise muss dies auf untersuchte Patienten mit einer SSP bestätigt werden. Die geringe Gruppenstärke lässt keine begründete statistische Aussage zum Auftreten des PMR im Zusammenhang mit diesem Krankheitsbild zu.

6.1. Abstract

BACKGROUND: Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) is a Motor Neuron Degenerative disease (MNE) characterized by progressive degeneration of cortical and spinal motor neurons (MN). Due to selective degeneration of motor neurons, ALS is considered a model disease of neurodegeneration. Yet no systematic investigations of PMR in MNE or ALS can be found in the existing literature. The present paper should elucidate: 1) the frequency of PMR in MNE, 2) whether differences of PMR frequency exist between the subforms of MNE.

METHODS: PMR was studied in 294 patients total. The MNE patient population was subdivided into patients with ALS (n=251), patients with SSP (n=4), and SMA (n=9). Furthermore, a neurological control group without MNE was studied (n=30). The ALS patients were further divided into four subgroups, based on the topical classification of the disease main region of the disease duration. The subgroups consisted of: Group 1 – typical ALS with signs of upper and lower MN (n=160), Group 2 – a variant of ALS with signs of lower MN (n=27), Group 3 – bulbar variant of ALS with upper and lower MN (n=54), Group 4 – bulbar variant of ALS with upper and lower MN without paresis of the extremities (n=8).

RESULTS: A positive PMR was found in 61% of the investigated MNE patients. In the ALS group, there was a positive PMR in 61 % of the patients. The analysis of ALS subgroups showed a positive PMR in: 66% of the patients in group 1, 4% of the patients in group 2, 83% of the patients in groups 3, and 25% of the patients in group 4. Further analysis of the subgroups according to body regions and involvement of upper and lower MN showed that 86% of the ALS patients exhibit a positive PMR when there are signs of upper MN involvement in the cervical region. This analysis had a specificity of 96.0% and a sensitivity of 86.8% (p<0.014).

CONCLUSIONS: The relatively high frequency of PMR in MNE shows that PMR is not an exclusively fronto-cortical sign of disinhibition. Our data support the assumption that PMR is also a sign of lesions of the corticospinal tract. In clinical practice, PMR in ALS must be analysed critically. In the presence of a bulbar syndrome without signs of upper MN affliction, PMR is not a conclusive diagnosis criterion for pyramidal tract damage. PMR can though possibly be taken as a criterion for the involvement of the upper MN in the cervical region.

7. Literaturverzeichnis

1. Abe K, Ikawa G. The pollicomental reflex (Bracha's modification of the palmomental reflex): a useful sign in cerebral lesions. *Folia Psychiatr Neurol Jpn* 1962;16: 80-89.
2. Argyriou AA, Polychronopoulos P, Papapetropoulos S, et. al. Clinical and epidemiological features of motor neuron disease in south-western Greece. *Acta Neurol Scand* 2005;111: 108-113.
3. Benninghoff A. Anatomie. Band 2, 15. Auflage; Urban & Schwarzenberg. 1994.
4. Bharucha NE, Schoenberg BS, Raven RH, et al. Geografic distribution of motor neuron disease and correlations with possible etiologic factors. *Neurology* 1983;33: 911-915.
5. Blake JR, Kunkle EC. The palmomental reflex: a useful sign in cerebral lesions. *Trans Am Neurol Assoc* 1950;51:53-56.
6. Brodal P. The central nervous system. Second Edition; Oxford University Press, 1998.
7. Brodsky H, Vuong KD, Thomas M, Jankovic J. Glabellar and palmomental reflexes in parkinsonian disorders. *Neurology* 2004;63: 1096-1098.
8. Bronisch FW. Die Reflexe und ihre Untersuchungen in Klinik und Praxis. 5. Auflage; Thieme Georg Verlag, 1979.
9. Brooks BR. Revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. www.wfnals.org/guidelines.
10. Brooks BB. Natural history of ALS. *Neurology* 1996;47: 71-82.
11. Brown RH, Robberecht W. Amyotrophic lateral sclerosis: pathogenesis. *Semin Neural* 2001;21:131-139.
12. Burchardi N, Rauprich O, Hecht M, Beck M, Vollmann J. Discussing living wills. a qualitative study of a German sample of neurologists and ALS-patients. *J Neurol Sci* 2005;237: 67-74.
13. Caccia MR, Galimberti V, Valla P, et. al. Electrophysiology of palmomental reflex in normal and parkinsonian subjects. *Electromyogr Clin Neurophysiol*

- 1996;36: 9-13.
14. Caccia MR, Osio M, Mangoni A. The palmomental reflex from mechanical stimulation in normal man: normative data. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 1991;31: 151-156.
 15. Cairney S, Maruff P, Burns CB, et al. Neurological and cognitive impairment associated with lead gasoline encephalopathy. *Drug Alcohol Depend* 2003; 73: 183-188.
 16. Cedarbaum JM, Stampler N, Malta E, et. al. The ALSFRS-R: a revised ALS functional rating scale that incorporates assessments of respiratory function. *J Neurol Sci* 1999;169:13-21.
 17. Chancellor AM, Warlow CP. Adult onset motor neuron disease: worldwide mortality, incidence and distribution since 1950. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992;55:1106-1115.
 18. Chió A. Incidence of ALS in Italy. *Neurology* 2001;56: 239-244.
 19. Dalby MA. The diagnostic value of the Palmomental Reflex. *Acta Neurol Scand* 1970;46: 601-608.
 20. Damasceno A, Delicio AM, Mazo DFC, et. al. Primitive reflexes and cognitive function. *Arq Neuropsiquiatr* 2005;63:577-582.
 21. De Carvalho M, Chio A, Dengler R, et. al. Neurophysiological measures in amyotrophic lateral sclerosis: makers of progression in clinical trials. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord* 2005;6:17-28.
 22. DeMyer WE. *Technique of the neurologic examination*. 5. Auflage, Mcgraw-Hill Professional, 2007.
 23. Deuschl G, Goddemeier C. Spontaneous and reflex activity of facial muscles in dystonia, Parkinson's disease, and in normal subjects. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;64:320-324.
 24. Forbes RB, Colville S, Swingler RJ. The epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis (ALS/MNE) in people aged 80 or over. *Age Ageing* 2004;33:131-134.
 25. Gotkine M, Haggiag S, Abramsky O, Biran I. Lack of hemispheric localizing value of the palmomental reflex. *Neurology* 2005;64:1656-1661.

26. Govoni V, Granieri E, Capone J, et al. Incidence of amyotrophic lateral sclerosis in the local health district of Ferrara, Italy, 1964-1998. *Neuroepidemiology* 2003; 22:229-234.
27. Hanafy YA, Waddington JL. Primitive (developmental) reflexes and diffuse cerebral dysfunction in schizophrenia and bipolar affective disorders: overpresentation in patients with tardive dyskinesia. *Biol Psychiatry* 1988;23:791-796.
28. Howlett WP, Nkya WM, Kvale G, et al. The snout and palmomenta reflexes in HIV disease in Tanzania. *Acta Neurol Scand* 1995;91:470-476.
29. Hufschmidt A, Lücking CH. *Neurologie Compact*. 4. Auflage, Thieme Verlag, 2006.
30. Ince PG, Evans J, Knopp M, et al. Corticospinal tract degeneration in the progressive muscular atrophy variant of ALS. *Neurology* 2003;60:1252-1258.
31. Iwasaki Y. Lack of hemispheric localizing value of the palmomenta reflex. *Neurology* 2006;66: 614.
32. Jensen JPA, Grøn U, Pakkenberg H. Comparison of three primitive reflexes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1983;46:162-167.
33. Kassubek J, Unrath A, Huppertz HJ, et al. Global brain atrophy and corticospinal tract alterations in ALS, as investigated by voxel-based morphometry of 3-D. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord*. 2005;6:213-220.
34. Kaufmann P, Pullmann SL, Shungu DC, et al. Objective tests for upper motor neuron involvement in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology* 2004;62:1753-1757.
35. Kendall FP. *Muskeln, Funktionen und Tests*. 4. Auflage, Urban & Fischer, 2001.
36. Kleu G. The palmomenta reflex in psychiatry. *Acta Psychiatr Scand* 1971;47:230-236.
37. Kugelberg E. Facial reflexes. *Brain* 1952;75:385-396.
38. Kuypers HG. Corticobulbar connections to the pons and lower brainstem in man. *Brain* 1958;81:364-388.
39. Lischewski R, Lisson G. Palmomentale Elektrographie. *Arch Psychiat Nervenkr*

- 1980; 228: 287-298.
40. Liscic RM, Zidar J, Mihelin M. Evidence of direct connection of corticobulbar fibres to orofascial muscles in man: electromyographic study of individual motor unit responses. *Muscle Nerve* 1998;21:561-566.
 41. Ludolph AC, Münch C. Neurotoxic mechanism of degeneration in motor neuron diseases. *Drug Metab Rev* 1999;31:619-634.
 42. Ludolph AC, Sperfeld AD. Preclinical trials an update on translational research in ALS. *Neurodegener Dis* 2005;2:215-219.
 43. Mack EW. The palmomentary reflex. *Surg Neurol* 1987;27:403.
 44. Mandrioli J, Faglioni P, Merelli E, et al. The epidemiology of ALS in Modena, Italy. *Neurology* 2003;60: 683-689.
 45. Marinesco G. Sur un réflexe cutané nouveau réflexe palmo-mentonnier. *Rev Neurol Paris* 1920;17: 237-240.
 46. Marti-Vilalta JL, Graus F. The palmomentary reflex clinical study of 300 cases. *Eur Neurol* 1984;23:12-16.
 47. Marx P, Reschop J. The clinical value of the PMR. *Neurosurg Rev* 1980;3:173-177.
 48. Meyer BU, Werhahn K, Rothwell JC, et al. Functional organisation of corticonuclear pathways to motoneurons of lower facial muscles in man. *Exp Brain Res* 1994;101:465-472.
 49. Meyer T, Schwan A, Linke P. Early-onset ALS with long-term survival associated with spastin gene mutation. *Neurology* 2005;65:141-143.
 50. Mitsumoto H, Chad DA, Pioro EP. *Amyotrophic Lateral Sclerosis CNS (Contemporary Neurology Series)*. F. A. Davis Company. 1998.
 51. Morecraft RJ, Louie JL, Herrick JL, et al. Cortical innervation of the fascial nucleus in the non-human primate. *Brain* 2001;124:176-208.
 52. Morecraft RJ. The motor cortex and fascial expressions: new insights from neuroscience. *Neurology* 2004;10:235-249.
 53. Mühler E. Der Palmomentaryreflex. *Nervenarzt* 1958;29:540-544.

54. Namenlos. The Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale. Arch Neurol 1996;53:141-147.
55. Neilson S. Longitudinal gompertzian analysis of ALS mortality in England and Wales 1963-1989. Mech Ageing Dev 1992;64:201-216.
56. Neundörfer B. Praxis der amyotrophen Lateralsklerose. Uni-Med-Verlag. 2002.
57. Okuda B, Kodama N, Kawabata K, et al. Corneomandibular reflex in ALS. Neurology 1999;52:1699-1701.
58. Owen G, Mulley GP. The palmomenta reflex: a useful clinical sign? J Neurol Neurosurg Psychiatry 2002;73:113-115.
59. Parent A. Carpenter's human neuroanatomy. 9. Edition, Williams & Wilkins. 1996.
60. Parmelee AH. The palmomenta reflex in premature infants. Develop Med Child Neurol 1963;5:381-387.
61. Reis DJ. The palmomenta reflex. a fragment of a nociceptive skin reflex: a physiological study in normal man. Arch Neurol 1961;4:486-498.
62. Ritter G. Beobachtungen zur diagnostischen Verwendbarkeit des Palmomenta reflexes. Dtsch Z Nervenheilkd 1968;193:279-286.
63. Román GC. Neuroepidemiology of amyotrophic lateral sclerosis: clues to aetiology and pathogenesis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1996;61:131-137.
64. Satow T, Matsushashi M, Ikeda A, et al. Distinct cortical area for motor preparation and execution in human identified by Bereitschaftspotential recording and Clinical ECoG-EMG coherence analysis. Neurophysiology 2003 114:1259-1264.
65. Schott JM, Rossor MN. The grasp and other primitive reflexes. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2003;74:558-560.
66. Schrappe O, Kleu G, Drechsler B. Der Palmomenta reflex bei Kranken mit depressiven Verstimmungen. Arch Psychiatr Nervenkr 1968;211:209-218.
67. Terao S, Miura N, Takeda A, et al. Course and distribution of fascial corticobulbar tract fibres in the lower brain stem. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2000;69:262-265.

68. Thomas RJ. Blinking and release reflexes: are they clinically useful? *J Am Geriatr Soc* 1994;42:609-613.
69. Traynor BJ, Codd MB, Corr B, et. al. Incidence and prevalence of ALS in Ireland, 1995-1997. *Neurology* 1999;52:504-509.
70. Urban PP, Wicht S, Hopf HC. Sensitivity of transcranial magnetic stimulation of cortico-bulbar vs. cortico-spinal tract involvement in amyotrophic lateral sclerosis (ALS). *J Neurol* 2001;248:850-855.
71. Urban PP, Vogt T, Hopf HC. Corticobulbar tract involvement in amyotrophic lateral sclerosis. *Brain* 1998;121:1099-1108.
72. Volpe GR, Della Rocca G, Morra VB, et. al. Effect of diabetes on some primitive reflexes. *Eur J Neurol* 2000;7:401-404.
73. Whittle IR, Miller JD. The palmomental reflex. *Surg Neurol* 1986;26:520-521.
74. Whittle IR, Miller JD. Clinical usefulness of the palmomental reflexes. *Med J Aust* 1987;146:137-139.
75. Yamada T, Shiga U, Kawamura T, et. al. The palmomental reflex elicitation by electrical stimulation of the median nerve. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1999;49:77-80.

Danksagung

Ich möchte mich herzlich bei allen bedanken, die mich in meiner Arbeit unterstützt haben. Besonderer Dank gilt meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. med. Thomas Meyer sowie Frau Ina Range für ihre sachliche Mitarbeit und moralische Unterstützung. Weiterhin möchte ich den Patienten der ALS-Ambulanz der Charité, Campus Virchow-Klinikum für Ihre Unterstützung bei den Untersuchungen danken.

Publikationen

Meyer T, Dullinger JS, Münch C, Keil JP, Hempel E, Rosseau S, Borisow N, Linke P. Elektive Termination der Beatmungstherapie bei der Amyotrophen Lateralsklerose. Submittiert.

Meyer T, Maier A, Borisow N, Dullinger JS, Splettstößer G, Ohlraun S, Münch C, Linke P. Thalidomide Causes Sinus Bradycardia in ALS. J Neurol, in Druck.

Münch C, Meyer R, Linke P, Meyer T, Ludolph AC, Haas J, Hemmer B. The p150 subunit of dynactin (DCTN1) gene in multiple sclerosis. Acta Neurol Scand 2007;116:231-234.

Meyer T, Jurkat-Rott K, Huebner A, Lehmann-Horn F, Linke P, Van Landeghem F, Dullinger JS, Spuler S. Progressive muscle atrophy with hypokalemic periodic paralysis and calcium channel mutation. Muscle Nerve 2007;22.

Meyer T, Münch C, van Landeghem FK, Borisow N, Dullinger J, Linke P. Progressive muscle atrophy: A rarely diagnosed variant of amyotrophic lateral sclerosis. Nervenarzt 2007;78:1383-1388.

Meyer T, Schwan A, Dullinger JS, Brocke J, Hoffmann KT, Nolte CH, Hopt A, Kopp U, Andersen P, Epplen JT, Linke P. Early-onset ALS with long-term survival associated with spastin gene mutation. Neurology 2005;65:141-143.

Münch C, Prechter F, Xu R, Linke P, Prudlo J, Kuzma M, Kwiecinski H, Ludolph AC, Meyer T. Frequency of a tau genotype in amyotrophic lateral sclerosis. J Neurol Sci 2005;236:13-16.

Eidesstattliche Erklärung

Ich, Peter Linke, erkläre, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift mit dem Thema: „*Der Palmomentalreflex bei amyotropher Lateralsklerose*“, selbst verfasst und keine anderen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopie anderer Arbeiten dargestellt habe.

Berlin, den 28.05.2008