

Aus der Universitätsklinik und Poliklinik für Neurologie des Universitätsklinikums Halle
(Saale)

Direktor: Prof. Dr. Stephan Zierz

**Neuromuskuläre Überleitungsstörungen und Fatigue bei Patienten mit
Amyotropher Lateralsklerose im zeitlichen Verlauf**

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Medizin (Dr. med.)

vorgelegt

der Medizinischen Fakultät

der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von Sarah Maria Beckel, geb. Panitz

geboren am 14.02.1990 in Hoyerswerda

Gutachter:

1. Prof. Dr. S. Zierz
2. Prof. Dr. M. Stangel, Hannover
3. Prof. Dr. M. Tegenthoff, Bochum

19.01.2016

26.11.2018

Referat

Amyotrophe Lateralsklerose (ALS) ist eine neurodegenerative Erkrankung einhergehend mit einem zunehmenden Verlust des oberen und unteren Motoneuronenpools. Fatigue ist ein Symptom bei Patienten mit ALS. Der Selbstbeurteilungsfragebogen „Checkliste individueller Stärke“ (CIS20-R) wurde in unserer Studie benutzt, um physische und mentale Fatigue zu messen. Des Weiteren nutzten wir die 3/s-repetitive Nervenstimulation (3/s-RNS) zur Beurteilung der peripheren Fatigue (Dekrement des Muskelsummenaktionspotentials).

Wir vermuteten, dass mit zunehmender Erkrankungsdauer und höherem Schweregrad der Erkrankung sich häufiger ein pathologisches Dekrement findet und, dass mit zunehmender Erkrankungsdauer die Fatigue signifikant zunimmt.

Bei 51 konsekutiven Patienten mit ALS wurden die Fatigue und die Höhe des Dekrements zu 3 Zeitpunkten bestimmt. Zur Messung von Fatigue wurde die Fatigue-Schweregrad-Skala (FSS) und der CIS20-R, welcher vier Dimensionen von Fatigue beurteilt (Fatigueschweregrad, Konzentration, Motivation, Aktivität), genutzt. Zur Bestimmung eines Dekrements nutzten wir die Möglichkeit der 3/s-RNS (N. facialis, N. accessorius, Nn. ulnaris beidseits). Die Punktwerte der Fragebögen und die Höhe des Dekrements sowie die Abnahme der Amplitude des Muskelsummenaktionspotentials wurden mit verschiedenen klinischen Progressionsparametern verglichen (ALS-Funktionsbewertungsskala (ALS-FRS-R), Muskelsummenscore (MRC Score), statische Vitalkapazität (slowVC)).

Eine klinisch relevante Fatigue zeigte sich zum Zeitpunkt des Einschlusses bei 49% (FSS) bzw. bei 40% (CIS20-R) der Patienten. FSS und CIS20-R (mit Ausnahme CIS 2 (Konzentration)) zeigten einen kontinuierlichen Anstieg im Krankheitsverlauf. Das bedeutet, dass mit der Dauer der Erkrankung eine Verschlechterung des Allgemeinzustandes des Patienten eintritt, welcher sich unter anderem in Fatigue, Aktivitätsverlust sowie verminderter Motivation äußert. Die Amplitude des Muskelsummenaktionspotentials war bei Patienten mit einem pathologischen Dekrement signifikant niedriger als bei Patienten ohne pathologischem Dekrement. Es fand sich keine Korrelation zwischen der Höhe des Dekrements, der Größe der Amplitudenabnahme und klinischen oder Progressionsparametern oder dem Vorhandensein von Fatigue.

Der CIS20-R ist ein sensitiver Parameter, um Fatigue bei ALS-Patienten in frühen Krankheitsstadien zu erfassen. Die 3/s-RNS hat keinen prognostischen Wert und korreliert nicht mit funktionellen Parametern, Progressionsparametern oder Fatigue.

Beckel, Sarah, geb. Panitz:

Neuromuskuläre Überleitungsstörungen und Fatigue im Verlauf bei Patienten mit Amyotropher Lateralsklerose, Halle (Saale), Univ., Med. Fak., Diss., 79 Seiten, 2016

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung.....	1
1.1 Amyotrophe Lateralsklerose (ALS).....	1
1.2 Fatigue.....	4
1.3 Pathologisches Dekrement in der repetitiven 3/s-Nervenstimulation	10
2 Zielstellung.....	12
3 Patienten.....	15
4 Methoden	17
4.1 Fatigue-Fragebögen	17
4.1.1 Fatigue-Schweregrad-Skala (FSS).....	17
4.1.2 Checkliste Individuelle Stärke (CIS20-R).....	19
4.2 3/s-Repetitive Nervenstimulation (3/s-RNS)	27
4.3 Klinische Parameter	29
4.3.1 Muskelsummenscore.....	29
4.3.2 Statische Vitalkapazität (slowVC)	31
4.3.3 Revidierte ALS-Funktions-Bewertungsskala (ALS-FRS-R).....	31
4.3.4 Progressionsrate	32
4.4 Statistische Auswertung.....	34
5 Ergebnisse	36
5.1 Patienten.....	36
5.2 Fatigue-Fragebögen	39
5.2.1 Fatigue zum Zeitpunkt des Einschlusses.....	39
5.2.2 Fatigue im Krankheitsverlauf.....	45
5.3 3/s-Repetitive Nervenstimulation (3/s-RNS)	48
5.3.1 Amplitude des Summenaktionspotentials zum Zeitpunkt des Einschlusses	48
5.3.2 Dekrement zum Zeitpunkt des Einschlusses.....	48
5.3.3 Amplitude des motorischen Summenaktionspotentials im Verlauf	49
5.3.4 Dekrement im Verlauf.....	50
6 Diskussion.....	52
6.1 Patienten.....	52
6.2 Die Entwicklung und Darstellung der Fatigue im FSS und im CIS20-R Fragebogen	53
6.2.1 Fatigue zum Zeitpunkt des Einschlusses.....	53
6.2.2 Fatigue im Krankheitsverlauf.....	56
6.3 Die Entwicklung eines pathologischen Dekrements in der repetitiven 3/s- Nervenstimulation (3/s-RNS)	58

6.4 Kritik.....	61
7 Zusammenfassung.....	64
8 Literaturverzeichnis	65
9 Thesen	78

Verzeichnis der Abkürzungen und Symbole

Abb.	Abbildungen
ADL	activities of daily life
ALS	Amyotrophe Lateralsklerose
ALS-FRS	ALS-Funktions-Bewertungsskala
ALS-FRS-R	revidierte ALS-Funktions-Bewertungsskala
BFI	Brief Fatigue Inventory
C9ORF72-Expansionen	C9ORF72-Gen
CFS	chronisches Fatigue-Syndrom
CIS20-R	Checkliste individueller Stärke (revidiert, 20 Fragen)
CIS 1/2/3/4	Checkliste individueller Stärke Subskalen 1/2/3/4
CMAP	Compound muscle action potential (Summenaktionspotential)
CRFDS	Cancer-related fatigue distress scale
DFIS	Daily fatigue impact scale
3/s-RNS	repetitive 3/s-Nervenstimulation
EMG	Elektromyographie
FACES adjective	Fatigue, anergia, conciousness, energized and sleepiness checklist
FACT-F	Functional assessment of cancer therapy - Fatigue
FAI	Fatigue assessment instrument
fALS	Familiäre ALS
FDS	Fatigue data sheet
FFSS	Fisk fatigue severity scale
FIS	Fatigue impact scale

FQ	Fatigue questionnaire
FRS	Fatigue rating scale
FS	Fatigue scale
FSCL	Fatigue symptom checklist
FSHD	Fazioskapulohumerale Muskeldystrophie
FSI	Fatigue symptom inventory
FSS	Fatigue severity scale
FUS	RNA-bindendes Gen in Sarkomen
FVC	Funktionelle Vitalkapazität
GABA	Gamma-Aminobuttersäure
GFI	Global fatigue index
GVA	Global vigour and affect
HMSN-1	Hereditäre motorische und sensible Neuropathie 1
HRFS	HIV-related fatigue scale
LFS	Lee fatigue scale
M.	Morbus
M.	Musculus
MAF	Multidimensional assessment of fatigue
Max	Maximum
MD	Muskeldystrophie
MFI	Multidimensional fatigue inventory
MFSI	Multidimensional fatigue symptom inventory
Min	Minimum
Mm.	Musculi
MMN	Multifokale motorische Neuropathie

MN	Motoneuron
MRC	Medical research council
MRT	Magnetresonanztomographie
MS	Multiple Sklerose
mV	Millivolt
n	Anzahl der Patienten
N.	Nervus
NLG	Nervenleitgeschwindigkeit
Nn.	Nervi
OMN	oberes Motoneuron
p	Wahrscheinlichkeit
PE	Visual analogue ratings of physical energy
PEG	Perkutane endoskopische Gastrostomie
PFRS	Profile of fatigue-related symptoms
PFS	Piper fatigue scale
RPPX	Dexpramiprexol
sALS	Sporadische ALS
SCFS	Schwartz cancer fatigue scale
SD	Standardabweichung
SLE	Systemischer Lupus erythematodes
SOD-1	Superoxid-Dismutase Gen 1
SOFA	Schedule of fatigue and anergia
SOFI	Swedish occupational fatigue inventory
Tab.	Tabelle
TDP43	TAR DNA-binding protein 43

UMN	Unteres Motoneuron
VAS-F	Visual analogue scale for fatigue
VC	Vitalkapazität
ZNS	Zentrales Nervensystem
ZP	Zeitpunkt

1 Einleitung

1.1 Amyotrophe Lateralsklerose (ALS)

Die Amyotrophe Lateralsklerose (ALS) ist, wie auch die neurologischen Erkrankungen M. Alzheimer und M. Parkinson eine altersabhängige neurodegenerative Erkrankung (Bradley, 2009; Ahn et al., 2010). Sie ist die dritthäufigste neurodegenerative Erkrankung in den Industrieländern. Ihre geschätzte Inzidenz liegt bei 1,2-4/100.000 Einwohner (Corcia und Gordon, 2012). Das Verhältnis von Männern zu Frauen beträgt 1,2-1,5:1. Die ALS hat ihren Erkrankungshöhepunkt zwischen dem 50.-75. Lebensjahr (McCombe und Henderson, 2010; Hardiman, 2011). In 85-90% liegt eine sporadisch auftretende Form der ALS vor. Die familiäre Form wird meistens autosomal-dominant vererbt (Mutationen in den Genen SOD1, FUS, TDP43, C9ORF72-Expansionen). Die Erstbeschreibung der ALS erfolgte im Jahr 1871 durch Charcot (Charcot und Joffroy, 1869).

Bei der ALS kommt es zu einem progressiven Verlust der efferenten Neurone im primären motorischen Kortex („oberes Motoneuron“) und im Vorderhorn des Rückenmarks („unteres Motoneuron“) (Roche et al., 2012). Zur Einteilung dienen die El Escorial-Kriterien, welche 1990 entwickelt wurden (Brooks, 1994). Sie dienen hauptsächlich als wissenschaftliche Kriterien, um für wissenschaftliche Studien ein international einheitliches Maß zu schaffen.

1998 wurden die El Escorial-Kriterien erstmalig überarbeitet (sog. Airlie House-Kriterien/revidierte El Escorial-Kriterien) (Brooks et al., 2000; Kollewe et al., 2008a). Hierbei werden nun Zeichen der Degeneration des unteren und oberen Motoneurons sowie eine progrediente Ausbreitung der Symptome innerhalb einer bzw. auf andere Körperregionen in die Diagnosestellung mit einbezogen. Diese Kriterien ermöglichen es, verschiedene Krankheitsstadien der ALS zu differenzieren (möglich/wahrscheinlich, laborgestützt/wahrscheinlich/definitiv). Die (revidierten) El Escorial-Kriterien sind zwar sehr spezifisch, jedoch nicht sehr sensitiv. Die Rate an initial falsch negativen Diagnosen beträgt 10%. Sie bilden die frühen Krankheitsstadien nur ungenügend ab und sind daher für die Frühdiagnose zu rigide.

Als Awaji-Kriterien werden die 2006 nochmals überarbeiteten El Escorial-Kriterien bezeichnet (Hardiman et al., 2011; Corcia und Gordon, 2012). Sie befinden sich zurzeit in der klinischen Prüfung und sollen auf eine Gleichwertigkeit von elektrophysiologischen und klinischen Befunden abzielen. Die grundsätzlichen Aussagen der El Escorial-Kriterien wurden übernommen. Die Neuerung ist, dass Denervierungszeichen gleichwertig zu klinischen Zeichen sind. Die daraus resultierende Konsequenz ist, dass die Kategorie „wahrscheinliche ALS laborgestützt“ entfällt und zur Kategorie „wahrscheinliche ALS“ wird. Dadurch wird der

Gebrauch der Kriterien vereinfacht. Sowohl mittels Nadel-Elektromyographie (EMG) nachweisbare sog. Faszikulationspotentiale als auch Fibrillationen werden als Zeichen "aktiver Denervierung" gewertet (Schrooten et al., 2011; Corcia und Gordon, 2012). Die Awaji-Kriterien verbessern die diagnostische Sensitivität bei Patienten mit bulbärem Symptombeginn bzw. bei Beginn der Degeneration des oberen Motoneurons. Dabei wird die Rate an falsch positiven Diagnosen nicht beeinflusst. Die Diagnose kann früher gestellt werden, es kann eher mit der Therapie begonnen und die Patienten können eher in klinische Studien mit einbezogen werden.

Basierend auf dem Ort des Symptombeginns gibt es zwei verschiedene Manifestationsformen. In 75% aller Fälle ist ein Beginn im Bereich der Extremitätenmuskeln zu verzeichnen. Dieser Ort des Symptombeginns ist eng assoziiert mit dem männlichen Geschlecht, der Schwerpunkt liegt im Bereich der (meist distalen) Extremitäten. Die klinische Symptomatik ist durch einen Muskelschwund gekennzeichnet, der bis zur Tetraplegie reichen kann. Patienten mit einem bulbären Symptombeginn sind älter, haben eine schlechtere Prognose, eine kürzere Überlebenszeit und sind häufiger weiblich (Magnus et al., 2002; McCombe und Henderson, 2010; Hardiman et al., 2011; Corcia und Gordon, 2012; de Almeida et al., 2012). Bei der klinischen Symptomatik stehen Dysarthrie, Dysphagie und respiratorische Beeinträchtigungen im Vordergrund mit daraus resultierend erhöhtem Aspirationsrisiko (Aspirationspneumonie).

Der Symptombeginn bei ALS ist meist asymmetrisch. Sensibilität, Sinnesorgane und glatte Muskulatur sind klinisch meist nicht betroffen, folglich sind Eingeweide-, Schließmuskulatur und Blasenfunktion intakt. Die Muskeleigenreflexe sind aufgrund der Läsion des ersten Motoneurons lebhaft gesteigert, selten findet man positive Pyramidenbahnzeichen. Kloni und Spastik können auftreten. Im Mittel tritt innerhalb von 3-5 Jahren nach Diagnosestellung der Tod ein, meistens aufgrund respiratorischer Insuffizienz. Einige Patienten überleben nach Symptombeginn nur wenige Monate, andere mehrere Jahre. Mehr als die Hälfte der Patienten leben jedoch nach Symptombeginn noch mehr als 3 Jahre (Gastl und Ludolph, 2007; Bradley, 2009; Corcia und Gordon, 2012; Nadjar et al., 2012). Die Überlebenszeit ist abhängig vom Ort des Symptombeginns und vom Alter des Patienten. Eine Manifestation der Erkrankung vor dem 50. Lebensjahr geht mit einer besseren Prognose einher (Magnus et al., 2002; Pinto und de Carvalho, 2008; Bradley, 2009; McCombe und Henderson, 2010; Daoud et al., 2011; Garbuzova-Davis et al., 2011; Hardiman, 2011; Cellura et al., 2012; Corcia und Gordon, 2012; Tarasiuk et al., 2012).

Die Diagnose der ALS wird aufgrund des charakteristischen Bildes mit progredienten, primär fokalen, später generalisierten atrophen Paresen bei gleichzeitig lebhaftem Reflexniveau und Pyramidenbahnzeichen meist klinisch gestellt, wobei auch die elektrophysiologischen Zeichen einen hohen Stellenwert haben. Definitive diagnostische Tests existieren jedoch bislang nicht. So ist die einzige Möglichkeit die Diagnose zu stellen, die Kombination von klinischen Symptomen

mit entsprechenden apparativen Befunden. Im Durchschnitt werden 9-13 Monate benötigt, bis die endgültige Diagnose gestellt wird (Chio, 1999, 2000). Ursächlich dafür sind beispielsweise fehlende Biomarker (Gastl und Ludolph, 2007; Liu et al., 2009; Hardiman et al., 2011; Corcia und Gordon, 2012).

Mit Hilfe des EMG, welches als Zusatzdiagnostik dient, kann der Nachweis einer direkten Schädigung des zweiten Motoneurons (Diener et al., 2008) (Fibrillationspotentiale, positive scharfe Wellen, Zeichen für eine chronische Denervierung (große Muskelaktionspotentiale mit einem höheren Anteil polyphasischer Potentiale)) verifiziert werden (Killian et al., 1994; de Carvalho und Swash, 2000; Kollwe et al., 2008a). Des Weiteren ist ein gelichtetes Interferenzmuster als Zeichen einer Denervierung zu werten (Kollwe et al., 2008a).

Hilfreich zum Ausschluss anderer Erkrankungen sind Laborparameter (Biomarker) und die Durchführung von MRT-Untersuchungen. Im MRT können Hyperintensitäten des kortikospinalen Traktes in der T2-Wichtung zu finden sein, allerdings ist die Spezifität dieser Untersuchung sehr gering (Gastl und Ludolph, 2007). Eine Muskelbiopsie kann hilfreich sein, wenn Zweifel an der Diagnose einer ALS bestehen, etwa wenn differentialdiagnostisch eine Einschlusskörperchenmyositis in Betracht kommt. Eine weitere Differentialdiagnose stellt die sog. multifokale motorische Neuropathie mit persistierenden Leitungsblöcken dar (MMN). Diese Erkrankung beginnt wie die ALS oft mit einer Myatrophie im Bereich der Handmuskulatur. Bei der MMN lassen sich mit Hilfe der Elektroneurographie sog. Leitungsblöcke in motorischen Nerven nachweisen. Die Diagnose einer MMN ist dann sehr wahrscheinlich, wenn sich die Paresen nach einer Infusionsbehandlung mit sog. intravenösen Immunglobulinen partiell oder weitgehend zurückbilden.

Ein wesentliches Ziel der Therapie bei der ALS ist es, die Lebensqualität des Patienten zu verbessern. Da es bisher keine kurativen Möglichkeiten gibt, steht die palliative Behandlung im Vordergrund. An erster Stelle steht die Prävention und Linderung von Leiden für den Patienten, seine Angehörigen und alle Personen, die ihm nahe stehen. Dazu zählen: Krankengymnastik, Besorgung von Hilfsmitteln (Rollstuhl, Peroneusschiene, Halskravatten, elektrische Kommunikationshilfen) sowie logopädische und ergotherapeutische Maßnahmen. Bei Auftreten von klinischen Zeichen einer respiratorischen Insuffizienz, Abnahme der statischen Vitalkapazität oder einer klinischen Sauerstoffnarkose ist eine nicht-invasive Beatmung, bei progredienter Dysphagie die Anlage einer PEG-Sonde angezeigt (Shoesmith und Strong, 2006; Gastl und Ludolph, 2007).

Mit Hilfe des seit 1996 zur Verfügung stehenden Glutamat-Antagonisten Riluzol kann der Krankheitsprozess durchschnittlich um 3 Monate verlangsamt werden (Bensimon et al., 1994;

Lacomblez et al., 1996a; Lacomblez et al., 1996b; Meininger et al., 2000; Lacomblez et al., 2002; van Dijk et al., 2010; Miller et al., 2012). Einen Einfluss auf die Motoneurone selbst scheint Riluzol nicht zu haben, der Wirkmechanismus des Medikaments ist bis heute nicht bekannt (Corcia und Gordon, 2012). Medikamentöse und palliative Versorgung gemeinsam beeinflussen den Krankheitsverlauf positiv und verbessern so die Lebensqualität der Patienten (de Carvalho et al., 2005; Cellura et al., 2012).

Etwa 15% aller ALS Patienten entwickeln im Verlauf eine fronto-temporale Demenz (Ringholz et al., 2005; Ringholz und Greene, 2006; Gastl und Ludolph, 2007; Hardiman et al., 2011; Lule et al., 2012).

1.2 Fatigue

Ein großes Problem, welches bei 44-86% im Verlauf der ALS auftritt, ist Fatigue. Fatigue beschreibt eine krankhafte Ermüdung und Erschöpfung, die nicht durch normale Erholungsmechanismen behoben werden kann. Der Mangel an Energie, den ALS-Patienten verspüren, kann physischen oder mentalen Ursprungs sein. Es wird als ein überwältigendes und persistierendes Gefühl beschrieben, welches die Möglichkeit mental als auch bei physischen Aktivitäten unabhängig zu sein, stark vermindert. Fatigue ist ein subjektives Gefühl mit emotionalen, kognitiven und Verhaltenskomponenten (Chaudhuri et al., 2000; Dittner et al., 2004a; Dobkin, 2008).

Die Gründe und der Mechanismus zur Entstehung von Fatigue sind multifaktoriell (s.u.) (Ramirez et al., 2008; Lo Coco und La Bella, 2012). Fatigue beeinflusst die Krankheitsprogression, die Lebensqualität und den Grad der Behinderung der Patienten, ist abhängig vom Alter des Patienten bei Symptombeginn, dem Ort des Symptombeginns, dem Schweregrad der ALS und davon, ob eine Depression bei dem Patienten vorliegt oder nicht (Goedendorp et al., 2008; Ramirez et al., 2008; Struik et al., 2009). Je höher der Grad der Fatigue, desto niedriger ist die physische Aktivität, der Gesundheitsstatus, das physische und soziale Wohlbefinden, die mentale Gesundheit und damit die Vitalität (Vercoulen et al., 1996a; Servaes et al., 2002; Kalkman et al., 2007; Goedendorp et al., 2008; Korenromp et al., 2011; Lo Coco und La Bella, 2012). Fatigue führt zu sozialer Isolation (Kalkman et al., 2007; McElhiney et al., 2009; Korenromp et al., 2011). Die meisten Menschen mit Fatigue sind nicht depressiv, aber ein Großteil der Patienten mit einer Depression leiden auch an Fatigue (Killian et al., 1994; Sharma und Miller, 1996; Kent-Braun und Miller, 2000; Wang et al., 2001; Lou et al., 2003; Abe, 2004; R. D. Henderson und Daube, 2004; Nardone et al., 2005; Kalkman et al., 2007; Vucic et al., 2007; DeLuca et al., 2008; Lou,

2008; Ramirez et al., 2008; McElhiney et al., 2009; Kim et al., 2011; Korenromp et al., 2011; Vucic et al., 2011; Abraham und Drory, 2012; Lo Coco und La Bella, 2012).

Man unterscheidet eine akute und eine chronische Form der Fatigue (Aratake et al., 2007; Repping-Wuts et al., 2007; McElhiney et al., 2009; Korenromp et al., 2011). Die akute Form ist reversibel, tätigkeitsabhängig und kann mithilfe verschiedener Mechanismen kompensiert werden (Tiesinga et al., 1996; Aratake et al., 2007). Die chronische Fatigue hingegen ist irreversibel, nicht tätigkeitsabhängig und eine Kompensation ist nicht möglich (Beurskens et al., 2000). Schwere Fatigue steht des Weiteren in Zusammenhang mit der Einnahme verschiedener Medikamente (Antiepileptika, Antihypertensiva, Neuroleptika, Antidepressiva) sowie mit einer reduzierten Konzentration, Motivation und Aktivität (Struik et al., 2009).

Ferner kann man Fatigue in erlebte und physiologische Fatigue unterteilen (Struik et al., 2009; de Vries et al., 2010). Als erlebte Fatigue bezeichnet man die eigene Wahrnehmung des Patienten hinsichtlich des Fatigueschweregrades im Alltag (Gefühl des Patienten) (Chaudhuri und Behan, 2004; Zwarts et al., 2008; de Vries et al., 2010). Sie beinhaltet sowohl physische als auch mentale Aktivitäten, ist sehr subjektiv und von psycho-sozialen Faktoren, wie z.B. Stress, abhängig (Vercoulen et al., 1994; Zwarts et al., 2008; de Vries et al., 2010). Sie kann mithilfe von Fragebögen nachgewiesen werden (unidimensional: FSS, multidimensional: CIS20-R). Als physiologische Fatigue bezeichnet man eine objektiv messbare Form der Fatigue (Dittner et al., 2004b; U. Krupp et al., 2004; de Vries et al., 2010). Sie kann in zentrale und periphere Fatigue unterteilt werden (de Vries et al., 2010). Zentrale Fatigue bedeutet, dass die Symptome entweder von einer psychiatrischen Erkrankung oder von einer Pathologie des zentralen Nervensystems (ZNS) (z.B. Degeneration von GABAergen intrakortikalen Kreisen oder verminderte intrakortikale Hemmung) resultieren (z.B. Multiple Sklerose, Schlaganfall, M. Parkinson, Post-Polio-Syndrom, nach einer Enzephalitis, chronisch systemische Infektionen, Medikamente) (Sheean et al., 1997; de Vries et al., 2010). Der normale Aktivierungsprozess der motorischen Bahnen zwischen den Basalganglien, dem Thalamus, dem limbischen System und höheren kortikalen Zentren ist gestört (Angeli et al., 2004; de Vries et al., 2010). Dies äußert sich in Schwierigkeiten bei physischen Aktivitäten und/oder kognitiven Funktionsstörungen (Konzentration). Die Patienten nehmen wahr, dass eine erhöhte Anstrengung notwendig ist, um körperlichen und geistigen Aktivitäten nachzugehen, sie nur über eine begrenzte Ausdauer verfügen (Chaudhuri und Behan, 2004; de Vries et al., 2010). Einen weiteren Grund für das Auftreten von zentraler Fatigue stellen endokrine Störungen dar (Chaudhuri und Behan, 2004).

Periphere Fatigue ist vergleichbar mit muskulärer Ermüdbarkeit (Chaudhuri und Behan, 2004; de Vries et al., 2010). Dies tritt vor allem bei Patienten mit muskulärer Schwäche oder sensiblen Störungen aufgrund einer Dysfunktion des unteren Motoneurons, dem Untergang von

Motoneuronen, durch unzureichende und unreife Axonverzweigungen und Reinnervation, eine verminderte neuromuskuläre Übertragung oder bei einem Funktionsdefizit sensorischer Nerven auf. Daraus resultiert ein Verlust der Muskelstärke (Nardone et al., 2005; Vucic et al., 2011). Progressive Muskelatrophie mit Verlust von funktionellen Fähigkeiten, Kachexie, respiratorische Beeinträchtigung und sedierende Medikation leisten einen erheblichen Beitrag bei der Entstehung von Fatigue (de Vries et al., 2010). Es wurde gezeigt, dass ALS-Patienten bei der repetitiven 3/s-Nervenstimulation (RNS) ein pathologisches Dekrement aufweisen können, welches auf funktionelle Veränderungen an der neuromuskulären Endplatte hinweist (Mulder, 1957; Bernstein und Antel, 1981; Killian et al., 1994; Wang et al., 2001; Kaires, 2002; R. D. Henderson und Daube, 2004; Baumann et al., 2010)

Zentrale Fatigue bei neuromuskulären Erkrankungen entsteht aufgrund des Vorhandenseins einer peripheren Fatigue (de Vries et al., 2010). Das ZNS versucht das Defizit, das sich in der Peripherie befindet, auszugleichen. Dazu reguliert es seine Aktivität herunter, um weitere Schäden an den peripheren Muskeln zu vermeiden (de Vries et al., 2010).

Es gibt eine Vielzahl an Messinstrumenten für Fatigue. Man kann sie anhand von objektiven Methoden, strukturierten Interviews und subjektiven Berichten erfassen. Dazu zählen zum Beispiel: Fatigue-Skalen, Fatigue-Tagebücher, neurologische Interviews, Ad-hoc-Berichte und die Neurophysiologie.

In der folgenden Tabelle sind einige Fragebögen aufgelistet und hinsichtlich verschiedener Faktoren verglichen (Tabelle 1).

Der meistgenutzte Fragebogen zur Messung von Fatigue ist die Fatigue Severity Scale (FSS) (Ramirez et al., 2008). Sie ist ein unidimensionales Messinstrument, da sie lediglich die physische Fatigue der Patienten berücksichtigt (Amtmann et al., 2012). Die Checkliste individueller Stärke (Checklist Individual Strength, CIS20-R) ist im Gegensatz zur FSS ein multidimensionaler Fragebogen (CIS 1 (Fatigueschweregrad), CIS 2 (Konzentrationsschwierigkeiten), CIS 3 (verminderte Motivation), CIS 4 (verminderte Aktivität)). Sie ist in der Lage, die physische (CIS 1 (Fatigueschweregrad)) und die erlebte Fatigue (CIS 2, CIS 3, CIS 4) zu beurteilen. Die CIS20-R wurde bereits bei verschiedenen neurologischen Erkrankungen eingesetzt, bis jetzt jedoch noch nicht bei der ALS (Swanink et al., 1994; Schillings et al., 2007). Es ist die revidierte Form der CIS, welche 20 Fragen beinhaltet.

Tabelle 1: Vergleich von Fatigue-Fragebögen (Dittner, Wessely et al. 2004) (S. 7-9, fortsetzend)

	Was wurde untersucht?	Anzahl der Aussagen	Skalentyp	Anzahl der Subskalen	Zielgruppe	Referenzgruppe
BFI	Schweregrad	9	11-Punkte-Likert-Skala	1	Krebs	Krebs
CRFDS	Wirkung	20	11-Punkte-Likert-Skala	1	Krebs	Krebs
DFIS	Wirkung	8	5-Punkte-Likert-Skala	1	allgemeine Patienten	Grippepatienten
FSS	Wirkung und Funktionalität	9	7-Punkte-Likert-Skala	1	chronisch kranke Patienten	MS, SLE
FACT-F	Wirkung und Schweregrad	13	5-Punkte-Likert-Skala	1	Krebs	Krebspatienten und Behandlung
May and Kline	Schweregrad und Phänomenologie	16	9-Punkte-Likert-Skala	1	nicht-klimisch	gesunde Männer
Pearson-Byars	Schweregrad	26	Checkliste	1	nicht-klimisch	gesunde Männer
Adjective Checklist	Schweregrad	26	Checkliste	1	nicht-klimisch	gesunde Männer
Fatigue Feeling Checklist	Schweregrad	1	10-Punkte-Likert-Skala	1	allgemeine Patienten	Krebspatienten nach Behandlung
Rhoten Fatigue Scale	Schweregrad	10	5-Punkte-Likert-Skala	1	Erstversorgung, CFS	Erstversorgung, CFS
SOF A/GP und SOFA/CFS	Schweregrad und Phänomenologie	8	visuelle Analogskala	2	psychiatrische Patienten	gesunde und depressive Patienten
GVA	Schweregrad	8	visuelle Analogskala	2	CFS	Erstversorgung
FQ (FRS, CFS, FS)	Schweregrad	11	ja/nein oder	2	CFS	Erstversorgung
Visual and analogue rating of PE and ME	Schweregrad	2	4-Punkte-Likert-Skala visuelle Analogskala	2	CFS	Gesunde
VAS-F	Schweregrad	18	visuelle Analogskala	2	allgemeine Patienten	Gesunde und Fatigue-Patienten mit Schlafstörungen
Cancer Fatigue Scale	Schweregrad und Phänomenologie	15	5-Punkte-Likert-Skala	3	Krebs	Krebs
FIS, FFSS	Wirkung	40	5-Punkte-Likert-Skala	3	Multiple Sklerose	Multiple Sklerose, Hypertonie
HRFS	Wirkung, Intensität, weitere Aspekte	56	Likert	3	HIV	HIV
FSCL	Phänomenologie	30	Checklist	3	nicht-klimisch	
FSI	Wirkung, Schweregrad und Dauer	13	11-Punkte-Likert-Skala	3	Krebs	Frauen ohne Brustkrebs
FAI	Schweregrad, Phänomenologie, Wirkung und mögliche Trigger	29	7-Punkte-Likert-Skala	4	allgemeine Patienten	CFS, SLE, MS, Dysthyrie
PFRS	Schweregrad und Phänomenologie	54	7-Punkte-Likert-Skala	4	CFS	CFS
Revised PFS	Schweregrad und Phänomenologie	22	10-Punkte-Likert-Skala	4	Krebs	Brustkrebs-Überlebende
SCFS	Schweregrad und Phänomenologie	28	5-Punkte-Likert-Skala	4	Krebs	Krebspatienten und -überlebende
CIS20-R	Schweregrad und Phänomenologie	20	7-Punkte-Likert-Skala	4	CFS	CFS
FACES	Schweregrad und Phänomenologie	50	4-Punkte-Likert-Skala	5	nicht-klimisch	schwere Insomnie
SOFL-Revised	Schweregrad und Phänomenologie	20	7-Punkte-Likert-Skala	5	Multiple Sklerose	arbeitende Bevölkerung
PDS	Schweregrad, Phänomenologie und Häufigkeit	12	ja/nein	5	Multiple Sklerose	Multiple Sklerose
MAF, GFI	Wirkung, Schweregrad, Zeit und Leid	16	visuelle Analogskala, dann 10-Punkte-Likert-Skala	5	Rheumatoide Arthritis	rheumatologische Patienten
MFI-20, MFI	Schweregrad, Phänomenologie und Wirkung	20	7-Punkte-Likert-Skala	5	allgemeine Patienten	Krebs, CFS, gesunde Probanden
MFSI	Schweregrad und Phänomenologie	30	5-Punkte-Likert-Skala	5	Krebs	Frauen ohne Brustkrebs/nach Therapie
PFS	Schweregrad und Phänomenologie	76	visuelle Analogskala	7	Krebs	nach Radiotherapie

interne Konsistenz	Test-Retest-Reliabilität	Validität	Sensitivität	Verfügbarkeit		Referenz
				englisch	deutsch	
0,96	0,82-0,97	positiv		ja	ja	Mandoza 1999, Wang 2001 Holley 2000
0,97			positiv	ja	ja	
0,91			positiv	ja	ja	Krupp 1989, Bakshi 1999, Abe 2000
0,88	0,84	positiv	positiv	ja	ja	
0,93	0,9	positiv	positiv	ja	ja	Yellen 1997, Stone 2000 May 1988
0,82-0,97	gut	positiv	positiv	ja	nein	Pearson 1957, Gradon 1995, Irvine 1994
				ja	nein	Rhoten 1982, Pickard-Holley 1991 Hadzi-Pavlovic 2000, Hickie 1996 Monk 1989 + 1997, Benline 1997
0,88-0,9		positiv	positiv	ja	ja	Chalder 1993, Wessely 1989, Morriss 1998
				ja	ja	Wood 1990, Wood 1992
0,91-0,96	hoch			ja	ja	Lee 1991
0,88	0,69	positiv		ja	ja	Okuyama 2000
0,93		positiv		ja	ja	Fisk, Prince
0,94	0,43	positiv	keine	ja	nein	Barroso 2002
>0,7	>0,94	positiv	positiv	ja	ja	Kogi 1970
0,7-0,91	0,29-0,69	positiv	positiv	ja	ja	Hann 1998 + 1999 + 2000 Schwartz 1993
0,96	0,97			ja	ja	Ray 1992
0,97	ja	positiv		ja	ja	Piper 1998, Liao 2000, Strohlschein 2003
0,97		positiv		ja	ja	Schwartz 1998 + 1999
0,9		positiv	positiv	ja	ja	Vercoulen 1994 + 1996
0,72-0,97		positiv		ja	ja	Shapiro 2002
0,92		positiv		ja	ja	Ahsberg 2000 Iriarte 1999
0,88	0,93	positiv		ja	ja	Belza 1993, Bormann 2001
0,84	0,84	positiv	positiv	ja	ja	Smets 1995, Stone 1998, Schneider 2000
0,85-0,96	>0,5	positiv		ja	ja	Stem 1998
0,85		positiv		ja	ja	Piper 1989, Monga 1999, Breithart 2001

Abkürzungen:

BFI - Brief fatigue inventory; FSS - Fatigue severity scale; GVA - Global vigour and affect; SOFA - Schedule of fatigue and anergia; CIS - Checklist individual strength; FAI - Fatigue assessment instrument; FIS - Fatigue impact scale; FQ - Fatigue questionnaire; FRS - Fatigue rating scale; FS - Fatigue scale; FSI - Fatigue symptom inventory; FFSS - Fisk fatigue severity scale; LFS - Lee fatigue scale; MAF - Multidimensional assessment of fatigue; GFI - Global fatigue index; MFI-20 - Multidimensional fatigue inventory; MFSI - Multidimensional fatigue symptom inventory; PFS - Piper fatigue scale; SCFS - Schwartz cancer fatigue scale; VAS - Visual analogue ratings of physical (PE) mental (ME) energy; VAS-F - Visual analogue scale for fatigue; PFRS - Profile of Fftigue-related symptoms; CRFDS - Cancer-related fatigue distress scale; SOFI - Swedish occupational fatigue inventory; DFIS - Daily fatigue impact scale; FACT-F - Functional assessment of cancer therapy - Fatigue; FACES - Fatigue, anergia, conciousness, energized and sleepiness adjective checklist; FDS - Fatigue data sheet; HRFS - HIV-related fatigue scale; FSCL - Fatigue symptom checklist

Bei Krebspatienten kann Fatigue in unterschiedlichen Stadien auftreten, auch während der Behandlung (chirurgisch, Chemotherapie, Radiotherapie) (Goedendorp et al., 2008; Struik et al., 2009). Des Weiteren tritt Fatigue bei Multipler Sklerose, Morbus Parkinson und als Post-Stroke-Fatigue vermehrt auf (Elbers et al., 2012). Im Unterschied zu Patienten mit Multipler Sklerose sowie psychiatrischen Erkrankungen ist die Fatigue bei ALS häufig und anhaltend (Repping-Wuts et al., 2007; McElhiney et al., 2009). ALS-Patienten erleben die Fatigue als wesentliche Limitation ihrer Lebensqualität (Lou, 2003, Ramirez et al., 2008, van Dijk et al., 2010, Abraham et al., 2012, Lo Coco und La Bella, 2012).

Bei neuromuskulären Erkrankungen zeigte sich, dass Fatigue oft mit einer Muskelschwäche einhergeht (de Vries et al., 2010). 38-86% aller dieser Patienten klagen über Fatigue (Vercoulen et al., 1996b; Servaes et al., 2002; Ramirez et al., 2008; McElhiney et al., 2009; Struik et al., 2009; van Dijk et al., 2010; Korenromp et al., 2011; Lo Coco und La Bella, 2012). Dabei spielen sowohl die erlebte als auch die physische Fatigue eine große Rolle. Beide werden sowohl von psychosozialen Faktoren als auch vom Schweregrad der Erkrankung beeinflusst. Das Auftreten von Fatigue bei Patienten mit neuromuskulären Erkrankungen ist signifikant höher als bei Gesunden (de Vries et al., 2010; Elsaï et al., 2013).

Im Hinblick speziell auf ALS-Patienten wurden verschiedene Messinstrumente zur Messung der Fatigue benutzt: FAI, FSS und MFI. Es zeigte sich, dass Fatigue ein häufig auftretendes Symptom ist, das die Patienten behindert, mit Schlafstörungen assoziiert ist, eine schlechtere Lebensqualität hervorruft und situationsspezifisch ist. So tragen Stress, schlechtes Wetter sowie auch eine längere Inaktivität zu einer Zunahme von Fatigue bei. In 70% der Fälle wirkt sich Fatigue auch auf die Psyche der Patienten aus (Mitgefühl, Konzentration, Motivation). Schlaf und Ruhe führen dagegen zu einer Verminderung von Fatigue (Thomas und Zijdewind, 2006; Vucic et al., 2007; Ramirez et al., 2008; McElhiney et al., 2009; Lo Coco und La Bella, 2012).

1.3 Pathologisches Dekrement in der repetitiven 3/s-Nervenstimulation

ALS-Patienten zeigen bei der repetitiven 3/s-Nervenstimulation (3/s-RNS) in einem Teil der Fälle ein pathologisches Dekrement, das ein Hinweis für funktionelle Veränderungen bei der neuromuskulären Übertragung sein kann (Mulder, 1957; Bernstein und Antel, 1981; Killian et al., 1994; Wang et al., 2001; R. D. Henderson und Daube, 2004).

Bei der 3/s-RNS wird ein motorischer Nerv mit einer Frequenz von 3/s supramaximal stimuliert und das resultierende Muskelsummenaktionspotential aufgezeichnet. „Supramaximal“ bedeutet, dass alle Fasern des Nervens sicher überschwellig stimuliert sind. Mit dieser Art der Stimulation lässt sich die Amplitude der motorischen Reizantwort bei nachfolgenden Reizen in der Regel

exakt reproduzieren. Für die diagnostische Beurteilung wird die Differenz der Amplitude zwischen dem ersten und dem fünften Muskelsummenaktionspotential gemessen. Beträgt diese Differenz >10%, so ist der Verdacht auf eine neuromuskuläre Übertragungsstörung zu stellen. Diese Methode wird bei der Myasthenia gravis vor allem für eine Stimulation von proximalen Nerven (N. accessorius, N. axillaris) benutzt (Musser et al., 2001; Nix et al., 2003; Costa et al., 2004; Petretska et al., 2006). Ein ausgeprägtes Dekrement bei der 3/s-Stimulation findet man bei der Myasthenia gravis und beim myasthenen Syndrom Lambert-Eaton häufig (Petretska et al., 2006; Boonhong, 2009).

Verschiedene Studien beschäftigten sich mit dem Auftreten eines Dekrements bei ALS unter Nutzung der repetitiven 3/s-Nervenstimulation. Dabei zeigte sich bei allen diesen Studien, dass das Auftreten eines Dekrements mit der Abnahme der Amplitude und damit mit einem Untergang von Motoneuronen einhergeht (Killian et al., 1994; Dengler und Troger, 2000; Troger und Dengler, 2000; Wang et al., 2001; de Carvalho et al., 2005; R. Henderson et al., 2009; van Dijk et al., 2010; Kim et al., 2011). Kim et al. fanden in 30% aller Probanden ein Dekrement, jedoch nur in bulbären Muskeln, nicht in Extremitätenmuskeln (Kim et al., 2011). Killian et al. fanden ebenfalls in 29% ein pathologisches Dekrement. Die Autoren beschreiben, dass proximale Muskeln hinsichtlich des Auftretens eines Dekrements sensitiver sind als distale Muskeln (29% M. trapezius, 17% Hypothenarmuskel) (Killian et al., 1994).

Am besten lässt sich ein Dekrement an den Muskeln messen, die zuerst Symptome aufweisen. Dabei zeigte sich, dass proximale Muskeln, wie z.B. der M. trapezius, sensitiver sind als distale Muskeln und Muskeln der Extremitäten häufiger ein Dekrement aufweisen als bulbäre (Killian et al., 1994; McElhiney et al., 2009; Lo Coco und La Bella, 2012).

2 Zielstellung

In der Einleitung wurde dargelegt, dass Fatigue für die Lebensqualität bei ALS-Patienten eine entscheidende Rolle spielt. Es ist jedoch nicht hinreichend bekannt, in welchem Ausmaß Fatigue bei ALS wesentlich vom Verlust im Bereich des unteren Motoneuronpools abhängt. Dem Symptom der Fatigue liegt ein multifaktorielles Geschehen zugrunde (s.o.). Die verschiedenen Dimensionen von Fatigue sollen mit Hilfe des neu ins Deutsche übersetzten Fragebogens CIS20-R im Vergleich mit dem unidimensionalen Goldstandard zur Messung von Fatigue (FSS) näher betrachtet werden.

In der Einleitung wurde des Weiteren dargestellt, dass bereits bekannt ist, dass in einigen Fällen bei Patienten mit ALS ein pathologisches Dekrement auftreten kann. Es lassen sich dabei Unterschiede bezüglich der Häufigkeit und des Ortes des Auftretens (bulbär, spinal) eines Dekrements finden.

In der vorliegenden Arbeit verfolgte die Untersuchung zwei Hauptziele: (A) Gegenüberstellung der deutschen Version der Checkliste Individual Strength (CIS20-R) als Maß für mentale und körperliche Fatigue und mit der Fatigue Severity Scale (FSS) bei Patienten mit ALS und (B) Beurteilung des Dekrements in der repetitiven 3/s-Nervenstimulation (3/s-RNS) als Maß für die periphere Fatigue und als Progressionsparameter bei Patienten mit ALS.

Aus der Gesamtfragestellung der vorgelegten Arbeit und der Forschungsliteratur ergeben sich folgende übergeordnete Hypothesen:

Hypothese 1:

Wir vermuten, dass mit zunehmender Erkrankungsdauer die Fatigue signifikant zunimmt. Wir vermuten, dass der CIS20-R ein ähnlich sensitives Instrument für das Vorkommen der Fatigue wie der FSS ist, jedoch zusätzlich Hinweise zu den Dimensionen Konzentration, Motivation und Ausdauer bietet.

Hypothese 2:

Wir vermuten, dass mit zunehmender Erkrankungsdauer und Schweregrad der Erkrankung sich häufiger ein pathologisches Dekrement findet, das als Ausdruck von De- und Reinnervierungsprozessen im Rahmen der ALS gewertet werden könnte. Wir vermuten, dass das Auftreten des Dekrements von der Lokalisation des stimulierten Nervens abhängt.

(A) Vergleich der deutschen Version der Checkliste Individual Strength (CIS20-R) als Maß für mentale und körperliche Fatigue und Vergleich mit Fatigue Severity Scale (FSS) bei Patienten mit ALS

Der Fragebogen „Checkliste individueller Stärke“ (CIS20-R) wurde zunächst ins Deutsche übersetzt. Unser Ziel war es, prospektiv über einen Verlauf von 12 Monaten bei Patienten mit ALS die deutsche Version des CIS20-R mit dem „Goldstandard“ FSS zu vergleichen. Der FSS ist ein Messinstrument zur Erfassung der körperlichen Fatigue. Wir wollten untersuchen, inwieweit sich Fatigue-Dimensionen in Bezug auf Konzentration, Motivation (beides Indikatoren für mentale Fatigue) und Ausdauer im CIS20-R bei Patienten mit ALS im Krankheitsverlauf abbilden. Primärer Zielpunkt war die Entwicklung eines signifikanten Fatigue Scores im CIS20-R. Wir verglichen den Fatigue Score im CIS20-R im Verlauf mit dem Fatigue Score im FSS, verschiedenen klinischen Verlaufsparemtern und der Dauer der Erkrankung.

(B) Beurteilung des Dekrementes in der repetitiven 3/s-Nervenstimulation (3/s-RNS) als Maß für periphere Fatigue und als Progressionsparameter bei Patienten mit ALS

Wir beobachteten prospektiv über einen Verlauf von 12 Monaten das Ausmaß eines Dekrements in vier Muskeln (bulbär: M. trapezius unilateral, M. orbicularis oculi unilateral; zervikal: Mm. digiti minimi bilateral) bei Patienten mit ALS. Primärer Zielpunkt war die Entwicklung eines pathologischen Dekrementes. Wir verglichen die Höhe des Dekrementes im Verlauf mit zwei Fatigue-Scores, verschiedenen in Studien etablierten klinischen Verlaufsparemtern (siehe Methodenteil) und der Dauer der Erkrankung. Außerdem untersuchten wir, inwieweit der Stimulationsort der 3/s-RNS eine Rolle für die Ausprägung eines pathologischen Dekrementes spielt.

Es sollte untersucht werden, (A) ob es sich bei gemessenem pathologischen Dekrement um einen über den Zeitraum von 12 Monaten konstanten oder zunehmenden Befund handelt oder ob dieser Befund nur passager nachweisbar ist, (B) ob der Ort der Ableitung eine Rolle spielt und (C) wie häufig ein pathologisches Dekrement bei ALS vorkommt.

3 Patienten

Die Auswahl der Patienten erfolgte anhand der revidierten El Escorial Kriterien (McElhiney et al., 2009; van Dijk et al., 2010). Patienten wurden eingeschlossen, wenn sie das Kriterium einer „wahrscheinlichen“ oder „definitiven“ ALS erfüllten (Brooks et al., 2000). Nicht eingeschlossen wurden Patienten mit anderen Muskelerkrankungen und Patienten, bei denen sich die Diagnose ALS im Verlauf nicht bestätigt hat. Alle Patienten stellten sich in der Ambulanz für ALS und Motoneuronerkrankungen der Neurologie des Universitätsklinikums der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg im Zeitraum von März 2009 bis März 2012 vor und erhielten eine Therapie mit zweimal täglich 5mg Riluzol. Keiner der Patienten erhielt einen Cholinesterasehemmer. Die Studie ist durch das Ethikkomitee der Martin-Luther-Universität Halle genehmigt worden. Alle Patienten wurden mündlich und schriftlich über diese Studie informiert und willigten schriftlich in die Teilnahme an der Studie ein. Die Patienten wurden in diesem Zeitraum, wenn möglich zu drei verschiedenen Zeitpunkten untersucht: zum Zeitpunkt des Einschlusses, nach 6 Monaten und nach 12 Monaten (Abbildung 1, Abbildung 2).

Es wurden folgende Befunde erhoben:

Fatigue Fragebögen

- die Fatigue Severity Scale (FSS)
- Checkliste Individuelle Stärke (CIS20-R)

Repetitive 3/s-Nervenstimulation (3/s-RNS)

- Nervus ulnaris (beidseitig)
- Nervus accessorius (einseitig)
- Nervus facialis (einseitig)

Klinische ALS-bezogene Verlaufsparemeter

- die ALS-Functional Rating Scale-revised (ALS-FRS-R) (Fragebogen)
- der Medical Research Council Score (MRC Muskelsummscore)
- Messung der statischen Vitalkapazität (slowVC) in sitzender Position.

Demographische (Datum und Ort des Beginns der ALS-Symptome) sowie medizinische Angaben wurden aus den Patientenakten der Ambulanz entnommen.

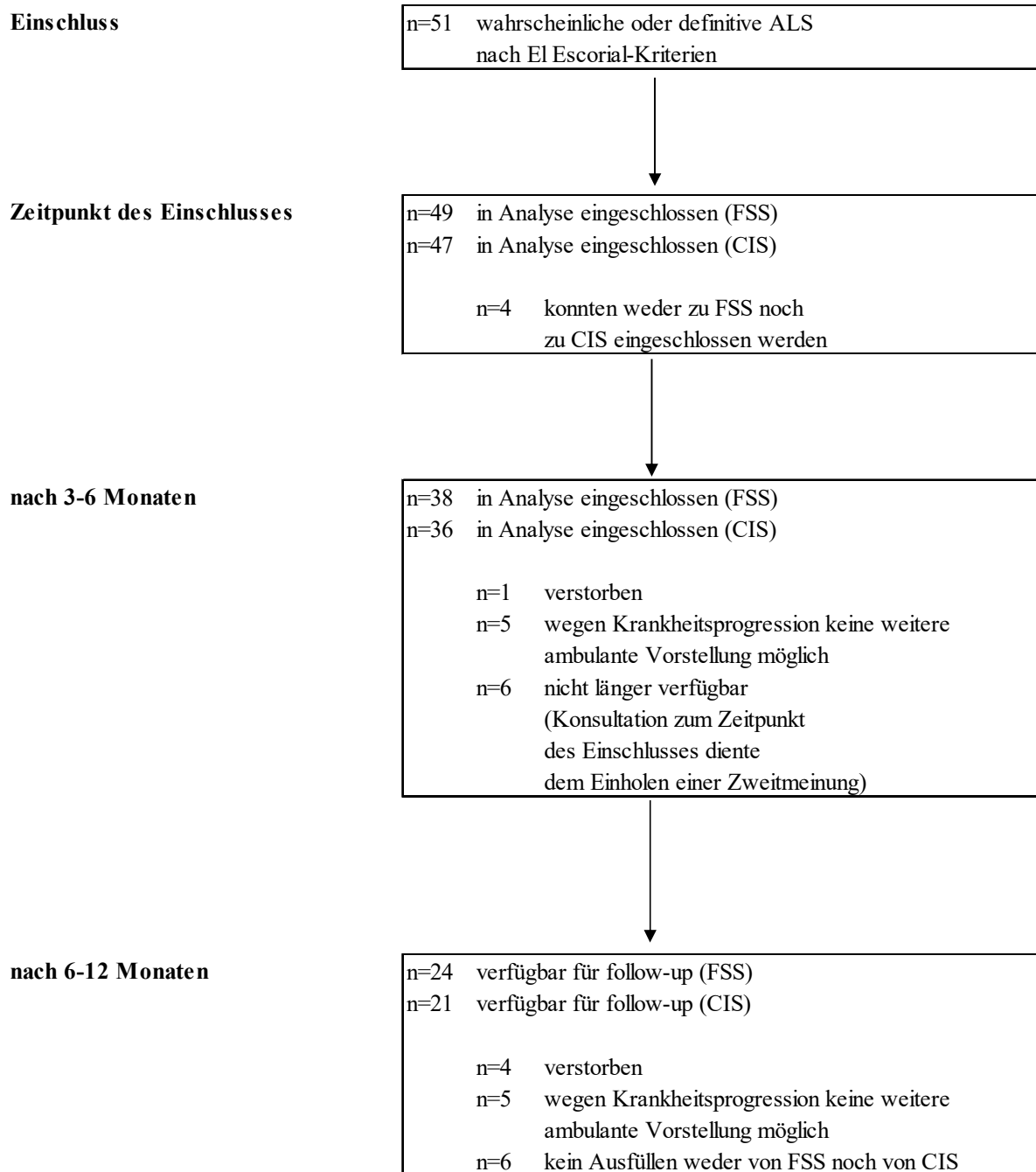


Abbildung 1: Ablauf des Studienteils zur Fatigue und Anzahl der eingeschlossenen Patienten und drop outs nach CONSORT 2010 statement (Schulz et al., 2010)

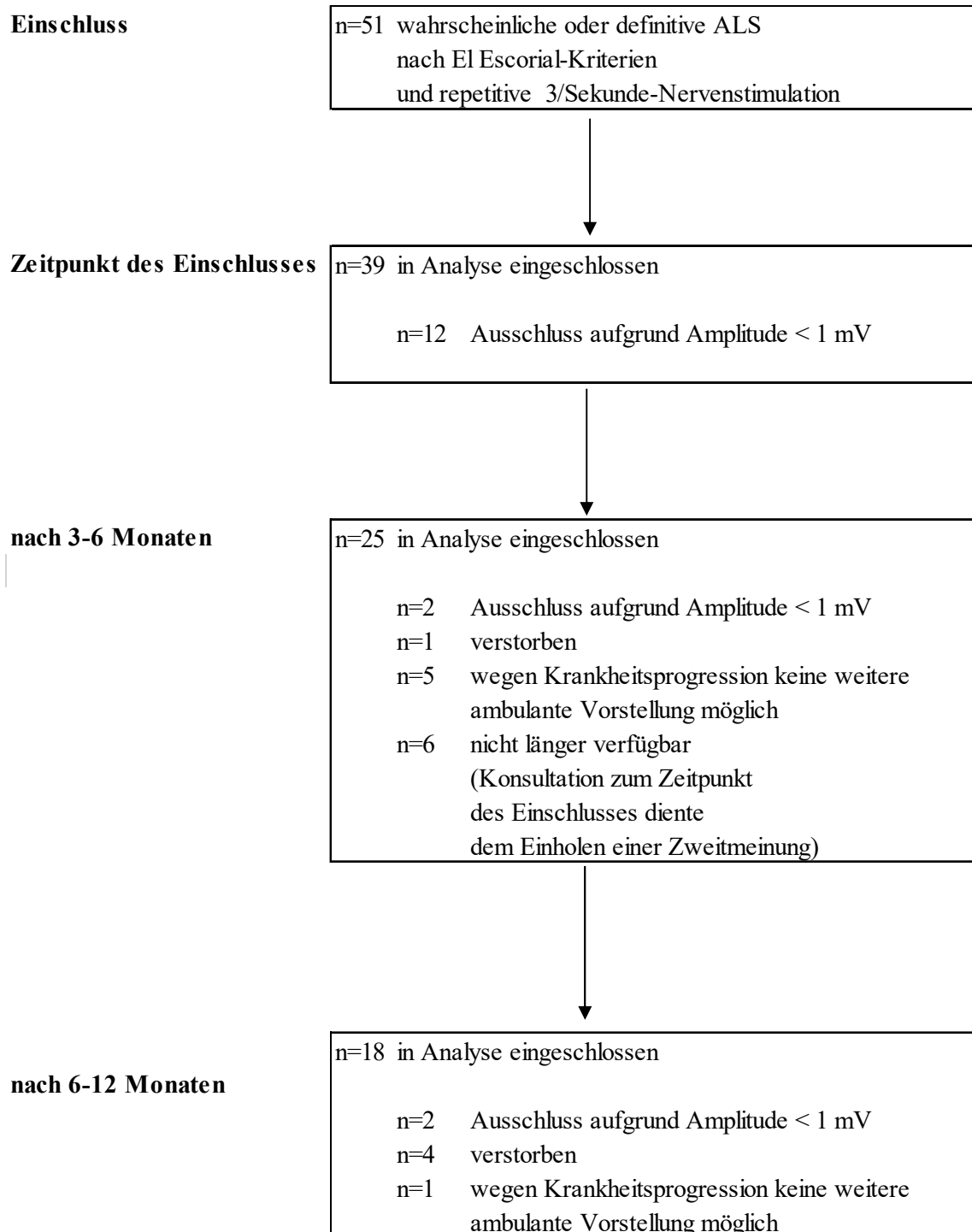


Abbildung 2: Ablauf des Studienteils zur repetitiven 3/s-Stimulation und Anzahl der eingeschlossenen Patienten und drop outs nach CONSORT 2010 statement (Schulz et al., 2010); Ausschluss von Amplituden <1mV, um Ergebnisse eines zufällig auftretenden pathologischen Dekrements zu minimieren

4 Methoden

Zur Datenerhebung wurden ausschließlich nicht-invasive Methoden verwendet, wie Fragebögen, Spirometrie und die repetitive 3/s-Nervenstimulation.

4.1 Fatigue-Fragebögen

4.1.1 Fatigue-Schweregrad-Skala (FSS)

Die Fatigue-Schweregrad-Skala (FSS) ist ein Instrument zur Bestimmung des Schweregrads der Fatigue und zur Objektivierung des Symptoms Fatigue. Diese Skala wurde 1989 durch Krupp und Kollegen entwickelt (L. B. Krupp et al., 1989). Die Autoren fanden für die FSS eine gute interne Konsistenz und eine hohe Sensitivität bei klinischen Veränderungen (bei Multipler Sklerose und Systemischem Lupus Erythematodes (L. B. Krupp et al., 1988). Die Skala kann zwischen gesunden Probanden und erkrankten Patienten differenzieren (Valko et al., 2008; Hewlett et al., 2011).

Ursprünglich wurde die FSS folglich nicht für ALS-Patienten entwickelt, sondern vor allem für Patienten, die an Multipler Sklerose leiden. Bis jetzt wurde die FSS bei Tumorerkrankungen, chronisch-neurologischen Erkrankungen (Multiple Sklerose, Post-Stroke-Fatigue, Morbus Parkinson), in der Rheumatologie und der Pneumologie eingesetzt (McElhiney et al., 2009; Elbers et al., 2012; Hubacher et al., 2012). Außerdem wird sie als Goldstandard zur Validierung anderer/neuer Fatigue-Skalen eingesetzt (Grace et al., 2007). Die FSS wurde bereits zur Charakterisierung von Fatigue bei der ALS eingesetzt (Ramirez et al., 2008; McElhiney et al., 2009; Lo Coco und La Bella, 2012).

Der Fragebogen besteht aus neun Aussagen, welche alle mit den Werten 1 bis 7 bewertet werden sollen (Likert-Skala). Der Wert 1 bedeutet „trifft nicht zu“, 7 bedeutet „trifft vollkommen zu“. Ursprünglich wurde aus den neun Antworten ein Mittelwert berechnet. Betrag dieser >4 , so interpretierte man dies als Zeichen einer erhöhten Fatigue. Bei dieser Studie wurde jedoch der Gesamtwert aus den 9 Antworten gebildet, dieser kann 9 bis 63 betragen. Ein niedriger Gesamtwert spricht für eine geringe Ausprägung der Fatigue. Je höher die Summe, desto höher der Grad der Fatigue. Beträgt der Gesamtwert mehr als 36, so spricht es für eine klinisch relevante Fatigue (Abbildung 4).

Für die Bildung des Gesamtwertes gibt es jedoch keine Veröffentlichung über dessen Validierung. Der Fragebogen untersucht Fatigue in unterschiedlichen Situationen während der letzten Woche (L. B. Krupp et al., 1989; Valko et al., 2008).

Die deutsche Version des Fragebogens wurde mit Hilfe von gesunden Probanden und verschiedenen, vorrangig neurologischen Erkrankungen, wie z.B. Multipler Sklerose, ischämischem Infarkt, verschiedenen Schlaf-Wach-Störungen inkl. Narkolepsie mit Kataplexie, restleg-legs Syndrom, Schlafapnoe, Insomnie, Parasomnie, exzessive Tagesschläfrigkeit u.a. validiert (Valko et al., 2008; de Vries et al., 2010).

Die FSS ist das meist genutzte spezifische Instrument zur Beurteilung der physischen Fatigue, da sie es ermöglicht, Fatigue eigenständig zu betrachten und von anderen kognitiven, affektiven und/oder somatischen Dysfunktionen abzugrenzen (unidimensional) (Amtmann et al., 2012). Valko et al. hingegen sind der Auffassung, dass mit Hilfe der FSS Fatigue gegen Depression, jedoch nicht Depression gegen Fatigue abgegrenzt werden kann. Eine klare Unterscheidung zwischen beiden Symptomen, die häufig zusammen auftreten, ist somit nicht möglich (Valko et al., 2008; McElhiney et al., 2009). Einzelne Parameter der Fatigue, z.B. Schmerz, emotionaler Stress, Schlafstörungen, Kognition und physische Anspannung können durch die FSS nicht charakterisiert werden (Amtmann et al., 2012).

Die englische, französische, italienische und portugiesische Version des FSS wurde jeweils bereits in Studien über Fatigue bei ALS genutzt (L. B. Krupp et al., 1989; Carter et al., 2005; Feasson et al., 2006; Bello-Haas et al., 2007; Ramirez et al., 2008; McElhiney et al., 2009; Rabkin et al., 2009; Sanjak et al., 2010; Amtmann et al., 2012; Lo Coco und La Bella, 2012). Der allgemeingültige Grenzwert für das Vorhandensein einer klinischen Fatigue wurde für >4 (Mittelwert aller 9 Aussagen) (auch in der deutschen Version des FSS) oder für >36 (Summe aller Aussagen) festgelegt (L. B. Krupp et al., 1989; Herlofson und Larsen, 2002; Flachenecker et al., 2003). Für die englische und die deutsche Version der FSS konnte bereits eine gute interne Konsistenz, Test-Retest-Reliabilität und Validität für verschiedene chronische neurologische Erkrankungen nachgewiesen werden (L. B. Krupp et al., 1989; Dittner et al., 2004b; Valko et al., 2008; de Vries et al., 2010). Die Versionen reagieren sensitiv auf Veränderungen der Fatigue im Verlauf (L. B. Krupp et al., 1989; Dittner et al., 2004b; Carter et al., 2005; Feasson et al., 2006; Bello-Haas et al., 2007; Ramirez et al., 2008; McElhiney et al., 2009; de Vries et al., 2010; Sanjak et al., 2010; Amtmann et al., 2012; Lo Coco und La Bella, 2012).

Fatigue Severity Scale

- | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1. Ich habe weniger Motivation, wenn ich erschöpft bin. | <table border="1"><tr><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td></tr></table> | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | | |
| 2. Körperliche Belastung führt zu mehr Erschöpfung. | <table border="1"><tr><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td></tr></table> | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | | |
| 3. Ich bin schnell erschöpft. | <table border="1"><tr><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td></tr></table> | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | | |
| 4. Die Erschöpfung beeinflusst meine körperliche Belastbarkeit. | <table border="1"><tr><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td></tr></table> | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | | |
| 5. Die Erschöpfung verursacht häufiger Probleme für mich. | <table border="1"><tr><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td></tr></table> | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | | |
| 6. Meine Erschöpfung behindert körperliche Belastung. | <table border="1"><tr><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td></tr></table> | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | | |
| 7. Die Erschöpfung behindert mich an der Ausführung bestimmter Aufgaben und Pflichten. | <table border="1"><tr><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td></tr></table> | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | | |
| 8. Die Erschöpfung gehört zu den drei mich am meisten behindernden Beschwerden. | <table border="1"><tr><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td></tr></table> | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | | |
| 9. Die Erschöpfung hat Einfluss auf meine Arbeit, meine Familie bzw. mein soziales Leben. | <table border="1"><tr><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td></tr></table> | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | | |

Abbildung 4: Fatigue Severity Scale (FSS)

4.1.2 Checkliste Individuelle Stärke (CIS20-R)

Die Checkliste Individuelle Stärke (CIS20-R) ist ein weiterer Fragebogen zur Messung der chronischen Fatigue. Er basiert auf Untersuchungen von Patienten mit chronischem Fatiguesyndrom (CFS) und gilt als gut validiert (Beurskens et al., 2000; Dittner et al., 2004b; Goedendorp et al., 2008). Die Entwicklung und Validierung dieses Fragebogens erfolgte 1994 durch Vercoulen et al. an niederländischen Patienten (Abbildung 5) (Vercoulen et al., 1994). Der CIS20-R wurde bislang bei folgenden neurologischen und internistischen Erkrankungen eingesetzt: M. Parkinson, Schlaganfällen, Post-Poliomyelitis-Syndrom, Myasthenia gravis, Guillain-Barré-Syndrom, Sarkoidose, Rheumatoider Arthritis, infektiöser Mononukleose, onkologischen Erkrankungen und bei myotoner Dystrophie Typ I und II (Servaes et al., 2002; Gielissen et al., 2006; Kalkman et al., 2007; Repping-Wuts et al., 2007; van Alfen et al., 2009; Tieleman et al., 2010; Korenromp et al., 2011).

Der Fragebogen besteht aus 20 Aussagen, mit deren Hilfe die Patienten beschreiben sollen, wie sie sich während der letzten 2 Wochen gefühlt haben (Abbildung 2). Jede Aussage hat 7 Antwortmöglichkeiten (Likert-Skala). Wenn etwas „vollkommen zutrifft“ soll das Kästchen ganz links angekreuzt werden, trifft etwas „überhaupt nicht“ zu, das Kästchen ganz rechts. Haben die Patienten das Gefühl, dass sie sich weder dem einen noch dem anderen Extrem zugehörig fühlen, so kreuzen sie das Kästchen an, das am meisten mit ihrem Befinden übereinstimmt. Jedes Kästchen ist mit einem definierten Zahlenwert belegt (Schillings et al., 2007).

Die Gesamtpunktzahl der CIS20-R beträgt mindestens 20 und maximal 140 Punkte (Hewlett et al., 2011). Der Grenzwert der CIS20-R wurde auf >76 festgelegt (Bultmann et al., 2000). Patienten mit einer Punktzahl oberhalb dieses Grenzwertes haben ein erhöhtes Risiko für einen langen Krankheitsverlauf.

Die Aussagen werden 4 Unterskalen zugeordnet (in Klammern sind die Nummern der Fragen aufgeführt):

CIS 1: subjektive Fatigue (1, 4, 6, 9, 12, 14, 16, 20),

CIS 2: Konzentration (3, 8, 11, 13, 19),

CIS 3: Motivation (2, 5, 15, 18),

CIS 4: Aktivität (7, 10, 17).

Die jeweiligen Punktzahlen werden addiert. Je höher die Summe einer Unterskala, desto größer sind die Probleme des Patienten im jeweiligen Bereich.

Bei einer Gesamtpunktzahl der CIS 1 (Fatigue von 27-34 spricht man von einem erhöhten Risiko an Fatigue zu leiden und ab einer Summe von 35 wird von schwerer Fatigue gesprochen (Vercoulen et al., 1994; Bazelmans et al., 1999).

Die Punktzahlen der 4 Subskalen der CIS20-R sind wie folgt:

CIS 1: Schweregrad der Fatigue (8-56 Punkte),

CIS 2: Konzentration (5-35 Punkte),

CIS 3: Motivation (4-28 Punkte),

CIS 4: Aktivität (3-21 Punkte).

Im Gegensatz zur FSS, die im Wesentlichen die körperliche Fatigue des Patienten in den Vordergrund stellt (unidimensional), umfasst die CIS20-R einen wesentlich größeren Teil (vier

Dimensionen). Es werden neben der Erschöpfung auch Konzentration, Motivation und Aktivität unabhängig von der körperlichen/seelischen Belastung abgefragt.

Unabhängig davon wurde der CIS20-R noch nicht bei Probanden getestet, die unter einer Depression leiden. So ist nicht bekannt, ob der CIS20-R zwischen Fatigue und Depression unterscheiden kann. Herausgefunden wurde jedoch bereits, dass Fatigue und Depression bei der Multiplen Sklerose miteinander korrelieren (Ketelslegers et al., 2010).

Eine deutsche Version des CIS20-R lag bisher noch nicht vor. Deshalb übersetzten wir die 20 Aussagen der CIS20-R vom Englischen ins Deutsche. Ein zweisprachiger Neurologe, der hinsichtlich der englischen Originalversion verblindet war, übersetzte die deutsche Version zurück ins Englische. Dies ermöglichte es, die deutsche Version letztendlich anzunehmen (Abbildung 6).

Die englische und die niederländische Version des CIS20-R weisen eine gute interne Konsistenz, Reliabilität und Validität auf und reagieren sensitiv auf Veränderungen (Swanink et al., 1995; Beurskens et al., 2000; Vermeulen, 2006; Hewlett et al., 2011). Des Weiteren wurde der CIS20-R in folgenden Sprachen validiert: türkisch (Ergin und Yildirim, 2012) und japanisch (Aratake et al., 2007). Erst kürzlich wurde die CIS20-R in weiteren Sprachen, wie polnisch (Makowiec-Dabrowska und Koszoda-Wlodarczyk, 2006) und portugiesisch (Marques et al., 2013) entwickelt. Dabei wurde ebenfalls die Methode der Rückübersetzung verwendet.

Um die Validität des CIS20-R zu bestimmen, haben wir die konvergente Validität genutzt. Sie ist ein Teilaspekt der Konstruktvalidität und gibt eine Aussage über die Korrelation verschiedener genutzter Messinstrumente zueinander (<http://elearning.tu-dresden.de/versuchsplanung/e35/e234/e2908> ; 06.04.2015). Wir haben die konvergente Validität genutzt, um die Korrelation von der CIS20-R mit dem FSS zu vergleichen.

Boden- und Deckeneffekte bezeichnen Messfehler, die auf einer Über- oder Unterschreitung eines Messbereichs beruhen. Diese Effekte nutzten wir in unserer Studie, um den CIS20-R hinsichtlich der Interpretierbarkeit seiner Ergebnisse genauer beurteilen zu können. Tritt einer der beiden Effekte auf (d.h. >20%), so deutet dies auf eine ungünstige Verteilung der Messergebnisse hin, was die Interpretierbarkeit der Daten einschränkt.

Checklist Individual Strength

CIS20R_08, Radboud Universit at Nijmegen Medical Centre, die Niederlande
 Expertenzentrum chronische Fatigue (Erm udbarkeit)

Instruction:

On the next page you find 20 statements. With these statements we wish to get an impression of how you have felt during the last two weeks. For example:

I feel relaxed

If you feel that this statement is entirely true, tick the left box; as follows:

I feel relaxed **yes, that is true** **no, that is not true**

If you feel that this statement is not true at all, tick the right box; as follows:

I feel relaxed **yes, that is true** **no, that is not true**

If you feel that this statement is neither "yes, that is true", nor "no, that is not true", tick the box that is most in accordance with how you have felt.

For example, if you feel relaxed, but not very relaxed, tick one of the boxes close to yes, that is true: as follows:

I feel relaxed **yes, that is true** **no, that is not true**

Do not skip any statement and tick each statement only once.

1. I feel tired. **yes, that is true** **no, that is not true**

2. I feel very active. **yes, that is true** **no, that is not true**

3. Thinking requires effort. **yes, that is true** **no, that is not true**

4. Physically I feel exhausted. **yes, that is true** **no, that is not true**

5. I feel like doing lots of nice things. **yes, that is true** **no, that is not true**

6. I feel fit.	yes , that is true	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	no , that is not true
7. I think I do a lot in a day.	yes , that is true	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	no , that is not true
8. When I am doing something, I can keep my thoughts on it.	yes , that is true	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	no , that is not true
9. I feel powerless.	yes , that is true	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	no , that is not true
10. I think I do very little a day.	yes , that is true	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	no , that is not true
11. I find it easy to focus my mind.	yes , that is true	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	no , that is not true
12. I am rested.	yes , that is true	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	no , that is not true
13. It takes a lot of effort to concentrate on things.	yes , that is true	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	no , that is not true
14. Physically I feel I am in bad form.	yes , that is true	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	no , that is not true
15. I have a lot of plans.	yes , that is true	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	no , that is not true
16. I tire easily.	yes , that is true	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	no , that is not true
17. I get little done.	yes , that is true	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	no , that is not true
18. I don't feel like doing anything.	yes , that is true	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	no , that is not true
19. My thoughts easily wander.	yes , that is true	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	no , that is not true
20. Physically I feel I am in an excellent condition.	yes , that is true	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	no , that is not true

Scoring

The scoring of the items is as follows: 2,5,6,7,8,11,12,15,20

yes, that is true	<table border="1"><tr><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td></tr></table>	1	2	3	4	5	6	7	no, that is not true
1	2	3	4	5	6	7			

The scoring of the items is as follows: 1, 3, 4, 9, 10, 13, 14, 16, 17, 18, 19

yes, that is true	<table border="1"><tr><td>7</td><td>6</td><td>5</td><td>4</td><td>3</td><td>2</td><td>1</td></tr></table>	7	6	5	4	3	2	1	no, that is not true
7	6	5	4	3	2	1			

The subscales are calculated by summing the scores of the items:

subscale 1: CIS-Subjective Fatigue	Items 1, 4, 6, 9, 12, 14, 16, 20	(range 8-56)
subscale 2: CIS-Concentration items	Items 3, 8, 11, 13, 19	(range 5-35)
subscale 3: CIS-Motivation items	Items 2, 5, 15, 18	(range 4-28)
subscale 4: CIS-Activity items	Items 7, 10, 17	(range 3-21)

Norms

Norms are based on the subscale CIS-Subjective Fatigue

normal	<27
elevated	27-34
severe	≥35

Abbildung 5: Checklist individual strength (CIS; englisch)

Checkliste Individuelle Stärke

CIS20R_08, Radboud Universität Nijmegen Medical Centre, die Niederlande
Expertenzentrum chronische Fatigue (Ermüdbarkeit)

Anleitung:

Auf der nächsten Seite finden Sie 20 Aussagen, anhand derer wir in Erfahrung bringen wollen, wie Sie sich während der letzten 2 Wochen gefühlt haben.

Zum Beispiel:

Ich fühle mich entspannt.

Wenn Sie das Gefühl haben, dass diese Aussage vollkommen zutrifft, kreuzen Sie das linke Kästchen folgendermaßen an:

Ich fühle mich entspannt.

Ja, das trifft zu.

x							
---	--	--	--	--	--	--	--

Nein, das trifft nicht zu.

Wenn Sie denken, dass diese Aussage überhaupt nicht zutrifft, kreuzen Sie das rechte Kästchen folgendermaßen an:

Ich fühle mich entspannt.

Ja, das trifft zu.

							x
--	--	--	--	--	--	--	---

Nein, das trifft nicht zu.

Wenn Sie das Gefühl, dass diese Aussage weder völlig zutrifft noch "überhaupt nicht zutrifft", kreuzen Sie das Kästchen an, das ihr Gefühl am ehesten verdeutlicht.

Zum Beispiel: Wenn Sie sich entspannt fühlen, aber nicht sehr entspannt, kreuzen Sie eines der Kästchen nahe an "ja das trifft zu" an:

Ich fühle mich entspannt.

Ja, das trifft zu.

	x						
--	---	--	--	--	--	--	--

Nein, das trifft nicht zu.

Überspringen Sie keine Aussage und kreuzen Sie jede Aussage nur einmal an.

1. Ich fühle mich müde.

Ja, das trifft zu.

--	--	--	--	--	--	--	--

Nein, das trifft nicht zu.

2. Ich fühle mich sehr aktiv.

Ja, das trifft zu.

--	--	--	--	--	--	--	--

Nein, das trifft nicht zu.

3. Denken strengt mich an.

Ja, das trifft zu.

--	--	--	--	--	--	--	--

Nein, das trifft nicht zu.

4. Ich fühle mich körperlich erschöpft.

Ja, das trifft zu.

--	--	--	--	--	--	--	--

Nein, das trifft nicht zu.

5. Ich habe Lust, viele schöne Dinge zu tun.

Ja, das trifft zu.

--	--	--	--	--	--	--	--

Nein, das trifft nicht zu.

- | | | | |
|--|----------------------------|---|------------------------------------|
| 6. Ich fühle mich in Form. | Ja , das trifft zu. | <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> | Nein , das trifft nicht zu. |
| 7. Ich glaube, ich mache viel im Laufe eines Tages. | Ja , das trifft zu. | <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> | Nein , das trifft nicht zu. |
| 8. Wenn ich etwas tue, bin ich mit den Gedanken bei der Sache. | Ja , das trifft zu. | <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> | Nein , das trifft nicht zu. |
| 9. Ich fühle mich kraftlos. | Ja , das trifft zu. | <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> | Nein , das trifft nicht zu. |
| 10. Ich glaube, ich mache wenig im Laufe eines Tages. | Ja , das trifft zu. | <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> | Nein , das trifft nicht zu. |
| 11. Es fällt mir leicht, mich zu konzentrieren. | Ja , das trifft zu. | <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> | Nein , das trifft nicht zu. |
| 12. Ich bin ausgeruht. | Ja , das trifft zu. | <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> | Nein , das trifft nicht zu. |
| 13. Es strengt mich an, mich auf etwas zu konzentrieren. | Ja , das trifft zu. | <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> | Nein , das trifft nicht zu. |
| 14. Ich fühle mich körperlich in schlechter Verfassung. | Ja , das trifft zu. | <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> | Nein , das trifft nicht zu. |
| 15. Ich habe viele Pläne. | Ja , das trifft zu. | <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> | Nein , das trifft nicht zu. |
| 16. Ich ermüde schnell. | Ja , das trifft zu. | <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> | Nein , das trifft nicht zu. |
| 17. Ich bekomme wenig geregelt. | Ja , das trifft zu. | <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> | Nein , das trifft nicht zu. |
| 18. Ich habe keine Lust, irgendetwas zu machen. | Ja , das trifft zu. | <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> | Nein , das trifft nicht zu. |
| 19. Meine Gedanken schweifen leicht ab. | Ja , das trifft zu. | <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> | Nein , das trifft nicht zu. |
| 20. Ich fühle mich körperlich in ausgezeichneter Verfassung. | Ja , das trifft zu. | <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> | Nein , das trifft nicht zu. |

AUSWERTUNG CIS20R_08

Die Items 2, 5, 6, 7, 8, 11, 12, 15, 20 werden wie folgt bewertet:

Ja, das trifft zu.

1	2	3	4	5	6	7
---	---	---	---	---	---	---

Nein, das trifft nicht zu.

Die Items 1, 3, 4, 9, 10, 13, 14, 16, 17, 18, 19 werden wie folgt bewertet:

Ja, das trifft zu.

7	6	5	4	3	2	1
---	---	---	---	---	---	---

Nein, das trifft nicht zu.

Anschließend werden die **vier Unterskalen** berechnet, indem die Punkte der jeweiligen Items zusammengezählt werden. Je höher die Punktzahl, desto mehr Probleme gibt es.

Unterskala 1: CIS - subjektive Fatigue	Items 1, 4, 6, 9, 12, 14, 16, 20	(8-56 Punkte)
Unterskala 2: CIS - Konzentration	Items 3, 8, 11, 13, 19	(5-35 Punkte)
Unterskala 3: CIS - Motivation	Items 2, 5, 15, 18	(4-28 Punkte)
Unterskala 4: CIS - Aktivität	Items 7, 10, 17	(3-21 Punkte)

Normwerte

Die Normwerte basieren auf der Unterskala CIS - subjektive Fatigue.

normal	<27
erhöht	27-34
gravierend	≥35

Abbildung 6: Checkliste individueller Stärke (CIS; deutsch)

4.2 3/s-Repetitive Nervenstimulation (3/s-RNS)

Hauptindikationen für die 3/s-RNS sind Störungen der neuromuskulären Endplatte wie z.B. bei Myasthenia gravis oder dem Lambert-Eaton Myasthenie-Syndrom (R. D. Henderson und Daube, 2004).

Zum Nachweis von Überleitungsstörungen neuromuskulärer Genese werden Muskelsummenaktionspotentiale mit Hilfe von Oberflächen Elektroden registriert (Ableitelektrode). Es findet eine supramaximale, repetitive Reizung peripherer Nerven statt (vgl. Einleitung). Bei jedem Patienten werden 5 supramaximale Stimuli mit einer Intensität von 3 Hz gesetzt, wobei die Stromstärke individuell festgesetzt wird (zu der Reizstärke, bei der eine maximale Amplitude erzielt wurde, wird nochmals 20% Reizstrom hinzugefügt), und die Amplitude der Reizantwort wird erfasst. Die 3/s-RNS wurde am Nervus ulnaris jeweils rechts und links, am Nervus facialis und am Nervus accessorius jedoch nur einseitig durchgeführt. Die

Registrierung erfolgte in der sog. „belly-tendon“-Technik. Die Registrierung wurde also über der Mitte des Muskelbauches gegen eine Referenz über Sehne oder Knochen vorgenommen.

Bei den Nn. ulnaris wurde die Referenzelektrode distal des fünften Phalangen und die Ableitelektrode am Hypothenar befestigt. Für die Reizung des Nervus accessorius wurde als Referenzort das Acromion und als Ableitort der Musculus trapezius benutzt. Das Os nasale diente als Referenzort für den Nervus facialis und die Nasolabialfalte als Ableitort. Das verwendete Gerät zur EMG-Messung war Multilinear Vision, Viasys, Höchberg, Germany. Die mittlere Hauttemperatur der Patienten betrug $32^{\circ}\text{C} \pm 0,5$ (Hautsonde im Bereich eines Unterarms) (Abbildung 7).

Werden alle Fasern eines Nervs gleichzeitig erregt, so erhält man die maximale Amplitude des Muskelsummenaktionspotentials. Zur Aufzeichnung wurde der Multilinear E von Viasys/Toennies (Höchberg, Deutschland) verwendet.

Sowohl bei neurogener wie auch bei myogener Muskelatrophie zeigen sich in der Registrierung mit Oberflächenelektroden verminderte Amplituden der supramaximal stimulierten Reizantworten.

Eine Amplitudenabnahme (peak-to-peak) von $>10\%$ zwischen dem ersten und dem fünften Stimulus ist beweisend für ein pathologisches Dekrement. Liegt die Abnahme zwischen 8% und 10% , so spricht man von einem grenzwertigen Dekrement. Die Abfolge wurde wiederholt, um eine Reproduzierbarkeit sicherzustellen. War die Amplitude des motorischen Summenaktionspotentials, die dem ersten Stimulus folgte $<1\text{mV}$, so wurden die daraus resultierenden Ergebnisse von der statistischen Analyse ausgeschlossen. Diese Daten werden separat dargestellt. Der Ausschluss der Daten wurde vollzogen, um Ergebnisse eines zufällig auftretenden pathologischen Dekrements zu minimieren. Ein ähnlicher Grenzwert zum Ausschluss wurde bereits in ähnlichen Studien über Erkrankungen der Neurotransmission und der Übertragungsblockierungen verwendet (Beurskens et al., 2000; Dittner et al., 2004b).

Ein Dekrement kann das Ergebnis einer gestörten neuromuskulären Überleitung an den Nervenenden sein. Jedoch existieren weitere mögliche Erklärungen:

fehlerhafte Fortleitung im Axon vor der Aufzweigung,

fehlerhafte Fortleitung in regenerierenden Nervenendigungen,

postsynaptische Veränderungen in der Höhe des Muskelfaseraktionspotentials,

Bewegung der Muskelfaser in Bezug zur zugehörigen Elektrode oder

Veränderungen in der Synchronizität der Muskelfaseraktionspotentiale (R. D. Henderson und Daube, 2004).

Es existieren bereits Untersuchungen, die gezeigt haben, dass die neuromuskuläre Überleitung bei Patienten mit ALS gestört sein kann (Killian et al., 1994; Wang et al., 2001; R. D. Henderson und Daube, 2004; R. Henderson et al., 2009; Baumann et al., 2010).

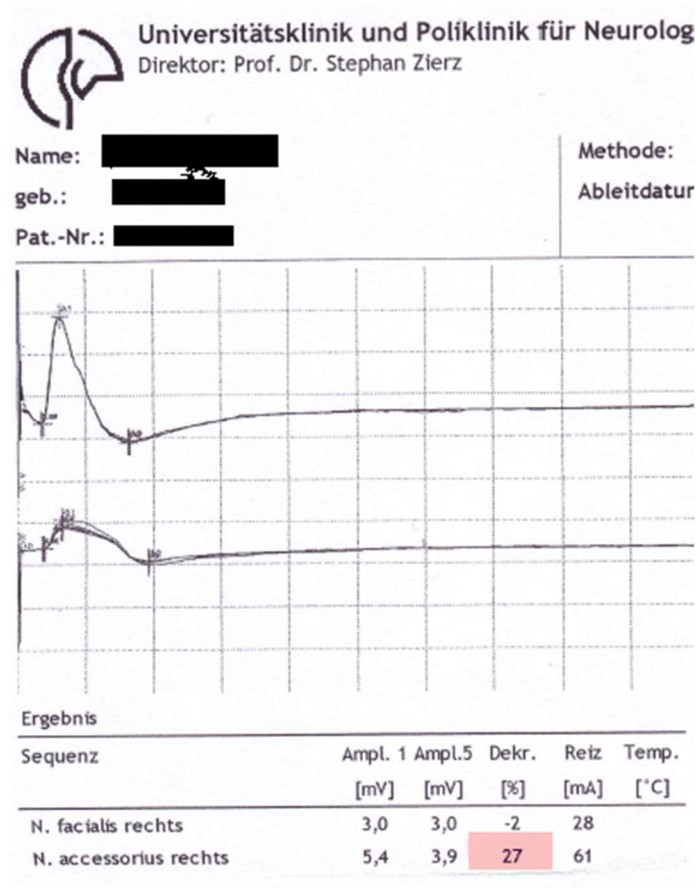


Abbildung 7: 3/s-repetitive Nervenstimulation

4.3 Klinische Parameter

4.3.1 Muskelsummscore

Die Muskelsummscore nach dem Medical Research Council (MRC) dient der Graduierung der Kraft sowohl bei zentralen als auch bei peripheren Paresen. Es werden Werte von 0 „keine Kontraktionen – Parese“ bis 5 „normale Kraft“ für jede Bewegung vergeben (Anonym, 1981).

Die Bewertung der Kraftgrade erfolgt wie folgt:

0/5: keine muskuläre Aktivität, komplette Lähmung

1/5: sichtbare und/oder tastbare Kontraktion ohne Bewegung

2/5: Bewegung unter Ausschaltung der Schwerkraft möglich

3/5: Bewegung gegen die Schwerkraft gerade noch möglich

4/5: Bewegung gegen moderaten Widerstand

5/5: Normale Kraft

Es wird die Kraftentfaltung in 18 Muskelgruppen getestet (davon 16 x bilateral) (siehe Abbildung 8). Im MRC Muskelsummscore werden die Punktzahlen aller Muskelgruppen addiert. Die maximal mögliche Punktzahl beträgt 170. Je niedriger die Gesamtpunktzahl, desto größer sind die Probleme in der Motorik (Abbildung 8).

Der MRC Muskelsummscore wird in vielen Untersuchungen bei Patienten mit ALS und anderen muskulären Erkrankungen, z.B. FSHD, MD, Morbus Pompe, HMSN-1 als wichtiger Verlaufsparemeter verwendet (de Carvalho, 2000; Magnus et al., 2002; Kalkman et al., 2007; Pinto und de Carvalho, 2008; Liu et al., 2009; de Carvalho und Swash, 2010).

Medical Research Council (MRC) Scale

(für Patienten ≥ 8 Jahre)

		rechts	links
sitzend	Schulterabduktion Ellbogenflexion Handflexion Handextension Daumenabduktion Hüftflexion Knieextension Dorsalflexion Fuß Eversion Fuß Inversion Fuß		
auf dem Bauch liegend	Kopfflexion Außenrotation im Schultergelenk Knieflexion Plantarflexion Fuß Hüftextension		
seitlich liegend	Hüftabduktion		
auf dem Rücken liegend	Ellbogenextension Kopfflexion		

MRC-Skalengrade und -definitionen:

- 0 keine Muskelkontraktion
- 1 sicht-/tastbare Muskelkontraktion
- 2 Bewegung ohne Einfluss der Schwerkraft mit vollem Bewegungsausmaß
- 3 Bewegung gegen die Schwerkraft mit vollem Bewegungsausmaß
- 4 Bewegung gegen Schwerkraft und moderaten Widerstand möglich
- 5 normale Muskelkraft

Abbildung 8: Medical Research Council (MRC) Scale

4.3.2 Statische Vitalkapazität (slowVC)

Die statische/langsame Vitalkapazität (slowVC) ist eine zur Lungenfunktionsdiagnostik gehörige Kenngröße. Aus der Ruheatmung heraus wird die Vitalkapazität bestimmt. Sie ist abhängig von Alter, Geschlecht und Körpergröße und wird mit einem Spirometer bestimmt, um die Abnahme der Atemtätigkeit im Verlauf beurteilen zu können (respiratorische Muskelstärke). Sie ist nicht relevant für andere Muskelgruppen (de Carvalho et al., 2005). Bei bulbärem Symptombeginn und bei Progredienz der Erkrankung bei spinalem Symptombeginn entsteht eine erhöhte Fehlerrate bei der Messung der statischen Vitalkapazität, da die Kraft, um eine dichte Bindung der Lippen an das Mundstück herzustellen, abnimmt. Luft kann entweichen und das Ergebnis verfälschen.

Zur Betrachtung der Überlebenszeit von Patienten wird sie als prognostischer Faktor benutzt (Magnus et al., 2002). Sie ist ein wichtiges Instrument, aber ihre Reliabilität ist unsicher, vor allem bei Patienten mit bulbärer Mitbeteiligung (de Carvalho et al., 2005; Liu et al., 2009). In liegender Position wird eine Zwerchfellschwäche besser erkannt als in sitzender (Schmidt et al., 2006).

Sehr häufig wird die slowVC neben dem MRC Muskelsummscore und der ALS-FRS-R als wichtiger Verlaufsparemeter eingesetzt (Vitacca et al., 1997; Magnus et al., 2002; de Carvalho et al., 2003; Lange et al., 2006; Pinto und de Carvalho, 2008; Liu et al., 2009; Pinto und de Carvalho, 2012).

Die slowVC wurde bei den Patienten in sitzender Position mit dem Gerät easy one™ Model 2001 (by nnd Medical Technologies, Switzerland) gemessen. Da dies ein Handmessgerät ist, ist die Untersuchung sehr abhängig von der Mitarbeit des Patienten. Die slowVC bietet validere Daten als die forcierte VC bei einer VC <70%. Während der Untersuchung wurde die statische Vitalkapazität 3-mal gemessen und der höchste Wert dokumentiert und in die Analyse einbezogen.

4.3.3 Revidierte ALS-Funktions-Bewertungsskala (ALS-FRS-R)

Die ALS-Funktions-Bewertungsskala (ALS-FRS, engl. ALS Functional Rating Scale) wurde Mitte der 1990er Jahre auf Basis der „Unified Parkinson’s Disease Rating Scale“ und der „ALS-Severity-Scale“ entwickelt, um eine Stadieneinteilung zu ermöglichen und um als Mittel zur schnellen funktionellen Einschätzung der Patienten zu dienen. Sie erfasst Beeinträchtigungen der Motorik und der Alltagsfunktionen (ADL), der Bestimmung des Schweregrades der Krankheit und zur Prognose der Krankheitsdauer. Mit Hilfe dieses Fragebogens können krankheitsspezifische Behinderungen von ALS-Patienten dokumentiert und im Verlauf beurteilt werden. Die Symptome der ALS werden in vier Kategorien (Sprache, Schlucken, Behinderungen der oberen und unteren Extremität) erfasst (Hillel et al., 1989). Der Schwachpunkt der ALS-FRS

besteht jedoch darin, dass ein Ungleichgewicht zwischen den Extremitäten und der respiratorischen Funktion herrscht.

Die weiterentwickelte Form der ALS-FRS ist die ALS-FRS-R. Diese Skala enthält im Gegensatz zur ALS-FRS zusätzlich 2 Fragen zur respiratorischen Funktion (Dyspnoe, Orthopnoe). Zusammenfassend werden folgende Bereiche erfasst: bulbäre (Frage 1-3), Extremitäten- (Frage 4-9) und respiratorische Symptome (Frage 10-12) (Cedarbaum et al., 1999; de Carvalho et al., 2005; Lechtzin et al., 2007). Bei jeder Frage stehen jeweils 5 Antworten zur Auswahl. Für jede Antwort ist eine Punktzahl von 0 bis 4 definiert (Abbildung 9). Die Summe aller Antworten wird zur Auswertung verwendet. Eine Punktzahl von 48 bedeutet, dass der Patient weder in der Motorik noch in den ADL beeinträchtigt ist. Je niedriger die Summe, desto größer ist die Beeinträchtigung und folglich hat der Patient stärker ausgeprägte Symptome (Cedarbaum und Stambler, 1997; Cedarbaum et al., 1999).

Der Test wurde speziell entwickelt, um die klinischen Auswirkungen einer neuromuskulären Dysfunktion zu messen und zeigt eine signifikante Korrelation mit der objektiven Muskelkraft (Kidney et al., 2004).

Die ALS-FRS-R ist sehr sensitiv und gilt derzeit als die bestmögliche Skala zur Beurteilung der motorischen Symptome bei ALS. Sie wird in fast allen Studien zur ALS verwendet (Gordon et al., 2004; Kimura et al., 2006; Garcia et al., 2007; Kollwe et al., 2008b; Rosenfeld et al., 2008; Voustianiouk et al., 2008). Die Progressionsrate für die ALS (Punktverschlechterung pro Monat) kann anhand folgender Formel errechnet werden:

$(48 - \text{aktuelle Summe}) / \text{Monate seit Symptombeginn}$ (McElhiney et al., 2009).

In der vorliegenden Arbeit wurde die deutschsprachige Version der ALS-FRS-R verwendet.

4.3.4 Progressionsrate

Die Progressionsrate des ALS-FRS-R, des MRC Muskelsummenscore und der statistischen Vitalkapazität über 6 und 12 Monate wurde wie folgt berechnet:

Δ (Punktwert zum Zeitpunkt des Einschlusses – Punktwert nach 6 oder 12 Monaten) .

Revidierte ALS-Funktions-Bewertungsskala (rALS-FRS)

1. Sprache

4	Normaler Sprachfluss
3	Wahrnehmbare Sprachstörung
2	Verständlich bei Wiederholung
1	Sprache kombiniert mit nichtverbaler Kommunikation
0	Verlust der verständlichen Sprache

2. Speichelfluss

4	Normal
3	Geringfügig, aber eindeutig mit Übermaß an Speichel im Mund; nach Speichelverlust möglich
2	Mäßiger vermehrter Speichelfluss; geringe Speichelverlust möglich
1	Deutlich vermehrter Speichelfluss; teilweise mit Speichelverlust
0	Deutlicher Speichelfluss; Taschentuch ständig erforderlich

3. Schlucken

4	Normale Essgewohnheiten
3	Beginnende Essprobleme mit gelegentlichem Verschlucken
2	Änderung der Nahrungskonsistenz
1	Ergänzende Sondenernährung erforderlich
0	Keine orale Nahrungsaufnahme; ausschließlich PEG-Versorgung oder parenterale Ernährung

4. Handschrift

4	Normal
3	Langsam oder unordentlich, alle Wörter lesbar
2	Nicht alle Wörter lesbar
1	Kann Stift halten
0	Kann Stift nicht halten

5. Gebrauch von Besteck

4	Normal
3	Etwas langsam und unbeholfen, aber keine Hilfe erforderlich
2	Kann das Essen meistens schneiden, aber unbeholfen und langsam; braucht teilweise Hilfe
1	Essen muss mundgerecht vorgeschnitten werden, aber kann noch langsam allein essen
0	Muss gefüttert werden

6. Ankleiden und Körperpflege

4	Normale Funktion
3	Unabhängige und vollständige Selbstpflege mit Mühe oder vermindeter Effizienz
2	Zeitweilige Hilfe oder Hilfsverfahren
1	Zur Selbsthilfe ist Hilfspersonal erforderlich
0	Vollständige Abhängigkeit

7. Umdrehen im Bett und Richten der Bettdecke

4	Normal
3	Etwas langsam und unbeholfen, aber keine Hilfe erforderlich
2	Kann sich allein umdrehen oder Bettlaken zurechtziehen, aber mit großer Mühe
1	Kann die Drehung bzw. das Zurechtziehen der Bettdecke beginnen, aber nicht alleine ausführen
0	Vollständige Abhängigkeit

8. Gehen

4	Normal
3	Beginnende Gangstörung
2	Deutliche Gangstörung; geht mit Unterstützung oder Gebrauch von Hilfsmitteln
1	Nicht gehfähig; aber funktionsfähige Bewegungen der Beine möglich oder Gebrauch von Hilfsmitteln
0	Keine zielgerichtete Beinbewegung

9. Treppensteigen

4	Normal
3	Langsam
2	Leichte Unsicherheit oder Ermüdung
1	Braucht Unterstützung
0	Nicht möglich

10. Dyspnoe

4	Keine
3	Beim Gehen
2	Bei Aktivitäten des täglichen Lebens einschließlich Essen, Baden, Ankleiden oder Gebrauch von Hilfsmitteln
1	Atemnot im Sitzen oder Liegen; Ruhedyspnoe
0	Deutliche Ruhedyspnoe; Indikation für nicht-invasive oder invasive Ventilation ist gegeben

11. Orthopnoe

4	Keine
3	Wiederholte nächtliche Dyspnoe-Episoden, keine regelmäßige Verwendung von mehr als Kissen
2	Regelmäßige Verwendung von mehr als 2 Kissen zum Schlafen erforderlich
1	Kann nur im Sitzen schlafen
0	Hochgradige Schlafstörung

12. Respiratorische Insuffizienz

4	Keine
3	Intermittierende nicht-invasive Ventilation
2	Kontinuierliche nicht-invasive Ventilation in den Nachtstunden
1	Kontinuierliche nicht-invasive Ventilation in den Tag- und Nachtstunden
0	Invasive Ventilation durch orotracheale Intubation oder Tracheotomie

Abbildung 9: revidierte ALS-Funktions-Bewertungsskala (ALS-FRS-R)

4.4 Statistische Auswertung

Für die Auswertung erhielt jeder Patient eine Identifikationsnummer, sodass alle Patientendaten anonym ausgewertet werden konnten.

Alle Daten wurden in eine Microsoft Access 2010 Datenbank eingegeben und anschließend in Microsoft EXCEL 2013 und IBM SPSS Statistics 21 importiert und ausgewertet. Graphiken und Tabellen wurden in Microsoft EXCEL 2013 erstellt. Microsoft Office Word 2013 war das

verwendete Textverarbeitungsprogramm. Das Literaturverzeichnis wurde mit Hilfe von EndNote X6.0.1 und Microsoft Word 2013 erstellt und verwaltet.

Als deskriptive Parameter wurden Lokalisations- (arithmetisches Mittel, Median) und Dispersionsparameter (Standardabweichung (SD), Minimum (Min), Maximum (Max)) ermittelt. Bei metrischen Daten wurde eine Testung auf Normalverteilung mittels Kolmogorov-Smirnov-Test vorgenommen

Zur Überprüfung von Unterschiedshypothesen bei intervallskalierten Daten wurden t-Test-Vergleiche und eine ANOVA mit Messwiederholung der jeweiligen Stichproben durchgeführt. Zusammenhänge wurden mit dem Korrelationskoeffizienten nach Pearson überprüft. Das Signifikanzniveau wurde auf 0,01 festgelegt. Ein p-Wert $p < 0,01$ wurde genutzt, um die Anzahl falsch positiver Ergebnisse zu minimieren. Aufgrund der erhöhten Anzahl von drop-outs wurde dieses Signifikanzniveau gewählt, um möglichen Verzerrungen durch die Mortalität entgegen zu wirken. Zum Vergleich der statistischen Signifikanz der Untersuchungen wurde ein Signifikanzniveau von $p < 0,05$ herangezogen. Aufgrund der geringen Probandenzahl wurden statistische Tests bezüglich der Validität der deutschen Version des CIS20-R nicht durchgeführt.

Des Weiteren wurden der t-Test und die einfaktorielle ANOVA mit Messwiederholungen genutzt, um gepaarte und ungepaarte Stichproben zu vergleichen.

5 Ergebnisse

5.1 Patienten

In Tabelle 2 sind neben den demographischen Angaben zur Gesamtkohorte an ALS-Patienten klinische Parameter (MRC Muskelsummscore, ALS-FRS-R, slowVC), Fatigue-Parameter (FSS und CIS20-R) sowie das Dekrement des N. accessorius aufgeführt.

Patienten mit einer Amplitude des Summenaktionspotentials <1 mV wurden von der Datenanalyse ausgeschlossen. Die Studiengruppe bestand aus 51 Patienten (27 Frauen, 24 Männer), von denen 12 einen bulbären und 39 einen Symptombeginn an den Extremitäten hatten. Das mittlere Alter bei Erkrankungsbeginn betrug $57,9 \pm 12,3$ Jahre (34-81). Die mittlere Krankheitsdauer bei erstmaliger Vorstellung in der Ambulanz betrug $15,8 \pm 12,7$ Monate (1-65). Kein Patient wies klinische Zeichen einer frontotemporalen Demenz auf.

Außerdem wurden die Patienten nach bulbärem ($n=12$) und spinalem Beginn ($n=39$) stratifiziert (Tabelle 3). Beide Gruppen unterschieden sich nur im MRC Muskelsummscore und in der Krankheitsdauer bis zur ersten Untersuchung. Die Patienten mit bulbärer Erstmanifestation wiesen einen höheren MRC Muskelsummscore (Extremitäten: $149,6 \pm 26,4$; bulbär: $165,5 \pm 7,1$; $p=0,049$) und eine kürzere Krankheitsdauer auf (Extremitäten: $17,3 \pm 13,5$ Monate; bulbär: $10,7 \pm 7,5$ Monate; $p=0,04$). Bei den Parametern der Fatigue (FSS, CIS20-Rgesamt und Subskalen), slowVC, ALS-FRS-R und dem Dekrement des N. accessorius war kein statistisch signifikanter Unterschied zu finden.

Unsere relativ hohe drop out-Rate hat verschiedene Gründe:

(A) Patienten verstarben während der Zeit des follow-up von 12 Monaten,

(B) durch eine Krankheitsprogression war eine weitere Vorstellung in der Ambulanz nicht realisierbar,

(C) Amplituden der motorischen Summenaktionspotentiale <1 mV zum Zeitpunkt des Einschlusses wurden von der Analyse ausgeschlossen. Normalerweise liegen diese Amplituden deutlich über 5 mV. Bei Amplituden unter 1 mV ist ein Dekrement nicht verlässlich (vgl. Einleitung).

Tabelle 2: Demographische und klinische Parameter der Patienten mit ALS (Median \pm 1SD (Minimum-Maximum)) (n = 51)

	Patienten (N=51)
Durchschnittsalter (Jahre) \pm 1 SD	57,9 (\pm 12,3) (34-81)
weiblich/männlich	27/24
wahrscheinliche/definitive ALS	19/32
bulbärer Beginn/limbärer Beginn	Dez 39
Krankheitsdauer zur 1. Untersuchung	15,8 (\pm 12,7) (1-65)
rALS-FRS zur 1. Untersuchung	39 (\pm 7) (20-48)
slowVC zur 1. Untersuchung	83,7 (\pm 21,3) (18-133)
MRC Summenscore zur 1. Untersuchung	153,3 (\pm 24,3) (47-174)
CISgesamt zur 1. Untersuchung	66,9 (\pm 25) (20-131)
CIS 1 zur 1. Untersuchung	31,5 (\pm 12,1) (8-53)
CIS 2 zur 1. Untersuchung	10,8 (\pm 7,5) (5-34)
CIS 3 zur 1. Untersuchung	11,6 (\pm 5,9) (4-28)
CIS 4 zur 1. Untersuchung	13,5 (\pm 6) (3-21)
FSS zur 1. Untersuchung	37,8 (\pm 16,7) (7-63)
Dekrement N. accessorius zur 1. Untersuchung	0,0 (\pm 0) (0-23,7)

Tabelle 3: Vergleich der demographischen, klinischen und Fatigue-Parameter der ALS-Patienten mit bulbärem und spinalem Symptombeginn (Median \pm 1SD (Minimum-Maximum)); * t-Test

	bulbär (n=12)	spinal (n=39)	Statistik* p<0,05
Durchschnittsalter (Jahre) \pm 1 SD	61,3 (\pm 11,8) (34-73)	56,8 (\pm 12) (34-81)	
weiblich/männlich	8;4	19;20	
Krankheitsdauer zur 1. Untersuchung	10,7 (\pm 7,5) (1-26)	17,3 (\pm 13,5) (3-65)	0,04
rALS-FRS zur 1. Untersuchung	40,5 (\pm 5,7) (28-46)	38,5 (\pm 7,3) (20-48)	0,351
slowVC zur 1. Untersuchung	84,7 (\pm 24,7) (45-124,5)	83,4 (\pm 20,1) (18-132,8)	0,878
MRC Summenscore zur 1. Untersuchung	165,5 (\pm 7,1) (146-174)	149,6 (\pm 26,4) (47-170)	0,049
CISgesamt zur 1. Untersuchung	66,3 (\pm 30) (20-131)	67,1 (\pm 23,1) (20-112)	0,94
CIS 1 zur 1. Untersuchung	32,6 (\pm 14,2) (8-50)	31,2 (\pm 11,3) (8-53)	0,784
CIS 2 zur 1. Untersuchung	10,8 (\pm 8,2) (5-34)	10,8 (\pm 7,3) (5-32)	0,998
CIS 3 zur 1. Untersuchung	11,8 (\pm 6,6) (4-27)	11,5 (\pm 5,6) (4-28)	0,892
CIS 4 zur 1. Untersuchung	13,3 (\pm 6,4) (3-21)	13,6 (\pm 5,8) (3-21)	0,905
FSS zur 1. Untersuchung	36 (\pm 15) (13-57)	38,5 (\pm 17,2) (7-63)	0,653
Dekrement N. accessorius zur 1. Untersuchung	3,5% (\pm 6,3) (0-23,7)	4,3% (\pm 5,8) (0-19)	0,715

* t-Test

5.2 Fatigue-Fragebögen

5.2.1 Fatigue zum Zeitpunkt des Einschlusses

Betrachtete man das Gesamtkollektiv zum Zeitpunkt des Einschlusses, so wiesen nach Messung mittels der FSS 58,7% und nach Messung mittels CIS 1 (Fatigueschweregrad) 42,2% eine klinisch relevante Fatigue auf (Tabelle 4). Wurden jedoch die Patienten betrachtet, die zu allen drei Untersuchungszeitpunkten zur Verfügung standen, fiel auf, dass zum Zeitpunkt des Einschlusses die mittleren Fatiguescores niedriger waren und die Zahl der Patienten mit klinisch relevanter Fatigue geringer war (FSS 41,7%, n=24; CIS 1 (Fatigueschweregrad) 31,6%, n=19). Fatigue nahm im Krankheitsverlauf zu. Allerdings war der Unterschied in den Fatiguescores zwischen

der Gesamtgruppe und den Patienten mit Mehrfachmessungen nicht statistisch signifikant (Abbildung 10 und Abbildung 11). Diese beiden Subpopulationen unterschieden sich jedoch nicht in anderen klinischen Parametern wie Erkrankungsdauer, ALS-FRS-R, slowVC und MRC Muskelsummscore.

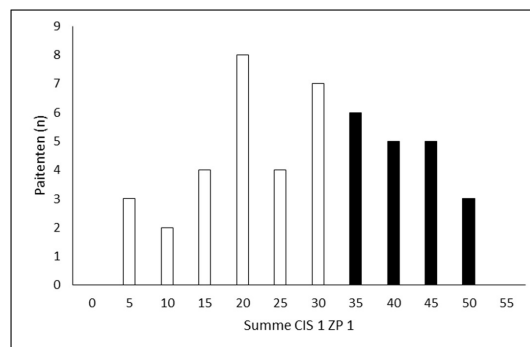


Abbildung 10: Summe CIS1 der ALS-Patienten zum Zeitpunkt des Einschlusses. Eine Summe der CIS 1 ≥ 35 (schwarze Säulen) spricht für eine klinisch relevante Fatigue (Maximalpunktzahl 56). ZP1 = zum Zeitpunkt des Einschlusses in die Studie

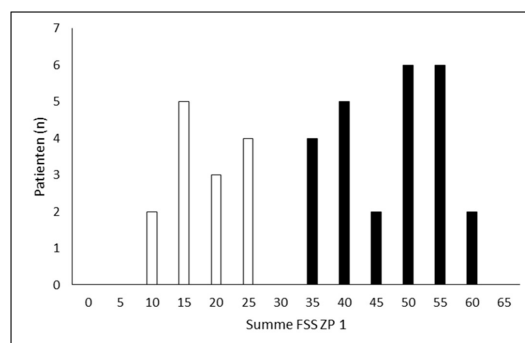


Abbildung 11: Summe FSS der ALS-Patienten zum Zeitpunkt des Einschlusses (ZP 1). Eine Summe der FSS > 36 (schwarze Säulen) spricht für eine klinisch relevante Fatigue (Maximalpunktzahl 63)

Weiterhin wurden die 49 ALS-Patienten zum Zeitpunkt des Einschlusses nach dem Vorliegen einer klinisch relevanten Fatigue in der FSS ($FSS > 36$) und hinsichtlich ihrer klinischen und demographischen Angaben analysiert (Tabelle 5). Wenn das Signifikanzniveau mit $p < 0,05$ angesetzt wurde, hatten Patienten mit einem bulbären Symptombeginn eine signifikant kürzere Krankheitsdauer und einen höheren MRC Muskelsummscore als Patienten mit einem spinalen Symptombeginn. Wurde ein Signifikanzniveau von $p < 0,01$ berücksichtigt, war dieser signifikante Unterschied nicht mehr nachweisbar. Patienten, die während der Untersuchungen unter dem Einfluss von Sedativa standen, unterschieden sich nicht von den nicht sedierten Patienten bezüglich der FSS und CIS20-R.

Beide Gruppen zeigten keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich anderer klinischer Parameter oder hinsichtlich der Fatiguescores, die CIS20-R Subskalen miteinbezogen. Patienten mit Fatigue zum Zeitpunkt des Einschlusses im FSS hatten signifikant niedrigere Werte in der ALS-FRS-R ($p < 0,01$). Je niedriger die Summe in der ALS-FRS-R, desto größer war die Beeinträchtigung und folglich hatte der Patient stärker ausgeprägte Symptome. Patienten mit Fatigue in CIS 1 (Fatigueschweregrad) wiesen im Vergleich eine kürzere Krankheitsdauer auf ($p < 0,01$). Ansonsten unterschieden sich die einzelnen Gruppen jedoch nicht in Bezug auf das Lebensalter, die Geschlechtsverteilung, den MRC Muskelsummscore oder die statische Vitalkapazität.

Patienten mit klinischer Fatigue im FSS hatten statistisch signifikant höhere Punktzahlen in CIS20-R-Gesamt, CIS 1 (Fatigueschweregrad), CIS 3 (Motivation) und CIS 4 (Aktivität), jedoch nicht in CIS 2 (Konzentration). Der Schweregrad der Fatigue gemessen mit der FSS und der CIS20-R geht mit einer verminderten Motivation sowie einer verminderten Aktivität der Patienten einher, die Konzentrationsfähigkeit wird durch das Vorhandensein jedoch nicht beeinflusst. Ein ähnlicher Befund zeigte sich, wenn die Patienten nach dem CIS 1-Grenzwert analysiert wurden: Patienten, die eine klinische Fatigue in der CIS 1 (Fatigueschweregrad) aufwiesen, hatten statistisch signifikant höhere Punktzahlen in anderen Fatigueskalen (FSS, CIS20-R-Gesamt, CIS 3 (Motivation), CIS 4 (Aktivität)), jedoch nicht in der CIS 2 (Konzentration).

Tabelle 4: FSS und CIS inklusive Subskalen (Median \pm 1SD (Minimum-Maximum)), FSS: Punktwert \sim Fatigue. > 35 Punkte = klinisch relevante Fatigue; CISgesamt: Punktwert \sim Risiko für einen langen Krankheitsverlauf; CIS 1: Punktwert \sim Fatigue; CIS 2: Punktwert \sim schwere Konzentrationsstörungen; CIS 3: Punktwert \sim reduzierte Motivation; CIS 4: Punktwert \sim niedrige Aktivität. – Bei Patienten mit 3 follow-up-Untersuchungen: Der FSS-Scorewert belegt eine Zunahme der Fatigue im Krankheitsverlauf (n.s.); Der CIS-Gesamtscorewert belegt einen längeren Krankheitsverlauf (signifikant, $p=0,001$); CIS 1 belegt eine Zunahme der Fatigue im Verlauf der Erkrankung (signifikant, $p=0,003$); CIS 2 beschreibt das zunehmende Auftreten von Konzentrationsstörungen (n.s.); CIS 3 beschreibt eine Abnahme der Motivation (signifikant); CIS 4 beschreibt eine Abnahme der Aktivität (n.s.). * t-Test; ** ANOVA; aufgeführt sind die im Verlauf der Beobachtung analysierten Parameter. Je nach Möglichkeit des follow-up wurden die Patienten den einzelnen Gruppen (zum Zeitpunkt des Einschlusses, nach 6 bzw. 12 Monaten) zugeordnet; [Punktwerte]

	n	Durchschnittsalter	Summe 1. Untersuchung Fatigue N (%)	Summe 2. Untersuchung Fatigue N (%)	Summe 3. Untersuchung Fatigue N (%)	p-Wert
FSS	46	59,3	41 \pm 16,7 (7-63) 27 (58,7%)			
	36	59,1	38 \pm 17,5 (7-63) 19 (52,8%)	42,5 \pm 16,4 (9-63) 21 (58,3%)		0,045*
	24	59,2	27 \pm 18,3 (7-63) 10 (41,7%)	35 \pm 16,3 (9-63) 11 (45,8%)	43 \pm 14,7 (12-63) 16 (66,7%)	0,027**
CIS gesamt	45	59,4	64 \pm 25,1 (20-131)			
	30	59,1	56 \pm 22,2 (20-110)	66 \pm 24,3 (21-122)		0,022*
	17	58,4	56 \pm 22 (20-98)	65 \pm 23,3 (21-100)	76 \pm 25,8 (22-107)	0,001**
CIS 1 Fatigue	45	59,4	32 \pm 12,1 (8-53) 19 (42,2%)			
	32	59	28,5 \pm 11,9 (8-53) 11 (34,4%)	30 \pm 12,3 (8-54) 12 (37,5%)		0,372*
	19	58,7	25 \pm 12,1 (8-50) 6 (31,6%)	29 \pm 11,7 (8-48) 6 (31,6%)	38 \pm 12 (8-48) 12 (63,2%)	0,003**
CIS 2 Konzentration	46	59	8 \pm 7,3 (5-34)			
	36	58,8	7 \pm 6 (5-32)	8 \pm 6,2 (5-29)		0,266*
	21	60,3	7 \pm 4,6 (5-24)	8 \pm 5,5 (5-29)	7 \pm 6,6 (5-32)	0,121**
CIS 3 Motivation	47	59,4	10 \pm 5,9 (4-28)			
	35	59,6	9 \pm 4,7 (4-21)	13 \pm 6,3 (4-28)		0,001*
	20	60,2	9 \pm 4,2 (4-19)	12 \pm 5,9 (4-25)	16 \pm 6,3 (4-28)	0,001**
CIS 4 Aktivität	46	59,4	13,5 \pm 5,9 (3-21)			
	33	58,9	13 \pm 5,9 (3-21)	17 \pm 5,9 (3-21)		0,048*
	19	58,5	13 \pm 5,9 (3-21)	17 \pm 6,3 (3-21)	16 \pm 6 (3-21)	0,072**

Tabelle 5: Vergleich von demographischen, klinischen und Fatigueparametern bei ALS-Patienten (bulbär vs. spinal (Extremitätenbeginn), mit/ohne Fatigue (nach FSS und CIS 1 (Fatigueschweregrad)), mit sedierende(r) Medikation verglichen mit nicht sedierten Patienten (Minimum-Maximum); * t-Test

	ALS-Patienten mit bulbärem Beginn (N=12)	ALS-Patienten mit spinalem Beginn (N=39)	p-Wert*	ALS-Patienten mit Fatigue (FSS≥37) (N=26)	ALS-Patienten ohne Fatigue (FSS ≤36) (N=20)	p-Wert*	ALS-Patienten mit Fatigue (CIS 1>35) (N=19)	ALS-Patienten ohne Fatigue (CIS 1≤35) (N=26)	p-Wert*	Patienten mit sedierender Medikation (N=13)	Patienten ohne sedierende Medikation (N=38)	p-Wert*
Durchschnittsalter [Jahre] ± 1 SD	61,3±11,8 (34-73)	56,8±12 (34-81)	0,279	60±12,5 (34-81)	55,5 (±11,2) (34-73)	0,292	61,1±12,1 (40-81)	54,5 (±12) (34-73)	0,154	58,6 (±11,5) (38-72)	57,6 (±12,4) (34-81)	0,798
weiblich/männlich	8;4	19;20		14;12	9;11		7;12	15;11		9;4	18;20	
bulbär/spinal				7;19	5;15		6;13	5;21		3;10	9;29	
Krankheitsdauer zur 1. Untersuchung [in Monaten]	10,7±7,5 (1-26)	17,3±13,5 (3-65)	0,04	15,9±13,2 (3-59)	16,4 (±13,3) (1-65)	0,946	9,8±5,4 (3-23)	19,3 (±15,4) (1-65)	0,002	16,4 (±14,3) (1-59)	15,6 (±12) (3-65)	0,858
ALS-FRS-R zur 1. Untersuchung [Punktwert]	40,5±5,7 (28-46)	38,5±7,3 (20-48)	0,351	36,5±7,2 (20-47)	42,8 (±3,8) (33-48)	0,01	37,8±7,1 (20-45)	31 (±5,8) (21-48)	0,363	35,5 (±8,8) (21-46)	40,1 (±5,9) (20-48)	0,049
slowVC zur 1. Untersuchung [%]	84,7±24,7 (45-125)	83,4±20,1 (18-133)	0,878	80,1±22 (18-125)	89,3 (±17,9) (58-133)	0,321	84,9±23 (18-124,5)	86 (±18,2) (56-133)	0,785	86,9 (±20,2) (56-125)	82,7 (±21,5) (18-133)	0,56
MRC Muskelsummscore zur 1. Untersuchung [Punktwert]	166±7 (46-174)	150±26 (47-170)	0,049	150±29 (47-170)	159,4 (±16,8) (93-174)	0,367	153,3±29,4 (47-170)	155,1 (±21,8) (84-174)	0,989	152,5 (±23,5) (84-170)	153,6 (±24,6) (47-174)	0,893
CISgesamt zur 1. Untersuchung [Punktwert]	66,3±30 (20-131)	67,1±23,1 (20-112)	0,94	79,4±22,8 (39-131)	51,3 (±19,2) (20-88)	0,001	87,1±19 (49-131)	52,1 (±17,2) (20-87)	0,001	71,5 (±23,7) (20-110)	65,5 (±25,2) (20-131)	0,518
CIS 1 Fatigueschweregrad zur 1. Untersuchung [Punktwert]	32,6±14,2 (8-50)	31,2±11,3 (8-53)	0,784	38,3±8,8 (21-53)	23,3 (±11) (8-44)	0,001	43,4±5 (35-53)	22,8 (±7,4) (8-33)	0,001	31,9 (±11,6) (8-50)	31,4 (±12,2) (8-53)	0,911
CIS 2 Konzentration zur 1. Untersuchung [Punktwert]	10,8±8,2 (5-34)	10,8±7,3 (5-32)	0,998	12,6±8,4 (5-34)	8,2 (±4,5) (5-24)	0,106	13,6±8,6 (5-34)	8,9 (±5,8) (5-25)	0,062	11,4 (±7,3) (5-25)	10,6 (±7,5) (5-34)	0,781
CIS 3 Motivation zur 1. Untersuchung [Punktwert]	11,8±6,6 (4-27)	11,5±5,6 (4-28)	0,892	13,5±6,4 (5-28)	9,2 (±4,1) (4-21)	0,016	15,2±6,3 (6-28)	9 (±3,8) (4-21)	0,001	12,7 (±6,7) (4-28)	11,3 (±5,6) (4-27)	0,563
CIS 4 Aktivität zur 1. Untersuchung [Punktwert]	13,3±6,4 (3-21)	13,6±5,8 (3-21)	0,905	16,1±5,4 (5-21)	10,6 (±5,2) (3-21)	0,002	16,6±5,3 (5-21)	11,4 (±5,5) (3-21)	0,004	15,5 (±6) (3-21)	12,9 (±5,8) (3-21)	0,271
FSS zur 1. Untersuchung [Punktwert]	36,0±15 (13-57)	38,5±17,2 (7-63)	0,653	50,3±7,3 (37-63)	21,6±10,2 (7-48)	0,001	45,3±11,3 (17-61)	31,5 (±17,3) (7-63)	0,006	46,1 (±15,7) (13-63)	35,8 (±16,3) (7-61)	0,121
Dekrement N. accessorius zur 1. Untersuchung [%]	3,5±6,3 (0-23,7)	4,3±5,8 (0-19)	0,715	5±7 (0-24)	4% (±5) (0-17)	0,464	3±6 (0-24)	6% (±6) (0-18)	0,137	7% (±8) (0-19)	4% (±6) (0-24)	0,436

Die Ergebnisse der CIS 1 (Fatigueschweregrad) korrelierten positiv mit dem Ergebnis der FSS zum Zeitpunkt des Einschlusses ($r=0,67$, $p<0,05$) (Abbildung 12). Dies zeigte sich ebenso für die CIS20-R-Gesamt und die CIS 4 (Aktivität) ($r=0,63$ und $r=0,61$, $p<0,05$), jedoch nicht für die CIS 2 (Konzentration) und die CIS 3 (Motivation). Die Punktzahlen des CIS20-R-Gesamt zeigten eine mittlere bis starke Korrelation mit allen vier Subskalen der CIS20-R (CIS 1 (Fatigueschweregrad) $r=0,87$; CIS 2 (Konzentration) $r=0,70$; CIS 3 (Motivation) $r=0,87$; CIS 4 (Aktivität) $r=0,65$; $p<0,001$) (Tabelle 6).

Tabelle 6: Vergleich CIS20-R-Subskalen bei Patienten mit und ohne Fatigue (nach CIS 1 (Fatigueschweregrad)) (nach 6 Monaten)

Subskalen	Patienten ohne Fatigue (nach CIS 1) (N=26) [Punktwert]	Patienten mit Fatigue (nach CIS 1) (N=19) [Punktwert]	p-Wert*
Fatigue (± 1 SD) [Punktwert]	22,8 ($\pm 7,4$) (8-33)	43,4 (± 5) (35-53)	0,001
Konzentration (± 1 SD) [Punktwert]	8,9 ($\pm 5,8$) (5-25)	13,6 ($\pm 8,6$) (5-34)	0,062
Motivation (± 1 SD) [Punktwert]	9 ($\pm 3,8$) (4-21)	15,2 ($\pm 6,3$) (6-28)	0,001
Aktivität (± 1 SD) [Punktwert]	11,4 ($\pm 5,5$) (3-21)	16,6 ($\pm 5,3$) (5-21)	0,004

Es fand sich keine Korrelation zwischen FSS, CIS 1 (Fatigueschweregrad) und CIS20-R-Gesamt und der Krankheitsdauer, dem MRC Muskelsummscore oder der VC. Eine schwache negative Korrelation zeigte sich zwischen der CIS 1 (Fatigueschweregrad) und der ALS-FRS-R (Abbildung 13), jedoch nicht hinsichtlich der ALS-FRS-R und der FSS (Abbildung 14).

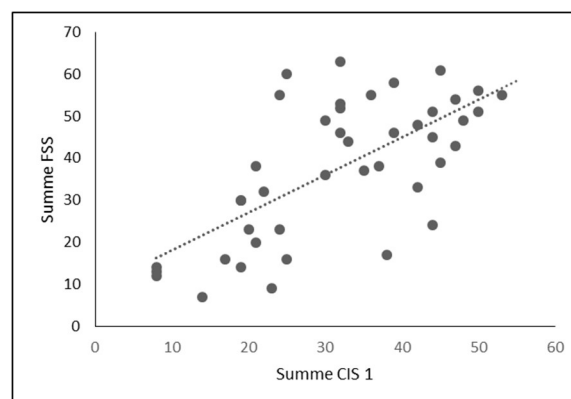


Abbildung 12: Korrelation zwischen FSS und CIS 1 ($r=0,67$; $p<0,05$)

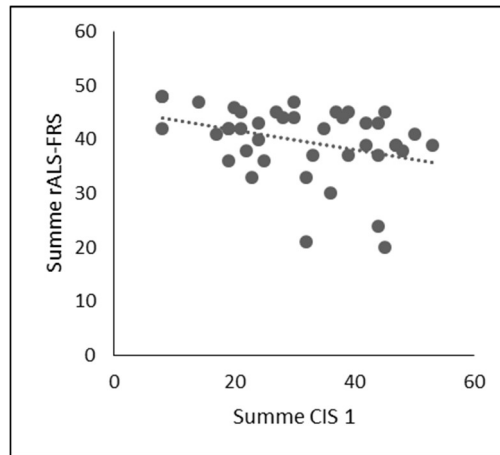


Abbildung 13: Korrelation zwischen ALS-FRS-R und CIS 1 (Fatigueschweregrad) ($r=-0,38$; $p<0,001$)

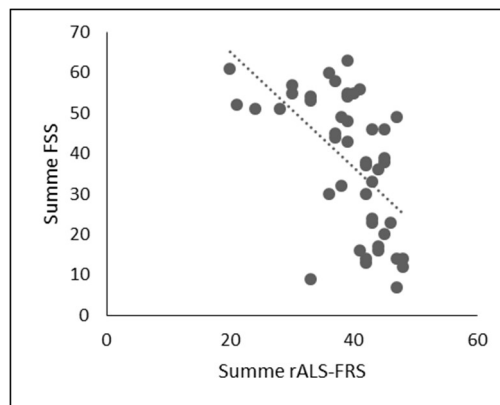


Abbildung 14: Korrelation zwischen FSS und ALS-FRS-R ($r=-0,57$; $p=0,67$)

Die konvergente Validität der CIS20-R wurde mit Hilfe der Korrelation zur FSS überprüft und beträgt 0,67. Als konvergente Validität wird der Grad bezeichnet, in dem ein Konstrukt von unterschiedlichen Verfahren übereinstimmend, das heißt konvergent, gemessen werden kann.

Des Weiteren zeigte sich zum Zeitpunkt des Einschlusses bei der Subskala CIS 2 (Konzentration) ein Bodeneffekt von 27,7%. Bezüglich der Subskalen 1 (Fatigueschweregrad), 3 (Motivation) und 4 (Aktivität) der CIS-20R können wir zeigen, dass sich bei ihnen weder ein Boden- noch ein Deckeneffekt finden lässt und damit eine gute Sensitivität der Subskalen besteht (Tabelle 7). Als Bodeneffekt bzw. Deckeneffekt bezeichnet man in der psychologischen Testung einen Messfehler, der auf einer Unter-/Überschreitung des messbaren beruht. Ein Test kann ab einem bestimmten Wert diesen nicht mehr abbilden.

Tabelle 7: Boden- und Deckeneffekte der Gesamt- und Subskalen des CIS20-R zum Zeitpunkt des Einschlusses (s.o.), [Punktwerte]

Subskalen	Mittelwert	SD	Bodeneffekt	Deckeneffekt
CIS20-Rgesamt	67,3	25,1	4,4%	0,0%
CIS 1 Fatigueschweregrad	31,5	12,1	0,0%	6,4%
CIS 2 Konzentration	10,8	7,3	27,7%	0,0%
CIS 3 Motivation	11,4	5,9	6,3%	2,1%
CIS 4 Aktivität	13,3	5,9	4,3%	15,2%

5.2.2 Fatigue im Krankheitsverlauf

Sechsendreißig Patienten standen für die Analyse der Daten der FSS nach 6 Monaten, 24 Patienten nach 12 Monaten zur Verfügung. Dreißig Patienten füllten die CIS20-R nach 6 Monaten und 17 Patienten nach 12 Monaten aus. Diese Patienten konnten alle in die Analyse der Daten der Fatigue im Verlauf einbezogen werden. Bei 19 ALS-Patienten waren sowohl FSS als auch CIS 1 (Fatigueschweregrad) zum Zeitpunkt des Einschlusses sowie nach 6 und 12 Monaten vorhanden (Tabelle 4). Folgende klinische Parameter wurden neben FSS und CIS20-R im Verlauf zu den drei Untersuchungszeitpunkten untersucht: ALS-FRS-R, slowVC und der MRC Muskelsummenscore. Die Abbildung 15 soll veranschaulichen, wie sich im Krankheitsverlauf der ALS die klinischen Parameter MRC Muskelsummenscore, ALS-FRS-R und slowVC verschlechtern und die Fatigue, gemessen mit FSS und CIS1 (Fatigueschweregrad), verändern (Abbildung 15).

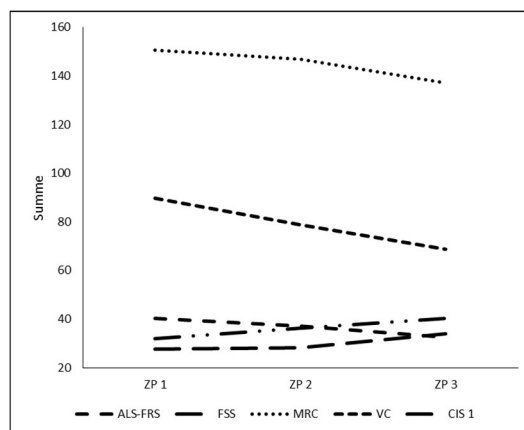


Abbildung 15: FSS, CIS 1 (Fatigueschweregrad), ALS-FRS-R, MRC Muskelsummenscore [Punktwerte] und slowVC [%] zum Zeitpunkt des Einschlusses (ZP 1), nach 6 Monaten (ZP 2) und nach 12 Monaten (ZP 3) (Mittelwerte) (16 Patienten)

In Tabelle 8 sind die FSS und die CIS20-R im Verlauf dargestellt. Erhoben wurden die Scores zum Zeitpunkt des Einschlusses, nach 6 und nach 12 Monaten. Es wurden nur die Scores von Patienten im Verlauf miteinander verglichen, bei denen tatsächlich zwei oder drei Datensätze vorlagen. Da sich ein Teil der Patienten nur einmalig zur Zweitmeinung vorstellte bzw.

krankheitsbedingt nicht über ein Jahr beobachtet werden konnte, ist eine relativ hohe drop out-Rate zu verzeichnen.

Die Fatigue nimmt im Krankheitsverlauf zu, d.h. im Vergleich zum Zeitpunkt des Einschlusses ist die Fatigue nach 12 Monaten stärker ausgeprägt als nach 6 Monaten. Der Prozentsatz der Patienten, die eine klinische Fatigue aufweisen, stieg bei der FSS von 42% und bei der CIS 1 Schweregrad der Fatigue von 32% zum Zeitpunkt des Einschlusses auf 67% (FSS) und 63% (CIS 1) nach 12 Monaten an (Tabelle 8 und Tabelle 9). Nach 6 Monaten zeigte sich, dass die Fatiguescores bei FSS, CIS20-R-Gesamt, CIS 1 Schweregrad der Fatigue und CIS 3 Motivation statistisch signifikant höher waren als zum Zeitpunkt des Einschlusses. Nach 12 Monaten waren die Fatiguescores für FSS, CIS20-R-Gesamt, CIS 1 (Fatigueschweregrad) und CIS 3 (Motivation) signifikant höher im Vergleich zum Zeitpunkt des Einschlusses (Tabelle 4). Eine Ausnahme bildet der Subskalenparameter CIS 2 (Konzentration) der CIS20-R. Hier unterscheidet sich weder der Wert nach 6 Monaten noch der Wert nach 12 Monaten von dem Wert zum Zeitpunkt des Einschlusses.

Tabelle 8: Vergleich Patienten mit 1 Messzeitpunkt (ZP 1) und Patienten mit 3 Messzeitpunkten (ZP 3) zum Zeitpunkt des Einschlusses für FSS (Median \pm 1SD (Minimum-Maximum)); * t-Test

Variable	FSS (1ZP) (N=46)	FSS (3ZP) (N=24)	p-Wert*
FSS zur 1. Untersuchung [Punktwert]	41 (\pm 16,7) (7-63)	27 (\pm 18,3) (7-63)	0,21
Krankheitsdauer zur 1. Untersuchung [Monate]	12 (\pm 13,2) (1-65)	14 (\pm 15,5) (1-65)	0,41
rALS-FRS zur 1. Untersuchung [Punktwert]	41 (\pm 6,7) (20-48)	41,5 (\pm 4,4) (33-48)	0,19
slowVC zur 1. Untersuchung [%]	85,6 (\pm 20,8) (18-133)	87 (\pm 16,9) (66-133)	0,33
MRC Summenscore zur 1. Untersuchung [Punktwert]	162 (\pm 24,9) (47-174)	160,5 (\pm 20,1) (93-170)	0,96

Tabelle 9: Vergleich Patienten mit 1 Messzeitpunkt (ZP 1) und Patienten mit 3 Messzeitpunkten (ZP 3) zum Zeitpunkt des Einschlusses für CIS 1 (Fatigueschweregrad) (Median \pm 1SD (Minimum-Maximum)); * t-Test

Variable	CIS 1 (1ZP) (N=45)	CIS 1 (3 ZP) (N=19)	p-Wert*
CIS 1 zur 1. Untersuchung [Punktwert]	32 (\pm 12,1) (8-53)	25 (\pm 12,1) (8-50)	0,27
Krankheitsdauer zur 1. Untersuchung [Monate]	12 (\pm 13,1) (1-65)	14 (\pm 14,3) (1-65)	0,58
rALS-FRS zur 1. Untersuchung [Punktwert]	42 (\pm 6,6)	42 (\pm 4,1) (33-48)	0,33
slowVC zur 1. Untersuchung [%]	85,1 (\pm 20,4) (18-133)	88 (\pm 17,9) (66-133)	0,26
MRC Summenscore zur 1. Untersuchung [Punktwert]	163 (\pm 25,3) (47-174)	162 (\pm 22,2) (93-170)	0,92

Patienten mit bulbärem Symptombeginn hatten keine statistisch signifikant schnellere Abnahme der slowVC als Patienten mit spinalem Symptombeginn.

Die Progressionsrate bezüglich der Abnahme von ALS-FRS-R, slowVC und MRC Muskelsummenscore nach 6 und 12 Monaten war statistisch signifikant verschieden zwischen Patienten mit und ohne Fatigue laut FSS (slowVC nach 6 Monaten; $p=0,03$) und CIS 1 (Fatigueschweregrad) (nach ALS-FRS-R nach 12 Monaten; $p=0,02$) (Tabelle 10). Bei Patienten mit einem bulbären Symptombeginn im Vergleich zu einem spinalen Beginn zeigte sich im MRC Muskelsummenscore nach 6 Monaten ein signifikanter Unterschied ($p=0,003$). Der Prozentsatz von Patienten mit bulbärem Symptombeginn betrug 24%. Während der Prozentsatz derer mit einem bulbären Symptombeginn und Fatigue gemessen mit FSS zum Zeitpunkt des Einschlusses sich nicht von denen ohne Fatigue unterschied (FSS 15% zu 11%), war bei Patienten unter Verwendung der CIS 1 (Fatigueschweregrad) der Prozentsatz ungefähr zweimal so hoch (CIS 1 (Fatigueschweregrad) 32% zu 19%).

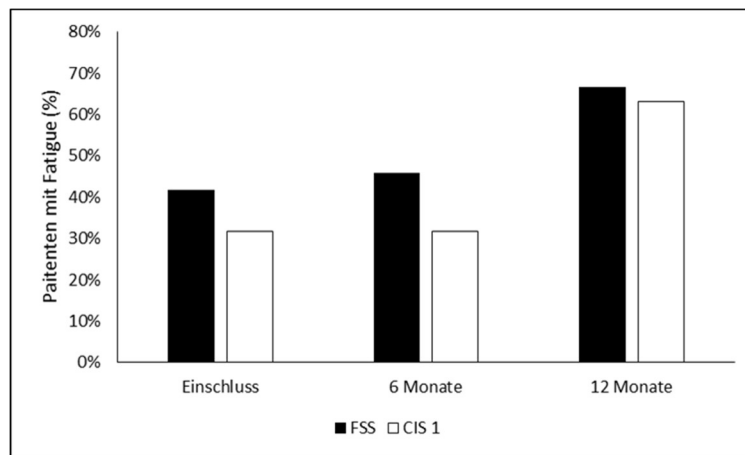


Abbildung 16: Prozentsatz der ALS-Patienten mit klinisch schwerer Fatigue im Verlauf (vgl. Tab. 4/5/6)

Tabelle 10: Progressionsrate über 6 und 12 Monate von ALS-FRS-R, MRC Muskelsummenscore und slowVC bei Patienten mit bulbärem und spinalem Symptombeginn, mit und ohne Fatigue, mit und ohne Dekrement (lt. FSS >36, CIS 1 > 34); p-Wert (t-Test)

Variable	bulbär			spinal			FSS Fatigue			CIS 1 Fatigue			Dekrement		
	bulbär	spinal	p-Wert	FSS Fatigue	keine Fatigue	p-Wert	CIS 1 Fatigue	keine Fatigue	p-Wert	Dekrement ja	nein	p-Wert			
Δ slowVC 6 Monate	19,5	6,3	0,09	15,9	7,1	0,03	14,7	3,5	0,74	8,72	12,2	0,32			
Δ slowVC 12 Monate	33,9	10,2	0,06	25,1	18,2	0,34	24	8,4	0,99	6,8	22,3	0,12			
Δ MRC 6 Monate	0,7	6	0,003	6,7	1,7	0,12	5,2	4,5	0,52	6,5	4	0,56			
Δ MRC 12 Monate	13,3	16,6	0,67	13,4	14	1	14,7	15,7	0,86	22	12,7	0,13			
Δ ALS-FRS-R 6 Monate	3,1	3,2	0,82	3,8	2,6	0,23	3,9	2,5	0,62	2,8	3,4	0,8			
Δ ALS-FRS-R 12 Monate	8,9	5,8	0,59	8,5	6,6	0,4	10,2	4,5	0,02	-2	7,5	0,95			

5.3 3/s-Repetitive Nervenstimulation (3/s-RNS)

5.3.1 Amplitude des Summenaktionspotentials zum Zeitpunkt des Einschlusses

Zum Zeitpunkt des Einschlusses konnten für alle 51 Patienten in Summe folgende mittlere Amplituden erhoben werden: $3,8\text{mV} \pm 6,5$ (oberer M. trapezius), $2,0\text{mV} \pm 3,1$ (M. nasalis), $3,5\text{mV} \pm 5,3$ (rechter M. abductor digiti minimus) und $3,6\text{mV} \pm 6,1$ (linker M. abductor digiti minimus). Bezüglich der Amplitude des Summenaktionspotentials der Muskeln fanden sich zwischen den Patientengruppen mit bulbärem und spinalem Symptombeginn kein Unterschied (Amplitude des oberen M. trapezius: $3,5\text{mV} \pm 6,3$ (0-24) im Vergleich zu $4,3\text{mV} \pm 5,8$ (0-19)). Es zeigte sich keine signifikante Korrelation zwischen den Amplituden der Summenaktionspotentiale der einzelnen Muskeln (oberer M. trapezius, M. nasalis, Mm. abductores digiti minimi) mit klinischen Parametern (Krankheitsdauer, ALS-FRS-R, MRC Muskelsummscore) und den verschiedenen Fatigueparametern (FSS, CIS 1 (Fatigueschweregrad), weiteren CIS20-R-Subskalen) zum Zeitpunkt des Einschlusses.

5.3.2 Dekrement zum Zeitpunkt des Einschlusses

29% der zur Analyse zur Verfügung stehenden Daten wurden aufgrund einer Amplitude des Summenaktionspotentials $< 1 \text{ mV}$ von der Auswertung ausgeschlossen. Zum Zeitpunkt des Einschlusses (Abbildung 17) wurde ein pathologisches Dekrement am häufigsten bei einer Reizung des N. accessorius gemessen (14,3%). Die 3/s-RNS des N. facialis und der Nn. ulnaris zeigten nur in Einzelfällen ein pathologisches Dekrement (2,6 bzw. 2,3% rechts und 0% links) (Tabelle 12). Dementsprechend fällt das mittlere Dekrement in Prozent höher aus bei Reizung des N. accessorius als bei Reizung der drei anderen Nerven. Bei 14% der Patienten mit einem bulbären Symptombeginn sowie 19% der Patienten mit einem spinalen Symptombeginn konnte zum Zeitpunkt des Einschlusses ein pathologisches Dekrement nachgewiesen werden. Des Weiteren wiesen 14% aller Patienten mit einem pathologischen Wert in der FSS und 7% mit einem pathologischen Wert in der CIS 1 (Fatigueschweregrad) ein pathologisches Dekrement auf. Patienten mit einem Dekrement bei Reizung des M. trapezius zum Zeitpunkt des Einschlusses ($17,8\% \pm 3,0$; $n=6$) hatten signifikant niedrigere mittlere Amplituden ($1,3\text{mV} \pm 1,5$; $p<0,05$) als Patienten ohne einem pathologischen Dekrement ($2,4\% \pm 3,2$; $3,6\text{mV} \pm 3,0$; $n=36$) (Tabelle 11). Wurde das Signifikanzniveau auf $p<0,01$ festgelegt, war dieser Unterschied nicht mehr signifikant. Es zeigte sich kein Unterschied in der Höhe des Dekrements der Mm. nasalis, trapezius, abductores digiti minimi zwischen Patienten mit und ohne klinische(r) Fatigue hinsichtlich der FSS (mit Fatigue: $5\% \pm 7$ (0-24); ohne Fatigue: $5\% \pm 6$ (0-18)) und ebenfalls

hinsichtlich der CIS 1 (Fatigueschweregrad) (mit Fatigue: $3\% \pm 6$ (0-24); ohne Fatigue: $6\% \pm 7$ (0-19) (Daten nach M. trapezius, Tabelle 11).

Die Höhe des Dekrements bei Reizung des N. accessorius, N. facialis und Nn. ulnaris beidseits zeigte keine statistisch signifikante Korrelation mit klinischen Parametern (Erkrankungsdauer zum Zeitpunkt des Einschlusses, ALS-FRS-R, MRC Muskelsummenscore, slowVC) und den Fatigueskalen (FSS, CIS 1 (Fatigueschweregrad) und den anderen CIS20-R-Subskalen) zum ersten Untersuchungszeitpunkt (Tabelle 12).

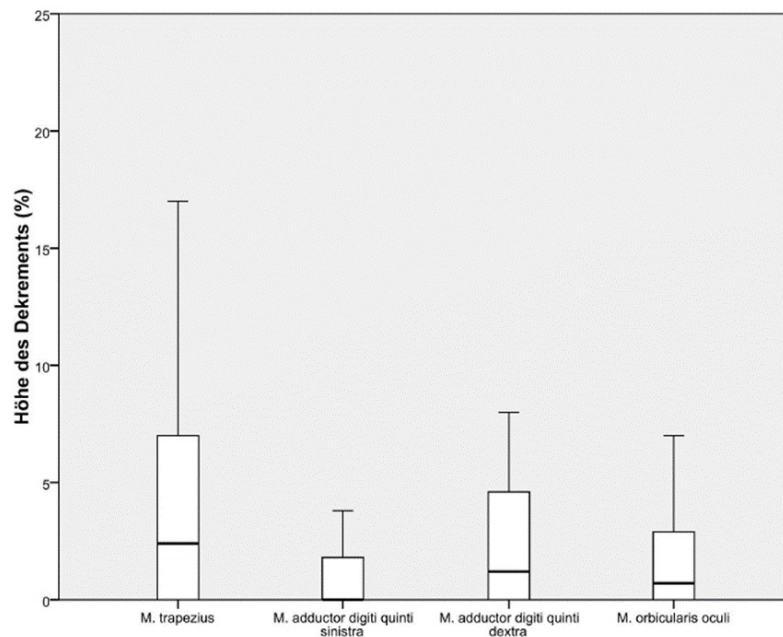


Abbildung 17: Dekrement zum Zeitpunkt des Einschlusses in % mit Standardfehler. Bei diesen Daten waren motorische Summenaktionspotentiale $<0,1$ mV von der Analyse ausgeschlossen worden.

Tabelle 11: Vergleich Dekrement des N. accessorius zum Zeitpunkt des Einschlusses; * t-Test

	pathologisches Dekrement (N=7)	nicht-pathologisches Dekrement (N=32)	p-Wert*
Amplitude	$2,5\text{mV} \pm 1,3$ (1,3-4,5)	$2,2\text{mV} \pm 4,2$ (1,0-16,7)	0,058
Dekrement	$17,0\% \pm 3,4$ (13,0%-23,7%)	$0,8\% \pm 2,8$ (0,0-9,4%)	0,001

5.3.3 Amplitude des motorischen Summenaktionspotentials im Verlauf

Wurden die Patienten mit einer Amplitude des Summenaktionspotentials $\leq 1\text{mV}$ von der Datenanalyse ausgeschlossen, so zeigte sich keine Abnahme der mittleren Amplitude der vier Muskeln (M. trapezius, M. nasalis, Mm. abductor digiti minimi) während des beobachteten

Zeitraumes des Krankheitsverlaufs (nach 6 und 12 Monaten) (Tabelle 12). Wurden alle Amplituden zur Auswertung der Daten miteinbezogen (auch die Patienten, die eine Amplitude $\leq 1\text{mV}$ aufwiesen), so zeigte sich eine leichte, jedoch nicht signifikante Abnahme zwischen dem Zeitpunkt des Einschlusses und der beiden Zeitintervalle nach 6 und 12 Monaten (mittlere Amplitude: des M. trapezius: $4,3\text{mV} \rightarrow 3,7\text{mV} \rightarrow 4,2\text{mV}$; M. nasalis: $2,0\text{mV} \rightarrow 2,1\text{mV} \rightarrow 1,7\text{mV}$; rechter M. abductor digiti minimi: $3,5\text{mV} \rightarrow 3,6\text{mV} \rightarrow 3,2\text{mV}$; linker M. abductor digiti minimi: $3,8\text{mV} \rightarrow 5,3\text{mV} \rightarrow 3,7\text{mV}$).

5.3.4 Dekrement im Verlauf

Tabelle 12 zeigt die Veränderung des Dekrements der ALS-Patienten im Verlauf. Analysiert wurden die Patienten nach der Anzahl der Untersuchungen, es wurden die Höhe des Dekrements und die jeweils zugehörige Amplitude bei jedem Patienten erhoben. Auch in der Verlaufsbeobachtung zeigt sich, dass ein pathologisches Dekrement bei Reizung der Nn. ulnaris und facialis nur sporadisch nachweisbar war, während es bei Reizung des N. accessorius häufiger auftrat (wenn man lediglich die Patienten miteinbezog, deren Amplitude $>1\text{mV}$ war) ($n=8$). Betrachtet man das pathologische Dekrement bei Reizung des N. accessorius bei Verlaufsuntersuchungen, war ein persistierendes Dekrement (pathologisches Dekrement zu allen drei Zeitpunkten) in 3 Fällen nachweisbar, in vier Fällen war es erst bei der 2. und 3. Messung und einmal war es bei der 1. Messung nachweisbar, jedoch nicht bei einer späteren Messung. Eine signifikant zunehmende durchschnittliche Höhe des Dekrements im Krankheitsverlauf konnten wir bei keiner Reizung der Nerven während des beobachteten Zeitintervalls nachweisen (0, 6 und 12 Monate).

Unter Einbeziehung der Patienten mit einer Amplitude $\leq 1\text{mV}$ nach dem fünften Stimulus konnten wir nicht sehen, dass die Anzahl der pathologischen Dekremente im Vergleich zu den Messwerten mit einer Amplitude $>1\text{mV}$ zunimmt (M. trapezius: 18%; M. nasalis: 8%; rechter M. abductor digiti minimi: 13%; linker M. abductor digiti minimi: 14%).

Die Progressionsrate in Bezug auf den Abfall der ALS-FRS-R, den MRC Muskelsummscore und der slowVC über 6 und 12 Monate war nicht statistisch signifikant zwischen Patienten mit und ohne einem pathologischen Dekrement (Tabelle 10).

Tabelle 12: Höhe des Dekrements und der der motorischen Summenaktionspotentialamplitude der M. nasalis (N. facialis), M. trapezius (N. accessorius), Mm. abductor digiti quinti (Nn. ulnaris) bei Patienten mit ALS (Minimum-Maximum); * t-Test, ** ANOVA

3/s-Stimulation		n	Alter	1. Untersuchung			2. Untersuchung			3. Untersuchung			Statistik (p<0,05)	
				Dekrement ≥ 10 % [N(%)]	mittleres Dekrement [%]	mittlere Amplitude [mV]	Dekrement ≥ 10 % [N(%)]	mittleres Dekrement [%]	mittlere Amplitude [mV]	Dekrement ≥ 10 % [N(%)]	mittleres Dekrement [%]	mittlere Amplitude [mV]	Dekrement	Amplitude
N. facialis (N=51)	Median±1SD (Min-Max)	39	58,5	1 (2,6%)	1 (±3,7) (0-22)	2,1 (±0,8) (1,1-4,9)								
	Median±1SD (Min-Max)	21	54,7	0 (0%)	0 (±1,1) (0-3,4)	2,3 (±0,9) (1,1-4,9)	0 (0%)	1 (±2,6) (0-8,9)	2,3 (±0,7) (1,2-4,2)				0,068*	0,97*
	Median±1SD (Min-Max)	17	54,3	0 (0%)	0 (±1,1) (0-3,4)	2,1 (±0,9) (1,1-4,9)	0 (0%)	0,3 (±2,2) (0-7,3)	2,3 (±0,7) (1,2-4,2)	0 (0%)	0 (±2,5) (0-9,9)	2 (±1,1) (1-4,4)	0,505**	0,99**
N. accessorius (N=50)	Median±1SD (Min-Max)	39	58,4	7 (17,9%)	2 (±6,5) (0-23,7)	2,2 (±3,9) (1-16,7)								
	Median±1SD (Min-Max)	25	57,7	4 (16%)	2 (±6,9) (0-23,7)	4,1 (±4,4) (1-16,7)	4 (16%)	1 (±4,9) (0-17,7)	2,5 (±3,8) (1-14,5)				0,118*	0,402*
	Median±1SD (Min-Max)	18	57,4	3 (16,7%)	2,4 (±7,1) (0-23,7)	4,5 (±4,1) (1,2-16,4)	3 (16,7%)	1,5 (±5,3) (0-17,7)	3 (±3,5) (1-13,1)	4,4 (±9,6) (0-32)	4,6 (±3,2) (1,7-12,5)		0,031**	0,706**
N. ulnaris rechts (N=49)	Median±1SD (Min-Max)	37	58,6	1 (2,7%)	1,7 (±3,5) (0-16,9)	2,9 (±3,8) (1-17,6)								
	Median±1SD (Min-Max)	21	60	0 (0%)	1,7 (±2,7) (0-8)	2,5 (±4,0) (1-17,6)	0 (0%)	3,1 (±2,5) (0-7)	2,2 (±3,2) (1,1-13,8)				0,614*	0,59*
	Median±1SD (Min-Max)	8	56,6	0 (0%)	0,6 (±3,0) (0-7,5)	2,3 (±1,9) (1-6,8)	0 (0%)	5,1 (±2,6) (0-7)	4,0 (±2,6) (1,3-9,6)	2 (±3,5) (0-9)	4,2 (±2,0) (2,7-8,5)		0,618**	0,342**
N. ulnaris links (N=47)	Median±1SD (Min-Max)	32	56,9	0 (0%)	0,6 (±1,8) (0-8)	2,5 (±3,7) (1-16,8)								
	Median±1SD (Min-Max)	20	57,5	0 (0%)	0,15 (±1,4) (0-4,7)	2,7 (±3,9) (1-16,8)	1 (5%)	2,5 (±3,7) (0-17)	5,6 (±4,1) (1,2-16,3)				0,038*	0,108*
	Median±1SD (Min-Max)	12	57,5	0 (0%)	0 (±1,3) (0-4,7)	1,8 (±2,5) (1-7,8)	0 (0%)	3 (±1,8) (0-5)	6,8 (±3,6) (1,2-11,4)	1 (8,3%)	1,7 (±3,8) (0-14)	7,5 (±3,7) (1,313,9)	0,228**	0,063**

6 Diskussion

6.1 Patienten

Die demographischen Daten des von uns untersuchten Patientenkollektives mit ALS lassen sich wie folgt einordnen:

Das mittlere Erkrankungsalter in unserem Kollektiv entspricht mit 57,9 Jahren dem für die ALS typischen Alter (McCombe und Henderson, 2010; Hardiman, 2011). In anderen Studien lag das Manifestationsalter in einem ähnlichen Bereich: 61 Jahre \pm 12 (McElhiney et al., 2009), 61,26 Jahre \pm 10,1 (Lo Coco und La Bella, 2012), 64 Jahre (van Dijk et al., 2010), 60,6 Jahre \pm 13 (Pinto und de Carvalho, 2008), 54 Jahre (R. Henderson et al., 2009), 56,08 Jahre \pm 12,26 (Ramirez et al., 2008).

In unsere Studie wurden konsekutive Patienten eingeschlossen, darunter mehr Frauen als Männer (Frauen: 27 (52%); Männer: 24 (47%)). Andere Studien zeigen eher eine höhere Inzidenz und Prävalenz der ALS bei Männern (McCombe und Henderson, 2010; Roche et al., 2012). Geschlechterverhältnisse aus anderen Studien zum Vergleich (Frauen : Männer): 39% : 61% (van Dijk et al., 2010), 33% : 67% (Pinto und de Carvalho, 2008), 44% : 56% (R. Henderson et al., 2009), 40% : 60% (Lo Coco und La Bella, 2012). In der Studie von Ramirez findet sich jedoch auch eine leichte Dominanz von Frauen (52%) (Ramirez et al., 2008).

Wie auch in anderen Studien und der Epidemiologie der ALS bestätigt, haben wir weniger Patienten mit einem bulbären Symptombeginn als mit einem spinalen Beginn (bulbärer Beginn 23,5%, spinaler Beginn 76,5%) (Corcia und Gordon, 2012; de Almeida et al., 2012). Andere Studien zeigen folgende Verteilung des bulbären Beginns im Vergleich zu einem Beginn an den Extremitäten: 26,7% : 73,3% (Pinto und de Carvalho, 2008), 26,4% : 73,6% (Lo Coco und La Bella, 2012). Patienten mit bulbärem Symptombeginn erkranken erst in einem höheren Lebensalter (61,3 \pm 11,8 Jahre) als Patienten mit einem spinalen Krankheitsbeginn (56,8 \pm 12 Jahre), was mit einer schlechteren Prognose und daraus resultierend mit einer kürzeren Überlebenszeit einhergeht (Hardiman, 2011). Die Krankheitsdauer bis zur Erstvorstellung in der neurologischen Ambulanz (dem Zeitpunkt des Einschlusses) war bei Patienten mit bulbärem Beginn in unserem Kollektiv etwas kürzer als bei Patienten mit einem Symptombeginn an den Extremitäten. Dies resultiert daraus, dass der bulbäre Beginn mit Einschränkungen einhergeht, die den Patienten schwerer beeinträchtigen und schneller voranschreiten (Dysarthrie, Dysphagie, respiratorische Störungen).

Ferner ist zu sehen, dass Patienten mit einem spinalen Beginn vorwiegend männlich und eindeutig jünger waren als Patienten mit einem bulbären Beginn (van Dijk et al., 2010). In unserem

Kollektiv ist zu sehen, dass wir jedoch ein relativ ausgeglichenes Verhältnis haben an Patienten mit einem spinalen Symptombeginn. Insgesamt zeigten 39 Patienten einen spinalen Beginn auf, wovon 20 männlich waren (51,3%). Hinsichtlich des Alters zeigte sich bei unserem Kollektiv ebenso, dass Patienten mit einem spinalen Symptombeginn jünger waren als Patienten mit bulbärem Beginn. Dieser Unterschied erreichte jedoch keine statistische Signifikanz ($p=0,28$). Hingegen verzeichnen doppelt so viele Frauen wie Männer einen bulbären Beginn. Das wurde ebenfalls in anderen Studien bereits beschrieben (McCombe und Henderson, 2010; Corcia und Gordon, 2012; de Almeida et al., 2012).

Somit lässt sich schlussfolgern, dass die demographischen Daten wie Lokalisierung des Erkrankungsbeginns, Alter bei Beginn der Erkrankung und die geschlechtliche Aufteilung bezüglich eines bulbären bzw. spinalen Symptombeginns mit den in der Literatur angegebenen Daten übereinstimmen. Aufgrund dieser Ergebnisse können wir die vorliegende Stichprobe als repräsentativ bezeichnen.

6.2 Die Entwicklung und Darstellung der Fatigue im FSS und im CIS20-R Fragebogen

Wir untersuchten die Fatigue mit der FSS und der CIS20-R. Die CIS20-R wurde erstmalig in deutscher Sprache verwendet. Die deutsche Version des CIS20-R-Fragebogen wurde in unserem Kollektiv bei Patienten genutzt, die keinen Hinweis auf eine Demenzerkrankung, also auch nicht auf eine fronto-temporale Demenz, aufwiesen.

6.2.1 Fatigue zum Zeitpunkt des Einschlusses

Eine Fatigue wurde in weiteren Querschnitts- und Verlaufsstudien in 44-83% aller Patienten mit ALS beobachtet (L. B. Krupp et al., 1989; Nardone et al., 2005; Vucic et al., 2011; Lo Coco und La Bella, 2012).

In der vorliegenden Studie wiesen 40% der Patienten nach einer mittleren Krankheitsdauer von 15,8 Monaten zum Zeitpunkt des Einschlusses eine klinisch relevante Fatiguesymptomatik auf (CIS 1 (Fatigueschweregrad)). Dieser Wert ist niedriger als in vorhergehenden Studien (Lou, 2008; Ramirez et al., 2008; McElhiney et al., 2009; Lo Coco und La Bella, 2012), deckt sich jedoch mit dem Befund von van Alfen et al., dass mehr als ein Drittel aller Patienten zu Krankheitsbeginn bereits eine Fatigue aufweisen. In allen Studien wurden die Patienten später im Krankheitsverlauf eingeschlossen als in der vorliegenden Arbeit, wodurch sich, aufgrund eines fortgeschritteneren Krankheitsstadiums, höhere Fatigueraten ergeben könnten (Ramirez et al.: Krankheitsdauer durchschnittlich 42 Monate nach Symptombeginn, zum Zeitpunkt des

Einschlusses 83% mit Fatigue; McElhiney et al.: Krankheitsdauer 33 Monate, zum Zeitpunkt des Einschlusses 44% mit Fatigue; LoCoco: Krankheitsdauer 23 Monate, zum Zeitpunkt des Einschlusses 53% mit Fatigue).

Die Zunahme der Fatigue über einen Zeitraum von 12 Monaten war in der vorliegenden Studie ähnlich im Vergleich zu bereits früher publizierten Daten (McElhiney et al., 2009). In vorherigen Studien war keine Korrelation zwischen den Fatiguescores und klinischen Parametern (ALS-FRS-R, MRC Muskelsummscore oder der Krankheitsdauer (Lou, 2008; McElhiney et al., 2009) gefunden worden, mit Ausnahme einer indirekten Korrelation zwischen dem Alter bei Krankheitsbeginn (McElhiney et al., 2009). Im Gegensatz dazu wurde ein niedrigerer Wert in der ALS-FRS-R, ein nicht bulbärer Symptombeginn und eine schnellere Krankheitsprogression als Prädiktor für eine schwerwiegendere Form der Fatigue bei ALS-Patienten beschrieben (McElhiney et al., 2009). In der vorliegenden Studie zeigt sich, dass die CIS 1 Schweregrad der Fatigue, jedoch nicht die FSS mit der ALS-FRS-R zum Zeitpunkt des Einschlusses sowie nach 12 Monaten korreliert. Das Vorliegen von Fatigue unterschied sich in unserer Studie nicht bei Patienten mit bulbärem oder einem spinalen Symptombeginn. Ein Überwiegen der Fatigue in Patienten mit bulbärem Symptombeginn konnte in einer (McElhiney et al., 2009), jedoch nicht in weiteren Studien gezeigt werden (Ramirez et al., 2008; Lo Coco und La Bella, 2012).

Patienten, die zu allen drei Untersuchungszeitpunkten zur Verfügung standen, hatten niedrigere Fatigueraten (FSS: 41,7%; CIS1: 31,6%). Dies könnte daran liegen, dass (A) zu Beginn leichter betroffene Patienten bereit und fähig waren, an mindestens drei Verlaufsuntersuchungen teilzunehmen oder (B) so die Patienten mit einer langsamen von den Patienten mit einer schnelleren Krankheitsprogression getrennt worden sind. Dies wurde schon in früheren Studien beschrieben. Patienten mit langsamerer Krankheitsprogression weisen zu Beginn niedrigere Fatigueraten auf, die jedoch im Verlauf ebenso ansteigen (de Carvalho et al., 2003; McElhiney et al., 2009). Allerdings fanden sich keine signifikanten Unterschiede beim Vergleich unserer beider, nach dem Ort des Symptombeginns getrennten Gruppen bezüglich Krankheitsdauer, ALS-FRS-R, slowVC und MRC Muskelsummscore zur ersten Untersuchung. Dies steht wiederum im Gegensatz zu dem, was McElhiney et al. herausfanden. Diese Autoren stellten fest, dass Patienten mit schneller Krankheitsprogression niedrigere Werte in der ALS-FRS-R und der slowVC aufwiesen. Des Weiteren war diese Gruppe mit rascher Progredienz vor allem durch einen spinalen Symptombeginn gekennzeichnet.

Betrachtet man die Patienten mit Fatigue getrennt nach der FSS und CIS1 (Fatigueschweregrad), so stellt man viele Gemeinsamkeiten fest. Patienten mit einer Fatigue in FSS wiesen statistisch signifikante Korrelationen auf mit einer niedrigeren ALS-FRS-R, einer höheren CIS20-R-Gesamt, CIS 1 (Fatigueschweregrad), CIS 3 (Motivation) und CIS 4 (Aktivität). Das bedeutet,

dass das Auftreten von Fatigue mit einer geringeren Alltagsaktivität sowie einer verminderten Motivation assoziiert ist. Fatigue ist ein zentrales Symptom, welches den Patienten bio-psycho-sozial beeinflusst. Die Aktivitäten des täglichen Lebens, die mit Hilfe des ALS-FRS-R erfasst werden, nehmen im Verlauf der ALS ab, was als Resultat von bestehender Fatigue gewertet werden kann. Unser gefundener Unterschied deutet daraufhin, dass Fatigue den Alltag der Patienten erheblich beeinflusst und einschränkt. Tatsächlich ist zu vermuten, dass die gefundenen Ergebnisse für ein tatsächlich erhöhtes Fatiguelevel sprechen, welches Motivation und Aktivität negativ beeinflusst. Allerdings kann nicht völlig ausgeschlossen werden, dass gleichzeitig, vorrangig oder auch sekundär eine depressive Symptomatik im Spiel war.

Demgegenüber fand sich kein Unterschied bezüglich dem Alter, dem Geschlecht, der Krankheitsdauer, dem MRC Muskelsummscore und der slowVC. Daraus lässt sich schließen, dass die Fatigue ein unabhängiger Faktor ist, was auch durch andere Studien bereits bestätigt wurde (Repping-Wuts et al., 2007; Goedendorp et al., 2008; Ramirez et al., 2008; Struik et al., 2009).

Die CIS 1 (Fatigueschweregrad) korrelierte mit CIS20-R-Gesamt, CIS 3 (Motivation), CIS 4 (Aktivität) und FSS. Der Wert für den Korrelationskoeffizienten zwischen der CIS 1 (Fatigueschweregrad) und FSS hat einen Wert von 0,67. Da die beiden Skalen dazu dienen, den Schweregrad der Fatigue erfassen, wird eine eher starke Korrelation erwartet. Bei unserer Analyse fand sich jedoch nur eine mäßige Korrelation zwischen beiden Skalen. Ein signifikanter Unterschied war jedoch hier zwischen der Krankheitsdauer von Patienten mit und ohne Fatigue zu finden. Patienten mit Fatigue hatten eine signifikant niedrigere Krankheitsdauer. Es liegt daher nahe, dass Fatigue mit der Krankheitsdynamik assoziiert ist. Dies wäre ein interessanter Befund, weil dies eine prognostische Aussage zum weiteren Krankheitsverlauf zuließe. Solche prognostischen Faktoren sind bislang noch nicht verfügbar (McElhiney et al., 2009). Keine Beziehung fand sich bezüglich der CIS 1 (Fatigueschweregrad) und der ALS-FRS-R, dem Alter der Patienten, der slowVC und dem MRC Muskelsummscore. Eine signifikante Korrelation war jedoch zwischen der Fatigue (FSS und CIS 1 (Fatigueschweregrad)) und der CIS 2 (Konzentration) zu finden (Jelsone-Swain et al., 2012).

In allen Subskalen und der Gesamtpunktzahl der CIS20-R außer der Subskala 2 (Konzentration) zeigten sich gute Boden- und Deckeneffekte zum Zeitpunkt des Einschlusses. Der bei der Subskala 2 (Konzentration) vorhandene Bodeneffekt bekräftigt unsere Ergebnisse. Die ungünstige Verteilung von Untersuchungsergebnissen, die uns ein Bodeneffekt bescheinigt, schränkt die Interpretierbarkeit der Daten ein, es soll uns deutlich machen, dass im unteren Bereich der Subskala 2 (Konzentration) der CIS20-R nicht sensitiv genug ist, um eventuelle Unterschiede finden zu können.

6.2.2 Fatigue im Krankheitsverlauf

Im Verlauf unserer Studie ist eine signifikante Zunahme der Fatigue zu verzeichnen. Man kann deshalb bei der ALS auch von einer „persistierenden Fatigue“ sprechen (Drory et al., 2001; Repping-Wuts et al., 2007; Ramirez et al., 2008; Korenromp et al., 2011). Aufgrund der niedrigen Anzahl der Patienten, die nach 12 Monaten zur Analyse miteinbezogen werden konnten, zeigte sich nur ein nicht-signifikanter Trend hinsichtlich einer Abnahme der respiratorischen Funktion bei Patienten mit Fatigue unter Nutzung des CIS 1 (Fatigueschweregrad), nicht jedoch unter Nutzung der FSS. Signifikante Unterschiede fanden sich im Verlauf zwischen dem Zeitpunkt des Einschlusses und nach 6 Monaten für die FSS (41,7% - 66,6%), CIS20-R-Gesamt, CIS 3 (Motivation) und CIS 4 (Aktivität). Struik et al. konnten dies ebenfalls nachweisen (Struik et al., 2009). Zwischen dem Zeitpunkt des Einschlusses und nach 12 Monaten fanden sich in unserer Studie ebenfalls signifikante Unterschiede auch für CIS 1 (Fatigueschweregrad) (31,6% - 63,2%). Keine signifikanten Unterschiede zeigten sich jedoch wiederum bei der CIS 2 (Konzentration) in unserer Studie. Die Konzentration bleibt im Gegensatz zu Struik et al. bei unserer Studie im Verlauf unverändert. Der CIS20-R zeigte eine stetige Zunahme in physischer (ähnlich der FSS) sowie in mentaler (Motivation) Fatigue. Dieses Ergebnis steht in direktem Kontrast zu einer Studie, die mit verschiedenen multidimensionalen Fragebögen (MFI) arbeitete, die keine signifikant höheren Werte für die mentale Fatigue gefunden hatten (Lou, 2008).

Der MRC Muskelsummscore ist bei Patienten mit bulbärem Beginn höher ($165,5 \pm 7,1$) als bei spinalem Beginn ($149,6 \pm 26,4$). Dies ist auch nachvollziehbar, da Patienten mit bulbärem Beginn erst später im Krankheitsverlauf Paresen der Extremitätenmuskeln entwickeln, die allein im MRC Muskelsummscore erfasst werden. Es zeigt jedoch auch, dass die Symptome, die bei Beginn auftreten, sich auf die jeweils anderen Muskelgruppen ausbreiten. Insgesamt lässt sich ein Abfall vom MRC Muskelsummscore, der slowVC und der ALS-FRS-R verzeichnen. Das heißt, die Funktionalität der Patienten nimmt ab. Dies zeigte sich auch in anderen Studien (Sanjak et al., 2001; Ramirez et al., 2008).

Der Abfall der statischen Vitalkapazität mit Zunahme der Erkrankungsdauer ist im Gesamtkollektiv deutlich zu sehen, jedoch kann nicht, wie erwartet, ein Unterschied zwischen Patienten mit einem bulbären ($84,7\% \pm 24,7$) und einem spinalen Symptombeginn ($83,4\% \pm 20,1$) gesehen werden zum Zeitpunkt des Einschlusses, wie auch andere Studien zeigen (Lyall et al., 2001; Talakad et al., 2009; Strutt et al., 2012). In wieder anderen Studien wiesen Patienten mit einem bulbären Symptombeginn einen stärkeren Abfall der statischen Vitalkapazität auf (Armon und Moses, 1998; Similowski et al., 2000).

Im Verlauf ist ein Anstieg der FSS ab dem Zeitpunkt des Einschlusses und der CIS 1 (Fatigueschweregrad) nach 6 Monaten zu sehen. Bereits nach 6 Monaten erreicht der FSS im

Verlauf einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen dem Zeitpunkt des Einschlusses sowie nach 12 Monaten. In der CIS 1 (Fatigueschweregrad) des CIS20-R wird erst zum dritten Untersuchungszeitpunkt nach 12 Monaten ein statistisch signifikanter Unterschied deutlich. Dies belegt eine Zunahme der Fatigue mit der Krankheitsprogression. Ramirez et al., Drory et al. und auch McElhiney et al. konnten diese Entwicklung in ihren Studien ebenfalls sehen (Drory et al., 2001; Ramirez et al., 2008; McElhiney et al., 2009). Bei der FSS finden sich im Gegensatz zur CIS 1 (Fatigueschweregrad) hinsichtlich der einzelnen Untersuchungszeitpunkte signifikante Unterschiede zum Zeitpunkt des Einschlusses zwischen Patienten mit einer, zwei oder drei Messungen. Daraus wird geschlussfolgert, dass die FSS auf Gruppenunterschiede sensibler reagiert als die CIS20-R.

Im Gegensatz dazu stehen Daten zum Auftreten von Fatigue bezüglich der Multiplen Sklerose: Hier fand man ebenfalls zunehmend Fluktuationen der Fatigue. Man muss jedoch sagen, dass die ALS schneller fortschreitet als viele andere neurologische Erkrankungen. Außerdem ist sie wesentlich häufiger und ausgeprägter mit Fatigue und Paresen assoziiert als die Multiple Sklerose (van der Linden et al., 1999; Bakshi et al., 2000).

In einer ähnlichen Population bezüglich dem Alter und dem Symptombeginn, jedoch längerer Krankheitsdauer von 25 Monaten trat bei 53% der Patienten eine klinisch signifikante Fatigue auf (FSS) (Lo Coco und La Bella, 2012); Fatigue zeigte häufig Assoziationen mit Schlafproblemen. Der Prozentsatz der Patienten mit bulbärem Symptombeginn war tendenziell höher bei Patienten ohne Fatigue als bei Patienten mit Fatigue. Dies könnte dafür sprechen, dass Paresen im Bereich der Extremitätenmuskeln das Vorhandensein von Fatigue verstärken. Die 2 Gruppen zeigten keine statistische Differenz in klinischen Parametern mit Ausnahme der ALS-FRS-R, die niedriger war bei Patienten mit Fatigue. FSS korreliert mit ALS-FRS-R und FVC (Ramirez et al., 2008; Lo Coco und La Bella, 2012). Patienten mit einem spinalen Beginn empfinden die damit zusammenhängende Kraftlosigkeit und Einschränkung im Bereich des Alltags als deutlich störender und behindernder als Patienten mit einem bulbären Symptombeginn. Fatigue beeinflusst die Alltagsaktivität. Dies zeigt sich besonders unter Nutzung des FSS.

Die vorliegende und andere Studien zeigen, dass die CIS20-R ein nützlicher Fragebogen ist, um den Verlauf von Fatigue in Studien zu beurteilen (Makowiec-Dabrowska und Koszada-Wlodarczyk, 2006). Erst kürzlich wurde die CIS20-R in verschiedene Sprachen übersetzt, wie türkisch (Ergin und Yildirim, 2012), polnisch (Makowiec-Dabrowska und Koszada-Wlodarczyk, 2006), japanisch (Aratake et al., 2007) und portugiesisch (Marques et al., 2013). Dabei wurde die Methode der Rückübersetzung verwendet. Auf die gleiche Weise entstand die deutsche Variante der CIS20-R für die vorliegende Untersuchung. Die CIS20-R-Gesamt, die CIS 1 Schweregrad der Fatigue und die CIS 4 Aktivität zeigen mittlere Korrelationen zu der FSS. Die Nutzung des

CIS20-R in unserer Probandengruppe zeigte, dass bei ALS Parameter wie Motivation (CIS 3), Aktivität (CIS 4) und allgemeine Progressionsparameter mit dem Schweregrad der Fatigue abnehmen (CIS20-R-Gesamt, CIS 1 (Fatigueschweregrad), FSS).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die CIS20-R eine sensitive Skala ist, um Fatigue im Krankheitsverlauf bei Patienten mit ALS zu messen (s.o.). Die CIS20-R bietet die Möglichkeit, sowohl physische als auch mentale Aspekte der Fatigue zu beurteilen. Es konnte gezeigt werden, dass die mentale Fatigue sich ebenfalls im Verlauf der Erkrankung verschlechtert. Im Vergleich des CIS20-R mit der FSS hinsichtlich verschiedener Parameter zeigten sich deutliche Parallelen. Eine Zunahme der Fatigue im Krankheitsverlauf konnte bestätigt werden ebenso wie eine Beeinflussung der Fatigue von der Aktivität, Motivation und der Alltagsaktivitäten.

6.3 Die Entwicklung eines pathologischen Dekrements in der repetitiven 3/s-Nervenstimulation (3/s-RNS)

Bei der 3/s-RNS wurde die Krankheitsprogression mit Hinblick auf das Auftreten von einem Dekrement beim M. trapezius, M. orbicularis oculi und den beiden Mm. digiti minimi untersucht. Ziel war es außerdem herauszufinden, welcher der Nerven am ehesten ein pathologisches Dekrement zeigt.

In der vorliegenden Studie fanden wir keine signifikante Korrelation zwischen der Amplitude der stimulierten Nerven und der Höhe des Dekrements der einzelnen Muskeln verglichen mit Punktesystemen, die den Schweregrad der klinischen Fatigue repräsentieren (FSS, CIS20-R). Es fand sich außerdem keine statistisch signifikante Differenz zwischen klinischen Parametern und dem Überleben zwischen ALS-Patienten mit und ohne einem pathologischen Dekrement. Dies ist übereinstimmend mit vorhergehenden Studien zu diesem Thema (Killian et al., 1994; Wang et al., 2001; R. D. Henderson und Daube, 2004; R. Henderson et al., 2009; Baumann et al., 2010; Yamashita et al., 2012).

Im Gegensatz zu vorherigen Studien konnte weder eine ständige Abnahme der Amplitude des motorischen Summenaktionspotentials im Verlauf (Killian et al., 1994) noch eine negative Korrelation zwischen der Höhe des Dekrements und der Amplitude sehen (Wang et al., 2001). In den meisten Studien war jedoch eine Amplitude $<1\text{mV}$ kein Ausschlusskriterium und könnte so ein Störfaktor in Bezug auf die Ergebnisse gewesen sein (Wang et al., 2001; R. D. Henderson und Daube, 2004; Baumann et al., 2010). Die vorliegende Studie und auch einige vorhergehende Studien deuten darauf hin, dass das Auftreten eines Dekrements nur ein vorübergehendes Phänomen sein kann (Killian et al., 1994).

Die Häufigkeit des pathologischen Dekrements war niedriger in der vorliegenden Studie im Vergleich zu anderen (29% Killian et al. 1994; 53% Wang et al. 2001). Im proximalen und bulbären M. trapezius konnte das häufigere Auftreten eines pathologischen Dekrements verglichen mit den distalen und zervikalen Muskeln Mm. abductor digiti minimi und dem proximalen und bulbären M. facialis reproduziert werden (Iwanami et al., 2011). In folgenden Studien konnte ebenfalls unabhängig vom Symptombeginn nur selten ein pathologisches Dekrement nachgewiesen werden (Killian et al., 1994; Iwanami et al., 2011; Yamashita et al., 2012). Im Gegensatz zu Kim et al. 2011 zeigte die repetitive 3/s-Nervenstimulation in der vorliegenden Studie sowohl bei Reizung eines Hirnnerven (N. facialis) als auch bei Reizung eines Armnerven (N. ulnaris) ähnlich kleine Raten des pathologischen Dekrements in den entsprechenden Muskeln. Dies zeigte sich unabhängig vom Ort des Symptombeginns. Kim et al. zeigten, dass bei einer Stimulation der Gesichtsnerven bei 1/3 der Patienten ein pathologisches Dekrement auftrat, in den Extremitätenmuskeln jedoch nicht. Gesichtsmuskeln sind bei der bulbären Form der ALS beteiligt, jedoch sind sie in der klinischen Definition nicht berücksichtigt. Daher ist es verständlich, dass bei Patienten mit bulbärem Symptombeginn ein Dekrement der Gesichtsmuskeln eher auftritt als in Extremitätenmuskeln, da die Extremitätenmuskeln zu dieser Zeit von der Krankheit noch nicht betroffen sind (Kim et al., 2011).

Verschiedene Gründe können zu den erhaltenen Ergebnissen beigetragen haben: Patienten, die im Verlauf aus der Analyse ausgeschieden sind, waren hauptsächlich solche mit einem ungünstigen Krankheitsverlauf. Hier ist ein typisches Bias zu finden. Es ist anzunehmen, dass niedrigere Amplituden des motorischen Summenaktionspotentials im Verlauf gemessen worden wären, wenn diese Patienten nicht aus der Studie ausgeschieden wären. Des Weiteren kann man nicht ausschließen, dass das Aussprossen von Kollateralen der Nervenendigungen dazu beigetragen hat, dass die Amplituden im Verlauf konstant geblieben oder sogar angestiegen sind (Dengler et al., 1990; Pinelli et al., 1991; Schmied et al., 1999; R. D. Henderson et al., 2006). Bis jetzt gibt es keine Evidenz dazu, dass die Amplituden bei ALS-Patienten stetig abfallen (Dengler et al., 1990). Das Einsprossen von Kollateralen kann in allen Stadien der ALS mit einem unterschiedlichen Ergebnis erfolgen, es müssen nicht immer funktionell bedeutsame Kollateralen entstehen (Pinelli et al., 1991; Schmidt et al., 2006). Die vorliegende Studie und verschiedene vorhergehende Studien zeigen, dass das Auftreten eines Dekrements bei der 3/s-RNS eher ein zufällig auftretendes Ereignis ist. Woher dieses Phänomen resultiert, kann nicht gesagt werden. Das Einsprossen von Kollateralen, krankheitsassoziierte Einflüsse oder andere unbekannte Einflüsse sind möglich. In vorhergehenden Studien ist gezeigt worden, dass ein Dekrement bei Patienten mit ALS aufgrund von verschiedenen Faktoren auftreten kann: (A) aufgrund von degenerierenden Nervenendigungen und einer daraus resultierenden beeinträchtigten neuromuskulären Übertragung, (B) durch regenerierende Nervenenden mit Ausbildung von

Kollateralen, (C) aufgrund einer fehlerhaften Übertragung an der neuromuskulären Endplatte, (D) unterschiedliche Eigenschaften von Muskeln oder (E) aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften der Nervenmembranen von Muskeln (Maselli et al., 1993; Killian et al., 1994; R. D. Henderson und Daube, 2004; Kim et al., 2011; Yamashita et al., 2012). Postsynaptische Veränderungen wie z.B. die sich verändernde Membranphysiologie der Muskeln oder eine reduzierte oder veränderte muskuläre Endplatte tragen eher nicht zur Pathophysiologie der ALS bei (Maselli et al., 1993). Es ist bereits gezeigt worden, dass neu aussprossende Axone und eine Reinnervation an der neuromuskulären Endplatte bei den Patienten, die an ALS erkrankt sind, zu dünnen, nicht oder schwach myelinisierten Axonen führt. Es wird vermutet, dass diese Axone nur eine ungenügende Menge von Acetylcholin ausschütten, die nicht ausreicht, um postsynaptisch die Reizschwelle zu überschreiten und demzufolge kein Endplattenpotential mit einer Erregung resultieren kann (Alderson et al., 1989; Wang et al., 2001; Schaefer et al., 2005).

In der vorliegenden Studie konnte das Auftreten eines pathologischen Dekrements wesentlich seltener nachgewiesen werden als in anderen Studien (Killian et al., 1994; Wang et al., 2001; Iwanami et al., 2011). Dieser Unterschied entsteht am wahrscheinlichsten dadurch, dass Amplituden $<1\text{mV}$ aus der Analyse der Daten ausgeschlossen wurden, um falsch-positive pathologische Werte des Dekrements zu vermeiden. Bei dieser wurde sich an der Durchführung anderer Studien über neuromuskuläre Krankheiten und Erkrankungen im Bereich der neuromuskulären Endplatte, in denen ebenso Amplituden, die $<1\text{mV}$ waren, ausgeschlossen wurden, orientiert (Ruys-Van Oeyen und van Dijk, 2002; Lambrecq et al., 2009). Wurden Patienten mit einer Amplitude $<1\text{mV}$ in die Datenanalyse mit eingeschlossen, so zeigte sich allerdings auch kein häufiges Auftreten eines pathologischen Dekrements (Tabelle 12).

In dieser Studie konnte das Auftreten eines Dekrements im M. trapezius häufiger als in anderen, distal lokalisierten Muskeln, sowie dem M. nasalis nachweisen. Dies bestätigt die Ergebnisse vorheriger Studien (Killian et al., 1994; Iwanami et al., 2011; Kim et al., 2011). Dieses Ergebnis zeigte sich unabhängig davon, ob die Patienten einen bulbären oder spinalen Beginn aufwiesen (Killian et al., 1994). Bei den Patienten der vorliegenden Studie ist jedoch auffällig, dass vor allem Patienten mit einem spinalen Symptombeginn ein pathologisches Dekrement im M. trapezius zeigen. Zum Zeitpunkt des Einschlusses wiesen insgesamt 7 Patienten ein Dekrement im M. trapezius auf, sechs von ihnen hatten einen spinalen Beginn (nach 6 Monaten: $\frac{3}{4}$ mit spinalem Beginn, nach 12 Monaten $\frac{5}{7}$ spinalen Beginn). Mit Ausnahme des N. facialis, findet sich in dieser Studie hinsichtlich der Häufigkeit der Verteilung ein ähnliches Auftreten eines pathologischen Dekrements (M. trapezius $>$ Mm. abductor digiti minimi) wie bei der Erkrankung der neuromuskulären Transmission Myasthenia gravis. Dies könnte ein Hinweis darauf sein, dass bei beiden Erkrankungen ein Defekt der neuromuskulären Übertragung besteht (Iwanami et al., 2011). Obwohl ein bulbärer Symptombeginn typischerweise bei der ALS auftritt, finden sich

meist nur klinisch Hinweise auf eine Beteiligung des N. facialis, nicht jedoch auf ein pathologisches Dekrement (Iwanami et al., 2011).

Im Allgemeinen spricht die Krankheitsprogression und somit die Abnahme des Dekrements für einen chronischen Verlust von Motoneuronen bei ALS. Bei Patienten mit der rasch progressiven Form der ALS, die mit einer kurzen Überlebenszeit einhergeht, könnte eine Reinnervation von Motoneuronen schwächer ausgeprägt sein als bei weniger rasch progressiven Formen. Dies könnte Einfluss auf den Nachweis eines pathologischen Dekrements in der 3/s-Stimulationsuntersuchung haben. Die Krankheitsprogressionsrate (für die klinischen Parameter ALS-FRS-R, MRC Muskelsummscore, slowVC) sollte ein wichtiger Parameter für das Auftreten von einem pathologischen Dekrement sein, nicht nur die Muskelatrophie allein (Bernstein und Antel, 1981). In der vorliegenden Studie wurde jedoch kein Zusammenhang zwischen klinischen Progressionsparametern und dem Auftreten eines Dekrements gefunden.

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass aufgrund der flüchtigen und sehr variablen Natur eines Dekrements der motorischen Summenaktionspotentialamplitude bei Patienten mit ALS und dem Fehlen einer Korrelation mit klinischen Fatigue- und Progressionsparametern die 3/s-RNS kein geeigneter Marker zur Messung von physischer Fatigue bei Patienten mit ALS zu sein scheint.

6.4 Kritik

Die Vorteile der vorliegenden Studie sind: Es wurden konsekutive Patienten untersucht, die es ermöglicht haben, verschiedene Parameter der Erkrankung im Verlauf zu beobachten und auszuwerten. Dabei konnten verschiedene Charakteristika von Fatigue bewertet werden. Es gibt wenige Fragebögen, die multidimensionelle Aspekte der Fatigue berücksichtigen. Die deutschsprachige Version der CIS20-R wurde erstmalig benutzt, da sie es ermöglicht, die mentale Fatigue der Patienten zu beurteilen. Dies ist ein großer Vorteil gegenüber der bisher benutzten FSS, da die ALS eine Erkrankung ist, die den Menschen bio-psycho-sozial beeinflusst und dies auch ausreichend abgebildet werden sollte. Bezüglich der klinischen Fatigue zeigt sich hinsichtlich der beiden verwendeten Fragebögen FSS und CIS20-R ein ähnlicher Prozentsatz zum Zeitpunkt des Einschlusses und ein ähnlich starker Anstieg im Verlauf. Dies deutet daraufhin, dass der neue deutschsprachige Fragebogen CIS20-R gute Aussagen zur klinischen Fatigue trifft. Der FSS zählt als Goldstandard in der Beurteilung von klinischer Fatigue. Sie ist das meist genutzte spezifische Instrument und sehr nützlich zur Beurteilung der physischen Fatigue, da sie es ermöglicht, sie eigenständig zu betrachten und von anderen kognitiven, affektiven und/oder somatischen Dysfunktionen abzugrenzen (unidimensional) (Amtmann et al., 2012).

Die Nachteile der vorliegenden Studie sind als erstes die geringe Fallzahl. Dies resultiert aus der geringen Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung und der raschen Progression der Erkrankung mit früher und schwerer Behinderung der Patienten. Die letztgenannten sind ebenfalls Gründe für die hohe drop-out-Rate. Bei Longitudinalstudien besteht meistens das Problem, dass die Compliance der Patienten sehr niedrig ist und wiederum aufgrund der raschen Progression der Erkrankung mit letalem Ausgang und der ohnehin stark reduzierten Lebenserwartung nach Diagnosestellung, viele Patienten im Verlauf versterben und für weitere Untersuchungen nicht mehr zur Verfügung stehen oder aber Patienten sich in der Ambulanz nur zur Einholung einer Zweitmeinung vorstellten oder sie ein zu niedriges Muskelsummenaktionspotential aufwiesen und deshalb von der Studie ausgeschlossen wurden.

Ein weiterer Nachteil ist, dass für die Untersuchung der Fatigue mittels CIS20-R keine gesunden Kontrollen im Verlauf untersucht wurden. Da teilweise sehr hohe Standardfehler vorhanden sind, ist es schwierig zu entscheiden, ob die gefundenen Unterschiede zufällig bedingt sind. Um den Alpha- und den Beta-Fehler möglichst gering zu halten, ist es nötig, eine große Fallzahl zu haben. Dadurch wird der klinische Unterschied verringert und die Aussagekraft der Studie verbessert. Des Weiteren war es aufgrund der geringen Teilnehmerzahl nicht möglich, Aussagen zur Validität zu treffen. Eine kleine Fallzahl erschwert es darüber hinaus, nach einzelnen Gruppen zu stratifizieren. Um nach erfolgter Stratifizierung eine bessere Aussagekraft zu haben, wurde das Signifikanzniveau auf $p < 0,01$ festgelegt.

Ein weiterer Nachteil der Form der Datenerhebung ist die Verwendung von Fragebögen. Bei der Beantwortung der Fragen ist meistens das Bias vorhanden, dass die Aussagen und deren Beantwortung nicht objektivierbar sind, da es sich lediglich um subjektive Wahrnehmungen des Patienten selbst handelt. Sie messen nicht das eigentliche Verhalten des Patienten, sondern stellen eine persönliche Erklärung des Patienten persönlich bezüglich seiner Aktivität dar. Sie können durch die Erinnerung stark beeinflusst und manipuliert werden (Kalkman et al., 2007).

Unter den Patienten dieser Studie wurde keine neuropsychologische Testung zu Beginn der Studie hinsichtlich der frühen Erkennung einer fronto-temporalen Demenz, sowie keine Messung der Lebensqualität durchgeführt. Allerdings gab es in dem vorliegenden Patientenklientel keinen Hinweis auf das Vorliegen einer fronto-temporalen Demenz. Ebenfalls fand keine Beurteilung der Patienten dahingehend statt, ob sie zur Zeit des Einschlusses in die Studie unter einer depressiven Stimmungslage litten oder nicht.

Auffällig ist, dass die Unterskalen CIS 1 Schweregrad der Fatigue, CIS 3 Motivation und CIS 4 Aktivität sich im Verlauf signifikant verändern, jedoch nicht die Subskala CIS 2 (Konzentration). Dies ist sehr bemerkenswert und eine vorherige neuropsychologische Testung der Patienten

bezüglich ihrer Kognition und dem Vorhandensein von Demenz hätte eine Erklärung dafür bringen können. Rabkin et al. zeigten jedoch, dass bei Patienten, die unter der Krankheit ALS leiden, es sehr selten einen Zusammenhang zwischen ALS und dem Auftreten einer Depression gibt (Rabkin et al., 2009). Daher können wir nicht eindeutig abgrenzen, ob die gemessene Fatigue primär Folge der ALS ist (paresebedingt) oder im Zusammenhang mit einer Depression oder kognitiven Beeinträchtigungen steht (Korenromp et al., 2011).

7 Zusammenfassung

Fatigue ist ein vermutlich unterschätztes Symptom bei Patienten mit ALS. Der Selbstbeurteilungsfragebogen Checkliste individueller Stärke (CIS20-R) wurde in dieser Studie benutzt, um physische und mentale Fatigue bei ALS-Patienten zu messen. Des Weiteren wurde zur Beurteilung der peripheren Fatigue das Dekrement des Muskelsummenaktionspotentials mit Hilfe der 3/s-RNS benutzt.

Bei 51 konsekutiven Patienten mit ALS wurden die Fatigue und die Höhe des Dekrements bestimmt. Zur Messung von Fatigue wurde die FSS und der CIS20-R, welcher vier Dimensionen von Fatigue beurteilt (Fatigueschweregrad, Konzentration, Motivation und Aktivität), genutzt. Zur Bestimmung des Auftretens eines Dekrements wurde die Möglichkeit der 3/s-RNS (N. facialis, N. accessorius, Nn. ulnaris beidseits) genutzt. Die Punktwerte der Fragebögen, die Höhe des Dekrements sowie die Abnahme der Amplitude des Muskelsummenaktionspotentials wurden mit verschiedenen klinischen Progressionsparametern verglichen (ALS-FRS-R, MRC Score, slowVC). Verlaufsuntersuchungen der Patienten fanden nach 6 und 12 Monaten statt. Das mittlere Alter der Patienten bei Symptombeginn betrug $57,9 \pm 12,3$ Jahre, die mittlere Krankheitsdauer $15,8 \pm 12,7$ Monate. Eine klinisch relevante Fatigue zeigte sich zum Zeitpunkt des Einschlusses bei 58% der Patienten (FSS) bzw. bei 42% (CIS20-R). FSS und CIS20-R (Ausnahme: Subskala CIS 2 (Konzentration)) zeigten einen kontinuierlichen Anstieg im Krankheitsverlauf. Die Subskala CIS 1 (Fatigueschweregrad), aber nicht die FSS, zeigte eine Korrelation mit der ALS-FRS-R und der Progressionsrate der ALS-FRS-R nach 12 Monaten. Eine mittlere positive Korrelation zeigte sich zwischen der FSS und der CIS20-R. Hinsichtlich des Auftretens eines Dekrements zeigten sich zum Zeitpunkt des Einschlusses Werte von 2,3% (M. abductor digiti minimi) bis 14,3% (M. trapezius). Nach 12 Monaten hatten 27% der noch zur Analyse zur Verfügung stehenden 18 Patienten ein pathologisches Dekrement im M. trapezius. Die Amplitude des Muskelsummenaktionspotentials war bei Patienten mit pathologischem Dekrement signifikant niedriger als bei Patienten ohne Dekrement. Es fand sich keine Korrelation zwischen der Höhe des Dekrements, der Größe der Amplitudenabnahme und klinischen Progressionsparametern oder dem Vorhandensein von Fatigue.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die CIS20-R ein sensitiver Parameter ist, um Fatigue bei Patienten mit ALS in frühen Krankheitsstadien zu erfassen. Sowohl physische als auch mentale Fatigue (Motivation) nehmen im Verlauf (der Progression) der Erkrankung stetig zu. Ein pathologisches Dekrement wurde häufiger bei Patienten gesehen, die niedrigere Amplituden des Muskelsummenaktionspotentials aufwiesen, vor allem im M. trapezius. Die 3/s-RNS hat jedoch keinen prognostischen Wert und korreliert nicht mit funktionellen Parametern, Progressionsparametern oder mit Fatigue.

8 Literaturverzeichnis

- Abe, K. (2004). Fatigue and depression are associated with poor quality of life in ALS. *Neurology*, 62(10), 1914; author reply 1914.
- Abraham, A., & Drory, V. E. (2012). Fatigue in motor neuron diseases. *Neuromuscul Disord*, 22 Suppl 3, S198-202. doi: 10.1016/j.nmd.2012.10.013
- Ahn, S. W., Kim, S. H., Oh, D. H., Kim, S. M., Park, K. S., Hong, Y. H., . . . Lee, K. W. (2010). Motor unit number estimation in evaluating disease progression in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *J Korean Med Sci*, 25(9), 1359-1363. doi: 10.3346/jkms.2010.25.9.1359
- Alderson, K., Yee, W. C., & Pestronk, A. (1989). Reorganization of intrinsic components in the distal motor axon during outgrowth. *J Neurocytol*, 18(4), 541-552.
- Amtmann, D., Bamer, A. M., Noonan, V., Lang, N., Kim, J., & Cook, K. F. (2012). Comparison of the psychometric properties of two fatigue scales in multiple sclerosis. *Rehabil Psychol*, 57(2), 159-166. doi: 10.1037/a0027890
- Angeli, A., Minetto, M., Dovio, A., & Paccotti, P. (2004). The overtraining syndrome in athletes: a stress-related disorder. *J Endocrinol Invest*, 27(6), 603-612.
- Aratake, Y., Tanaka, K., Wada, K., Watanabe, M., Katoh, N., Sakata, Y., & Aizawa, Y. (2007). Development of Japanese version of the checklist individual strength questionnaire in a working population. *J Occup Health*, 49(6), 453-460.
- Armon, C., & Moses, D. (1998). Linear estimates of rates of disease progression as predictors of survival in patients with ALS entering clinical trials. *J Neurol Sci*, 160 Suppl 1, S37-41.
- Bakshi, R., Shaikh, Z. A., Miletich, R. S., Czarnecki, D., Dmochowski, J., Henschel, K., . . . Kinkel, P. R. (2000). Fatigue in multiple sclerosis and its relationship to depression and neurologic disability. *Mult Scler*, 6(3), 181-185.
- Baumann, F., Henderson, R. D., Tremayne, F., Hutchinson, N., & McCombe, P. A. (2010). Effects of prolonged repetitive stimulation of median, ulnar and peroneal nerves. *Muscle Nerve*, 41(6), 785-793. doi: 10.1002/mus.21604
- Bazelmans, E., Vercoulen, J. H., Swanink, C. M., Fennis, J. F., Galama, J. M., van Weel, C., . . . Bleijenberg, G. (1999). Chronic Fatigue Syndrome and Primary Fibromyalgia Syndrome as recognized by GPs. *Fam Pract*, 16(6), 602-604.
- Bello-Haas, V. D., Florence, J. M., Kloos, A. D., Scheirbecker, J., Lopate, G., Hayes, S. M., . . . Mitsumoto, H. (2007). A randomized controlled trial of resistance exercise in individuals with ALS. *Neurology*, 68(23), 2003-2007. doi: 10.1212/01.wnl.0000264418.92308.a4
- Bensimon, G., Lacomblez, L., & Meininger, V. (1994). A controlled trial of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis. ALS/Riluzole Study Group. *N Engl J Med*, 330(9), 585-591. doi: 10.1056/NEJM199403033300901

- Bernstein, L. P., & Antel, J. P. (1981). Motor neuron disease: decremental responses to repetitive nerve stimulation. *Neurology*, *31*(2), 204-207.
- Beurskens, A. J., Bultmann, U., Kant, I., Vercoulen, J. H., Bleijenberg, G., & Swaen, G. M. (2000). Fatigue among working people: validity of a questionnaire measure. *Occup Environ Med*, *57*(5), 353-357.
- Boonhong, J. (2009). Comparison of amplitude and area decrement in repetitive nerve stimulation. *J Med Assoc Thai*, *92*(1), 96-100.
- Bradley, W. G. (2009). Updates on amyotrophic lateral sclerosis: improving patient care. *Ann Neurol*, *65 Suppl 1*, S1-2. doi: 10.1002/ana.21546
- Brooks, B. R. (1994). El Escorial World Federation of Neurology criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. Subcommittee on Motor Neuron Diseases/Amyotrophic Lateral Sclerosis of the World Federation of Neurology Research Group on Neuromuscular Diseases and the El Escorial "Clinical limits of amyotrophic lateral sclerosis" workshop contributors. *J Neurol Sci*, *124 Suppl*, 96-107.
- Brooks, B. R., Miller, R. G., Swash, M., Munsat, T. L., & World Federation of Neurology Research Group on Motor Neuron, D. (2000). El Escorial revisited: revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord*, *1*(5), 293-299.
- Bultmann, U., de Vries, M., Beurskens, A. J., Bleijenberg, G., Vercoulen, J. H., & Kant, I. (2000). Measurement of prolonged fatigue in the working population: determination of a cutoff point for the checklist individual strength. *J Occup Health Psychol*, *5*(4), 411-416.
- Carter, G. T., Weiss, M. D., Lou, J. S., Jensen, M. P., Abresch, R. T., Martin, T. K., . . . Kraft, G. H. (2005). Modafinil to treat fatigue in amyotrophic lateral sclerosis: an open label pilot study. *Am J Hosp Palliat Care*, *22*(1), 55-59.
- Cedarbaum, J. M., & Stambler, N. (1997). Performance of the Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale (ALSFRS) in multicenter clinical trials. *J Neurol Sci*, *152 Suppl 1*, S1-9.
- Cedarbaum, J. M., Stambler, N., Malta, E., Fuller, C., Hilt, D., Thurmond, B., & Nakanishi, A. (1999). 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*(1-2), 13-21.
- Cellura, E., Spataro, R., Taiello, A. C., & La Bella, V. (2012). Factors affecting the diagnostic delay in amyotrophic lateral sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg*, *114*(6), 550-554. doi: 10.1016/j.clineuro.2011.11.026
- Chaudhuri, A., & Behan, P. O. (2004). Fatigue in neurological disorders. *Lancet*, *363*(9413), 978-988. doi: 10.1016/S0140-6736(04)15794-2
- Chaudhuri, A., Watson, W. S., Pearn, J., & Behan, P. O. (2000). The symptoms of chronic fatigue syndrome are related to abnormal ion channel function. *Med Hypotheses*, *54*(1), 59-63. doi: 10.1054/mehy.1998.0822

- Chio, A. (1999). ISIS Survey: an international study on the diagnostic process and its implications in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol*, 246 Suppl 3, III1-5.
- Chio, A. (2000). Update on ISI survey: Europe, North America and South America. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord*, 1 Suppl 1, S9-11.
- Corcia, P., & Gordon, P. H. (2012). Amyotrophic lateral sclerosis and the clinical potential of dexamipexole. *Ther Clin Risk Manag*, 8, 359-366. doi: 10.2147/TCRM.S21981
- Costa, J., Evangelista, T., Conceicao, I., & de Carvalho, M. (2004). Repetitive nerve stimulation in myasthenia gravis--relative sensitivity of different muscles. *Clin Neurophysiol*, 115(12), 2776-2782. doi: 10.1016/j.clinph.2004.05.024
- Daoud, H., Valdmanis, P. N., Gros-Louis, F., Belzil, V., Spiegelman, D., Henrion, E., . . . Rouleau, G. A. (2011). Resequencing of 29 candidate genes in patients with familial and sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Arch Neurol*, 68(5), 587-593. doi: 10.1001/archneurol.2010.351
- de Almeida, J. P., Silvestre, R., Pinto, A. C., & de Carvalho, M. (2012). Exercise and amyotrophic lateral sclerosis. *Neurol Sci*, 33(1), 9-15. doi: 10.1007/s10072-011-0921-9
- de Carvalho, M. (2000). Pathophysiological significance of fasciculations in the early diagnosis of ALS. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord*, 1 Suppl 1, S43-46.
- de Carvalho, M., Costa, J., & Swash, M. (2005). Clinical trials in ALS: a review of the role of clinical and neurophysiological measurements. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord*, 6(4), 202-212. doi: 10.1080/14660820510011997
- de Carvalho, M., Scotto, M., Lopes, A., & Swash, M. (2003). Clinical and neurophysiological evaluation of progression in amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve*, 28(5), 630-633. doi: 10.1002/mus.10469
- de Carvalho, M., & Swash, M. (2000). Nerve conduction studies in amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve*, 23(3), 344-352.
- de Carvalho, M., & Swash, M. (2010). Sensitivity of electrophysiological tests for upper and lower motor neuron dysfunction in ALS: a six-month longitudinal study. *Muscle Nerve*, 41(2), 208-211. doi: 10.1002/mus.21495
- de Vries, J. M., Hagemans, M. L., Bussmann, J. B., van der Ploeg, A. T., & van Doorn, P. A. (2010). Fatigue in neuromuscular disorders: focus on Guillain-Barre syndrome and Pompe disease. *Cell Mol Life Sci*, 67(5), 701-713. doi: 10.1007/s00018-009-0184-2
- DeLuca, J., Genova, H. M., Hillary, F. G., & Wylie, G. (2008). Neural correlates of cognitive fatigue in multiple sclerosis using functional MRI. *J Neurol Sci*, 270(1-2), 28-39. doi: 10.1016/j.jns.2008.01.018
- Dengler, R., Konstanzer, A., Kuther, G., Hesse, S., Wolf, W., & Struppler, A. (1990). Amyotrophic lateral sclerosis: macro-EMG and twitch forces of single motor units. *Muscle Nerve*, 13(6), 545-550. doi: 10.1002/mus.880130612

- Dengler, R., & Troger, M. (2000). Classification of ALS--do we know enough? *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord*, *1*(2), 68-69.
- Dittner, A. J., Wessely, S. C., & Brown, R. G. (2004a). The assessment of fatigue. *J Psychosom Res*, *56*(2), 157-170. doi: 10.1016/s0022-3999(03)00371-4
- Dittner, A. J., Wessely, S. C., & Brown, R. G. (2004b). The assessment of fatigue: a practical guide for clinicians and researchers. *Journal of Psychosomatic Research*, *56*(2), 157-170. doi: 10.1016/S0022-3999(03)00371-4
- Dobkin, B. H. (2008). Fatigue versus activity-dependent fatigability in patients with central or peripheral motor impairments. *Neurorehabil Neural Repair*, *22*(2), 105-110. doi: 10.1177/1545968308315046
- Drory, V. E., Goltsman, E., Reznik, J. G., Mosek, A., & Korczyn, A. D. (2001). The value of muscle exercise in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Sci*, *191*(1-2), 133-137.
- Elbers, R. G., Rietberg, M. B., van Wegen, E. E., Verhoef, J., Kramer, S. F., Terwee, C. B., & Kwakkel, G. (2012). Self-report fatigue questionnaires in multiple sclerosis, Parkinson's disease and stroke: a systematic review of measurement properties. *Qual Life Res*, *21*(6), 925-944. doi: 10.1007/s11136-011-0009-2
- Elsais, A., Wyller, V. B., Loge, J. H., & Kerty, E. (2013). Fatigue in myasthenia gravis: is it more than muscular weakness? *BMC Neurol*, *13*(1), 132. doi: 10.1186/1471-2377-13-132
- Ergin, G., & Yildirim, Y. (2012). A validity and reliability study of the Turkish Checklist Individual Strength (CIS) questionnaire in musculoskeletal physical therapy patients. *Physiother Theory Pract*, *28*(8), 624-632. doi: 10.3109/09593985.2011.654321
- Feasson, L., Camdessanche, J. P., El Mandhi, L., Calmels, P., & Millet, G. Y. (2006). Fatigue and neuromuscular diseases. *Ann Readapt Med Phys*, *49*(6), 289-300, 375-284. doi: 10.1016/j.annrmp.2006.04.015
- Flachenecker, P., Rufer, A., Bihler, I., Hippel, C., Reiners, K., Toyka, K. V., & Kesselring, J. (2003). Fatigue in MS is related to sympathetic vasomotor dysfunction. *Neurology*, *61*(6), 851-853.
- Garbuzova-Davis, S., Rodrigues, M. C., Hernandez-Ontiveros, D. G., Louis, M. K., Willing, A. E., Borlongan, C. V., & Sanberg, P. R. (2011). Amyotrophic lateral sclerosis: a neurovascular disease. *Brain Res*, *1398*, 113-125. doi: 10.1016/j.brainres.2011.04.049
- Garcia, L. N., Silva, A. V., Carrete, H., Jr., Favero, F. M., Fontes, S. V., Moneiro, M. T., & Oliveira, A. S. (2007). [Correlation between corticospinal tract degeneration through magnetic resonance imaging, and functional scale (ALSFRS) in patients with amyotrophic lateral sclerosis]. *Arq Neuropsiquiatr*, *65*(3B), 869-874.
- Gastl, R., & Ludolph, A. C. (2007). [Amyotrophic lateral sclerosis]. *Nervenarzt*, *78*(12), 1449-1457; quiz 1458-1449. doi: 10.1007/s00115-007-2354-5

- Gielissen, M. F., Verhagen, S., Witjes, F., & Bleijenberg, G. (2006). Effects of cognitive behavior therapy in severely fatigued disease-free cancer patients compared with patients waiting for cognitive behavior therapy: a randomized controlled trial. *J Clin Oncol*, *24*(30), 4882-4887. doi: 10.1200/JCO.2006.06.8270
- Goedendorp, M. M., Gielissen, M. F. M., Verhagen, C. A. H., Peters, M. E. J. W., & Bleijenberg, G. (2008). Severe fatigue and related factors in cancer patients before the initiation of treatment. *British Journal of Cancer*, *99*(9), 1408-1414. doi: DOI 10.1038/sj.bjc.6604739
- Gordon, P. H., Miller, R. G., & Moore, D. H. (2004). Alsfrs-R. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord*, *5 Suppl 1*, 90-93. doi: 10.1080/17434470410019906
- Grace, J., Mendelsohn, A., & Friedman, J. H. (2007). A comparison of fatigue measures in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*, *13*(7), 443-445. doi: 10.1016/j.parkreldis.2006.09.001
- Hardiman, O. (2011). Management of respiratory symptoms in ALS. *J Neurol*, *258*(3), 359-365. doi: 10.1007/s00415-010-5830-y
- Hardiman, O., van den Berg, L. H., & Kiernan, M. C. (2011). Clinical diagnosis and management of amyotrophic lateral sclerosis. *Nat Rev Neurol*, *7*(11), 639-649. doi: 10.1038/nrneurol.2011.153
- Henderson, R., Baumann, F., Hutchinson, N., & McCombe, P. (2009). CMAP decrement in ALS. *Muscle Nerve*, *39*(4), 555-556. doi: 10.1002/mus.21105
- Henderson, R. D., & Daube, J. R. (2004). Decrement in surface-recorded motor unit potentials in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology*, *63*(9), 1670-1674.
- Henderson, R. D., Ridall, G. R., Pettitt, A. N., McCombe, P. A., & Daube, J. R. (2006). The stimulus-response curve and motor unit variability in normal subjects and subjects with amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve*, *34*(1), 34-43. doi: 10.1002/mus.20561
- Herlofson, K., & Larsen, J. P. (2002). Measuring fatigue in patients with Parkinson's disease - the Fatigue Severity Scale. *Eur J Neurol*, *9*(6), 595-600.
- Hewlett, S., Dures, E., & Almeida, C. (2011). Measures of fatigue: Bristol Rheumatoid Arthritis Fatigue Multi-Dimensional Questionnaire (BRAf MDQ), Bristol Rheumatoid Arthritis Fatigue Numerical Rating Scales (BRAf NRS) for severity, effect, and coping, Chalder Fatigue Questionnaire (CFQ), Checklist Individual Strength (CIS20R and CIS8R), Fatigue Severity Scale (FSS), Functional Assessment Chronic Illness Therapy (Fatigue) (FACIT-F), Multi-Dimensional Assessment of Fatigue (MAF), Multi-Dimensional Fatigue Inventory (MFI), Pediatric Quality Of Life (PedsQL) Multi-Dimensional Fatigue Scale, Profile of Fatigue (ProF), Short Form 36 Vitality Subscale (SF-36 VT), and Visual Analog Scales (VAS). *Arthritis Care Res (Hoboken)*, *63 Suppl 11*, S263-286. doi: 10.1002/acr.20579
- Hillel, A. D., Miller, R. M., Yorkston, K., McDonald, E., Norris, F. H., & Konikow, N. (1989). Amyotrophic lateral sclerosis severity scale. *Neuroepidemiology*, *8*(3), 142-150.

- Hubacher, M., Calabrese, P., Bassetti, C., Carota, A., Stocklin, M., & Penner, I. K. (2012). Assessment of post-stroke fatigue: the fatigue scale for motor and cognitive functions. *Eur Neurol*, *67*(6), 377-384. doi: 10.1159/000336736
- Iwanami, T., Sonoo, M., Hatanaka, Y., Hokkoku, K., Oishi, C., & Shimizu, T. (2011). Decremental responses to repetitive nerve stimulation (RNS) in motor neuron disease. *Clin Neurophysiol*, *122*(12), 2530-2536. doi: 10.1016/j.clinph.2011.05.019
- Jelsone-Swain, L., Persad, C., Votruba, K. L., Weisenbach, S. L., Johnson, T., Gruis, K. L., & Welsh, R. C. (2012). The Relationship between Depressive Symptoms, Disease State, and Cognition in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Front Psychol*, *3*, 542. doi: 10.3389/fpsyg.2012.00542
- Kaires, P. A. (2002). Prognostic value of decremental responses to repetitive nerve stimulation in ALS patients. *Neurology*, *58*(5), 836; author reply 836-837.
- Kalkman, J. S., Schillings, M. L., Zwarts, M. J., van Engelen, B. G. M., & Bleijenberg, G. (2007). The development of a model of fatigue in neuromuscular disorders: A longitudinal study. *J Psychosom Res*, *62*(5), 571-579. doi: DOI 10.1016/j.jpsychores.2006.11.014
- Kent-Braun, J. A., & Miller, R. G. (2000). Central fatigue during isometric exercise in amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve*, *23*(6), 909-914.
- Ketelslegers, I. A., Catsman-Berrevoets, C. E., Boon, M., Eikelenboom, M. J., Stroink, H., Neuteboom, R. F., . . . Hintzen, R. Q. (2010). Fatigue and depression in children with multiple sclerosis and monophasic variants. *Eur J Paediatr Neurol*, *14*(4), 320-325. doi: 10.1016/j.ejpn.2009.09.004
- Kidney, D., Alexander, M., Corr, B., O'Toole, O., & Hardiman, O. (2004). Oropharyngeal dysphagia in amyotrophic lateral sclerosis: neurological and dysphagia specific rating scales. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord*, *5*(3), 150-153. doi: 10.1080/14660820410019675
- Killian, J. M., Wilfong, A. A., Burnett, L., Appel, S. H., & Boland, D. (1994). Decremental Motor-Responses to Repetitive Nerve-Stimulation in Als. *Muscle Nerve*, *17*(7), 747-754.
- Kim, J. Y., Park, K. D., Kim, S. M., & Sunwoo, I. N. (2011). Repetitive nerve stimulation test in amyotrophic lateral sclerosis with predominant oropharyngeal manifestations. *J Clin Neurol*, *7*(1), 31-33. doi: 10.3988/jcn.2011.7.1.31
- Kimura, F., Fujimura, C., Ishida, S., Nakajima, H., Furutama, D., Uehara, H., . . . Hanafusa, T. (2006). Progression rate of ALSFRS-R at time of diagnosis predicts survival time in ALS. *Neurology*, *66*(2), 265-267. doi: 10.1212/01.wnl.0000194316.91908.8a
- Kollewe, K., Dengler, R., & Petri, S. (2008a). [Amyotrophic lateral sclerosis. Current clinical trials and underlying pathomechanisms]. *Nervenarzt*, *79*(6), 653-661. doi: 10.1007/s00115-007-2403-0
- Kollewe, K., Mauss, U., Krampfl, K., Petri, S., Dengler, R., & Mohammadi, B. (2008b). ALSFRS-R score and its ratio: a useful predictor for ALS-progression. *J Neurol Sci*, *275*(1-2), 69-73. doi: 10.1016/j.jns.2008.07.016

- Korenromp, I. H. E., Heijnen, C. J., Vogels, O. J. M., van den Bosch, J. M. M., & Grutters, J. C. (2011). Characterization of Chronic Fatigue in Patients With Sarcoidosis in Clinical Remission. *Chest*, *140*(2), 441-447. doi: DOI 10.1378/chest.10-2629
- Krupp, L. B., Alvarez, L. A., LaRocca, N. G., & Scheinberg, L. C. (1988). Fatigue in multiple sclerosis. *Arch Neurol*, *45*(4), 435-437.
- Krupp, L. B., LaRocca, N. G., Muir-Nash, J., & Steinberg, A. D. (1989). The fatigue severity scale. Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Arch Neurol*, *46*(10), 1121-1123.
- Krupp, U., Duber, O., Christ, H. J., Kunkler, B., Schick, A., & Fritzen, C. P. (2004). Application of the EBSD technique to describe the initiation and growth behaviour of microstructurally short fatigue cracks in a duplex steel. *J Microsc*, *213*(Pt 3), 313-320.
- Lacomblez, L., Bensimon, G., Leigh, P. N., Debove, C., Bejuit, R., Truffinet, P., . . . Li. (2002). Long-term safety of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord*, *3*(1), 23-29. doi: 10.1080/146608202317576507
- Lacomblez, L., Bensimon, G., Leigh, P. N., Guillet, P., & Meininger, V. (1996a). Dose-ranging study of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis. Amyotrophic Lateral Sclerosis/Riluzole Study Group II. *Lancet*, *347*(9013), 1425-1431.
- Lacomblez, L., Bensimon, G., Leigh, P. N., Guillet, P., Powe, L., Durrleman, S., . . . Meininger, V. (1996b). A confirmatory dose-ranging study of riluzole in ALS. ALS/Riluzole Study Group-II. *Neurology*, *47*(6 Suppl 4), S242-250.
- Lambrecoq, V., Krim, E., Rouanet-Larriviere, M., & Lagueny, A. (2009). Sensory loss in multifocal motor neuropathy: a clinical and electrophysiological study. *Muscle Nerve*, *39*(2), 131-136. doi: 10.1002/mus.21163
- Lange, D. J., Lechtzin, N., Davey, C., David, W., Heiman-Patterson, T., Gelinias, D., . . . Group, H. S. (2006). High-frequency chest wall oscillation in ALS: an exploratory randomized, controlled trial. *Neurology*, *67*(6), 991-997. doi: 10.1212/01.wnl.0000237439.78935.46
- Lechtzin, N., Lange, D. J., Davey, C., Becker, B., & Mitsumoto, H. (2007). Measures of dyspnea in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve*, *35*(1), 98-102. doi: 10.1002/mus.20669
- Liu, X. X., Zhang, J., Zheng, J. Y., Zhang, S., Xu, Y. S., Kang, D. X., & Fan, D. S. (2009). Stratifying disease stages with different progression rates determined by electrophysiological tests in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve*, *39*(3), 304-309. doi: 10.1002/mus.21144
- Lo Coco, D., & La Bella, V. (2012). Fatigue, sleep, and nocturnal complaints in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Eur J Neurol*, *19*(5), 760-763. doi: 10.1111/j.1468-1331.2011.03637.x
- Lou, J. S. (2008). Fatigue in amyotrophic lateral sclerosis. *Phys Med Rehabil Clin N Am*, *19*(3), 533-543, ix. doi: 10.1016/j.pmr.2008.02.001

- Lou, J. S., Reeves, A., Benice, T., & Sexton, G. (2003). Fatigue and depression are associated with poor quality of life in ALS. *Neurology*, *60*(1), 122-123.
- Lule, D., Pauli, S., Altintas, E., Singer, U., Merk, T., Uttner, I., . . . Ludolph, A. C. (2012). Emotional adjustment in amyotrophic lateral sclerosis (ALS). *J Neurol*, *259*(2), 334-341. doi: 10.1007/s00415-011-6191-x
- Lyall, R. A., Donaldson, N., Polkey, M. I., Leigh, P. N., & Moxham, J. (2001). Respiratory muscle strength and ventilatory failure in amyotrophic lateral sclerosis. *Brain*, *124*(Pt 10), 2000-2013.
- Magnus, T., Beck, M., Giess, R., Puls, I., Naumann, M., & Toyka, K. V. (2002). Disease progression in amyotrophic lateral sclerosis: predictors of survival. *Muscle Nerve*, *25*(5), 709-714. doi: 10.1002/mus.10090
- Makowiec-Dabrowska, T., & Koszoda-Wlodarczyk, W. (2006). [The CIS20R Questionnaire and its suitability for prolonged fatigue studies]. *Med Pr*, *57*(4), 335-345.
- Marques, M., De Gucht, V., Gouveia, M. J., Cordeiro, A., Leal, I., & Maes, S. (2013). Psychometric Properties of the Portuguese Version of the Checklist of Individual Strength (CIS20-P). *Psychology, Community & Health*, *2*(1), 11-18. doi: 10.5964/pch.v2i1.57
- Maselli, R. A., Wollman, R. L., Leung, C., Distad, B., Palombi, S., Richman, D. P., . . . Roos, R. P. (1993). Neuromuscular transmission in amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve*, *16*(11), 1193-1203. doi: 10.1002/mus.880161109
- McCombe, P. A., & Henderson, R. D. (2010). Effects of gender in amyotrophic lateral sclerosis. *Gen Med*, *7*(6), 557-570. doi: 10.1016/j.genm.2010.11.010
- McElhiney, M. C., Rabkin, J. G., Gordon, P. H., Goetz, R., & Mitsumoto, H. (2009). Prevalence of fatigue and depression in ALS patients and change over time. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, *80*(10), 1146-1149. doi: 10.1136/jnnp.2008.163246
- Meininger, V., Lacomblez, L., & Salachas, F. (2000). What has changed with riluzole? *J Neurol*, *247 Suppl 6*, VI/19-22. doi: 10.1007/PL00007784
- Miller, R. G., Mitchell, J. D., & Moore, D. H. (2012). Riluzole for amyotrophic lateral sclerosis (ALS)/motor neuron disease (MND). *Cochrane Database Syst Rev*, *3*, CD001447. doi: 10.1002/14651858.CD001447.pub3
- Mulder, D. W. (1957). The clinical syndrome of amyotrophic lateral sclerosis. *Proc Staff Meet Mayo Clin*, *32*(17), 427-436.
- Musser, W. S., Barbano, R. L., Thornton, C. A., Moxley, R. T., 3rd, Herrmann, D. N., & Logigian, E. L. (2001). Distal myasthenia gravis with a decrement, an increment, and denervation. *J Clin Neuromuscul Dis*, *3*(1), 16-19.

- Nadjar, Y., Gordon, P., Corcia, P., Bensimon, G., Pieroni, L., Meininger, V., & Salachas, F. (2012). Elevated serum ferritin is associated with reduced survival in amyotrophic lateral sclerosis. *PLoS One*, *7*(9), e45034. doi: 10.1371/journal.pone.0045034
- Nardone, R., Buffone, E., Florio, I., & Tezzon, F. (2005). Changes in motor cortex excitability during muscle fatigue in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, *76*(3), 429-431. doi: 10.1136/jnnp.2004.035659
- Niks, E. H., Badrising, U. A., Verschuuren, J. J., & Van Dijk, J. G. (2003). Decremental response of the nasalis and hypothenar muscles in myasthenia gravis. *Muscle Nerve*, *28*(2), 236-238. doi: 10.1002/mus.10411
- Petretska, A., Jarrar, R., & Rubin, D. I. (2006). Radial nerve repetitive stimulation in myasthenia gravis. *Muscle Nerve*, *33*(6), 817-819. doi: 10.1002/mus.20508
- Pinelli, P., Pisano, F., Ceriani, F., & Miscio, G. (1991). EMG evaluation of motor neuron sprouting in amyotrophic lateral sclerosis. *Ital J Neurol Sci*, *12*(4), 359-367.
- Pinto, S., & de Carvalho, M. (2008). Motor responses of the sternocleidomastoid muscle in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve*, *38*(4), 1312-1317. doi: Doi 10.1002/Mus.21109
- Pinto, S., & de Carvalho, M. (2012). Can inspiratory muscle training increase survival in early-affected amyotrophic lateral sclerosis patients? *Amyotroph Lateral Scler*. doi: 10.3109/17482968.2012.726227
- Rabkin, J. G., Albert, S. M., Rowland, L. P., & Mitsumoto, H. (2009). How common is depression among ALS caregivers? A longitudinal study. *Amyotroph Lateral Scler*, *10*(5-6), 448-455. doi: 10.1080/17482960802459889
- Ramirez, C., Piemonte, M. E., Callegaro, D., & Da Silva, H. C. (2008). Fatigue in amyotrophic lateral sclerosis: frequency and associated factors. *Amyotroph Lateral Scler*, *9*(2), 75-80. doi: 10.1080/17482960701642502
- Repping-Wuts, H., Fransen, J., van Achterberg, T., Bleijenberg, G., & van Riel, P. (2007). Persistent severe fatigue in patients with rheumatoid arthritis. *Journal of Clinical Nursing*, *16*(11C), 377-383. doi: DOI 10.1111/j.1365-2702.2007.02082.x
- Ringholz, G. M., Appel, S. H., Bradshaw, M., Cooke, N. A., Mosnik, D. M., & Schulz, P. E. (2005). Prevalence and patterns of cognitive impairment in sporadic ALS. *Neurology*, *65*(4), 586-590. doi: 10.1212/01.wnl.0000172911.39167.b6
- Ringholz, G. M., & Greene, S. R. (2006). The relationship between amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia. *Curr Neurol Neurosci Rep*, *6*(5), 387-392.
- Roche, J. C., Rojas-Garcia, R., Scott, K. M., Scotton, W., Ellis, C. E., Burman, R., . . . Al-Chalabi, A. (2012). A proposed staging system for amyotrophic lateral sclerosis. *Brain*, *135*(Pt 3), 847-852. doi: 10.1093/brain/awr351

- Rosenfeld, J., King, R. M., Jackson, C. E., Bedlack, R. S., Barohn, R. J., Dick, A., . . . Lou, J. S. (2008). Creatine monohydrate in ALS: effects on strength, fatigue, respiratory status and ALSFRS. *Amyotroph Lateral Scler*, *9*(5), 266-272. doi: 10.1080/17482960802028890
- Ruys-Van Oeyen, A. E., & van Dijk, J. G. (2002). Repetitive nerve stimulation of the nasalis muscle: technique and normal values. *Muscle Nerve*, *26*(2), 279-282. doi: 10.1002/mus.10201
- Sanjak, M., Bravver, E., Bockenek, W. L., Norton, H. J., & Brooks, B. R. (2010). Supported treadmill ambulation for amyotrophic lateral sclerosis: a pilot study. *Arch Phys Med Rehabil*, *91*(12), 1920-1929. doi: 10.1016/j.apmr.2010.08.009
- Sanjak, M., Brinkmann, J., Belden, D. S., Roelke, K., Waclawik, A., Neville, H. E., . . . Brooks, B. R. (2001). Quantitative assessment of motor fatigue in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Sci*, *191*(1-2), 55-59.
- Schaefer, A. M., Sanes, J. R., & Lichtman, J. W. (2005). A compensatory subpopulation of motor neurons in a mouse model of amyotrophic lateral sclerosis. *J Comp Neurol*, *490*(3), 209-219. doi: 10.1002/cne.20620
- Schillings, M. L., Kalkman, J. S., Janssen, H. M., van Engelen, B. G., Bleijenberg, G., & Zwarts, M. J. (2007). Experienced and physiological fatigue in neuromuscular disorders. *Clin Neurophysiol*, *118*(2), 292-300. doi: 10.1016/j.clinph.2006.10.018
- Schmidt, E. P., Drachman, D. B., Wiener, C. M., Clawson, L., Kimball, R., & Lechtzin, N. (2006). Pulmonary predictors of survival in amyotrophic lateral sclerosis: use in clinical trial design. *Muscle Nerve*, *33*(1), 127-132. doi: 10.1002/mus.20450
- Schmied, A., Pouget, J., & Vedel, J. P. (1999). Electromechanical coupling and synchronous firing of single wrist extensor motor units in sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Clin Neurophysiol*, *110*(5), 960-974.
- Schrooten, M., Smetcoren, C., Robberecht, W., & Van Damme, P. (2011). Benefit of the Awaji diagnostic algorithm for amyotrophic lateral sclerosis: a prospective study. *Ann Neurol*, *70*(1), 79-83. doi: 10.1002/ana.22380
- Schulz, K. F., Altman, D. G., Moher, D., & Group, C. (2010). CONSORT 2010 Statement: updated guidelines for reporting parallel group randomized trials. *Open Med*, *4*(1), e60-68.
- Servaes, P., Prins, J., Verhagen, S., & Bleijenberg, G. (2002). Fatigue after breast cancer and in chronic fatigue syndrome: similarities and differences. *J Psychosom Res*, *52*(6), 453-459.
- Sharma, K. R., & Miller, R. G. (1996). Electrical and mechanical properties of skeletal muscle underlying increased fatigue in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve*, *19*(11), 1391-1400. doi: 10.1002/(SICI)1097-4598(199611)19:11<1391::AID-MUS3>3.0.CO;2-7
- Sheean, G. L., Murray, N. M., Rothwell, J. C., Miller, D. H., & Thompson, A. J. (1997). An electrophysiological study of the mechanism of fatigue in multiple sclerosis. *Brain*, *120* (Pt 2), 299-315.

- Shoesmith, C. L., & Strong, M. J. (2006). Amyotrophic lateral sclerosis: update for family physicians. *Can Fam Physician*, 52(12), 1563-1569.
- Similowski, T., Attali, V., Bensimon, G., Salachas, F., Mehiri, S., Arnulf, I., . . . Derenne, J. P. (2000). Diaphragmatic dysfunction and dyspnoea in amyotrophic lateral sclerosis. *Eur Respir J*, 15(2), 332-337.
- Struik, K., Klein, M., Heimans, J. J., Gielissen, M. F., Bleijenberg, G., Taphoorn, M. J., . . . Postma, T. J. (2009). Fatigue in low-grade glioma. *J Neurooncol*, 92(1), 73-78. doi: 10.1007/s11060-008-9738-7
- Strutt, A. M., Palcic, J., Wager, J. G., Titus, C., Macadam, C., Brown, J., . . . York, M. K. (2012). Cognition, behavior, and respiratory function in amyotrophic lateral sclerosis. *ISRN Neurol*, 2012, 912123. doi: 10.5402/2012/912123
- Swanink, C. M., Melchers, W. J., van der Meer, J. W., Vercoulen, J. H., Bleijenberg, G., Fennis, J. F., & Galama, J. M. (1994). Enteroviruses and the chronic fatigue syndrome. *Clin Infect Dis*, 19(5), 860-864.
- Swanink, C. M., Vercoulen, J. H., Bleijenberg, G., Fennis, J. F., Galama, J. M., & van der Meer, J. W. (1995). Chronic fatigue syndrome: a clinical and laboratory study with a well matched control group. *J Intern Med*, 237(5), 499-506.
- Talakad, N. S., Pradhan, C., Nalini, A., Thennarasu, K., & Raju, T. R. (2009). Assessment of pulmonary function in amyotrophic lateral sclerosis. *Indian J Chest Dis Allied Sci*, 51(2), 87-91.
- Tarasiuk, J., Kulakowska, A., Drozdowski, W., Kornhuber, J., & Lewczuk, P. (2012). CSF markers in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neural Transm*, 119(7), 747-757. doi: 10.1007/s00702-012-0806-y
- Thomas, C. K., & Zijdewind, I. (2006). Fatigue of muscles weakened by death of motoneurons. *Muscle Nerve*, 33(1), 21-41. doi: 10.1002/mus.20400
- Tieleman, A. A., Knoop, H., van de Logt, A. E., Bleijenberg, G., van Engelen, B. G. M., & Overeem, S. (2010). Poor sleep quality and fatigue but no excessive daytime sleepiness in myotonic dystrophy type 2. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*, 81(9), 963-967. doi: DOI 10.1136/jnnp.2009.192591
- Tiesinga, L. J., Dassen, T. W., & Halfens, R. J. (1996). Fatigue: a summary of the definitions, dimensions, and indicators. *Nurs Diagn*, 7(2), 51-62.
- Troger, M., & Dengler, R. (2000). The role of electromyography (EMG) in the diagnosis of ALS. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord*, 1 Suppl 2, S33-40.
- Valko, P. O., Bassetti, C. L., Bloch, K. E., Held, U., & Baumann, C. R. (2008). Validation of the fatigue severity scale in a Swiss cohort. *Sleep*, 31(11), 1601-1607.

- van Alfen, N., van der Werf, S. P., & van Engelen, B. G. (2009). Long-term pain, fatigue, and impairment in neuralgic amyotrophy. *Arch Phys Med Rehabil*, *90*(3), 435-439. doi: 10.1016/j.apmr.2008.08.216
- van der Linden, G., Chalder, T., Hickie, I., Koschera, A., Sham, P., & Wessely, S. (1999). Fatigue and psychiatric disorder: different or the same? *Psychol Med*, *29*(4), 863-868.
- van Dijk, J. P., Schelhaas, H. J., Van Schaik, I. N., Janssen, H. M. H. A., Stegeman, D. F., & Zwarts, M. J. (2010). Monitoring Disease Progression Using High-Density Motor Unit Number Estimation in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Muscle Nerve*, *42*(2), 239-244. doi: Doi 10.1002/Mus.21680
- Vercoulen, J. H., Hommes, O. R., Swanink, C. M., Jongen, P. J., Fennis, J. F., Galama, J. M., . . . Bleijenberg, G. (1996a). The measurement of fatigue in patients with multiple sclerosis. A multidimensional comparison with patients with chronic fatigue syndrome and healthy subjects. *Arch Neurol*, *53*(7), 642-649.
- Vercoulen, J. H., Swanink, C. M., Fennis, J. F., Galama, J. M., van der Meer, J. W., & Bleijenberg, G. (1994). Dimensional assessment of chronic fatigue syndrome. *J Psychosom Res*, *38*(5), 383-392.
- Vercoulen, J. H., Swanink, C. M., Fennis, J. F., Galama, J. M., van der Meer, J. W., & Bleijenberg, G. (1996b). Prognosis in chronic fatigue syndrome: a prospective study on the natural course. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, *60*(5), 489-494.
- Vermeulen, R. C. (2006). Translation and validation of the Dutch language version of the CDC Symptom Inventory for assessment of Chronic Fatigue Syndrome (CFS). *Popul Health Metr*, *4*, 12. doi: 10.1186/1478-7954-4-12
- Vitacca, M., Clini, E., Facchetti, D., Pagani, M., Poloni, M., Porta, R., & Ambrosino, N. (1997). Breathing pattern and respiratory mechanics in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Eur Respir J*, *10*(7), 1614-1621.
- Voustianiouk, A., Seidel, G., Panchal, J., Sivak, M., Czaplinski, A., Yen, A., . . . Lange, D. J. (2008). ALSFRS and appel ALS scores: discordance with disease progression. *Muscle Nerve*, *37*(5), 668-672. doi: 10.1002/mus.20977
- Vucic, S., Cheah, B. C., & Kiernan, M. C. (2011). Maladaptation of cortical circuits underlies fatigue and weakness in ALS. *Amyotroph Lateral Scler*, *12*(6), 414-420. doi: 10.3109/17482968.2011.597403
- Vucic, S., Krishnan, A. V., & Kiernan, M. C. (2007). Fatigue and activity dependent changes in axonal excitability in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, *78*(11), 1202-1208. doi: 10.1136/jnnp.2006.112078
- Wang, F. C., De Pasqua, V., Gerard, P., & Delwaide, P. J. (2001). Prognostic value of decremental responses to repetitive nerve stimulation in ALS patients. *Neurology*, *57*(5), 897-899.
- Yamashita, S., Sakaguchi, H., Mori, A., Kimura, E., Maeda, Y., Hirano, T., & Uchino, M. (2012). Significant CMAP decrement by repetitive nerve stimulation is more frequent in median

than ulnar nerves of patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve*, 45(3), 426-428. doi: 10.1002/mus.22301

Zwarts, M. J., Bleijenberg, G., & van Engelen, B. G. (2008). Clinical neurophysiology of fatigue. *Clin Neurophysiol*, 119(1), 2-10. doi: 10.1016/j.clinph.2007.09.126

9 Thesen

1. 51 Patienten wurden eingeschlossen. Das mittlere Erkrankungsalter beträgt 57,9 Jahre. 52% der Patienten sind weiblichen Geschlechts. Die mittlere Krankheitsdauer beträgt 15,8 Monate. Ein spinal betonter Beginn der Symptomatik ist häufiger als ein bulbär betonter Beginn (24%). Patienten mit bulbärem Beginn erkranken später und sind häufiger weiblichen Geschlechts. Ein bulbärer Beginn hat eine schlechtere Prognose, geht mit einer kürzeren Überlebenszeit einher und weist schwerwiegendere und schneller voranschreitende Symptome auf, die Funktionalität der Extremitätenmuskulatur bleibt jedoch länger unbeeinflusst. Hinsichtlich des Auftretens von Fatigue sowie dem Verlauf klinischer Parameter zeigte sich kein Unterschied zwischen einem bulbären und einem spinalen Symptombeginn.

2. Eine klinisch relevante Fatigue fand sich bei 58 % (FSS) bzw. 42 % (CIS20-R) der Patienten zum Zeitpunkt des Einschlusses. Es findet sich eine positive Korrelation von $r = 0,67$ zwischen FSS und CIS 1 zum Zeitpunkt des Einschlusses. Patienten mit oder ohne Fatigue unterscheiden sich nicht in klinischen Parametern. Hinsichtlich des Auftretens von Fatigue fand sich kein Unterschied zwischen einem spinalen und bulbären Symptombeginn. Eine Beeinflussung des Bewusstseins mithilfe sedierender Medikation beeinflusst nicht das Auftreten von Fatigue. Das Auftreten von Fatigue geht mit einer kürzeren Krankheitsdauer einher.

3. Die Fatigue nimmt im Verlauf signifikant zu. Fatigue geht mit einer Reduzierung der Alltagsaktivitäten, einer höheren Gesamtpunktzahl der CIS20-R, einer Reduzierung von Motivation und Aktivität einher. Fatigue beeinflusst nicht die Konzentration der Patienten. Es findet sich ein Bodeneffekt der CIS 2 Konzentration. Die Gesamtpunktzahl des CIS20-R weist eine mittlere bis strenge Korrelation zu den Subskalen auf. Fatigue ist unabhängig von demographischen Variablen (Alter, Geschlecht, Krankheitsdauer), beeinflusst jedoch klinische Parameter (ALS-FRS-R, MRC Muskelsummscore, slowVC). Im Verlauf zeigt sich eine signifikant schnellere Abnahme des MRC Muskelsummscores bei Patienten mit spinalem Beginn. Insgesamt lässt sich ein Abfall vom MRC Muskelsummscore, der slowVC und der ALS-FRS-R im Verlauf verzeichnen. Es findet sich keine statistisch signifikantere Abnahme der statischen Vitalkapazität bei Patienten mit bulbärem Symptombeginn. Zum Endpunkt der Studie zeigt sich eine strenge Korrelation zwischen FSS und CIS Schweregrad der Fatigue ($r = 0,88$).

4. Ein pathologisches Dekrement tritt häufiger bei Patienten mit einem spinalen Symptombeginn auf. Ein Dekrement tritt unabhängig von der Höhe klinischer Parameter und Fatigueskalen auf. Ein Dekrement tritt häufiger in stammnahen Muskeln auf. Es gibt keinen Unterschied in der Höhe der Amplitude hinsichtlich des Stimulationsortes. Es gibt keine Korrelation zwischen der Amplitude und dem Ort der Stimulation, den Fatigueskalen oder klinischen Parametern. 29% der Patienten wurde aufgrund einer Amplitude < 1 mV ausgeschlossen. Zum Zeitpunkt des

Einschlusses weisen 14% ein Dekrement auf im N. accessorius. Patienten mit einem Dekrement des M. trapezius weisen niedrigere Amplituden auf. Es gibt keine Korrelation des Dekrements mit klinischen Parametern oder den Fatigueskalen.

5. Es zeigte sich weder eine ständige Abnahme der Amplitude im Verlauf noch eine negative Korrelation zwischen Amplitude und Dekrement. Wurden Patienten mit einer Amplitude < 1 mV in die Auswertung mit eingeschlossen, zeigte sich eine nicht signifikante Abnahme der Amplitude im Verlauf. Ein Dekrement des N. ulnaris oder des N. facialis ist nur sporadisch nachweisbar. Nach 12 Monaten wiesen 27% der noch zur Verfügung stehenden 18 Patienten ein pathologisches Dekrement auf. In dieser Studie konnte das Auftreten eines Dekrements im M. trapezius häufiger als in anderen, distal lokalisierten Muskeln, sowie dem M. nasalis nachweisen. Es zeigt sich keine signifikante Zunahme des Dekrements im Verlauf. Es findet sich kein Unterschied zwischen Patienten mit und ohne Dekrement in Hinsicht auf die Krankheitsprogression. Es fand sich nicht häufiger ein Dekrement, wenn man Patienten mit Amplituden < 1 mV in die Auswertung mit einbezog.

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Sarah Maria Beckel, geb. Panitz
Geburtsdaten: 14.02.1990 in Hoyerswerda
Familienstand: verheiratet
Staatsangehörigkeit: BRD
Konfession: römisch-katholisch

Beruflicher Werdegang

seit 3/2015 Assistenzärztin an der Klinik für Innere Medizin,
Oberlausitzklinikum Bautzen

Universitäre Ausbildung

10/2008-11/2014 Studium der Humanmedizin, MLU Halle-Wittenberg,
11/2014 Approbation als Ärztin

Praktische Erfahrungen

Praktisches Jahr

03/2014-07/2014 Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin,
Carl-Thiem-Klinikum Cottbus
12/2013-07/2014 Klinik für Allgemein Chirurgie,
King Edward VIII Hospital, Durban, Südafrika
08/2013-12/2013 Klinik für Innere Medizin,
Oberlausitz-Klinikum
Bautzen

Halle (Saale), den 19.01.2016

Famulaturen

<i>07/2012-08/2012</i>	Health Center, Soma, The Gambia
<i>02/2012-03/2012</i>	Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie/Neurologie, Sächsisches Krankenhaus Großschweidnitz
<i>08/2011-09/2011</i>	Neurologische Klinik für neurologische Rehabilitation, Klinik Schloss Pulsnitz
<i>02/2011-03/2011</i>	Gynäkologische Tagesklinik, Holtendorf

Sonstige fachspezifische Tätigkeiten

<i>10/2011-03/2013</i>	studentische Hilfskraft am Institut für Physiologie der MLU Halle-Wittenberg
<i>09/2012</i>	Summerschool Allgemeinmedizin, DEGAM, Dresden
<i>10/2011-07/2012</i>	Seminar „Sportmedizin“ der Medizinischen Fakultät der Universität Halle-Wittenberg
<i>10/2011-07/2012</i>	Kurs „Medical English“, MLU Halle-Wittenberg
<i>04/2011-07/2011</i>	studentische Hilfskraft, Praxis Dr. Wegner, Allgemeinmedizin, Halle

Doktorarbeit

<i>seit 3/2011</i>	„Fatigue und Überleitungsstörungen bei Patienten mit Amyotropher Lateralsklerose im Verlauf“, Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Halle
--------------------	---

Schulbildung

<i>09/2000-07/2008</i>	G. E. Lessing Gymnasium Hoyerswerda, Abitur
------------------------	---

Halle (Saale), den 19.01.2016

Selbstständigkeitserklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe der Quellen gekennzeichnet.

Ich versichere, dass ich für die Erstellung dieser Arbeit keine Hilfe von Vermittlungs- und Beratungsdiensten in Anspruch genommen habe. Niemand hat von mir geldwerte Leistungen erhalten.

Die Arbeit wurde bisher weder im In- oder Ausland einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Halle (Saale), den 19.01.2016

Erklärung über frühere Promotionsversuche

Hiermit erkläre ich, dass ich keine früheren Promotionsversuche unternommen habe.

Halle (Saale), den 19.01.2016

Danksagung

Herrn Dr. med. Frank Hanisch danke ich für die hervorragende Betreuung und die freundliche Überlassung des Themas und Herrn Dr. med. Kornhuber danke ich für die hilfreiche Unterstützung sowie für die zahlreichen Hinweise.

Außerdem danke ich allen Mitarbeitern der neurologischen Ambulanz des Universitätsklinikums Halle für die freundliche Hilfe bei der Durchführung der Messungen und der Datensammlung.

Mein ganz besonderer Dank gilt meinen Eltern, meinem Freund und meinen Freunden für jegliche Unterstützung, für dauernde aufmunternde Worte und die ständige Ermutigung, diese Arbeit zum Ende zu führen.

