

Amyotrophe Lateralsklerose (Motoneuronerkrankungen)

Was gibt es Neues?

- Die nichtinvasive Heimbeatmung ist symptomatisch und lebensverlängernd wirksam (vor allem bei Patienten, die eine spinale Symptomatik aufweisen) (↑).
- Es ist wahrscheinlich, dass die Anlage einer PEG bei Nichtbeachten der respiratorischen Situation mit einer erhöhten Mortalität verbunden ist (↑).

Die wichtigsten Empfehlungen auf einen Blick

- Riluzol (2×50 mg/d) verzögert den Krankheitsprozess (A).
- Die Prinzipien der symptomatischen (palliativen) Therapie sind der Erhalt der Autonomie der Patienten, eine frühzeitige Aufklärung und die Erstellung einer Patientenverfügung unter Wahrnehmung der ärztlichen Fürsorgepflicht (A).
- Nach frühzeitiger Aufklärung der Patienten und ihrer Angehörigen besteht die Möglichkeit der symptomatisch wirksamen und lebensverlängernden nichtinvasiven Heimbeatmung (A).
- Es sollte eine Pneumonieprophylaxe mit physikalischer Therapie, frühzeitiger Antibiose bei Infektionen des Respirationstrakts und einer Behandlung der Pseudohypersalivation durchgeführt werden (A).
- Nach frühzeitiger Aufklärung der Patienten und ihrer Angehörigen besteht die Möglichkeit der perkutanen endoskopischen Gastrostomie (PEG) unter Beachtung der respiratorischen Situation (A).
- Eine symptomatische Therapie der Dysarthrie und eine Schmerzbehandlung werden empfohlen (A).

Ziele und Anwendungsbereich

Ziel dieser Leitlinie ist die Darstellung des diagnostischen, differenzialdiagnostischen und therapeutischen Vorgehens bei Motoneuronerkrankungen, speziell der amyotrophen Lateralsklerose (ALS). Wenngleich bei dieser vergleichsweise seltenen Erkrankung (in Bezug auf die Prävalenzen) auf vielen Gebieten auf evidenzbasierte Informationen verzichtet werden muss, so sind diese Leitlinien jedoch in hohem Maße versorgungsrelevant („good clinical practice“), da es gerade ein Charakteristikum eines Großteils der Erkrankungen ist, dass die häufig aufwändige symptomatische Therapie der Progredienz der Erkrankung hinterherläuft.

Diese Leitlinie ist eine Fortentwicklung der Leitlinien der DGN 2003 und 2005, nimmt die Practice Parameter der American Academy of Neurology (Miller et al. 1999, Bradley et al. 2001) auf und integriert die Leitlinien der EFNS Task Force (2006). Die Leitlinie wurde im August 2007 von der unten genannten Arbeitsgruppe aktualisiert.

Die Leitlinie wendet sich an alle Ärzte, aber auch andere Berufsgruppen (Psychologen, Sozialarbeiter, Krankengymnasten, Logopäden, Ergotherapeuten), die Patienten mit Motoneuronerkrankungen betreuen.

Definition und Klassifikation

Die amyotrophe Lateralsklerose (ALS) wurde im 19. Jahrhundert als ein charakteristisches klinisches Syndrom definiert, das neuropathologisch aus einer Läsion des kortikospinalen Trakts, der Vorderhornzellen und der bulbären motorischen Hirnnervenkerne besteht. Klinisch finden sich korrespondierend dazu fokal beginnende amyotrophe Paresen und Zeichen der Läsion der Pyramidenbahn, die im Verlauf generalisieren und nach 3– 5 Jahren in die respiratorische Insuffizienz führen.

Die ALS wird nach klinischen Kriterien in die Gruppe der motorischen Systemdegenerationen zwischen den rein motorischen Neuropathien, den spinalen Muskelatrophien und den – seltenen – ganz überwiegenden Erkrankungen des ersten motorischen Neurons, den primären Lateralsklerosen, eingeordnet. Es ist nicht überraschend, dass die moderne molekulargenetische Forschung die klinischen Grenzen zwischen diesen Krankheitsbildern auflockert und gleichzeitig zeigt, dass die klinischen Syndrome ätiologisch heterogen sind. Dies gilt vor allem für die ALS, bei der bisher nur wenige ätiologische Faktoren identifiziert sind – der wichtigste sind die für nur etwa 1% der Erkrankungen verantwortlichen Mutationen im Gen der zytosolischen Cu/Zn-Superoxiddismutase (Cu/Zn SOD) (Rosen et al. 1993, Andersen 2006). Es hat sich in den letzten Jahren herausgestellt, dass diese Mutationen auch bei klinisch autosomal-dominantem Erbgang nicht immer kosegregieren. Diese Tatsache erschwert die genetische Beratung. Heute ist gesichert, dass etwa 5% aller ALS-Kranken eine klinisch deutliche frontale Demenz entwickeln; ansonsten sind die häufig nachweisbaren subtilen Defizite in neuropsychologischen Testungen, die frontale Funktionen widerspiegeln, nicht oder kaum progredient (Schreiber et al. 2005). Allerdings haben diese Defizite eine Bedeutung in der nosologischen Abgrenzung der ALS gegenüber frontotemporalen Demenzen bekommen; wahrscheinlich gibt es mehr ätiologische Überlappungen, als früher angenommen (Neumann et al. 2006). Ein interessanter Befund der letzten Jahre ist die Identifikation des Proteins TDP 43 als Bestandteil der charakteristischen zytoplasmatischen Einschlüsse (Neumann et al. 2006). Dieses ist intrazellulär bei allen Patienten mit ALS nachweisbar, nur nicht bei Mutationsträgern der Cu/Zn SOD (MacKenzie et al. 2007).

Es darf nicht übersehen werden, dass es auch Überlappungen mit anderen neurodegenerativen Erkrankungen gibt; besonders häufig treten diese mit dem Parkinson-Syndrom, aber auch den zerebellären Degenerationen auf. Die Forschung der letzten Jahre hat erneut auf die relativ geringe Häufigkeit von Depressionen und der Angabe einer erstaunlichen Lebensqualität – trotz des schweren Krankheitsbilds – hingewiesen (Kuebler et al. 2005, Lulé et al. 2008).

Pathophysiologie

Die Kenntnisse zur Pathophysiologie und -biochemie der Erkrankung stützen sich vor allem auf Untersuchungen des derzeit besten Tiermodells für die Erkrankung: transgene Mäuse, die Mutationen im menschlichen Cu/Zn SOD-Gen tragen. Diese Tiere entwickeln fokale periphere Paresen und sterben – wie der Mensch – an einer respiratorischen Insuffizienz. Das erste ultrastrukturelle Merkmal der kranken Motoneurone ist eine Vakuolisierung des Zellsomas, der Dendriten und proximalen Axone, die von den Mitochondrien ausgeht. Erste Verluste der Muskelkraft treten gleichzeitig mit dem Auftreten dieser Schädigung der Mitochondrien auf. Später im Verlauf kommt es zu einer Mikrogliaaktivierung, einem Verlust der Motoneurone, ohne dass apparente klinische Defizite auftreten, einer reaktiven Astroglie und schließlich nach Verlust von 30– 50% der Neurone zum

Auftreten von Paresen. Die Bedeutung dieser Modellvorstellungen liegt in der Ableitbarkeit therapeutischer Strategien, wie antiexzitotoxischer Prinzipien, dem Einsatz von Antioxidanzien und Substraten des Energiestoffwechsels, aber auch antiapoptotischer und antiinflammatorischer Substanzen. Allerdings hat das zurückliegende Jahrzehnt gezeigt, dass viele Studien am Tiermodell – vielleicht unter dem ständigen Druck der Notwendigkeit, rasch bessere Therapien zu entwickeln – auch einfacheren methodischen Anforderungen nicht genügt haben. Daher wurden jetzt internationale Richtlinien für die Durchführung präklinischer Studien entwickelt (Ludolph et al. 2007).

Elektrophysiologische Untersuchungen des peripheren Nervensystems des Menschen haben schon früh die Bedeutung der Denervierung der Muskulatur gezeigt und auf ein sekundäres myasthenes Syndrom hingewiesen, das allerdings nur geringgradig ausgeprägt ist. Die Schädigung des kortikospinalen Trakts ist wie die des peripheren motorischen Nervs als Läsion der Axone, nicht der Myelinscheiden, anzusehen.

Bildgebende Untersuchungen spielen zwar eine Rolle bei der Differenzialdiagnose, haben aber derzeit keine wesentliche diagnostische Bedeutung. Der kernspintomographische Nachweis von Veränderungen des Gyrus praecentralis und der Pyramidenbahnen ist oft möglich; zudem nehmen diese Veränderungen im Verlauf zu (Hecht et al. 2001). Der hohen Sensitivität steht jedoch bisher eine geringere Spezifität gegenüber. Die Protonenspektroskopie kann eine Reduktion der N-Acetylaspartat-Konzentrationen im motorischen Kortex nachweisen. Dieser Befund ist aufgrund seiner Variabilität jedoch für die individuelle Diagnose einer Kortexaffektion nicht nützlich (Unrath et al. 2007). Die Positronenemissionstomographie zeigt einen reduzierten Glukosemetabolismus auch in anderen Regionen als dem Motorkortex (Ludolph et al. 1992) sowie eine interindividuell variable Reduktion striataler Dopamintransporter (Borasio et al. 1998).

Klinisch-neurochemische Auffälligkeiten bleiben unspezifisch. Es gibt aber kaum eine neurogene Läsion, die so konstant mit einer leicht erhöhten Kreatinkinase assoziiert ist. Das Liquoreiweiß ist wie das Liquortau bei den meisten ALS-Patienten in Abhängigkeit von der Aggressivität des Krankheitsprozesses erhöht.

Diagnostik

Falls die Diagnose ALS vermutet wird, sollte der Patient von einem Neurologen untersucht werden. Falls die Diagnose gestellt werden muss, ist eine frühe Aufklärung des Patienten und seiner Angehörigen notwendig. Allerdings sollten prognostische Aussagen nur mit der gebotenen Vorsicht gemacht und gegebenenfalls von einer Verlaufsbeobachtung abhängig gemacht werden. Dabei ist die Kenntnis von Subformen der Erkrankung mit günstigerer Prognose essenziell (z. B. Kennedy-Syndrom, primäre Lateralsklerose, Vulpian-Bernhard-Syndrom/Flail-Arm-Syndrom). Ein unerwarteter Verlauf („Stillstand“, „Besserung“) oder das Auftreten untypischer Symptome macht eine Fehldiagnose wahrscheinlich und der Patient muss erneut gründlich untersucht werden. Die El Escorial-Kriterien (in revidierter Form; Brookes et al. 2000) sind als wissenschaftliches Hilfsmittel anzusehen; für den klinischen Gebrauch sind sie zu eng und stehen eher einer frühen Diagnose entgegen. Wenn man den Patienten oder den zuweisenden Arzt mit der Diagnose (nach den El Escorial-Kriterien) „definitive“, „wahrscheinliche“ oder „mögliche“ ALS konfrontiert, wird es eher zur Verwirrung als zu der gewünschten diagnostischen Klarheit führen. Daher sollte der Gebrauch in der Praxis vermieden werden oder von den notwendigen Erläuterungen begleitet sein.

Untersuchungen

Eine frühe Diagnose sollte mit Hilfe der folgenden Untersuchungen angestrebt werden:

Obligate Untersuchungen

- Klinisch-neurologische Untersuchung
- Klinisch-neuropsychologische Befunderhebung (durch einen Arzt)
- Elektromyographie und -neurographie (mit Leitungsblockdiagnostik bei ausschließlicher Erkrankung des zweiten Motoneurons)
- MRT-Bildgebung, falls differenzialdiagnostisch sinnvoll (z. B. bei Verdacht auf Myelopathie, polysegmentale Radikulopathie)
- Vitalkapazität, eventuell Blutgasanalyse
- Körpergewicht, Body-Mass-Index
- Die Basislabordiagnostik sollte die Bestimmung der BSG, des CRP, ein rotes und weißes und Differenzialblutbild, die Bestimmung der GOT und GPT, von TSH, T3 und T4, Vitamin B₁₂ (Methylmalonsäure, Homocystein), Serumeiweiß- und Immunelektrophorese, die Bestimmung der CK, des Kreatinins, der Elektrolyte (Na⁺, K⁺, Ca²⁺, Cl⁻, PO₄³⁻) und des Glukosespiegels umfassen.

Fakultative Untersuchungen

- Liquoruntersuchung (Zellen, Eiweiß, Proteinelektrophorese, oligoklonale Banden, Glukose, Laktat)
- Muskelbiopsie (vor allem zur Differenzialdiagnose Polymyositis, Inclusion Body Myositis/Myopathie)
- Neuropsychologische Testung, falls klinischer Demenzverdacht
- Bei Demenz: VLCFA (very long chain fatty acids) im Serum, Arylsulfatase A im Serum
- Magnetstimulation des motorischen Kortex, falls differenzialdiagnostisch sinnvoll
- Spinales und kraniales MRT
- Erweiterte Labordiagnostik: Angiotensin-Converting-Enzym (ACE), Hexosaminidase A und B, Gangliosid-GM-1-Antikörper, ANA, anti-DNA, anti-Hu, anti-MAG, anti-AchR, anti-MUSK
- Serologie (z. B. Borrelien, Lues, HIV), Ak gegen K⁺-Kanäle)
- Bence-Jones-Protein und Knochenmarkbiopsie
- Lungenfunktionsprüfung mit Messung des Peak Cough Flows
- Untersuchung der Schluckfunktionen (ggf. Videofluoroskopie)
- BIA (bioelektrische Impedanzmessung) zur Erfassung des Ernährungszustands
- HNO-ärztliche Untersuchung (bei ausschließlich bulbärer und pseudobulbärer Manifestation, Differenzialdiagnose von Sprech- und Schluckstörungen)

Fakultative genetische Diagnostik

Eine genetische Testung ist nur bei Patienten mit positiver Familienanamnese sinnvoll, nicht aber bei der sporadischen Form der ALS. Sie setzt das dokumentierte Einverständnis des Patienten und eine genetische Beratung voraus; dies gilt vor allem für die präsymptomatische Untersuchung in Familien mit einer bekannten SOD-Mutation.

- SOD 1-Gen (nach Richtlinien der Deutschen Gesellschaft für Humangenetik) (Humangenetik in Gießen und Ulm)
- Androgenrezeptorgen bei entsprechendem klinischen Verdacht auf Kennedy-Syndrom (Befall

ausschließlich des 2. Motoneurons, männlicher Patient, endokrine Auffälligkeiten) (Humangenetik in Würzburg und Ulm)

- Diagnostik in der Schweiz: Androgenrezeptorgen, Institut für medizinische Genetik der Universität Zürich

Aufklärung über die Diagnose

Die Aufklärung über die Diagnose sollte sich nach den Informationswünschen und -bedürfnissen des Patienten richten und mit der notwendigen Zurückhaltung auch den Wunsch des Patienten nach einer prognostischen Aussage mitberücksichtigen. Das Aufklärungsgespräch sollte in einem persönlichen Rahmen ohne Zeitdruck unter Beachtung des Vorwissens („Internet“) in allgemein verständlichen Worten durchgeführt werden. Der Wunsch nach Einholen einer Zweitmeinung muss respektiert werden.

Therapie und Betreuung

Prinzipiell ist zwischen einer kausal orientierten pharmakologischen Therapie und einer palliativen Behandlung, die auch symptomatische Therapieansätze mit einschließt, zu unterscheiden. Die Betreuung durch ein multidisziplinäres Team an einer erfahrenen Klinik verbessert die Lebenserwartung, auch wenn man Besonderheiten des Patientenspektrums an einer solchen Klinik berücksichtigt (Traynor et al. 2003, Chio et al. 2004), und sollte daher angestrebt werden. Diese Patienten werden auch seltener und kürzere Zeit stationär aufgenommen als diejenigen, die keine Spezialkliniken aufsuchen (Chio et al. 2004). Das multidisziplinäre Team sollte dem Patienten einen Zugang zur Logopädie, zu einer mit dem Krankheitsbild erfahrenen Krankenschwester, zur Krankengymnastik, Diätberatung, zu einem Psychologen, einem Zahnarzt, zur Ergotherapie, Gastroenterologie und Pulmonologie garantieren. Im Rahmen dieses multidisziplinären Ansatzes ist es aber wichtig, dass *ein* Arzt der Hauptsprechpartner des Patienten bleibt.

Pharmakologische Therapie

Die neuroprotektiven Therapieansätze sind nur im Fall von Riluzol in doppelblinden plazebokontrollierten Studien belegt. Riluzol erhöht dosisabhängig die Wahrscheinlichkeit, das erste Therapiejahr zu überleben, um 6,4– 12,1% (je nach Studie) (Miller et al. 2001). Eine retrospektive Studie hat gezeigt, dass ein früherer Einsatz des Medikaments zu einem langsameren Verfall der motorischen Funktionen führt (Riviere et al. 1998). Die El Escorial-Kriterien sind nicht geeignet die diagnostische Grundlage für die Einleitung einer Riluzoltherapie zu bieten. Retrospektive Analysen von großen Datenbasen haben gezeigt, dass der lebensverlängernde Effekt in den beobachteten Patientengruppen zwischen 6 und 20 Monaten liegt; allerdings ist nicht sicher zu sagen, wie die Patientenselektion in diesen großen Zentren diesen unerwartet großen Effekt verfälscht. Auf hepatische Toxizität sollte vor allem zu Beginn der Behandlung geachtet werden.

Es gibt zahlreiche erfolgreiche neuroprotektive Strategien beim Tier (Cu/Zn SOD-Modell), von denen keine beim Menschen ausreichend belegt erscheint, auch die pragmatischen Therapieansätze mit Antioxidanzien und Kreatin haben sich inzwischen als unwirksam erwiesen (Groeneveld et al. 2003, Graf et al. 2005).

Empfehlung

- Riluzol (2 × 50 mg) (A) (↑↑)

Symptomatische (palliative) Therapie

Ziel der symptomatischen Therapie ist es, die Beschwerden des Patienten zu lindern und damit seine

Lebensqualität zu verbessern. Viele Aspekte der symptomatischen Behandlung des ALS-Patienten ü berlappen mit den Prinzipien der Palliativmedizin; daher ist es oft ratsam, dass das multidisziplinäre ALS-Team engen Kontakt zu neurologisch erfahrenen Palliativmedizinern hat (Borasio et al. 2001).

Prinzipien der symptomatischen (palliativen) Therapie

- Erhalt der Autonomie des Patienten unter Wahrnehmung der ärztlichen Fürsorgepflicht
- Frühzeitige Aufklärung des Patienten nach Diagnosesicherung, auch im Beisein der Angehörigen
- Patientenverfügung (Diskussion alle 6 Monate) und Vorsorgevollmacht, falls vom Patienten gewünscht

○ Krankengymnastik und Ergotherapie

Nach heutigen Erkenntnissen, denen keine systematischen klinischen Studien zugrunde liegen, ist der Einsatz der Krankengymnastik und Ergotherapie zur symptomatischen Therapie sinnvoll, er sollte jedoch diesseits eines Trainingseffekts bleiben. Gerade zur Frage von Trainingseffekten wären systematische klinische Studien sehr sinnvoll.

Indikation:

individuelle Indikationsstellung, leichte, mittelschwere bis schwerste Paresen

Empfehlungen

- Krankengymnastische Therapie, um Restfunktionen zu fördern und sinnvoll einzusetzen und um Immobilisationsfolgen zu vermeiden (kein Krafttraining) (A) (↑)
- Ergotherapie, um Restfunktionen sinnvoll einzusetzen und zu nutzen (A) (↑)

○ Therapie der chronischen respiratorischen Insuffizienz

Die respiratorische Insuffizienz ist Folge der Muskelschwäche mit der Konsequenz der chronischen alveolären Hypoventilation. Eine akut einsetzende respiratorische Insuffizienz wird im Rahmen des Auftretens von Atelektasen (Aspiration) und Bronchopneumonien beobachtet. Es ist wichtig, die pulmonale Leistungsfähigkeit regelmäßig und vorausschauend zu untersuchen und mit den Patienten über die Komplikationen frühzeitig zu sprechen, damit die medizinisch notwendigen Maßnahmen dem Wunsch des Patienten entsprechen. Wiederholte Erörterungen der Thematik sind sinnvoll. Das primäre Ziel der nichtinvasiven Heimbeatmung ist die symptomatische Therapie und die Erhöhung der Lebensqualität, nicht die Lebensverlängerung. Patienten mit spinaler Symptomatik profitieren deutlich mehr von der nichtinvasiven Heimbeatmung als Patienten mit bulbärer Symptomatik. Bei letzteren sind häufig Probleme mit der Maskenanpassung der entscheidende Faktor, der einen erfahrenen Arzt erfordert.

Indikation:

typische Beschwerden der chronischen Hypoventilation (Dyspnoe, Schlafstörungen, Unruhe, morgendlicher Kopfschmerz), klinisch und laborchemische Objektivierung (Vitalkapazität, Blutgase); ggf. durch nächtliche Oxymetrie oder Kapnometrie gestützt.

Empfehlungen

- Voraussetzung: Aufklärung des Patienten und seiner Angehörigen (A)
- Nichtinvasive Heimbeatmung (Butz et al. 2003, Bourke et al. 2006, Mustfa et al. 2006) (A) (↑)
- Bei zäher Verschleimung: Mukolytika, ausreichende Flüssigkeitszufuhr (evtl. Gastrostoma, parenterale Zufuhr), evtl. Euphyllin bei obstruktiver Komponente; ggf. tragbares Gerät zur

- Hustenunterstützung („home suction device“) (Sancho et al. 2004) (A) (↔)
 - Bei tiefsitzendem Bronchialschleim Möglichkeit der Eindosierung eines nichtkardioselektiven Betablockers (z. B. Propranolol)
 - Achtung: Invasive Beatmungstechniken (Tracheostoma) nur nach ausführlichen Gesprächen mit dem Patienten und seinen Angehörigen einsetzen!
 - Notfallintubationen ohne Aufklärung und Einwilligung sollten vermieden werden.
- **Therapie der Dyspnoe**

Indikation:

praktisch immer notwendig.

Empfehlungen

- Frühzeitige Aufklärung über friedlichen Tod als Regelfall bei ALS-Patienten (kein „Ersticken“ zu erwarten)
- Bekämpfung der Ursache (z. B. Antibiose bei Bronchopneumonie), in der Terminalphase je nach Wunsch des Patienten ggf. rein symptomatische Therapie Morphin beginnend mit 2,5– 5 mg alle 4 Stunden p. o. oder 1– 2 mg s. c./i. v., Dosierungsschema:
 - 1– 2 mg Morphin s. c. alle 4 Stunden
 - In Abhängigkeit von der Wirkung
 - Zeitraum 2-stündlich bzw. Einzeldosen in 1-mg-Schritten aufdosieren (bei einem Injektionszeitraum von 4 Stunden)

Cave

Atemdepression (B) (↔)

- Dosissteigerung möglich; ggf. Lorazepam/Midazolam als Anxiolytikum. Bei vorsichtiger Dosierung der Medikationsdosis gegen die Symptomatik ist keine signifikante Atemdepression zu erwarten (Sykes u. Thorns 2003) (B) (↔)
- Bei Hyperventilation im Rahmen von Panikattacken Lorazepam sublingual (1 mg) (B) (↔)

Cave

Laryngospasmen als Differenzialdiagnose

○ **Pneumonieprophylaxe**

Die wichtigsten Aspekte der Pneumonieprophylaxe sind die Kontrolle der Bronchialsekretion und der möglichst gute Funktionserhalt der Atemmuskulatur. Auch die Kontrolle der Hypersalivation trägt zur Pneumonieprophylaxe bei. Die genannten medikamentösen Therapieansätze können individuell hilfreich sein, sie sind aber schlecht untersucht.

Indikation:

praktisch immer in mittleren und späten Stadien der Erkrankung notwendig

Empfehlungen

- Physikalische Therapie (Atemgymnastik, Klopfmassagen) (A) (↔)
- Reduktion der Produktion von hochviskösem Schleim unter Flüssigkeitszufuhr (ggf. Gastrostoma) (A) (↔)

- Therapie der Hypersalivation (A) (↔)
- Tragbares Gerät zur Unterstützung des Hustenstoßes (home suction device) (Sancho et al. 2004) (A) (↔)
- Mögliche unterstützende Medikation mit N-Acetylcystein, Betablocker (Metoprolol oder Propranolol), Anticholinergika (Ipratropium) oder Theophyllin (off-label)

○ **Behandlung der Hypersalivation**

Die Hypersalivation des ALS-Patienten ist ein Ausdruck der Schluckstörung. Sie ist nicht nur für den Patienten sozial belastend, sondern erhöht wahrscheinlich auch das Pneumonierisiko. Die angegebenen Pharmaka sind mäßig bis gut wirksam; wichtig ist die Titration der Dosis wegen der oft beklagten Mundtrockenheit bei Überdosierung.

Indikation:

Leidensdruck, auch Pneumonieprophylaxe

Empfehlungen

- TTS Scopoderm (alle 1– 3 Tage), alternativ: Amitriptylin (25– 50 mg, bis zu 3x täglich), Atropintropfen 1% sublingual, 1– 2 Tropfen bis zu 3x täglich, Belladonnysat als Spüllösung zum Benetzen des Mundinnenraumes, auch Botulinumtoxin; bei Verwendung von Botulinumtoxin A 15 – 40 MU (Botox) je Glandula parotidea, 10– 15 MU (Botox) je Glandula submandibularia (cave: individuelle Dosierung!) (A) (↔)
- Die früher durchgeführte Bestrahlung der Speicheldrüsen (Einzeldosis 7– 8 Gy) wird durch diese Therapie in der ganz überwiegenden Mehrzahl der Fälle überflüssig.

○ **Behandlung von Laryngospasmen**

Laryngospasmen sind unwillkürliche, selbstlimitierende Kontraktionen der Larynxmuskulatur, die zu einem inspiratorischen Stridor und zeitweiser kompletter Obstruktion der oberen Atemwege mit Erstickungsangst führen können. Beim Kennedy-Syndrom treten sie bei bis zu 50% der Patienten auf (Gdynia et al. 2006), während sie bei der ALS bei bis zu 19% der Betroffenen beobachtet werden können. Mögliche Auslöser sind gastroösophagealer Reflux, emotionale Reize, starke Geruchs- und Geschmacksempfindungen oder kalte Atemluft. Die Patienten sollten darüber aufgeklärt werden, dass Laryngospasmen selbstlimitierend sind und nicht etwa lebensbedrohlich. Die Anfallssituation wird am besten mit einem Fixieren der Oberarme und bewusster gleichmäßiger Atmung beherrscht.

Indikation:

Leidensdruck

Empfehlung

- Protonenpumpenhemmer (z. B. Pantozol 1 × 20– 40 mg) oder Prokinetika (Metoclopramid) (B) (↔)

○ **Thromboseprophylaxe**

Der ALS-Patient mit hochgradigen Paresen, insbesondere der unteren Extremitäten, weist ein erhöhtes Thromboserisiko auf. Daher ist eine Prophylaxe gemäß den allgemeinen Regeln wichtig.

Indikation:

praktisch immer in mittleren und späten Stadien der Erkrankung, je nach Paresegrad, notwendig

Empfehlungen

- Physikalische Therapie (Krankengymnastik, Stützstrümpfe) (A) (↔)
- Eventuell niedermolekulare Heparine (A) (↔)

- **Behandlung von Schluckstörungen und Katabolismus**

Der Ernährungszustand des ALS-Patienten ist ein unabhängiger Risikofaktor für das Überleben (Desport et al. 1999). Der Katabolismus resultiert nicht nur aus den Schluckstörungen, sondern kann auch durch eine vermehrte Atemarbeit bei respiratorischer Insuffizienz, einen erhöhten Kalorienbedarf durch eine hypermetabole Stoffwechsellage, durch die Unfähigkeit, die oberen Extremitäten einzusetzen, oder durch Affektstörungen begründet sein. Auch eine Dehydratation ist häufig. Es gibt keine kontrollierten Studien zur Ernährung, insbesondere zur Anlage eines perkutanen Gastrostomas bei der ALS; sie sind dringend notwendig. In den letzten Jahren ist klar geworden, dass die Mortalität in den ersten Monaten nach Anlage einer PEG erhöht ist (Forbes et al. 2004, Ludolph et al. 2006). Die Ursachen liegen wahrscheinlich vor allem in der respiratorischen Insuffizienz und ihren metabolischen Folgen. Aus diesen Gründen müssen bei Durchführung dieser Maßnahme einige Regeln beachtet werden, die helfen, die Komplikationsrate zu reduzieren (Ludolph et al. 2006).

Indikation:

Leidensdruck, Gewichtsabnahme, Dehydratation, Aspirationsgefahr

Empfehlungen

- Voraussetzung: (rechtzeitige) Aufklärung des Patienten und seiner Angehörigen, regelmäßige Untersuchung des Ernährungszustands
- Therapie: perkutane endoskopische Gastrostomie (PEG) (A) (↔)
- Achtung: Bei zu später Entscheidung (Vitalkapazität < 50%) ist die Komplikationsrate des Eingriffs höher. In diesem Fall ist die Durchführung unter Maskenbeatmung ratsam.

- **Hilfe bei Dysarthrie**

Die Dysarthrie ist die Ursache von Kommunikationsproblemen des ALS-Patienten. In der Regel nehmen ALS-Patienten Angebote zur Verbesserung ihrer Kommunikationsmöglichkeiten sehr dankbar auf.

Indikation:

Leidensdruck

Empfehlungen

- Logopädie, um Restfunktionen sinnvoll einzusetzen und zu nutzen (B) (↔)
- Alphabettafel, Kommunikator (früher Einsatz) (A) (↔)

- **Orthopädische Hilfsmittelversorgung**

Indikation:

je nach Defizit

Empfehlungen

- Je nach Behinderung; frühzeitige Besprechung und Verordnung
- Z. B. Peronäusschiene, Rollstuhl, Halskrawatte (**A**) (↔)

○ Behandlung von Depressionen

Depressionen sind bei der ALS seltener als bei anderen schweren neurologischen Erkrankungen und treten häufiger zu Beginn der Erkrankung auf (Kuebler et al. 2006, Lulé et al. 2008).

Indikation:

Leidensdruck

Empfehlungen

- Antidepressiva (z. B. Amitriptylin, Serotoninwiederaufnahme-Hemmer) (**B**) (↔)
- Psychotherapie (**B**) (↔)

○ Behandlung von Affektstörungen bei Pseudobulbärparalyse

Diese begleiten häufig die Zeichen der Affektion des ersten Motoneurons (Pseudobulbärparalyse) und werden weniger vom Patienten als von den Angehörigen als beeinträchtigend wahrgenommen. An erster Stelle sollte daher ein aufklärendes Gespräch zur erhöhten Affektdurchlässigkeit stehen, das häufig eine medikamentöse Therapie unnötig macht. Neben den aus pragmatischen Gründen häufig verordneten Antidepressiva (anticholinerge Wirksamkeit bei Pseudohypersalivation) hat sich die Kombination Chinidin/Dextramethorphan als wirksam erwiesen (Brookes et al. 2004); allerdings war die Häufigkeit von Nebenwirkungen hoch.

Indikation:

Leidensdruck des Patienten (in Einzelfällen auch der Angehörigen)

Empfehlungen

- Amitriptylin, evtl. Serotoninwiederaufnahme-Hemmer, z. B. Fluvoxamin off-label (**B**) (↔)
- Chinidin in Kombination mit Dextramethorphan off-label (**A**) (↔)

○ Schmerztherapie

Schmerzen können in fortgeschrittenen Stadien ein häufiges Begleitsymptom der ALS sein. Die Behandlung folgt den Standards der WHO.

Indikation:

Leidensdruck

Empfehlungen

- Nicht narkotisch wirkende Analgetika, nichtsteroidale Antiphlogistika als Initialbehandlung (**A**) (↔)
- Opioide (ggf. subkutan, transdermal) nach WHO-Richtlinien (**A**) (↔)

○ Behandlung von Muskelkrämpfen/Faszikulationen

Muskelkrämpfe und Faszikulationen sind häufig vorübergehender Teil des frühen Krankheitsbildes. Daher sollte die Notwendigkeit einer Medikation im Verlauf immer kritisch überprüft werden. Auch Physiotherapie, Magnesium und Hydrierung (bei mangelhafter Flüssigkeitsaufnahme) können

individuell eingesetzt werden. Nur für die Wirksamkeit von Chininsulfat bei Muskelkrämpfen gibt es eine Studie; der Effekt wurde aber nicht bei ALS-Patienten nachgewiesen (Diener et al. 2002).

Indikation:

Leidensdruck (individuell vorgehen)

Empfehlungen

- Magnesium, Chininsulfat (off-label, Limptar), Carbamazepin (C) (↔)
- Gabapentin hat keinen Effekt (B) (↓↓)

○ Behandlung der Spastik

Die Spastik ist nur bei Patienten ein therapeutisches Problem, die vornehmlich unter einer Läsion des ersten Motoneurons leiden, insbesondere bei Patienten mit primärer Lateralsklerose.

Indikation:

Leidensdruck, Gefahr von Kontrakturen

Empfehlungen

- Antispastika (C) (↔)
- Krankengymnastik, Hydrotherapie (B) (↔)

○ Behandlung von Angststörungen

Akute Ängste und Panikattacken können ein Begleitsymptom der ALS sein, sie sind jedoch seltener als häufig angenommen (Kuebler et al. 2006).

Indikation:

Leidensdruck

Empfehlung

- Lorazepam, Diazepam, auch als Suppositorium (B) (↔)

Cave

Atemdepression!

○ Psychosoziale Betreuung

Indikation:

Wunsch des Patienten (sekundär der Angehörigen)

Empfehlungen

- Selbsthilfegruppe: Deutsche Gesellschaft für Muskelkranke
- Mitbetreuung der Angehörigen ist von großer Bedeutung.
- Nach dem Tod des Patienten Angebote zur Trauerbegleitung vermitteln.

Ambulant/stationär

Ambulant

- Diagnostik bei unkomplizierter Situation auch ambulant möglich
- Frühzeitige Anbindung an ambulanten Hospiz/Palliativdienst mit krankheitsspezifischer Expertise zur Erleichterung der häuslichen Betreuung

Stationär

- Stationär bei schwieriger Differenzialdiagnose, assoziierten reaktiven psychischen Störungen, Suizidalität, akuter (Pneumonie) und chronischer (alveoläre Hypoventilation) respiratorischer Insuffizienz, schweren Schluckstörungen (Gastrostoma)
- Terminal: eventuell Hospiz, spezialisierte Pflegeeinrichtung

Besonderheiten

Die Schwere der Erkrankung rechtfertigt in der Regel das Einholen einer zweiten Meinung.

Expertengruppe

Prof. Dr. Gian Domenico Borasio, Palliativmedizin und Neurologie, Ludwig-Maximilians-Universität München

Prof. Dr. Reinhard Dengler, Neurologie, Medizinische Hochschule Hannover

PD Dr. Martin Hecht, Neurologie, Klinikum Kaufbeuren

Prof. Dr. Albert Ludolph, Neurologie, Universität Ulm

PD Dr. Anne-Dorte Sperfeld, Neurologie, Universität Ulm

Prof. Dr. Thomas Meyer, Neurologie, Humboldt-Universität Berlin

Prof. Dr. Bruno Mamoli, NKH Rosenhügel, Wien

PD Dr. Markus Weber, Kantonsspital St. Gallen

Federführend: *Prof. Dr. Albert Ludolph, Universitätsklinik für Neurologie, Oberer Eselsberg 45, 89081 Ulm*

E-Mail: albert.ludolph@rku.de

Unter Vorlage der vorherigen Leitlinien und nach Durchsuchen relevanter Datenbasen erfolgte die schriftliche und mündliche Konsensbildung nach Verteilung und Korrektur durch die Autoren.

Diese Leitlinie entstand ohne Einflussnahme oder Unterstützung durch die Industrie.

Literatur

Andersen PM. Amyotrophic lateral sclerosis associated with mutations in the CuZn superoxide dismutase gene. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2006;6(1):37– 46.

Borasio GD, Schwarz J, Schlamp V, Abel A, Mozley PD, Kung HF, et al. Dopaminergic deficit in amyotrophic lateral sclerosis assessed with [¹²³I] IPT-SPECT. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 65:263– 265.

Borasio GD, Voltz R, Miller RG. Palliative care in amyotrophic lateral sclerosis. In: Carver A, Foley K, eds. *Palliative care*. *Neurol Clin* 2001;19:829– 847.

Bradley WG, Anderson F, Bromberg M, et al. and the ALS CARE Study Group. Current management of ALS. Comparison of the

- ALS CARE database and the AAN practice parameter. *Neurology* 2001;57: 500– 504.
- Bourke SC, Tomlinson M, Williams TL, Bullock RE, Shaw PJ, Gibson GJ. Effects of non-invasive ventilation on survival and quality of life in patients with amyotrophic lateral sclerosis: a randomised controlled trial. *Lancet Neurology* 2006;5(2):140– 147.
- Brooks B, Miller RG, Swash M, et al. El Escorial revisited: revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disorders* 2000;1: 293– 299.
- Brooks BR, Thisted RA, Appel SH, Bradley WG, Olney RK, Berg JE, et al. Treatment of pseudobulbar affect in ALS with dexamorphan/quinidine: A randomised trial. The AVP-923 ALS Study Group. *Neurology* 2004;63:1364– 1370.
- Butz M, Wollinsky KH, Wiedemuth-Catrinescu U, Sperfeld A, Winter S, Mehrkens HH, et al. Longitudinal effects of noninvasive positive-pressure ventilation in patients with ALS. *J Phys Med Rehab* 2003;82(8):597– 604.
- Chio A, Moral G, Balzarino C, Mutani R. Interdisziplinäre ALS centers: Effect of survival and use of health services in a population-based survey. *Neurology* 2004;62:S 23003 (abstract).
- Desport JC, Preux PM, Truong TC, et al. Nutritional status is a prognostic factor for survival in ALS patients. *Neurology* 1999;53: 1059– 1063.
- Diener HC, Dethlefsen U, Dethlefsen-Gruber S, Verbeek P. Effectiveness of quinine in treating muscle cramps: a double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicentre trial. *Int J Clin Pract* 2002;56:243– 246.
- Forbes RB, Colville S, Swingler RJ, et al. Frequency, timing and outcome of gastrostomy tubes for amyotrophic lateral sclerosis/motor neuron disease. *J Neurol* 2004;251:813– 817.
- Gdynia HJ, Kurt A, Endruhn S, Ludolph AC, Sperfeld AD. Cardiomyopathy in motor neuron diseases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77:671– 673.
- Graf M, Ecker D, Horowski R, Kramer B, Riederer P, Gerlach M, et al. High dose vitamin E therapy in amyotrophic lateral sclerosis as add-on therapy to riluzole: results of a placebo-controlled double-blind study. *J Neural Transm* 2005;112(5):649– 660.
- Groeneveld G, Veldink J, van der Tweel I, Kalmijn S, Beijer C, de Visser M, et al. A randomized sequential trial of creatine in amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Neurol* 2003;53:437– 445.
- Hecht MJ, Fellner F, Fellner C, et al. MRI-FLAIR images of the head show corticospinal tract alterations in ALS patients more frequently than T2-, T1 and proton density weighted images. *J Neurol Sci* 2001;186:37– 44.
- Kuebler A, Winter S, Ludolph AC, Hautzinger M, Birbaumer N. Severity of depressive symptoms and quality of life in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Neurorehabil Neural Repair* 2005;19: 182– 193.
- Ludolph AC, Bendotti C, Blaugrund E, Hengerer B, Löffler JP, Martin J, et al. (ENMC Group for the establishment of guidelines for the conduct of preclinical and proof of concept studies in ALS/MND models). Guidelines for the preclinical in vivo evaluation of pharmacological active drugs for ALS/MND: Report on the 142nd ENMC international workshop. *Amyotroph Lateral Scler* 2007; 8(4):217– 223.
- Ludolph AC, Langen KJ, Regard M, Herzog H, Kemper B, Kuwert T, et al. Frontal lobe function in amyotrophic lateral sclerosis – a neuropsychologic and positron emission tomography study. *Acta Neurol Scand* 1992;85:81– 89.
- Ludolph AC, on behalf of the Nutrition in ALS group. Workshop report: 135th ENMC international workshop: Nutrition in amyotrophic lateral sclerosis. *Neuromusc Disord* 2006;16:530– 538.
- Lulé D, Matuz T, Ludolph AC, Birbaumer N, Kübler A. Gut leben mit amyotropher Lateralsklerose (ALS) – eine Alternative zu lebensbeendenden Maßnahmen? *Dtsch Arztebl* 2008.
- Lulé D, Matuz T, Ludolph AC, Birbaumer N, Kübler A. Depression und Lebensqualität bei Patienten mit amyotropher Lateralsklerose. *Dtsch Arztebl* 2008;105(23):397– 403.
- MacKenzie IRA, Bigio EH, Ince PG, Geser F, Neumann M, Cairns NJ, et al. Pathological TDP-43 distinguishes sporadic amyotrophic lateral sclerosis from amyotrophic lateral sclerosis with SOD 1 mutations. *Ann Neurol* 2007; 61:427– 434.
- Miller RG, Mitchell JD, Moore DH. Riluzole for amyotrophic lateral sclerosis (ALS)/motor neuron disease (MND). *The Cochrane Library* 2001;3.
- Miller RG, Moore D, Young LA, Armon C, Barohn RJ, Bromberg MB, et al. Placebo-controlled trial of gabapentin in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *WALS Study Group. Neurology* 1996; 47(6):1383– 1388.
- Miller RG, Rosenberg JA, Gelinas DF, et al. Practice parameter: the care of the patient with amyotrophic lateral sclerosis (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 1999;52: 1311– 1323.
- Mustfa N, Walsh E, Bryant V, Lyall RA, Addington-Hall J, Goldstein LH, et al. The effect of non-invasive ventilation on ALS patients and their caregivers. *Neurology* 2006;66:1211– 1217.

- Neumann M, Sampathu DM, Kwong LK, et al. Ubiquitinated TDP-43 in frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis. *Science* 2006;314:130– 133.
- Riviere M, Meininger V, Zeisser P, Munsat T. An analysis of extended survival in patients with amyotrophic lateral sclerosis treated with riluzole. *Arch Neurol* 1998;55:526– 528.
- Rosen DR, Siddique T, Patterson D, et al. Mutations in Cu/Zn superoxide dismutase gene are associated with familial amyotrophic lateral sclerosis. *Nature* 1993;362:59– 62.
- Sancho J, Servera E, Diaz J, Marin J. Efficacy of mechanical insufflation-exsufflation in medically stable patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Chest* 2004;125:1400– 1405.
- Schreiber H, Gaigalat T, Wiedemuth-Catrinescu, Graf M, Uttner I, Muche R, Ludolph AC. Cognitive function in bulbar-and spinal-onset amyotrophic lateral sclerosis – A longitudinal study in 52 patients. *J Neurol* 2005;252(7):772– 781.
- Sykes N, Thorns A. The use of opioids and sedatives at the end of life. *Lancet Oncology* 2003; 4:312– 318.
- The EFNS Task Force on Diagnosis and Management of Amyotrophic Lateral Sclerosis. Guidelines for diagnosing and clinical care of patients and relatives. *Eur J Neurol* 2005;12:921– 938.
- Traynor BJ, Alexander M, Corr B, et al. Effect of a multidisziplinäre ALS team on survival. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74: 1258– 1261.
- Unrath A, Ludolph AC, Kassubek J. Brain metabolites in definite amyotrophic lateral sclerosis. A longitudinal proton magnetic resonance spectroscopy study. *J Neurol* 2007;254:1099– 1106.