



# Klinische Leitlinien zur Behandlung der Amyotrophen Lateralsklerose

Evidenzbasierte Übersicht mit Therapieempfehlungen der Arbeitsgruppe der EALSC und der EFNS\*

K. Kollwe<sup>1</sup>, P. M. Andersen<sup>2,9</sup>, G. D. Borasio<sup>3</sup>, O. Hardiman<sup>4</sup>, P. N. Leigh<sup>5</sup>, P. F. Pradat<sup>6</sup>, V. Silani<sup>7</sup>, B. Tomik<sup>8</sup>, R. Dengler<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Neurologische Klinik, Medizinische Hochschule Hannover; <sup>2</sup>Department of Neurology, Umeå University Hospital, Schweden; <sup>3</sup>Interdisziplinäres Zentrum für Palliativmedizin, Klinikum der Universität München; <sup>4</sup>Department of Neurology, Beaumont Hospital, Dublin; <sup>5</sup>Department of Clinical Neuroscience, King's College London; <sup>6</sup>Fédération des Maladies du Système Nerveux, Hôpital de la Salpêtrière, Paris; <sup>7</sup>Dept. Neurology and Laboratory Neuroscience, "Dino Ferrari" Center - University of Milan Medical School; <sup>8</sup>Department of Neurology, Institute of Neurology, Collegium Medicum, Jagiellonian University, Polen; <sup>9</sup>Vorsitzender der Arbeitsgruppe der EFNS und der EALSC

## Schlüsselwörter

Amyotrophe Lateralsklerose, Diagnosestellung, Therapieempfehlungen, palliative Versorgung

## Keywords

Amyotrophic lateral sclerosis, diagnosis, symptomatic treatment, palliative care

## Zusammenfassung

Die evidenzbasierte Datenlage für die Diagnose und Behandlung der Amyotrophen Lateralsklerose (ALS) ist immer noch unzureichend und es gibt keine kurative Therapie. Trotzdem können eine frühe Diagnosestellung und ein zeitnaher Beginn der symptomatischen Therapie die Lebensqualität des Patienten und der Angehörigen in erheblichem Maße verbessern und die Überlebenszeit verlängern. In diesem Übersichtsartikel wird die nach aktueller Datenlage optimale Herangehensweise an die ALS dargestellt. Die Literaturrecherche bezieht die vorhandene Literatur bis einschließlich Dezember 2006 ein. Bei nicht eindeutiger Evidenzlage, aber Konsens unter den Autoren, wurden entsprechende Therapieempfehlungen formuliert.

Es kann gefolgert werden, dass die Diagnose einer ALS durch einen erfahrenen Neurologen bereits bei einer frühzeitigen Untersuchung gestellt werden kann. Der Patient sollte von einem Neurologen über die Diagnose informiert und danach zusammen mit seiner Familie von einem multidisziplinären Team betreut werden. Die Medikation mit Riluzol sollte so früh wie möglich eingeleitet werden. Die Anlage einer perkutanen endoskopischen Gastrostomie (PEG) verbessert die Ernährungssituation erheblich. Nicht-invasive Beatmung erhöht die Überlebenszeit und verbessert die Lebensqualität, wird aber in Europa nicht häufig genug eingesetzt. Es ist von essenzieller Bedeutung, die Kommunikationsfähigkeit des Patienten aufrecht zu erhalten. Die Autonomie des Patienten sollte während des gesamten Krankheitsverlaufes weitestgehend erhalten bleiben. Für die palliative Versorgung und die Terminalphase sind Patientenverfügungen wertvoll und sollten frühzeitig mit dem Patienten und seinen Angehörigen diskutiert werden.

## Summary

The evidence base for diagnosis and management of Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) is still weak, and curative therapy is lacking. Nonetheless, early diagnosis and symptomatic treatment can profoundly influence care and quality of life of the patient and relatives, and may increase survival time. This review addresses the current optimal clinical approach to ALS. The literature search is complete to December 2006. Where there was lack of evidence but consensus was clear we have stated our opinion as good practice points. We conclude that a diagnosis of ALS can be achieved by early examination by an experienced neurologist. The patient should be informed of the diagnosis by the consultant. Following diagnosis, a multi-disciplinary care team should support the patient and relatives. Medication with riluzole should be initiated as early as possible. Percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG) is associated with improved nutrition and should be inserted early. Non-invasive positive pressure ventilation improves survival and quality of life but is underused in Europe. Maintaining the patient's ability to communicate is essential. During the course of the disease, every effort should be made to maintain patient autonomy. Advance directives for palliative end of life care are important and should be discussed early with the patient and relatives if they so wish.

**Good practice in the management of amyotrophic lateral sclerosis: Clinical guidelines. An evidence-based review with good practice points from the EALSC working group**

**Nervenheilkunde 2008; 27: 302–316**

Unter dem Begriff „Amyotrophe Lateralsklerose“ (ALS, Motoneuron-erkrankung, MND) werden Erkrankungen zusammengefasst, die durch Symptome der Degeneration des ersten (engl. upper motor neuron, UMN) und des zweiten Motoneurons (engl. lower motor neuron, LMN) gekennzeichnet sind und zu einer fortschreitenden Schwäche der Bulbär-, Extremitäten-, Thorax- und Abdominalmuskulatur führen. Andere zerebrale Funktionen, einschließlich der Okulomotorik und die Funktion der Sphinktere, sind meistens nicht betroffen, können aber in wenigen Fällen involviert sein.

Kognitive Beeinträchtigungen treten bei 20 bis 50% aller Erkrankten auf, in 3 bis 5% der Fälle entwickelt sich eine Demenz, in der überwiegenden Zahl der Fälle vom frontotemporalen Typ (2). Der Tod infolge respiratorischer Insuffizienz tritt durchschnittlich zwei bis vier Jahre nach Symptombeginn ein; davon abweichend gibt es Patienten, die zehn Jahre und länger überleben (3). Das durchschnittliche Alter bei Erkrankungsbeginn beträgt 47 bis 52 Jahre bei der hereditären, familiären (FALS) und 58 bis 63 Jahren bei der sporadischen Form der ALS (SALS) (4). Das Risiko, an einer ALS

\* Deutsche Übersetzung des Artikels "Good practice in the management of amyotrophic lateral sclerosis: Clinical guidelines. An evidence-based review with good practice points. EALSC Working Group" (1) im Auftrag der Deutschen Gesellschaft für Muskelkranke e. V.

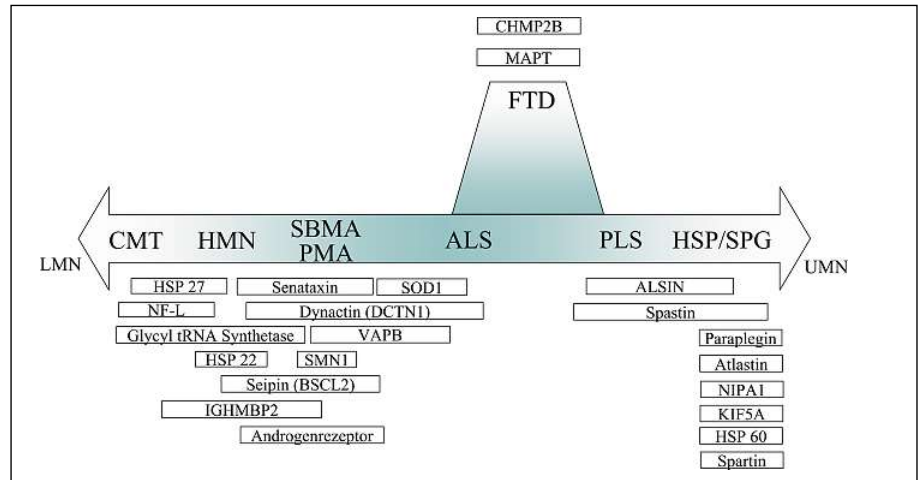


zu erkranken liegt bei > 1/1 000 (5). Männliches Geschlecht, fortgeschrittenes Alter und hereditäre Disposition sind die größten Risikofaktoren (6). Wird bei einem Patienten eine ALS diagnostiziert und behandelt, muss daran gedacht werden, dass die ALS ein heterogenes Erscheinungsbild aufweist, das von vielen anderen Syndromen maskiert werden kann und nicht selten fehldiagnostiziert wird (Abb. 1) (7, 8).

Dieser systematische Übersichtsartikel erfasst die derzeitigen evidenzbasierten Kenntnisse bezüglich der Diagnose und der klinischen Betreuung von ALS-Patienten. Das Ziel ist, evidenzbasierte Patienten- und Betreuungs-orientierte Leitlinien zu etablieren und Gebiete ausfindig zu machen, die der weiteren Forschung bedürfen.

## Methode

Von 2003 bis 2006 durchsuchten jeweils zwei Autoren unabhängig voneinander potenziell relevante Literaturstellen. Es wurde in folgenden Datenbanken recherchiert: „Cochrane Central Register of Controlled Trials“ (CENTRAL); „MEDLINE-OVID“; „MEDLINE ProQuest“; „MEDLINE EIFL“; „EMBASE-OVID“; „Science Citation Index“ (ISI); „The National Research Register“; „Oxford Centre for Evidence-based Medicine“; „American Speech Language Hearing Association“ (ASHA); „World Federation of Neurology ALS Page of reviews of published research“; „Oxford Textbook of Palliative Medicine“ und in „UK Department of Health National Research Register“ (<http://www.update-software.com/National/>). Des Weiteren wurden nationale neurologische Datenbanken (z. B. [www.alsa.org](http://www.alsa.org), [alsod.org](http://www.alsod.org)) sowie eine Sammlung eigener Referenzen und Literaturverzeichnisse von Artikeln durchsucht. Es gab keine Einschränkungen bezüglich Sprache oder Evidenzklasse. In jeder Phase der Erstellung dieses Übersichtsartikels wurden inhaltliche Differenzen durch Diskussion ausgeräumt. Zwei englische Versionen dieses Übersichtsartikels wurden bereits veröffentlicht (1, 9), in Absprache mit Peter Andersen, Vorsitzender der Arbeitsgruppe der EFNS und der EALSC, wurde die Autorenreihenfolge für die deutsche Übersetzung verändert.



**Abb. 1** Schematische Abbildung über die Beziehung zwischen ALS und einigen anderen Motoneuronenerkrankungen, Neuropathien und zur frontotemporalen Demenz. Links sind Syndrome abgebildet, die das zweite Motoneuron betreffen und/oder die peripheren Axone der Motoneurone. Rechts sind Krankheitsbilder aufgezeigt, die das obere Motoneuron und/oder das kortikospinale und kortikobulbäre System betreffen. Unterhalb des waagerechten Pfeils ist das klinische Spektrum in seiner Assoziation zu den Genmutationen gezeigt. Derzeit werden 46 Mutationen im Zusammenhang mit Motoneuronenerkrankungen oder Neuropathien gesehen. CMT: Charcot-Marie-Tooth-Krankheit, HMN: distale hereditäre motorische Neuropathien, SBMA: spinobulbäre Muskelatrophie, PMA: progressive spinale Muskelatrophie, PLS: primäre Lateralsklerose, HSP: hereditäre spastische Paraplegie.

## Ergebnisse

Die zentralen Aspekte der Behandlung der ALS wurden durch die Expertengruppe vorgegeben. Die Leitlinien wurden in Anlehnung an die EFNS-Kriterien formuliert (10). Sowohl der Evidenzgrad als auch die Empfehlungen sind mit diesen Kriterien in Übereinstimmung. Wann immer es an evidenzbasierter Datenlage mangelte, in der Arbeitsgruppe jedoch Konsens herrschte, wurden Therapieempfehlungen formuliert.

**Tab. 1** Diagnostische Kriterien der ALS

<p><b>Die Diagnose der ALS erfordert die Anwesenheit von: (positive Kriterien)</b></p> <p>Zeichen des unteren Motoneurons (LMN), (inklusive EMG-Auffälligkeiten in klinisch nicht betroffenen Muskeln)</p> <p>Zeichen des oberen Motoneurons (UMN)</p> <p>Symptomprogression</p>
<p><b>Die Diagnose der ALS erfordert die Abwesenheit von: (Ausschlussdiagnose)</b></p> <p>Sensibilitätsstörungen</p> <p>Sphinkterdysfunktion</p> <p>Visusstörungen</p> <p>Autonome Störungen</p> <p>Zeichen einer Fehlfunktion der Basalganglien</p> <p>Symptomen einer Demenz vom Alzheimer-Typ</p> <p>ALS-„ähnliche“-Syndrome</p>
<p><b>Die Diagnose der ALS wird unterstützt durch:</b></p> <p>Faszikulationen in einer oder mehr Regionen</p> <p>Neurogene Auffälligkeiten im EMG</p> <p>Normale motorische und sensible Nervenleitgeschwindigkeiten</p> <p>Abwesenheit von Leitungsblöcken</p>

## Diagnosestellung

Die Diagnosestellung der ALS ist leicht, wenn der Patient bereits seit längerem krank ist und ausgeprägte generalisierte Symptome zeigt (Tab. 1) (11). Die Diagnose früh zu stellen kann hingegen durchaus Schwierigkeiten bereiten, wenn der Patient lediglich fokale Symptome in ein oder zwei Regionen aufweist (bulbär, obere Extremitäten, untere Extremitäten, Rumpf). In solch einem Fall kommt es auf den Nachweis von Veränderungen in anderen erkrankten Regionen sowie auf zusätzliche Untersuchungen an (12, 13). Im Durchschnitt beträgt die Zeitspanne von Beginn der ersten Symptome bis zur Diagnosestellung 13 bis 18 Monate (14, 15). Als Ursache für Verzögerungen kommen sowohl komplexe Überweisungsverfahren und die unspezifischen Symptome, die anfänglich teilweise diskontinuierlich auftreten



ten und vom Patienten nicht wahrgenommen oder verneint werden, infrage. Es gibt jedoch drei Studien, die zeigen, dass die meiste Zeit verstreicht, nachdem der Neurologe konsultiert wurde (14, 15). Es gibt vier triftige Gründe, die Diagnose so früh wie möglich zu stellen:

- Aus psychologischen Gründen: Der progressive Verlust der motorischen Fähigkeiten verursacht Angst und Unbehagen, da die Lebensführung in privater und be-

ruflicher Hinsicht zunehmend beeinträchtigt wird.

- Aus ethischen Gründen: Bei frühzeitiger Diagnosestellung kann der Patient die verbleibende Zeit seines Lebens besser planen und gestalten.
- Aus ökonomischen Gründen: Ohne Diagnose konsultiert der Patient eventuell weitere Ärzte. Es würden unnötige, teilweise teure Untersuchungen anfallen, die dem Patienten erspart bleiben könnten (16).

- Aus neurologischen Gründen: Eine neuroprotektive Therapie sollte schnellstmöglich begonnen werden, um den Neuronenverlust aufzuhalten. Obwohl bezüglich der Kinetik des Motorneuronenverlustes nur unzureichend evidenzbasierte Daten vorliegen, ist es logisch anzunehmen, dass der neuroprotektive Effekt umso größer sein wird, je früher eine Medikation eingesetzt wird (17). Studien an Tiermodellen und an Patienten mit einer SOD1-Mutation zeigten, dass dem Verlust des Motorneurons eine Periode der zellulären Dysfunktion vorangeht (18). Am Menschen und im Tiermodell war die lebensverlängernde Wirkung von Riluzol größer, je eher mit der Einnahme begonnen wurde. Des Weiteren kann sich ein früher Therapiebeginn bei Patienten und Pflegenden psychologisch positiv auswirken.

**Tab. 2** Obligate und fakultative Zusatzuntersuchungen in der ALS-Diagnostik.

	Untersuchung	Evidenz Klasse	Obligate Untersuchungen	Fakultative Untersuchungen
Blut	Blutsenkungsgeschwindigkeit	IV	x	
	C-reaktives Protein (CRP)	IV	x	
	Differentialblutbild	IV	x	
	ASAT, ALAT, LDH	IV	x	
	TSH, FT4, FT3	IV	x	
	Vitamin B <sub>12</sub> und Folat	IV	x	
	Serumproteinelektrophorese	IV	x	
	Immunfixation	IV	x	
	Kreatininkinase (CK)	IV	x	
	Kreatinin	IV	x	
	Elektrolyte (Na <sup>+</sup> , K <sup>+</sup> , Cl <sup>-</sup> , Ca <sup>++</sup> , HPO <sub>4</sub> <sup>-</sup> )	IV	x	
	Glukose	IV	x	
	Angiotensin-converting Enzym (ACE)	IV		x
	Lactat	IV		x
	Hexosaminidase A und B	IV		x
	Gangliosid GM-1 Antikörper	IV		x
	anti-Hu, anti-MAG	IV		x
	RA, ANA, anti-DNA	IV		x
	anti-AChR, anti-MuSK Antikörper	IV		x
	Serologie (Borrelien, Virus)	IV		x
DNA-Analyse	IV		x	
Liquor	Zellzahl	IV		x
	Zytologie	IV		x
	Protein	IV		x
	Glucose, Lactat	IV		x
	Proteinelektrophorese mit IgG-Index	IV		x
	Borrelien	IV		x
	Gangliosidantikörper	IV		x
Urin	Cadmium	IV		x
	Blei (24-Stunden-Sammelurin)	IV		x
	Quecksilber	IV		x
	Mangan	IV		x
	Urin-Immunelektrophorese	IV		x
Neurophysiologie	EMG	III	x	
	NLG	III	x	
	MEP	IV		x
Radiologie	MRT/CT (Kopf/cervical/thorakal/lumbal)	IV	x	
	Röntgen-Thorax	IV	x	
	Mammografie	IV		x
Biopsien	Muskel	III		x
	Nerv	IV		x
	Knochenmark	IV		x
	Lymphknoten	IV		x

Da es keine einzelne spezifische Untersuchungsmethode für die ALS gibt, sollte die Diagnosestellung auf klinischen Symptomen, einer eingehenden klinisch-neurologischen Untersuchung, elektrophysiologischen und bildgebenden Verfahren und laborchemischen Ergebnissen beruhen (Tab. 1 und 2) (19). Besonders große Sorgfalt sollte auf den Ausschluss von Krankheitsbildern und Syndromen verwendet werden, die mit ihrer Symptomatik eine ALS maskieren können (Tab. 3) (20, 21). Von allen primär auf ALS diagnostizierten Patienten haben 5 bis 8% letztlich eine andere Diagnose, die zur Hälfte aller Fälle behandelbar sein kann, und bis zu 44% können fälschlicherweise ALS-negativ diagnostiziert werden (21–24). Das Entwickeln atypischer Symptome oder eine fehlende Krankheitsprogression sprechen gegen die Diagnose einer ALS und sind ein Hinweis darauf, dass die Diagnose vermutlich falsch ist (21). Die hohe Anzahl falsch-positiver oder falsch-negativer Diagnosen macht es notwendig, die Diagnose während des Krankheitsverlaufes immer wieder kritisch zu überprüfen (24). Die revidierte Version der El Escorial-Kriterien (Tab. 4) (25) ist für die praktische Anwendung in der Klinik zu restriktiv und ungeeignet, wenn es das Anliegen ist, die Diagnose so früh wie möglich zu stellen (26). Für die Praxis empfehlen wir nicht,



dem Patienten mitzuteilen, er habe eine „definitive“, „wahrscheinliche“ oder „mögliche“ ALS. Konsequentes Hinarbeiten auf eine frühe Diagnose ist wichtiger als das erhöhte Risiko einer verfrühten Fehldiagnose. Der Kliniker muss in einem Balanceakt entscheiden, ob der Patient ALS hat oder nicht, selbst bei Abwesenheit der unmissverständlichen Zeichen für das obere und untere Motoneuron (27).

### Therapieempfehlungen

- Die Diagnose sollte so früh wie möglich gestellt werden. Patienten mit dem Verdacht auf ALS sollten rasch einem erfahrenen Neurologen vorgestellt werden.
- Alle Verdachtsfälle sollten einer detaillierten klinischen und apparativen Diagnostik unterzogen werden (Tab. 1, 2).
- In einigen Fällen sind zusätzliche Untersuchungen notwendig (Tab. 2).
- Erneute Untersuchungen können notwendig werden, wenn die Ergebnisse der ersten Untersuchung nicht in eine Diagnose münden.
- Die Diagnose muss bei fehlender Krankheitsprogression oder bei atypischen Symptomen revidiert werden (Tab. 1).

### Mitteilung der Diagnose

Für den Arzt ist es eine anspruchsvolle Aufgabe, dem Patienten und den Angehörigen die Diagnose ALS mitzuteilen. Erfolgt die Mitteilung nicht in angemessener Weise, kann dies nachteilige Folgen haben: Der Patient kann sich im Stich gelassen fühlen und das Arzt-Patientenverhältnis kann stark beeinträchtigt werden (28). Studien bei anderen zum Tode führenden Erkrankungen (19, 29–31) haben den Vorteil des Einsatzes einer definierten Gesprächsführung verdeutlicht (Tab. 5). Umfrageergebnisse bei ALS-Patienten und ihren Betreuern haben ergeben, dass in der Hälfte aller Fälle die Diagnoseübermittlung unbefriedigend war (33, 34). Wurde die Diagnose in einer kommunikativ adäquaten Weise übermittelt und anschließend in aller Ausführlichkeit besprochen, fiel die Bewertung der Patienten und der Pflegenden erheblich besser aus (34). Eine Untersuchung in ALS-Zentren hat er-

Tab. 3 Krankheiten, die eine ALS maskieren können.

<b>Malformationen/Kompressions Syndrome:</b> Arnold-Chiari-1 und andere Malformationen Zervikale, Foramen magnum oder Tumore der hinteren Schädelgrube Zervikaler Bandscheibenvorfall mit Osteochondrose Zervikales Meningeom Retropharyngealer Tumor Spinale epidurale Zyste Zervikale Myelopathien und/oder motorische Radikulopathien Syringomyelie	<b>Myopathien:</b> Kachektische Myopathie Dystrophin-Mangel Myopathien Einschlusskörpermyositis Entzündliche Myopathien Nemalin-Myopathie Polymyositis
<b>Erworbene Enzymdefekte:</b> Adulte GM2-Gangliosidosen (Hexosaminidase-A- oder B- Mangel) Polyglukosankörperkrankheit	<b>Neoplastische Syndrome:</b> Chronische lymphozytäre Leukämie Intramedulläres Gliom Lymphoproliferative Krankheiten mit Paraproteinämie und/oder oligoklonalen Banden im Liquor Pancoast-Syndrom Paraneoplastische Encephalomyelitis (PEM) mit Befall der Vorderhornzellen Stiff-person-Plus Syndrom (SPS)
<b>Autoimmunkrankheiten:</b> Monoklonale Gammopathie mit motorischer Neuropathie Multifokale motorische Neuropathie mit/ohne Leitungsblöcken (MMN) Dysimmune LMN-Syndrome mit GM <sub>1</sub> , GD <sub>1b</sub> und asialo-GM <sub>1</sub> Antikörpern Andere dysimmune LMN-Syndrome einschließlich CIDP Multiple Sklerose Myasthenia gravis (insbesondere die anti-MuSK positive Variante)	<b>Physikalisch bedingte Verletzungen:</b> Neuropathie durch Elektroschock Strahleninduzierte radikuläre Plexopathie und/ Myelopathie
<b>Endokrine Abnormalitäten:</b> Allgrove-Syndrom Diabetische „Amyotrophie“ Insulinom-verursachte Neuropathie Hyperthyroidismus mit Myopathie Primärer Hyperparathyroidismus Sekundärer Hyperparathyroidismus aufgrund Vitamin D-Mangel Hypokaliämie (Conn-Syndrom)	<b>Vaskuläre Erkrankungen:</b> Arterio-venöse Fehlbildungen Déjérine-Sottas-Syndrom Schlaganfall, Vaskulitis
<b>Exogene Toxine:</b> Blei (?), Quecksilber (?), Kadmium, Aluminium, Arsen, Thallium, Mangan, organische Pestizide, Neurolathyrismus, Konzo	<b>Andere neurologische Erkrankungen:</b> Atypische ALS-Variante des Westpazifik-Typs (Guam, Neuguinea, Kii-Halbinsel Japan) Atypische ALS-Variante des karibischen MND-Demenz-PSP-Typ (Guadeloupe) Atypische ALS-Variante des Madras-Typs mit juvenilem Beginn (Südindien) Frontotemporale Demenz (FTD, einschließlich M. Pick mit Amyotrophie) Multisystematrophie (MSA) Olivo-ponto-cerebelläre-Atrophie (OPCA) Primäre Lateralsklerose (PLS) Progressive supranukleäre Paralyse (PSP) Hereditäre spastische Paraplegie (HSP; viele Varianten, einige Subtypen mit distaler Amyotrophie) Progressive spinale Muskelatrophie (PMA) Spinobulbäre Muskelatrophie mit/ohne Dynactin- oder Androgen-Rezeptormutation (SBMA) SMA I-IV Brown-Vialetto-van Laere-Syndrom (früh beginnende bulbäre und spinale ALS mit Innenohrschwerhörigkeit) Fazio-Londe-Syndrom (infantile PBP) Monomelische sporadische spinale Muskelatrophie (BFA, einschließlich Hirayama-Syndrom) Polyneuropathien mit dominierenden motorischen Symptomen (wie HMSN Typ 2, HMSN Typ 5) Familiäre Amyloid Polyneuropathie Benigne Faszikulationen, Myokymie
<b>Infektionen:</b> Akute Poliomyelitis Post-Poliomyelitis HIV-1 mit vakuolärer Myelopathie HTLV-1 assoziierte Myelopathie (HAM, Tropische spastische Paraplegie) Neuroborreliose Syphilitische hypertrophische Pachymeningitis Spinale Enzephalitis lethargica, Varizella Zoster Virus-Infektion Trichinose Brucellose, Katzenkratzkrankheit Prionenerkrankungen	



**Tab. 4** Revidierte El Escorial-Kriterien zur ALS-Diagnostik (Zusammenfassung)

<p><b>Klinisch definitive ALS</b> Zeichen des 1. MN (Motoneurons) und Zeichen des 2. MN in drei Regionen</p> <p><b>Klinisch definitive ALS – Laborunterstützt</b> Zeichen des 1. MN und/oder Zeichen des 2. MN in einer Region und Nachweis einer pathologischen Genmutation</p> <p><b>Klinisch wahrscheinliche ALS</b> Zeichen des 1. MN und des 2. MN in zwei Regionen, wobei die Zeichen des 1. MN rostral der Schädigung für das 2. MN liegen müssen.</p> <p><b>Klinisch wahrscheinliche ALS – Laborunterstützt</b> Zeichen des 1. MN in einer oder mehreren Regionen und Zeichen des 2. MN in Form von Denervierungszeichen im EMG in mindestens zwei Regionen</p> <p><b>Klinisch mögliche ALS</b> Zeichen des 1. MN und 2. MN in einer Region, oder Zeichen des 1. MN in mindestens zwei Regionen, oder Zeichen des 1. MN und des 2. MN in zwei Regionen ohne Zeichen des 1. MN rostral der Zeichen des 2. MN</p>
---

geben, dass 44% der Ärzte 30 Minuten oder weniger zur Mitteilung der Diagnose aufwenden (35). Eine gleichgültige Diagnoseübermittlung kann sich psychologisch nachteilig auf die Krankheitsverarbeitung auswirken (36).

### Therapieempfehlungen

- Die Diagnose sollte von einem Arzt mitgeteilt werden, der den Patienten gut kennt.
- Der Arzt sollte das Gespräch beginnen, indem er den Patienten fragt, was er selbst weiß oder vermutet.
- Unter Berücksichtigung kultureller oder sozialer Hintergründe sollte geprüft werden, ob der Patient wünscht, dass er selbst oder ein Familienmitglied informiert wird.
- Der Arzt sollte die Diagnose und ihre Bedeutung erläutern. Er sollte Schritt für Schritt vorgehen und zwischendurch nachfragen, ob der Patient folgen kann. Auf jede verbale oder non-verbale Reaktion sollte adäquat eingegangen werden.
- Die Diagnose sollte immer persönlich und niemals per Post oder Telefon mitgeteilt werden. Der Arzt sollte hierfür mindestens 45 bis 60 Minuten einplanen.

**Tab. 5** Mitteilung der Diagnose

Aufgabe	Empfehlungen
Ort	Ruhige, angenehme, persönliche Atmosphäre.
Struktur	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Persönlich mit Blickkontakt.</li> <li>● Ausreichend Zeit (mindestens 45 bis 60 Minuten).</li> <li>● Zeitplanung so einrichten, dass keine Eile oder Unterbrechungen auftreten.</li> <li>● Blickkontakt halten und in Patientennähe sitzen.</li> </ul>
Teilnehmerkreis	Der Patient sollte dem Arzt bestens bekannt sein, einschließlich seiner Familie, der emotionalen Verfassung und der sozialen Situation. Die Krankengeschichte und relevante Testergebnisse sollten parat sein. Vorab sollten sich Gedanken zum familiären Netzwerk gemacht werden, das den Patienten unterstützen kann, es sollte auch eine spezielle Pflegekraft verfügbar sein.
Was gesagt werden sollte	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Zum Gesprächseinstieg sollte gefragt werden, was der Patient bereits über seine Erkrankung bzw. die Verdachtsdiagnose weiß.</li> <li>● Man sollte klären, wie viel der Patient erfahren möchte und dementsprechend die Informationen zur Verfügung stellen.</li> <li>● Einleitend ist auf eine schlechte Nachricht hinzuweisen. Das Ausmaß der Erkrankung sollte schrittweise beigebracht werden.</li> <li>● Die korrekte Bezeichnung „Amyotrophe Lateralsklerose“ sollte verwendet werden.</li> <li>● Die Pathogenese der Erkrankung sollte kurz erläutert werden, unterstützt durch eine einfache Zeichnung.</li> <li>● Wenn der Patient den Krankheitsverlauf erklärt bekommen möchte und eine Prognose wünscht, ist eine wahrheitsgetreue Auskunft zu geben. Zeitangaben sollten großzügig und vage gehalten werden, die Grenzen der Prognosefähigkeit beachtend.</li> <li>● Der Patient ist davon zu unterrichten, dass es keine Heilung gibt, sich die Symptome im Laufe der Zeit verschlechtern, die Prognose aber sehr variabel ist.</li> <li>● Es gibt Erkrankte, die fünf, zehn oder noch mehr Jahre überleben.</li> <li>● Die Reaktionen des Erkrankten sind zu deuten und es sollte adäquat darauf eingegangen werden.</li> <li>● Das Gespräch sollte zusammengefasst werden, ggf. auch in schriftlicher Form.</li> <li>● Es sollte ausreichend Zeit für Fragen zur Verfügung stehen.</li> </ul>
Beruhigung	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Trotz der schlechten Nachricht sollte auch Hoffnung gegeben werden. So ist auf Fortschritte in der Forschung, Medikamentenstudien und die Variabilität des Krankheitsverlaufes hinzuweisen.</li> <li>● Es sollte erklärt werden, dass die Symptome behandelbar sind.</li> <li>● Es ist zu versichern, dass alles Mögliche getan wird, um die Autonomie des Patienten zu erhalten und dass die Behandlungswünsche respektiert werden.</li> <li>● Es sollte dem Patient versichert werden, dass die Betreuung weiterhin erfolgt und der Patient nicht auf sich allein gestellt sein wird.</li> <li>● Informationsmaterial über Selbsthilfegruppen ist zur Verfügung zu stellen.</li> <li>● Auf neuroprotektive Medikation (Riluzol) ist hinzuweisen. Die Möglichkeit an Therapiestudien teilzunehmen, falls möglich, sollte erörtert werden.</li> <li>● Falls der Patient eine zweite ärztliche Meinung wünscht, sollte das zur Kenntnis genommen werden.</li> </ul>
Wie es gesagt werden sollte	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Die Diagnose sollte warmherzig, mitfühlend, empathisch und respektvoll übermittelt werden.</li> <li>● Man sollte ehrlich und sympathisch erscheinen, aber nicht sentimental.</li> <li>● Die Fakten sollten so vermittelt werden, dass der Patient folgen kann und das Gesprächstempo und die Aspekte im Gespräch vorgibt.</li> </ul>
Sprache	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Einfach und vorsichtig in der Wortwahl, weder zu direkt noch zu euphemistisch oder unter Verwendung von Fachtermini.</li> </ul>

- Es sollte Informationsmaterial über die Krankheit ausgehändigt werden mit Adressen und Internetseiten von Selbsthilfegruppen, Patientenorganisationen und spezialisierten (Reha-)Kliniken. Gegebenenfalls kann eine schriftliche Zusammenfassung oder ein Mitschnitt der Unterhaltung für den Patienten und seine Familie hilfreich sein.
- Dem Patienten sollte zugesichert werden, dass er nicht allein gelassen, sondern von einem professionellen ALS-Team (wo möglich) und einem Neurologen mit regelmäßigen Kontakten unterstützt wird. Die erste Folgevisite sollte vor Ende der Besprechung vereinbart werden, idealerweise innerhalb von zwei bis vier Wochen oder, wenn notwendig,



auch in einem kürzeren Intervall nach dem Erstgespräch.

- Vermieden werden sollten: Zurückhalten der Diagnose, unzureichende Information, Gleichgültigkeit, das Nehmen jeglicher Hoffnung. Mobiltelefone und „Pieper“ sollten ausgeschaltet, Klopfen an der Tür (Schild „Bitte nicht stören“ aufgehängt) vermieden werden.

## Multidisziplinäre Behandlung

Spezialisierte multidisziplinäre (MD) Kliniken stellen sekundäre und tertiäre Betreuungsangebote für ALS-Patienten zur Verfügung. Diese Kliniken verfügen über ein großes Angebot an Personal mit Expertenwissen auf dem Gebiet der ALS. Idealerweise übernehmen solche Kliniken sowohl die Diagnostik als auch die Betreuung der ALS-Kranken und erleichtern so die Kontinuität der Versorgung, da sie mit dem Primärarzt eng zusammenarbeiten (27, 37–39). Im Vordergrund sollte die Patientenautonomie und Wahlmöglichkeit stehen. Im Vergleich von Patienten, die multidisziplinäre Kliniken aufsuchen und solchen, die dies nicht tun, sind erstere jünger und haben die Krankheitssymptome über einen längeren Zeitraum als letztere (39, 40). Vergleiche zwischen kliniks- und populationsbasierten Patientenkohorten haben diese Überweisungstendenz bestätigt (39, 40). In zwei Studien wurde die Betreuung durch eine multidisziplinäre-Ambulanz als ein Faktor benannt, der die Überlebenszeit positiv beeinflusst unabhängig von anderen Prognosefaktoren wie Alter, Symptombeginn und Krankheitsprogression (39, 41). Es ist wichtig anzumerken, dass Patienten, die in einer multidisziplinären ambulanten Klinik betreut werden, weniger ins Krankenhaus eingewiesen werden und dort eine kürzere Aufenthaltsdauer haben als Patienten, die in einer nicht-spezialisierten Ambulanz behandelt werden (41). Die häufigere Verwendung einer nicht-invasiven Beatmung, Sorgfalt in der Ernährung und frühere Überweisung zu palliativen Einrichtungen tragen vermutlich zur längeren Überlebenszeit von Patienten bei, die in multidisziplinären Kliniken behandelt werden (27, 39). Des Weiteren ist ein guter Kon-

takt zum Primärarzt ausschlaggebend, wobei für diese spezielle Fortbildungen über die symptomatische Behandlung der ALS notwendig sein können.

## Therapieempfehlungen

- Für ALS-Patienten sollte ein multidisziplinäres Team verfügbar sein, da dieses die Versorgung verbessert und wahrscheinlich die Überlebenszeit verlängert.
- Folgende Spezialisten sollten Teil des ALS-Teams oder zumindest leicht verfügbar sein: Neurologe, Pulmonologe, Gastroenterologe, Rehabilitationsmediziner, Sozialarbeiter, Ergotherapeut, Logopäde, spezialisierte Krankenschwester, Physiotherapeut, Diätassistent, Psychologe, Zahnarzt, Palliativmediziner.
- Termine zur Verlaufsuntersuchung sollten im Abstand von zwei bis drei Monaten gegeben werden oder häufiger, wenn notwendig. Dies ist oft im ersten Halbjahr nach Diagnosestellung und in späten Krankheitsstadien der Fall. Bei Patienten mit sehr langsamem Krankheitsverlauf kann es genügen, sie ein- bis zweimal im Jahr zu sehen.
- Es ist wichtig, dass das Betreuungsteam auch zwischen den Visiten in Kontakt mit dem Patienten und dessen Familie bleibt, z. B. per Telefon oder schriftlich.
- Idealerweise wird der Patient von Anfang an von einem Neurologen oder Palliativmediziner betreut, der in engem Kontakt mit dem Primärarzt steht.
- Funktionierende Kommunikations- und Koordinationswege zwischen MD-Kli-

nikern, Primärärzten und Palliativmedizinern sind essenziell.

## Neuroprotektive Behandlung

Bisher ist nur die antiglutamaterge Substanz Riluzol zur kausalen Therapie der ALS zugelassen. In zwei placebokontrollierten, doppelblinden Studien (3, 16, 21) konnte gezeigt werden, dass Riluzol bei einer täglichen Einnahme von 100 mg in zwei Einzeldosen von 50 mg über einen Zeitraum von 18 Monaten den Verlauf der Erkrankung verzögert und die Lebenserwartung um etwa drei Monate erhöht. Patienten in frühen Krankheitsstadien (entsprechend den El Escorial-Kriterien „vermutete“ oder „mögliche“ ALS) wurden nicht in diese Studien eingeschlossen. In der klinischen Anwendung haben auf drei Datenbanken basierende retrospektive (Phase IV) Studien gezeigt, dass sich die Überlebenszeitverlängerung insgesamt auf sechs bis 20 Monate erstrecken kann. Einschränkend ist zu beachten, dass diese Einschätzungen verschiedenen statistischen Unschärfen unterliegen (42–44). Riluzol ist anwendungssicher und hat wenige Nebenwirkungen. Leitlinien zur Überwachung der Medikamenteneinnahme wurden formuliert und sind im Internet veröffentlicht ([www.nice.org.uk/search.aspx?searchmode=simple&ss=ALS](http://www.nice.org.uk/search.aspx?searchmode=simple&ss=ALS)).

Obwohl Patienten mit progressiver spinaler Muskelatrophie (PMA) und primärer Lateralsklerose (PLS) nicht in die Riluzol-Studie eingeschlossen wurden, zeigten pathologische und genetische Studien, dass zumin-

**Tab. 6**  
Zusammenfassung der wichtigsten kontrollierten Therapiestudien bei der ALS, \*kein therapeutischer Effekt.

Beendete Studien:
N-Acetylcystein*, Brain-derived neurotrophic factor (BDNF)*;Buspiron*, Celecoxib* Ciliary neurotrophic factor (CNTF)* (2 Studien), Creatinin* (3 Studien) Cyclosporin*, Dextromethorphan*; Gabapentin*, Glial-derived neurotrophic factor (GDNF)* Indinavir*, Interferon beta-1a*; Insulin-like growth factor (IGF-1)*, Lamotrigin* (2 Studien) Minocyclin*, Nimodipin*, ONO-2506*; Oxandrolon*, Pentoxifyllin*, Riluzol Selegilin*, TCH-346*, Topiramate*, Verapamil*, Vitamin E* (2 Studien), Xaliproden*
Laufende Phasen-II-/III-Studien (2006 bis 2007):
Arimocloamol, Ceftriaxon, Edaravon IGF-1 Polypeptid, Natrium Phenylbutyrat, Tamoxifen Thalidomid (abgebrochen wegen schwerwiegender unerwünschter Ereignisse)
Phase-III-Studien, die geplant sind oder erwogen werden:
AEOL 10150, Celestrol, Coenzym Q10; Copaxone, IGF-1 – Verabreichung über virale Vektoren Memantine, NAALADase-Hemmer; Nimesulid, Ritonavir und Hydroxyurea Scriptaid, Talampandel, Trehalose



dest ein Teil dieser Fälle den ALS-Syndromen zuzuordnen sind (Abb. 1) (8, 45). Riluzol hat wahrscheinlich nur einen geringen Effekt im fortgeschrittenen ALS-Stadium. Es besteht momentan kein Konsens, ob und wann die Einnahme beendet werden sollte. Eine große Anzahl weiterer Medikamente zur ALS-Therapie wurde getestet, bisher jedoch nur mit negativen Ergebnissen (Tab. 6). Bisher gibt es noch keine positiven Veröffentlichungen zum Einsatz von Stammzellen bei ALS-Patienten. Vor einer möglichen Stammzelltherapie sind noch viele Hürden zu überwinden und Schlüsselfragen im präklinischen Setting zu lösen (46).

### Therapieempfehlungen

- ALS-Patienten sollte die Therapie mit Riluzol angeboten werden, zweimal 50 mg/Tag (Evidenzklasse IA).
- Patienten unter Riluzol sollten regelmäßig untersucht werden (Leberwerte und Blutdruck) (Evidenzklasse IA).
- Die Riluzolgabe sollte so bald wie möglich nach Diagnosestellung initiiert werden, wobei Nutzen und mögliche Nebenwirkungen realistisch abgewogen (Evidenzklasse IA) und mit dem Patienten und den Pflegenden besprochen werden sollten (16).
- Der Einsatz von Riluzol sollte auch bei PMA- und PLS-Patienten erwogen werden, wenn eine ALS-Erkrankung bei einem Verwandten ersten Grades vorliegt.
- Patienten mit langsam verlaufender sporadischer PMA, sporadischer PLS und HSP (Hereditäre spastische Paraplegie) sollten in der Regel nicht mit Riluzol behandelt werden, sondern nur die Patienten mit klinisch ALS-ähnlicher PMA oder PLS.
- Unabhängig vom familiären Auftreten sollte allen Patienten mit SOD1-Mutation und progressiver Motoneuronenerkrankung die Behandlung mit Riluzol angeboten werden.
- Zum aktuellen Zeitpunkt gibt es keine ausreichende Evidenz, um folgende Behandlungen zu empfehlen: Vitamine, Testosteron, Antioxidantien wie Coenzym Q10 und Gingkoextrakte, intravenöse Immunglobulin-Therapie, Cyclosporine, Interferone, Copaxone, KDI

Tripeptide, Neurotrophe Faktoren, Ceftriaxon, Kreatin, Minocyclin, VEGF und Stammzellen.

### Symptomatische Therapie

Ziel der symptomatischen Therapie ist es, die Lebensqualität des Patienten und der Pflegenden zu verbessern. Die Symptome sollten behandelt werden, sobald sie auftreten und den Patienten beeinträchtigen (47).

### Sialorrhoe

Sialorrhoe stigmatisiert den Patienten in der Öffentlichkeit und erhöht das Risiko oraler Infektionen. Sie resultiert aus einer Schluckstörung und nicht aus einer Speichelüberproduktion und ist behandelbar. Die meisten Erkenntnisse zur Behandlung stammen aus Studien zu anderen Erkrankungen. Amitriptylin ist wegen seiner guten Kosten-Nutzenrelation in der Anwendung bei Sialorrhoe weit verbreitet (48). Eine Dosierung von 25 bis 50 mg zwei- bis dreimal täglich ist in der Regel ausreichend. Atropintropfen können sublingual verabreicht werden. Eine Klasse-IV-Studie bei sieben Parkinson-Patienten zeigte eine signifikante Reduktion der Speichelproduktion (49). ALS-Patienten wird auf empirischer Datengrundlage eine Dosierung von 0,25 bis 0,75 mg Atropin dreimal täglich empfohlen (27). Glycopyrrolate (in zerstäubter Form oder intravenös) haben in einer Klasse-I-Studie ihre Wirksamkeit bei zerebraler Lähmung oder entwicklungsbedingten Fehlfunktionen unter Beweis gestellt, es existieren jedoch keine Studien im Bezug auf ALS (50). Scopolamin kann oral verabreicht oder als Pflaster appliziert werden. Zwei Klasse-IV-Studien (51, 52) zeigten eine Reduktion des Speichelflusses durch transdermal verabreichtes Scopolamin (1,5 mg alle drei Tage). Bei Patienten mit sehr starkem Speichelfluss kann die Dosis auf zwei Pflaster alle drei Tage erhöht werden. Benzotropine veranschaulichten in einer Klasse-I-Studie an entwicklungsbedingt behinderten Patienten eine Verringerung des Speichelflusses von bis zu 70% (53). Eine Alternative zu anticholinergen Medikamenten ist Botulinumtoxin (54): Eine Klasse-IV-Studie an

ALS-Patienten zeigte eine Reduktion des Speichelflusses durch Injektion von Botulinumtoxin Typ A in die Speicheldrüsen (55). Die Wirkung hält drei bis vier Monate an, bis erneute Injektionen notwendig werden. Ähnliche Ergebnisse, jedoch auch ausgeprägte Nebenwirkungen (56, 57) wurden in Studien bezüglich anderer neurologischer Erkrankungen erzielt (58, 59). Es liegen keine Untersuchungen zur Verwendung von Botulinumtoxin Typ B vor.

Eine weitere Alternative ist die Bestrahlung der Speicheldrüsen (Gl. parotis und Gl. submandibularis). Drei Klasse-IV-Studien an ALS-Patienten haben zufriedenstellende Resultate der Behandlung der Sialorrhoe mit externer Bestrahlung erzielt (60–62). Die Einzelbestrahlung der Parotiden mit 7–8 Gy ist eine einfache, schnelle, sichere und kostengünstige Prozedur.

Chirurgische Interventionen wie Neurektomie des Nervus tympanicus, Durchtrennung des Ductus parotideus mit Rückverlagerung und Exzision der Gll. sublinguales zeigten langzeitige Effekte bei Kindern mit erhöhtem Speichelfluss (63, 64). Fallberichte sprechen für eine geringere Effektivität bei ALS-Patienten, da eine zunehmende Produktion von dickflüssigem Sekret und unerwünschte Nebeneffekte wie rezidivierende Kieferdislokation und Entzündungen beobachtet wurden (57, 65).

### Therapieempfehlungen

- Sialorrhoe bei ALS kann mit Scopolamin oral oder transdermal, Atropintropfen, Amitriptylin oder Glycopyrrolat behandelt werden.
- Es sollte ein tragbares mechanisches Absauggerät angeboten werden.
- Injektionen von Botulinumtoxin Typ A in die Speicheldrüsen können versucht werden. Die Behandlung muss jedoch bei unzureichender Datengrundlage bezüglich Sicherheit und Langzeiteffekten noch als experimentell betrachtet werden.
- Bestrahlung der Speicheldrüsen kann eingesetzt werden, wenn pharmakologische Behandlungen nicht erfolgreich sind.
- Chirurgische Interventionen werden nicht empfohlen.



## Bronchiale Sekretion

Bei Patienten mit respiratorischer Insuffizienz kann es sehr schwierig sein, die Atemwege von zähem Schleim zu befreien. Die Mucosa der Nasenhöhle, des Larynx, der Trachea, der Bronchien und der Lunge sind verantwortlich für eine kontinuierliche, überwiegend seröse, partiell muköse Schleimproduktion. Bei Stimulation der cholinergen Rezeptoren wird seröser Schleim produziert, während bei Erregung der  $\beta$ -adrenergen Rezeptoren die muköse Sekretion angeregt wird. Tragbare Absauggeräte sind geeignet, die oberen Luftwege zu reinigen und überschüssigen Schleim aus Mund und oberen Luftwegen abzusaugen. Die unteren Luftwege hingegen sind schwierig zu erreichen. Medikamente wie Guaifenesin oder N-Acetylcystein, Beta-rezeptorantagonisten (Metoprolol oder Propranolol) und/oder ein anticholinerges Bronchodilatator wie Ipratropium und/oder Theophyllin können zur Schleimverflüssigung und -lösung wertvoll sein. Allerdings liegen bisher keine kontrollierten Studien bei ALS-Patienten vor (66). Mechanische Hustenunterstützer (Insufflator/Exsufflator, Cough Assist) werden bei ALS-Patienten in unkontrollierten Studien als sehr effektiv beschrieben (67, 68).

## Therapieempfehlungen

- Patient und Pflegende sollten in der Technik der assistierten Hustenauslösung unterrichtet werden, die auch durch einen Physiotherapeuten erfolgen kann.
- Ein tragbares Absauggerät und ein Luftbefeuchter sollten angeboten werden.
- Mukolytika wie N-Acetylcystein, 200 bis 400 mg 3x/Tag können verabreicht werden.
- Wenn diese Maßnahmen nicht ausreichen, kann ein Vernebler mit Salinen oder mit einem  $\beta$ -Rezeptorantagonisten und/oder einem anticholinergen Bronchodilatator in Kombination verwendet werden.
- Der Gebrauch eines mechanischen Insufflators/Exsufflators kann sehr hilfreich sein, insbesondere bei einer akuten Infektion.

- In seltenen Fällen mit häufigen cricopharyngealen Spasmen und ausgeprägter bronchialer Sekretion kann eine cricopharyngeale Myotomie hilfreich sein.

## Pseudobulbäre emotionale Labilität

Pseudobulbäre Zeichen wie Zwangswainen, Zwangslachen oder Zwangsgähnen können ein erhebliches soziales Problem darstellen. Die Affektlabilität kommt bei ca. 50% der ALS-Patienten vor und kann auch ohne klinisch Beeinträchtigungen der Bulbärmuskulatur auftreten (69). Gelegentlich sind die Anfälle für den Patienten weniger unangenehm als für die Angehörigen oder die Pflegenden, weshalb auf eine Behandlung verzichtet werden kann. Eine randomisierte, kontrollierte Studie mit einer Kombination von Dextrometorphan und Quinidin hat gezeigt, dass diese Kombination eine Verbesserung der Affektlabilität und der Lebensqualität erbringt (70). Nebenwirkungen wurden bei 89% der Patienten beschrieben und 24% unterbrachen die Therapie während der vierwöchigen Versuchsdauer. Fluvoxamin, Amitryptilin, Citalopram und auch Dopamin (L-Dopa) und Lithium wurden bei anderen neurologischen Erkrankungen mit pseudobulbärer Affektlabilität mit guten Resultaten eingesetzt (71–73). Es scheint keinen Vorteil in der Behandlung mit einem bestimmten Medikament zu geben, daher sollte bezüglich der Sicherheit und der Verträglichkeit verordnet werden.

## Therapieempfehlungen

- Patient und Angehörige sollten informiert werden, dass die emotionale Labilität nicht eine Gemütskrankheit ist, sondern eine organische Ursache hat (74).
- Die Affektlabilität sollte nur behandelt werden, wenn sie den Patienten belastet. Wenn eine Behandlung als notwendig erachtet wird, ist ein Antidepressivum wie Amitryptilin, Fluvoxamin oder Citalopram in der Regel ausreichend.
- Dextrometorphan und Quinidin in Kombination haben sich als effektiv erwiesen (Evidenzklasse IA), Langzeiterfahrungen hinsichtlich Wirkung und Verträglichkeit fehlen jedoch.

## Krämpfe

Krämpfe können ein frühes und belastendes Symptom der ALS sein, insbesondere in der Einschlafphase. In zwei Klasse-I-Studien bei Patienten mit Beinkrämpfen ohne ALS konnte ein positiver Effekt bei der Behandlung mit Chinin(-sulfat) festgestellt werden, nicht jedoch bei der Behandlung mit Vitamin E (75, 76). Erfahrungsgemäß können auch Massagen, Krankengymnastik, Hydrotherapie, Magnesium, Carbamazepin, Diazepam, Phenytoin, Verapamil und Gabapentin Muskelkrämpfe lindern (47).

## Therapieempfehlungen

- Krämpfe bei ALS-Patienten sollten mit Physiotherapie, Krankengymnastik und/oder Hydrotherapie behandelt werden.
- Wenn erforderlich, kann Chininsulfat (200 mg/Tag) eingesetzt werden.
- Alternativen sind Magnesium, Carbamazepin, Phenytoin, Verapamil und Gabapentin.

## Spastik

Spastik kann ein sehr unangenehmes Symptom der ALS sein. In einer Klasse-II-Studie konnte gezeigt werden, dass physikalische Therapie und Krankengymnastik die Spastik mindern (77). Andere Anwendungen wie Hydrotherapie, Wärme, Kälte, elektrische Stimulation und in seltenen Fällen eine chirurgische Intervention können therapeutisch genutzt werden, obwohl keine kontrollierten Studien bei ALS-Patienten existieren. In einer Klasse-III-Studie an 20 Patienten mit Rückenmarkverletzung bewirkte die Anwendung von Hydrotherapie drei Mal pro Woche einen deutlichen Rückgang der Spastik und reduzierte dadurch die orale Einnahme von Baclofen (78). Kryotherapie der Gesichtsmuskulatur reduzierte die Spastik und erleichterte so die Zahnpflege bei 24 Patienten, die an einer zerebralen Lähmung litten (79). Die orale Gabe von Baclofen (bis zu 80 mg/Tag) zeigte bei einer kleinen ALS-Patientengruppe keine signifikante Reduktion der Spastik (80). Die intrathekale Baclofen-Behandlung bei zwei ALS-Patienten mit nicht-behandelbarer Spastik erwies sich als deutlich effektiver als die orale Baclofen-



Behandlung und verbesserte die Lebensqualität erheblich (81). Diese Form der Verabreichung ist jedoch nur im Falle einer ausgeprägten Spastik indiziert. Andere Medikamente sind bisher bei ALS-Patienten nicht systematisch untersucht worden. Im klinischen Alltag hat sich die Gabe von Gabapentin (900 bis 2400 mg/Tag), Tizanidin (6 bis 24 mg/Tag), Memantine (10 bis 60 mg/Tag), Dantrolen (25 bis 100 mg/Tag), Tetrazepam (100 bis 200 mg/Tag) und Diazepam (10 bis 30 mg/Tag) bewährt (47, 82). In Einzelfallstudie wird über den Einsatz von Botulinumtoxin Typ A berichtet, um Trismus und Stridor zu behandeln (83).

**Therapieempfehlungen**

- Bei ausgeprägter Spastik wird regelmäßige Physiotherapie empfohlen.
- Hydrotherapie in aufgewärmten Pools (32 bis 34°C) und Kryotherapie kann hilfreich sein.
- Antispastische Medikamente wie Baclofen und Tizanidin können verwendet werden.

**Depression, Angst und Schlaflosigkeit**

Depressionen wie auch Schlafstörungen treten häufig und in allen Stadien der Erkrankung auf (84). Angstgefühle werden oft mit Eintreten der respiratorischen Insuffizienz markant. Die vier am häufigsten eingesetzten Antidepressiva sind Amitryptilin, Sertralin, Fluoxetin und Paroxetin. Amytriptilin weist sich durch einen guten Effekt bei niedrigen Behandlungskosten aus. Zur Behandlung von Schlaflosigkeit werden bei ALS-Kranken Amitryptilin und Zolpidem am häufigsten eingesetzt (48). Es existieren keine systematischen Studien zur Behandlung der Angstsymptomatik, die orale Gabe von Diazepam oder sublingualem Lorazepam kann empfohlen werden.

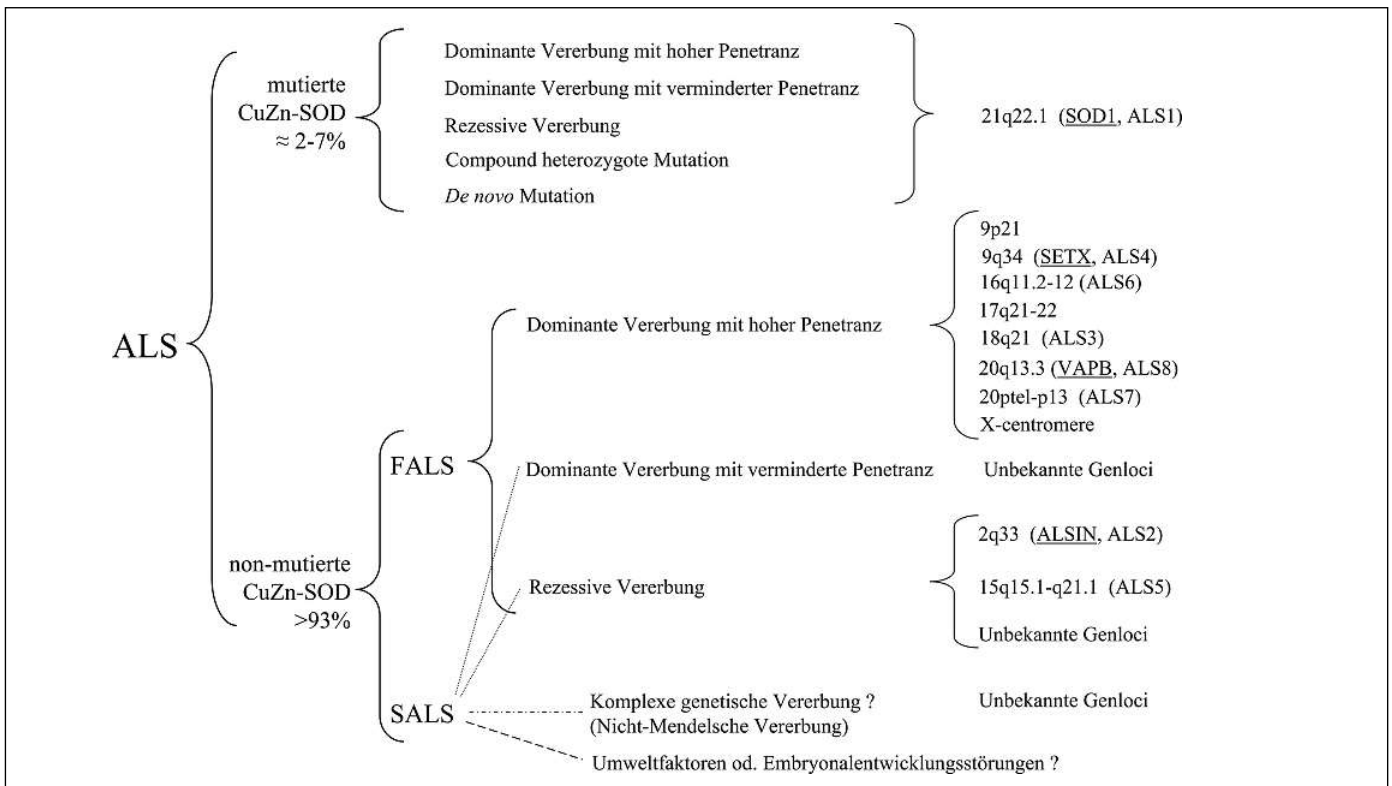
**Therapieempfehlungen**

- Depressionen bei ALS-Patienten sollten mit adäquaten Antidepressiva behandelt werden, z. B. Amitryptilin oder mit selektivem Serotoninwiederaufnahmehemmer.

- Schlafstörungen sollten mit Amitryptilin oder einem adäquaten Schlafmittel behandelt werden (z. B. Zolpidem, Diphenhydramin).
- Angstzustände sollten mit Bupropion, Benzodiazepinen wie Diazepam, als Tabletten oder Suppositorien, oder mit Lorazepam, z. B. lyophilisierte Tabletten 0,5 mg zwei- bis dreimal täglich behandelt werden.

**Schmerzen**

Schmerzen treten bei ALS-Patienten häufig auf. Bei einigen familiären ALS-Syndromen gehört ein neuropathischer Schmerz zum Krankheitsbild. Die Behandlung ist unspezifisch und sollte den internationalen Standards der Schmerzbehandlung der WHO folgen. Opiode können eingesetzt werden, wenn Medikamente, die nicht dem Betäubungsmittelgesetz unterliegen, versagen (85). Die Therapie sollte mit Analgetika wie Paracetamol begonnen werden. Im nächsten Schritt sind schwache Opiode wie Tramadol



**Abb. 2** Die verschiedenen Vererbungsmuster und Genloci bei der ALS. Es ist zu beachten, dass in vielen Familien mit ALS eine reduzierte Krankheitspenetranz beobachtet wurde. Einige Fälle, die als sporadische ALS diagnostiziert wurden, entpuppten sich als familiäre ALS mit sehr geringer Krankheitspenetranz, rezessiver Vererbung oder oligogenetischer Vererbung in einem bisher nicht immer verstandenen Muster.



**Tab. 7** Häufigkeit der FALS in einigen epidemiologischen Studien.

Untersuchungsgebiet	FALS (%)	n	Jahr	Referenz
Deutschland	13,5	251	1959	(115)
Zentral-Finnland	11,6	36	1983	(116)
U.S.A.	9,5	1200	1995	(4)
Belgien	8,6	140	2000	(117)
Nova Scotia, Kanada	5,8	52	1974	(118)
Wärmland, Schweden	5,6	89	1984	(119)
England	5,0	580	1988	(120)
U.S.A.	4,9	668	1978	(121)
Nordschweden	4,7	128	1983	(3)
Sardinien, Italien	4,4	182	1983	(122)
Jütland, Dänemark	2,7	186	1989	(123)
Hong Kong	1,2	84	1996	(124)
Finnland	0,8	255	1977	(125)

einzusetzen, gefolgt von starken Opioiden wie Morphin. Ein liberaler Gebrauch von Opioiden ist vertretbar, wenn nicht-steroidale Antiphlogistika nicht mehr ausreichend wirksam sind, mit dem Vorteil, gleichzeitig einen positiven Einfluss auf die Dyspnoe sowie die Angstsymptomatik zu haben. Ein möglicher Nachteil der Opioide ist die Obstipation.

**Therapieempfehlungen**

- Die Schmerzbehandlung bei ALS-Patienten sollte entsprechend der internationalen Richtlinien der WHO erfolgen.

**Venenthrombose**

Patienten mit Lähmungen der Beine haben ein erhöhtes Risiko einer Venenthrombose, die Inzidenz bei ALS-Patienten ist jedoch unbekannt.

**Therapieempfehlungen**

- Alle Risikofaktoren für die Entstehungen einer Venenthrombose sollten ausgeschaltet werden. Daher werden Physiotherapie, Hochlagerung der Beine und Kompressionsstrümpfe empfohlen.
- Es gibt keine ausreichende Evidenz für die Prophylaxe mit Antikoagulantien.

**Genetische Testung und Beratung**

Die Häufigkeit der familiären Form der ALS (FALS) wird in unterschiedlichen Populationen mit > 5 bis 10% aller ALS-Fälle

angegeben (Tab. 7), vermutlich liegt die Zahl jedoch höher (Tab. 8). Zum gegenwärtigen Zeitpunkt sind vier Gene bekannt, die ALS verursachen können (Abb. 1, 2): SOD1, VAPB, SETX und ALSIN. Derzeit scheinen die Mutationen in den drei letztgenannten Genen äußerst selten vorzukommen und ihre Analyse spielt nur eine wissenschaftliche Rolle. Von einigen wenigen Patienten, die als sporadische ALS-Fälle diagnostiziert waren, wurde berichtet, dass Mutationen in Genen, die für NF-H, EAAT2, NAIP, Angiogenin, Peripherin, HFE, PON1, PON 2, SPG4 oder Dynactin kodieren, vorlagen. Ein kausaler Zusammenhang bleibt jedoch zu beweisen.

Seit 1993 wurden 140 Mutationen in fünf verschiedenen Vererbungsmodi auf dem SOD1-Gen entdeckt (45). Die D90A-Mutation ist die häufigste in europäischen Ländern, wird rezessiv vererbt und ihr Phänotyp ist durch einen langsam progressiven Krankheitsverlauf charakterisiert. Es wurde aber auch über eine dominant vererbte Mutation des D90A-SOD1-Gens berichtet, die mit einem sehr raschen Krankheitsverlauf einhergeht (45, 86). Die SOD1-Mutationen machen 12 bis 23% bei den familiären ALS-Patienten und 2 bis 7% bei den sporadischen aus (Tab. 9). Es muss betont werden, dass eine verminderte Krankheitspenetranz nicht selten ist und dass SOD1-Mutationen in Fällen scheinbarer sporadischer ALS nachgewiesen wurden (Tab. 10, 11) (87). Ein DNA-Test kann SOD1-Mutationen nachweisen und damit die Diagnosestellung beschleunigen, insbesondere in Fällen mit atypischer Symptomatik (Tab. 11) (45) und es ergeben sich dadurch

**Tab. 8** Faktoren, die zu einer „Unterrepräsentation“ von familiärer ALS führen können.

- Verwendung verschiedener Diagnosekriterien;
- Inadäquate Aufarbeitung der Familienanamnese;
- Nichterkennen unterschiedlicher Erscheinungsformen der ALS (z. B. PBP, PMA) innerhalb einer Familie als eine Krankheitsentität
- Mangelnde Kooperation der Patienten bei der Erhebung der Familienanamnese;
- Kontaktabbruch zwischen den Familienmitgliedern;
- Früher Tod anderer Ursache der Genüberträger;
- Das Kind entwickelt vor dem Elternteil mit dem Gendefekt eine ALS;
- Inkomplette Krankheitspenetranz;
- Fehldiagnose von Familienmitgliedern mit ALS;
- Illegitimität;
- DNA-Analysen werden nicht durchgeführt.

**Tab. 9** Häufigkeit der Cu-Zn-SOD-Mutation bei der ALS.

Bei Patienten, die als sporadische ALS diagnostiziert wurden (SALS)	Literatur
7,3% (3/41) in Italien	(126)
7% (4/56) in Schottland	(87)
6% (3/48) in Italien	(127)
4% (14/355) in Skandinavien	(88)
3% (5/175) in Großbritannien	(128)
3% (5/155) in England	(129)
1,2% (1/87) in Spanien	(130)
0% (0/225) in Italien	(131)
Bei Patienten, die als familiäre ALS diagnostiziert wurden (FALS)	
23,5% (12/51) in Skandinavien	(88)
23,5% (68/290) in den USA	(132)
21% (8/38) in Großbritannien	(128)
18% (2/11) in Spanien	(130)
18% (7/39) in Italien	(131)
14,3% (10/70) in Frankreich	(133)
12% (9/75) in Deutschland	(134)
Ohne Klassifikation zu hereditärer Disposition	
7,2% (148/2045) in Nordamerika	(45)

**Tab. 10** Krankheitspenetranz bei einer SOD1-assoziierten ALS.

Komplett (> 90% bis zum Alter von 70 Jahren)	Inkomplett
A4V, V148I	A4T, N139H
G37R, V148G	L8Q, L126S
L38V, FL144	N19S, I113T
G41S, G141E	E21G
H43R, G127GGQRWXX	N65S
H46R, L126GQRWXX	G72S
D76V, G114A	D76Y
L84F, I112M	N86S
L84V, C111Y	A89V
N86K, G108V	D90A heterozygot
D90A homozygot	G93S
E100G, I104F	A95T
D101H	S105L

**Tab. 11** SOD1-Mutationen

Patienten mit einer scheinbar sporadischen ALS (SALS)	Assoziiert mit atypischen Symptomen einer ALS
A4V, L8V, G12R, V14G, G16S, N19S, E21K, V29A, H48Q, C57R, N65S, G72S, D76Y, H80R (die einzige bewiesene <i>de-novo</i> -Mutation), L84F (bei unbekanntem Vater), N86I, N86S, N86D, A89V, D90A, G93S, A95T, V97L, D101N, S105DSL, L106P, D109Y, I113T, T116R, V118L, V118KTGPX, D124G, E133DE, K136X, L144F	A4V, V14G, E21G, G41S, H46R, H48Q, L84F, D90A, G93S, E100G, D101Y, I104F, V118L, L144F, I151T.

auch prognostische Informationen (Tab. 12) (86, 88). Es existiert jedoch keine spezifische Therapie für Patienten mit einer SOD1-Mutation. Präsymptomatisch (prädiktiv) sollte eine genetische Testung nur bei erwachsenen Blutsverwandten ersten Grades von Patienten mit einer bekannten SOD1-Mutation durchgeführt werden und dies nur auf freiwilliger Basis (Tab. 13) (89). Besonders an einen präsymptomatischen DNA-Test sollte bei FALS-Familien gedacht werden, bei denen die Mutation mit reduzierter Krankheitspenetranz (Tab. 10) und unsicherer Prognose (Tab. 11) assoziiert ist.

### Therapieempfehlungen

- Bei allen Patienten mit der Verdachtsdiagnose einer ALS, PLS, PMA oder FTD (frontotemporale Demenz) sollte eine detaillierte Familienanamnese erhoben werden, um eine hereditäre Form mit verminderter Penetranz auszuschließen. Dabei sollte nach Geschwistern, Eltern und Großeltern und deren Geschwistern gefragt werden.
- Ein klinischer DNA-Test auf SOD1-Mutation sollte nur in Fällen mit positiver Familienanamnese durchgeführt werden oder wenn bei sporadischer ALS der Phänotyp dem der D90A-Mutation ähnelt.
- Bei sporadischer ALS mit klassischem Phänotyp sollten keine DNA-Analysen durchgeführt werden.
- In unklaren Fällen familiärer oder sporadischer ALS kann die Diagnosefindung durch Testung auf SMN1/2, Androgen-

Rezeptor oder SOD1 (Abb. 1) beschleunigt werden.

- Bevor Blut für die DNA-Analyse entnommen wird, sollte der Patient eine eingehende genetische Beratung erhalten und genügend Bedenkzeit bekommen. Ohne Zustimmung des Patienten darf ein Gentest nicht durchgeführt werden.
- Präsymptomatische Tests sollten nur bei erwachsenen Verwandten ersten Grades von Patienten mit bekannter SOD1-Mutation durchgeführt werden. Dies ist auf freiwilliger Basis und nach akzeptierten ethischen Grundsätzen durchzuführen (Tab. 13).
- Ergebnisse einer DNA-Analyse, die vom Erkrankten und seinen Verwandten für wissenschaftliche Zwecke erhoben wurden, sollten nicht in der klinischen Praxis verwendet und nicht an unbeteiligte Verwandte weitergegeben werden: Die Resultate sollten separat von der Patientenakte aufbewahrt werden.

### Nicht-invasive und invasive Beatmung

Die respiratorische Insuffizienz bei ALS-Patienten wird durch die Muskelschwäche der Atemmuskulatur und der bulbären Muskulatur hervorgerufen und wird oft durch eine Aspirations- und/oder Bronchopneumonie verschlimmert (38). Einige Patienten stellen sich primär mit einer Parese der thorakalen Muskulatur und einer respiratorischen Insuffizienz vor (Abb. 3). Die Vitalkapazität (VC) ist der am weitesten verbrei-

**Tab. 12** Überlebenszeit bei ALS mit assoziierter SOD1-Mutation (ohne künstliche Beatmung. Het = heterozygot, hom = homozygot)

Kurz (< 3 Jahre)	Mittellang (3 bis 10 Jahre)	Lang (> 10 Jahre)	Variabel
A4T, D101H	G12R	G41D	E21G
A4V, D101Y	G93V	H46R	G37R
C6F, L106V	E100G	N65S	L38V
C6G, I112M	D101G	D76V	D76Y
V7E, I112T	D101N	A89V	L84F
L8Q, R115G	S105L	D90A hom	L84V
G10V, L126X	G108V	G93C	N86S
G41S, G127X	C111Y	G93D	D90A het
H43R, A145T	N139H	G93S	G93R
H48Q, V148G	G141E	E100K	I104F
D90V, V148I		I113F	I113T
G93A			L144F
			L144S

tete Test zur Überprüfung der respiratorischen Muskelfunktion und sollte regelmäßig zusammen mit Symptomen, die auf eine respiratorische Insuffizienz hindeuten (Tab. 14), bestimmt werden (27). Die Messung des SNIP (engl. sniff nasal inspiratory pressure, nasaler inspiratorischer Druck beim Schnupfen) ist sensitiver im Bezug auf die respiratorische Insuffizienz als die VC. Um die respiratorische Insuffizienz bei bulbärer Paralyse zu ermitteln, ist keine der beiden Methoden sensitiv genug (90). Nächtliche Oximetrie kann eine mögliche nächtliche Hypoventilation ermitteln und zu Hause durchgeführt werden. Anormalitäten im Blutgasaustausch mit einem erhöhten CO<sub>2</sub>-Partialdruck treten im Allgemeinen in späten Stadien auf. Nicht-invasive Beatmung (engl. non-invasive ventilation, NIV) und Tracheostomie (engl. tracheostomic ventilation, TV) als Möglichkeit einer invasiven Beatmung mildern die respiratorische Insuffizienz, erhöhen die Lebensqualität und verlängern die Überlebenszeit. Die Evidenzlage bezüglich Zeitpunkt und Kriterien für die Anwendung von NIV und TV bei ALS-Patienten ist nicht eindeutig (Kasten). Der Gebrauch mechanischer Beatmung variiert zwischen Ländern, Kulturen und ethnischen Gruppen (32, 91). Bevor eine respiratorische Insuffizienz auftritt, sollte der Patient vorab seine Wünsche bezüglich des Vorgehens bei Versagen der Atemmuskulatur formulieren (27, 32, 92). Die Entscheidung für die Art der Beatmung hängt von vielen Faktoren ab. So gehen die Symptome infolge einer Hypoventilation, Obstruktion der oberen Luftwege, bronchiale Sekretion

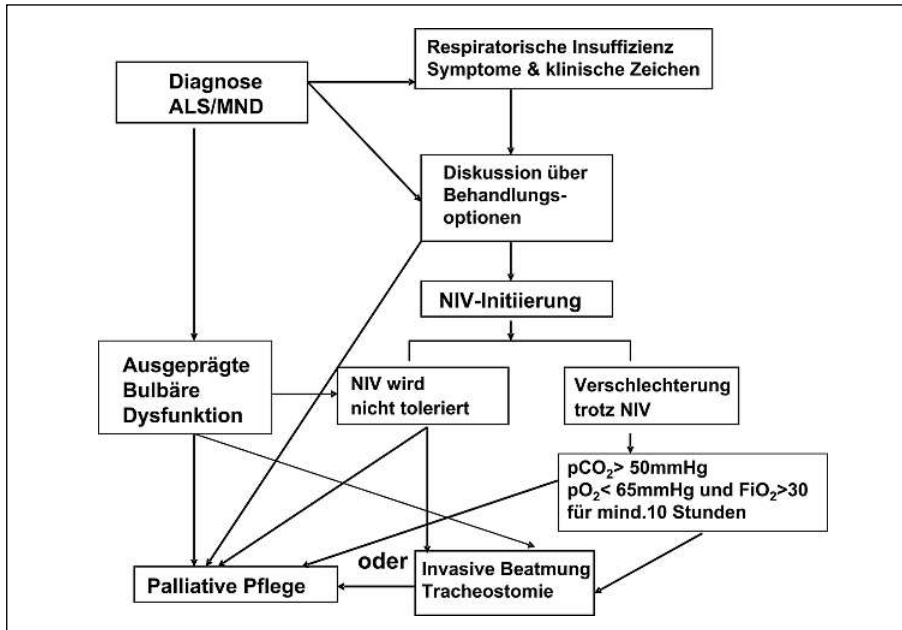


Abb. 3 Flussdiagramm über das Vorgehen bei respiratorischer Dysfunktion bei der ALS.

**Vorschläge zur Anwendung von Nicht-invasiver Beatmung (NIV)(27), \*ESS, Epworth Sleepiness Score**

1. Symptome aufgrund von Schwäche der respiratorischen Muskulatur. Mindestens eines der folgenden Symptome:
  - (a) Dyspnoe
  - (b) Orthopnoe
  - (c) Gestörter Nachtschlaf, der nicht auf Schmerzen zu rückzuführen ist
  - (d) Morgendlicher Kopfschmerz
  - (e) Nachlassende Konzentrationsfähigkeit
  - (f) Appetitlosigkeit
  - (g) Ausgeprägte Schläfrigkeit am Tag (ESS\* > 9)
- und
2. Zeichen der Schwäche der respiratorischen Muskulatur (FVC < 80% oder SNP < 40 cm H<sub>2</sub>O)
- und
3. Nachweis entweder von:
  - (a) Signifikante nächtliche Enttäftung in der nächtlichen Oximetrie, ODER
  - (b) Morgendlicher Blutgaspartialdruck pCO<sub>2</sub> > 6,5 Kpa.

Tab. 13 Leitlinien für eine präsymptomatische Genanalyse bei der ALS.

- Die Testperson sollte zu einer Familie mit bekannter SOD-Mutation gehören.
- Die Testperson sollte ein Verwandter ersten Grades des ALS-Erkrankten sein oder ein Verwandter zweiten Grades, wenn der Verwandte ersten Grades an einer anderen Ursache verstorben ist.
- Die Testperson sollte mindestens 18 Jahre alt sein.
- Die Testperson sollte psychologisch und physiologisch gesund sein.
- Die Testperson sollte sich zum Zeitpunkt der Untersuchung nicht in einem emotional labilen Zustand befinden (z. B. frisch verheiratet oder gerade geschieden, schwanger, kürzlich arbeitslos geworden).
- Die Testperson sollte freiwillig partizipieren ohne von einer anderen Person gezwungen zu werden.
- Die Testperson sollte mindestens zwei genetische Beratungsgespräche führen, bevor die Probe entnommen wird.
- Die Testperson kann mehr als zwei Beratungsgespräche in Anspruch nehmen.
- Genetische Beratungsgespräche sollten von einem Spezialisten mit Kenntnis auf dem Gebiet der ALS geführt werden.
- Nach Probeentnahme sollte das Ergebnis so schnell wie möglich verfügbar sein, um die emotionale Belastung zu minimieren.
- Die Testperson sollte in einem persönlichen Gespräch in Anwesenheit eines Genetikers vom Ergebnis unterrichtet werden. Das Resultat sollte niemals in einem Telefonat oder schriftlich mitgeteilt werden.
- Es empfiehlt sich, dass die Testperson von einer nahestehenden Person begleitet wird, sowohl bei den Beratungsgesprächen als auch bei Mitteilung des Resultats.
- Die Testperson kann jederzeit verlangen, dass die Blutprobe und das Ergebnis vernichtet werden.
- Die Testperson kann zu jeder Zeit ohne Begründung vom Testverfahren zurücktreten und verfügen, nicht über das Ergebnis unterrichtet zu werden.
- Der Arzt sollte sich dem Ausmaß der Bedeutung des Testergebnisses für den Betroffenen und die Verwandten bewusst sein und damit umzugehen wissen.
- Das Testergebnis ist vertraulich und sollte separat von der Krankenakte aufbewahrt werden.
- Kein Außenstehender darf von dem Testergebnis Gebrauch machen, es sei denn, er ist gesetzlich legitimiert.

genauso in die Entscheidungsfindung ein wie die Verfügbarkeit, der Kostenfaktor, Präferenz des Patienten und der Pflege.

Der Einsatz von NIV wird allgemein in der initialen Therapie der respiratorischen Insuffizienz bevorzugt und sollte vor der TV erwogen werden (32, 92–94). Zu Beginn wird meist die intermittierende Beatmung

nachts genutzt, um die Symptome der nächtlichen Hypoventilation zu mildern (Tab. 14). Beobachtungsstudien und ein kürzlich durchgeführter kontrollierter randomisierter Versuch mit 92 ALS-Patienten haben gezeigt, dass NIV die Lebensqualität deutlich verbessert (95). Bei Patienten mit ausgeprägter Bulbärsymptomatik kann NIV

während des Schlafs zu einer Besserung beitragen, die Überlebenszeit jedoch nicht sehr stark beeinflussen (95). NIV scheint von Patienten gut vertragen zu werden und auch keinen Nachteil für die Pflege darzustellen (96). Damit NIV erfolgreich eingesetzt werden kann, muss zuvor die bronchiale Sekretion behandelt worden sein (27). Wenn die Schwäche der Atemmuskulatur zunimmt, kann die Beatmung auch tagsüber, bzw. durchgehend erfolgen, wodurch der Patient von der NIV-Beatmung abhängig wird. Kann die NIV nicht genutzt werden, sollten die Patienten über das terminale Stadium, über die Möglichkeiten einer TV, Übersiedlung in ein Hospiz oder palliative Betreuung informiert werden. Ist die Gesichtsmuskulatur schlaff paretisch, bereitet der Einsatz von NIV Probleme. Trotzdem sollte die Methode den Patienten angeboten werden, bei denen das Krankheitsbild durch Anzeichen des zweiten Motoneurons mit Bulbärparalyse und wenig Atrophie geprägt ist.

TV ist dann zu empfehlen, wenn bei fortgeschrittenem Krankheitszustand die nicht-invasive Beatmung unzureichend ist oder der Patient mangels effizienten Mundschlusses oder bronchialer Sekretion nicht kooperieren kann (Abb. 3) (32). Die Beatmung über Tracheostoma kann das Leben um viele Jahre verlängern. Wird sie von Patienten und Betreuern akzeptiert, kann sich



**Tab. 14** Symptome und klinische Zeichen einer respiratorischen Insuffizienz bei der ALS (27).

Symptome	Klinische Zeichen
Dyspnoe bei Anstrengung oder Sprechen	Tachypnoe
Orthopnoe	Gebrauch der respiratorischen Hilfsmuskulatur
Häufiges nächtliches Erwachen	Paradoxe Atembewegungen
Erhöhte Schlafneigung	Verringerte Atembewegung des Brustkorbes
Tagesmüdigkeit	Schwacher Hustenstoß
Schwierigkeiten bei der bronchialen Sekretion	Schwitzen
Morgendlicher Kopfschmerz	Tachykardie
Alträume	Gewichtsverlust
Depression	Verwirrung, Halluzinationen, Schwindel
Appetitlosigkeit	Papillenödem (selten)
Konzentrations- und Gedächtnisprobleme	Synkope
	Mundtrockenheit

**Tab. 15** Vor- und Nachteil der Tracheostomie

Vorteile	Nachteile
<ul style="list-style-type: none"> <li>Aspirationsprävention</li> <li>sicherere Schnittstelle zwischen Beatmungsgerät und Patient</li> <li>Möglichkeit, höhere Ventilationsdrücke anzuwenden</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>vermehrte Sekretion</li> <li>erhöhtes Risiko, sich zu Verschlucken</li> <li>erhöhtes Aspirationsrisiko</li> <li>erhöhtes Infektionsrisiko</li> <li>tracheoesophageale Fistel</li> <li>tracheale Stenose oder Tracheomalazie</li> <li>Kostenfaktor</li> <li>24-Stunden-Betreuung</li> </ul>

die Lebensqualität erhöhen, obwohl die Kommunikation stark beeinträchtigt sein kann und sich die Patienten in einem „Locked-in-Status“ befinden können (27). Tracheostoma-Beatmung ist jedoch kostenintensiv und kann mit nicht zu unterschätzenden seelischen und sozialen Belastungen für den Erkrankten und die Pflegenden einhergehen (32, 97). Vor- und Nachteile sind in Tabelle 15 zusammengefasst. Es ist schwierig einzuschätzen, wann die Beatmung beendet werden soll. Wenn sich der Patient für einen Abbruch der Beatmung entscheidet, können Diamorphin, Benzodiazepin und Antiemetika palliativ eingesetzt werden (32). Für die Behandlung einer Dyspnoe wurden in einer Klasse-I-Studie an Patienten, die an Lungenkrebs oder einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung litten, Opioide und/oder Sauerstoff getestet, jedoch existieren keine kontrollierten Studien für ALS-Patienten (98, 99).

### Therapieempfehlungen

- Bei jeder Vorstellung sollte auf Anzeichen einer respiratorischen Insuffizienz einschließlich nächtlicher Hypoventilation untersucht werden.
- Die VC ist der gängigste Test der respiratorischen Funktion. Sofern möglich, sollte die VC sowohl liegend als auch in aufrechter Position gemessen werden.
- Die SNIP kann die inspiratorische Muskelkraft messen, insbesondere wenn eine Testung der VC aufgrund bulbärparalytisch-insuffizienten Mundschluss nicht möglich ist.
- Die nächtliche Oximetrie zu Hause ist geeignet, die Atemfunktion zu überprüfen, wenn klinische Symptome auf eine nächtliche Hypoventilation hindeuten.
- Zeichen der respiratorischen Insuffizienz sollten das Gespräch mit Patient und Betreuern über alle Therapieoptionen (NIV, TV) und die Terminalphase anstoßen. Frühzeitige Diskussionen sind notwendig, um vorausschauendes Planen inklusive Patientenverfügungen zu ermöglichen. Der Patient sollte über den vorübergehenden Charakter von NIV informiert werden. Die Pflege muss sich den wechselnden Bedürfnissen bei Fortschreiten der Krankheit anpassen.
- Generell sollte bei respiratorischer Insuffizienz die NIV der TV vorgezogen werden.
- NIV und TV sollten stets mit wirksamer Minderung der Bronchialsekretion und spezieller Hustenassistenz einhergehen.
- NIV und TV können die Lebenszeit verlängern und Lebensqualität verbessern.
- NIV und TV haben große Auswirkungen auf die Pflegenden und sollten daher erst nach ausführlicher Diskussion mit Abwägung der Vor- und Nachteile initiiert werden.
- Unbeabsichtigte notfällige TV sollte unbedingt vermieden werden durch Diskussion über palliative und terminale Betreuung und Patientenverfügungen.
- Sauerstoffgabe sollte vermieden werden, da CO<sub>2</sub>-Retention und Mundtrockenheit verstärkt werden. Der Einsatz von Sauerstoff sollte nur bei Hypoxie erfolgen.
- Medikamentöse Behandlung von intermittierender Dyspnoe:
  - Kurze Dyspnoe-Phasen: Beruhigung durch Lorazepam 0,5 bis 2,5 mg sublingual.
  - Längere (über 30 Minuten) Dyspnoe-Phasen: Morphin 2,5 mg oral oder subkutan.
- Medikamentöse Behandlung bei chronischer Dyspnoe: Beginn mit Morphin 2,5 mg oral, vier- bis sechsmal täglich. Bei schwerer Dyspnoe: Morphin subkutan oder intravenös. Beginn mit 0,5mg/Stunde und danach Erhöhung entsprechend den klinischen Symptomen. Falls notwendig, zusätzlich Midazolam (2,5 bis 5 mg) oder Diazepam zur Anxiolyse und nächtlicher Symptomkontrolle.

### Enterale Ernährung bei ALS-Patienten

Zu Beginn basiert die Behandlung der Dysphagie auf Ernährungsberatung, Konsistenzumstellung von Speisen und Flüssigkeiten (Pürieren von Nahrung und Andicken von Flüssigkeiten), Verschreiben von proteinhaltigen und hochkalorischen Nahrungsergänzungsmitteln und Vermitteln von Schlucktechniken wie z. B. das supraglottische Schlucken und Haltungsänderung (32, 100, 101). Dabei wird der Hals nach vorne gestreckt („chin tuck manoeuvre“), um zu verhindern, dass während des Kauens Nahrung in die Luftwege gelangt. Manche Patienten haben Schwierigkeiten Leitungswasser zu schlucken, können aber kohlen-säurehaltige oder eisgekühlte Flüssigkeiten trinken. Erfahrungsgemäß treten diese Pro-



bleme besonders bei Patienten mit spastischer Dysphagie auf. Ausreichende Flüssigkeitszufuhr ist auch wichtig, um die Artikulation zu verbessern, die Mundhygiene aufrecht zu erhalten und das Risiko der Obstipation zu vermindern. Mit weiterer Progression der Dysphagie werden diese Maßnahmen unzureichend und die Ernährung via Tubus wird notwendig. Durch folgende drei Verfahren kann ein chirurgischer Eingriff in Vollnarkose vermieden werden: perkutane endoskopische Gastrostomie (PEG), perkutane radiologische Gastrostomie (PRG oder RIG, radiologisch implantierte Gastrostomie) und die nasogastrale Sonde (NGT).

Die PEG ist das Standardverfahren für die enterale Ernährung bei der ALS und ist weit verbreitet (100, 101). Die PEG verbessert die Ernährungssituation. Es gibt jedoch keinen überzeugenden Nachweis, dass die PEG der Aspiration vorbeugt oder die Lebensqualität erhöht und das Leben verlängert (32, 101). Die Anlage erfordert eine milde Sedierung und ist daher nicht risikofrei bei Patienten mit respiratorischer Beeinträchtigung und/oder im fortgeschrittenem Krankheitsstadium (32, 100, 101). Nicht-invasive Beatmung während der PEG-Anlage-Prozedur bei Patienten mit respiratorischer Insuffizienz ist möglich (101). Der Zeitpunkt der PEG-Anlage wird hauptsächlich von den Symptomen, dem Ernährungszustand und der respiratorischen Funktion bestimmt (32, 101). Um Risiken zu minimieren, sollte die PEG gelegt werden, bevor die Vitalkapazität unter 50% fällt (102, 103).

Die PRG ist eine neue Alternative zur PEG bei ALS-Patienten (101, 104, 105). Der Hauptvorteil der PRG ist, dass die Anlage keine Sedierung erfordert und auch bei Patienten mit respiratorischer Insuffizienz und schlechtem Allgemeinzustand durchführbar ist. Die Erfolgsrate von PRG-Prozeduren ist zudem höher als bei PEG-Anlage (104, 106). Allerdings ist die PRG noch nicht weit verbreitet und weniger gut in Studien oder Einzelfallberichten beschrieben.

Die NGT ist ebenfalls nicht-invasiv, jedoch den beschriebenen Verfahren unterlegen. Alle Patienten könnten damit versehen werden, doch birgt sie viele Nachteile, die die Verwendung limitieren (101, 107). Die NGT führt zu einer erhöhten oropharyngea-

len Sekretion, ist unkomfortabel und kann nasopharyngeale Irritationen wie Ulzerationen und Schmerzen verursachen.

### Therapieempfehlungen

- Die Schluckfunktion und der Ernährungsstatus sollten bei jedem Arzt-Patientenkontakt überprüft werden, inklusive Gewichtskontrolle.
- Bei beginnender Dysphagie sollten Patient und Lebenspartner dem Ernährungsteam der Klinik vorgestellt werden. Ein Logopäde kann spezielle Schlucktechniken vermitteln.
- Der Zeitpunkt der PEG-/PRG-Anlage hängt von bulbären Symptomen, Mangelernährung (Gewichtsabnahme > 10%), respiratorischer Funktion und dem Allgemeinzustand des Patienten ab. Eine frühzeitige PEG-Anlage wird empfohlen.
- Patient und Pflegende sollten umfassend über Nutzen und Risiken der PEG-Anlage informiert werden und auch darüber, dass die orale Nahrungsaufnahme weiterhin möglich ist und dass das Aufschieben der PEG-Anlage das Risiko der Prozedur erhöhen kann.
- Die PRG ist eine sinnvolle Alternative zur PEG. Sie kann als Prozedur der Wahl zur Anwendung kommen oder wenn die PEG-Anlage zu riskant erscheint.
- Sondenschläuche mit relativ großem Durchmesser (18 bis 22 Charrière) sind bei PEG und PRG zu empfehlen, da dadurch das Risiko einer Sondenobstruktion verringert wird.
- Die prophylaktische Antibiotikagabe am Tag der Operation kann das Infektionsrisiko herabsetzen.
- Die NGT sollte als Kurzzeitmaßnahme zum Einsatz kommen oder wenn PEG und PRG nicht geeignet erscheinen.

### Kommunikation

Am häufigsten rühren Kommunikationsprobleme von einer fortschreitenden Dysarthrie her, die Sprachfertigkeiten bleiben in der Regel intakt. Diese können insbesondere bei Patienten mit einer Demenz vom frontotemporalen Typ beeinträchtigt sein und

äußern sich wie folgt: Der Patient spricht im Allgemeinen weniger (in wenigen Fällen entwickelt sich ein Mutismus), hat Probleme beim Buchstabieren, Wortfindungsschwierigkeiten treten auf und komplexe Zusammenhänge werden nicht verstanden (108). In anderen Fällen bleiben die kognitiven Beeinträchtigungen latent und können nur durch spezielle Tests nachgewiesen werden (109). Sprachbehinderungen können einen erheblich negativen Effekt auf die Lebensqualität von Patienten und den Pflegenden haben und die klinische Versorgung des Patienten schwierig machen (109, 110).

Die Sprachfähigkeit sollte routinemäßig von einem Experten, z. B. Logopäden, bewertet werden. Ziel der Behandlung von Sprachproblemen ist es, die Kommunikation so lange wie möglich aufrecht zu erhalten und dabei die Konzentration nicht nur auf den Erkrankten, sondern auch auf die persönliche Verständigung mit dem Lebenspartner zu richten. Wenn die Dysarthrie zu fortgeschritten ist, sollten verstärkende und alternative Kommunikationssysteme eingesetzt werden. Die Lebensqualität wird dadurch erheblich gesteigert. Prothetische Maßnahmen (z. B. Gaumensegelprothese) können das Näseln verringern und die Aussprache verbessern. Für beatmete Patienten sind hoch technisierte, von den Augen gesteuerte Kommunikationshilfen sinnvoll oder Brain-Computer-Interfaces (BCI), z. B. EEG- und EP-Interfaces, die Gehirnsignale auf einen Computer transformieren und dadurch neue Kommunikationswege eröffnen können.

### Therapieempfehlungen

- Eine regelmäßige Evaluierung der Sprachfähigkeit durch einen Experten sollte alle drei bis sechs Monate stattfinden.
- Kommunikationshilfssysteme (von Bildtafeln bis Sprachcomputern) sollten bedarfsgemäß angeboten werden.

### Palliative Versorgung im Terminalstadium

Eine vorausschauende Planung bezüglich palliativer Maßnahmen in der terminalen



Krankheitsphase sollte gemeinsam von Patienten und Pflegenden erarbeitet werden, sobald die Diagnose feststeht (111). Eine frühzeitige Überweisung zu Palliativmedizinern ist in vielen Fällen angebracht. Palliative Pflege innerhalb der Gemeinde oder im Hospiz kann die Zusammenarbeit mit einer neurologisch, multidisziplinären Klinik fortsetzen. Ziel der Pflege ist es, dem Patienten und seiner Familie die bestmögliche Lebensqualität zu bieten, indem Symptome gelindert, mitfühlende psychologische und geistliche Unterstützung angeboten wird, ein friedvoller Tod ermöglicht wird und die Angehörigen im Trauerfall unterstützt werden (112, 113). Verschiedene Aspekte der terminalen Behandlung wurden bereits in den vorherigen Kapiteln abgehandelt.

### Therapieempfehlungen

- Die Einbeziehung eines palliativen Versorgungsteams sollte möglichst früh erfolgen.
- Wenn der Patient auf das Terminalstadium zu sprechen kommt, sollte dies zur Diskussion über Möglichkeiten und Interventionen genutzt werden.
- Bei Dyspnoe, anderen Symptomen einer Hypoventilation (Abb. 3) und einer VC < 50% sollten die Möglichkeiten der respiratorischen Unterstützung und das Terminalstadium besprochen werden.
- Rechtliche Aspekte der Patientenverfügung und die Benennung eines Bevollmächtigten für Gesundheitsfragen sollten besprochen werden. Es sollte Unterstützung für die Formulierung einer Patientenverfügung angeboten werden.
- Die Wünsche des Patienten bezüglich lebenserhaltender Maßnahmen sollte alle sechs Monate überprüft werden.
- Im Idealfall sollte vor Beginn des Terminalstadiums Kontakt zu einem Hospiz oder zu einem häuslichen Pflegedienst geknüpft werden, um die Arbeit des Betreuungsteams zu erleichtern.
- Dem Arzt sollte die Bedeutung geistlicher Unterstützung für Lebensqualität und Wahl der Behandlung bewusst sein. Um den Bedürfnissen von Patient und Angehörigen gerecht zu werden, sollte bei Bedarf Kontakt zur Kirchengemeinde hergestellt werden.

- Zur symptomatischen Therapie der Dyspnoe und/oder anders nicht zu behandelnder Schmerzen sollten Opioide alleine oder bei Angstsymptomen auch in Kombination mit Benzodiazepinen eingesetzt werden. Bei an die Klinik angepasster Dosierung kommt es fast nie zu einer lebensbedrohenden respiratorischen Depression (113, 114).
- Zur Behandlung einer terminalen Unruhe oder Verwirrtheit aufgrund Hyperkapnie können Neuroleptika, z. B. Chlorpromazin, 12,5 mg alle vier bis zwölf Stunden oral, i. v. oder parenteral eingesetzt werden.
- Sauerstoffgabe sollte nur bei symptomatischer Hypoxie erfolgen.

### Zukünftige Entwicklungen

Da die ALS ein Syndrom mit geringer Inzidenz und kurzer Überlebenszeit ist, basieren die meisten Therapieempfehlungen auf dem Konsens von ALS-Experten. Zur Verbesserung der Therapie sind mehr randomisierte und doppelblinde Studien notwendig.

### Empfehlungen für zukünftige Forschungsschwerpunkte

- Weitere Studien für spezifischere diagnostische Untersuchungsmethoden sind notwendig, insbesondere zur Abgrenzung zur zervikalen Myelopathie, Einschlusskörpermyositis und anderen motorischen Neuropathien.
- Es existieren bisher keine Daten zum Effekt von ALS-Einrichtungen auf die Lebensqualität oder die Pflegebelastung. Die Erhebung solcher Daten wäre wichtig.
- Weitere Studien sind notwendig, um den Nutzen von ALS-Einrichtungen zu bestätigen und die ergebnisrelevanten Faktoren zu identifizieren.
- Weitere Studien sind auch sinnvoll, um die symptomatische Behandlung von ALS-Patienten zu optimieren, insbesondere bei Krämpfen, Speichelfluss und bronchialer Sekretion.
- Eindeutige Kriterien für den Einsatz von PEG und PRG, NIV und TV werden dringend benötigt.
- Weitere Studien werden gebraucht, um den Effekt von PEG, PRG, Hilfsmittel zur Hustenauslösung und Atmungsunterstützung auf die Lebensqualität und Überlebenszeit evaluieren zu können.
- Ferner sind Studien zu Sprachproblemen und ihrer Behandlung notwendig.
- Systematische Studien werden benötigt, um die kognitive Beeinträchtigung zu bewerten, die Häufigkeit von frontotemporaler Demenz aufzuzeigen und um klinische, neurophysiologische und neuro-radiologische Methoden zu standardisieren.
- Medizin-ökonomischen Studien zu teuren Prozeduren wie NIV, TV, Hilfsmittel zur Hustenauslösung und hochentwickelten Kommunikationshilfen sind unerlässlich.
- Studien zur Harmonisierung von Datenbanken einzelner ALS-Zentren sind notwendig.
- Weitere Studien werden benötigt, die die Bedeutung psychologischer und geistlicher Bedürfnisse von Patienten, Angehörigen und Betreuern für die Lebensqualität analysieren sowie Studien, die die Prävalenz und die ausschlaggebenden Faktoren für den Wunsch eines rascheren Todes in dieser Population ermitteln.

### Danksagung:

Mit freundlicher Genehmigung von „Amyotrophic Lateral Sclerosis and Other Motor Neuron Disorders“, Informa Healthcare, Stockholm, Herausgeber: Michael Swash; „European Journal of Neurology“, Blackwell Publishing, Herausgeber: Matti Hillbom; „European Federation of Neurological Societies, EFNS“, Richard Hughes und Nils Erik Gilhus, Leiter des Wissenschaftlichen Komitees der EFNS.

Die Literatur zu diesem Artikel finden Sie unter [www.schattauer.de](http://www.schattauer.de) oder [www.nervenheilkunde-online.de](http://www.nervenheilkunde-online.de).

### Korrespondenzadresse:

Dr. med. Katja Kollewe  
Medizinische Hochschule Hannover  
Neurologische Klinik mit klinischer Neurophysiologie  
Carl-Neuberg-Str. 1, 30625 Hannover  
Tel. 0511/5323579, Fax 0511/5323115  
E-Mail: [Kollewe.Katja@mh-hannover.de](mailto:Kollewe.Katja@mh-hannover.de)