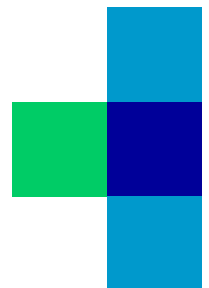


Amyotrophe Lateralsklerose ALS Motoneuronerkrankungen

PD Dr. M. Hecht
Neurologische Klinik, BKH Kaufbeuren



Betroffene ...



S. Hawking



Lou Gehrig

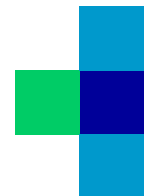


K. Nowak



J. Immendorf

**Universitätsklinikum
Erlangen**



Entdecker

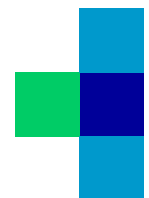
erste Fälle, die retrospektiv als ALS
einzuordnen sind:
Luys 1860, Hayem 1869

1873

Erstbeschreibung des vollständigen
Krankheitsbildes und Namensgebung
als Amyotrophe Lateralsklerose durch
Jean Martin Charcot

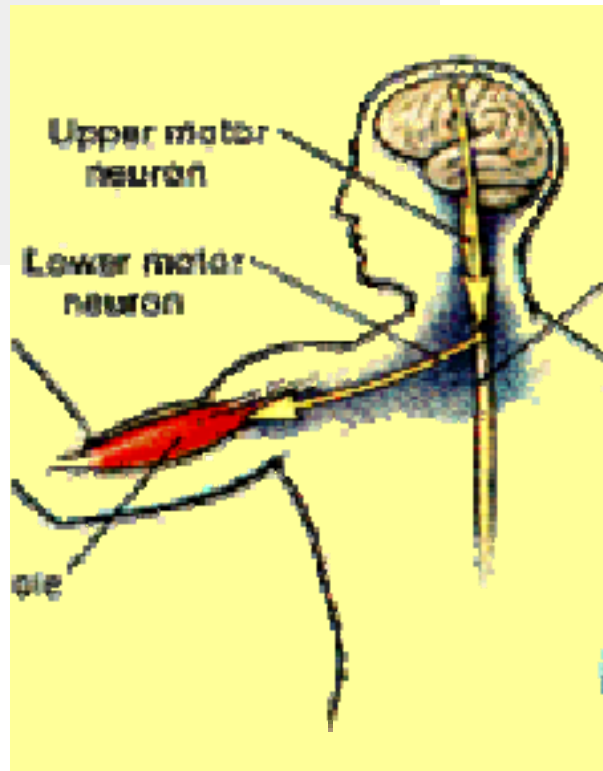
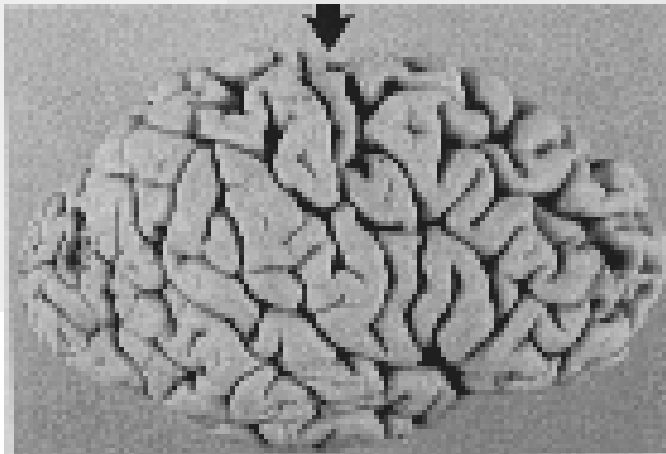


**Universitätsklinikum
Erlangen**

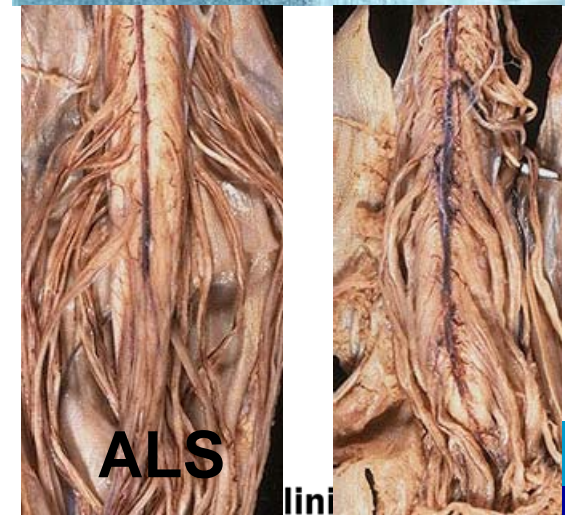
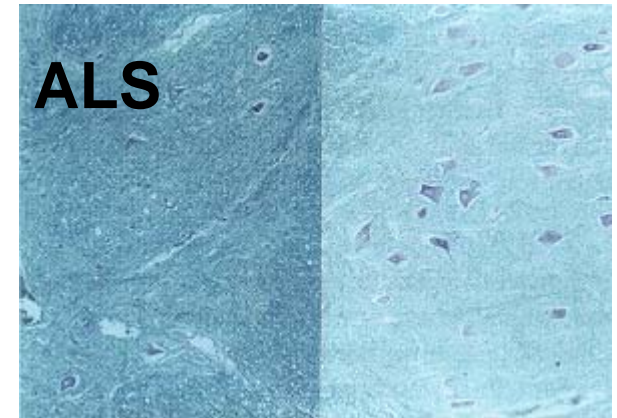


Amyotrophe Lateralsklerose (ALS)

1. Motoneuron



2. Motoneuron



Erlangen

Klinische Schädigungszeichen

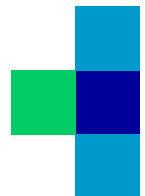
1. Motoneuron

- Geschicklichkeitsverlust
- Spastik
- Verlust der Muskelkraft
- Hyperreflexie
- pathologische Reflexe
- pathologisches Weinen und Lachen („pseudobulbär“)

2. Motoneuron

- Verlust der Muskelkraft
- Muskelatrophie
- abgeschwächte Reflexe
- Muskelhypotonie
- Faszikulationen
- Muskelkrämpfe
- bulbäre Symptome

Überlagerung der Symptome, unterschiedliche Lokalisationen



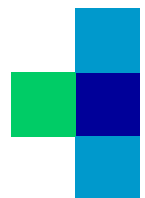
nicht (bzw. fast nicht oder spät) betroffen

- Augenmuskeln
- Blasen- oder Mastdarmfunktion
- Sensibilität
- Gedächtnis, Persönlichkeit

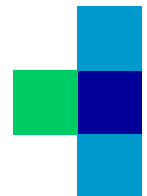
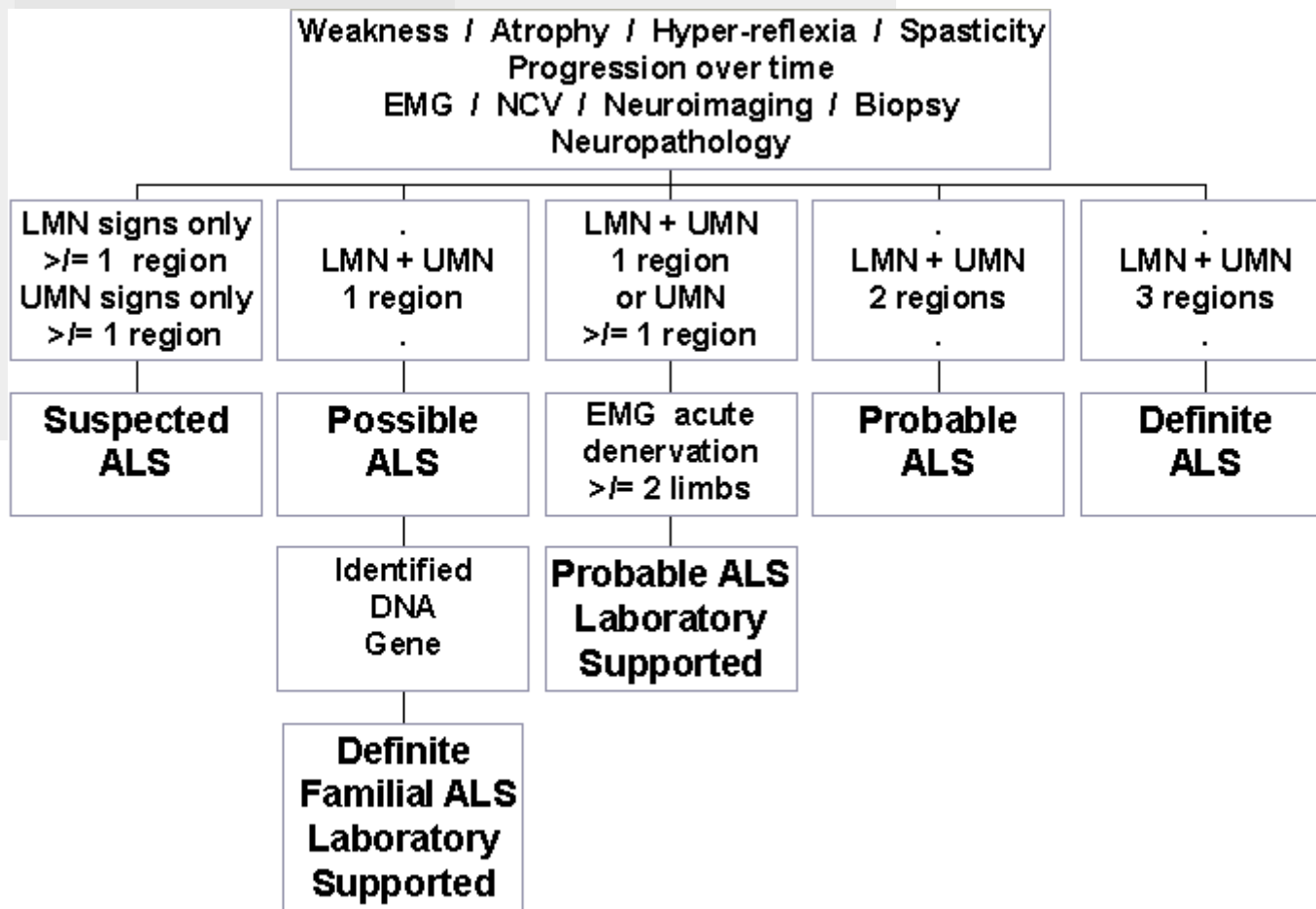


Klassifikationen

- klassische ALS: 1.+ 2. MN
 - 95% sporadisch
 - 5% familiär
- ALS-PUMNS: ALS ohne sichere PBZ mit positiven oder lebhaften MER
- „lower motor neuron syndrome“ (=PMA)
- primäre Lateralsklerose
- Bulbärparalyse
- „ElEscorial-Kriterien“
- Anwesenheit von ...
Abwesenheit von ...
Progression
- „sicher“
„wahrscheinlich“
„wahrsch. laborunterstützt“
„möglich“
„verdächtig“
- wichtig:
Etagen, nicht Extremitäten
- [http:// wfnals.org](http://wfnals.org)



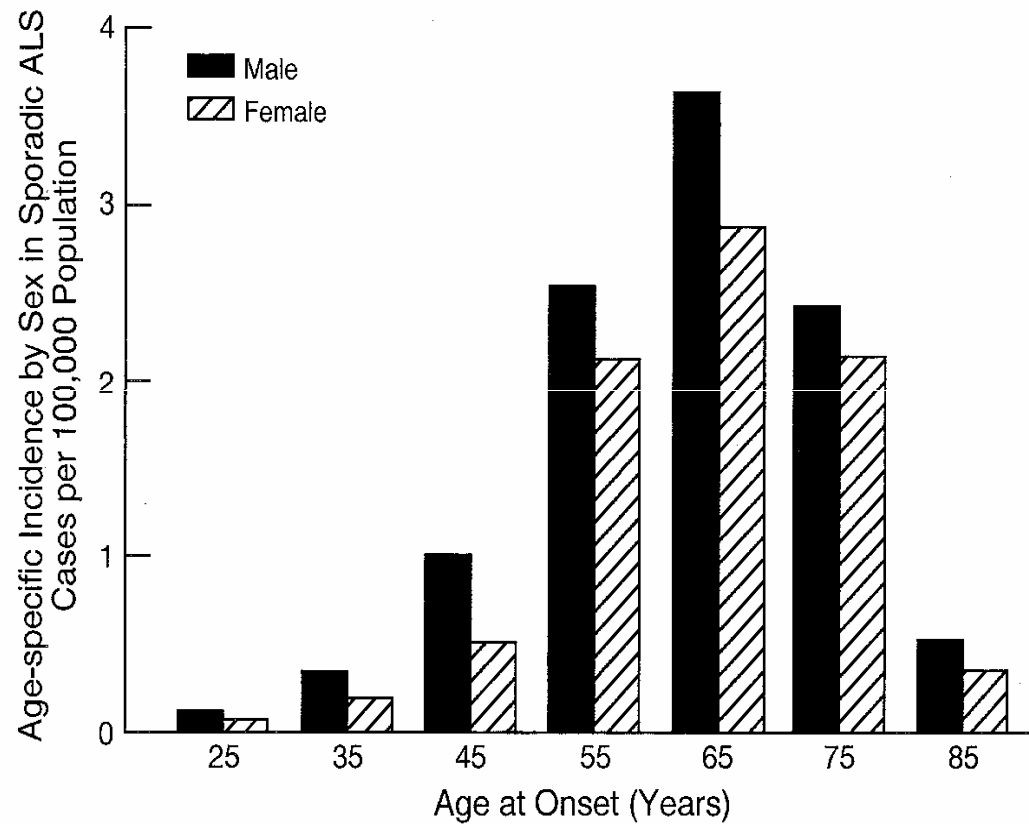
Revised El Escorial criteria



Epidemiologie

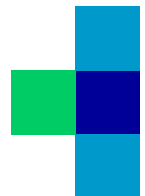
- Inzidenz:
1,06/100000
(0,4-2,4)
zunehmend ?

- m : w = 1,6 : 1



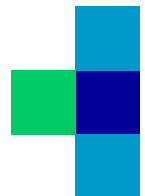
Verlauf

- remissionlose und kontinuierliche Progredienz
- lebenslimitierend:
Atemmuskulaturbeteiligung
+ ?
- mittleres Überleben nach Diagnose: 3 Jahre
(10% > 5 Jahre, 5% > 10 Jahre)
- bulbäre Symptome: im Mittel 2,2 Jahre



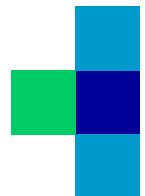
Ziele Diagnostik

- Bestätigung der Verdachtsdiagnose Motoneuronenerkrankung
- Einordnung in die Untergruppen ALS, PLS, PMA, Bulbärparalyse
- Einordnung entsprechend der modifizierten EL Escorial-Klassifikation in „verdächtig“, „möglich“, „wahrscheinlich laborunterstützt“, „wahrscheinlich“ oder „sicher“
(<http://www.wfnals.org>)



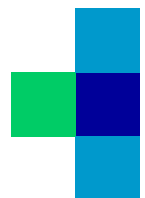
3 Schritte

- eingehende klinische Untersuchung
- Bestätigung einer generalisierten Schädigung der 2. Motoneurone durch die Elektromyographie
- Untersuchungen zum Ausschluss anderer Ursachen - angepasst an den jeweiligen klinischen Subtyp



Leitlinie DGN: obligat

- **Klinisch-neurologische Untersuchung**
- Klinisch-neuropsychologische Befunderhebung
- Elektromyographie und -neurographie (mit Leitungsblockdiagnostik bei ausschließlicher Erkrankung des zweiten Motoneurons)
- Falls ausschließlich Zeichen des 2. Motoneurons:
Immunelektrophorese, Liquordiagnostik

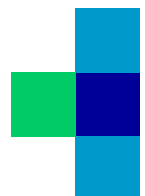


Klinische Untersuchung: Reflexe

- eindeutige Reflexsteigerungen nicht immer vorhanden
- Babinski-Zeichen eher selten (Atrophie des EHL!)



- „erhaltene Reflexe in atrophischen Extremitäten“, z.B. Trömner-Reflex bei atrophischer Hand



Klinische Untersuchung: Reflexe

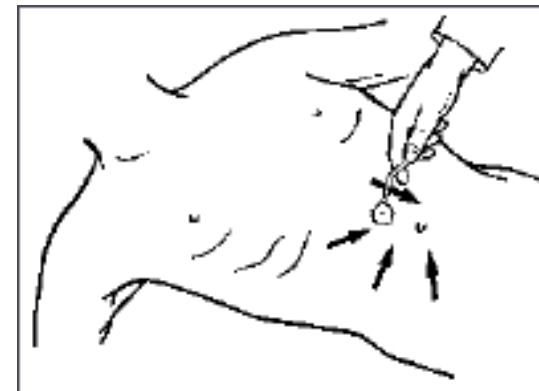
- Untersuchung von Reflexen in jeder Etage
bulbär, zervikal, thorakal, lumbosakral
(El Escorial!)



Masseter-Reflex



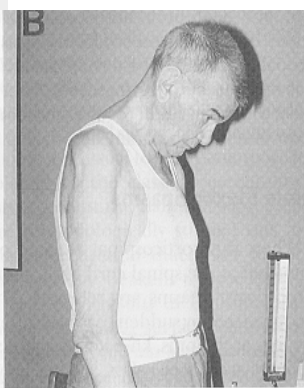
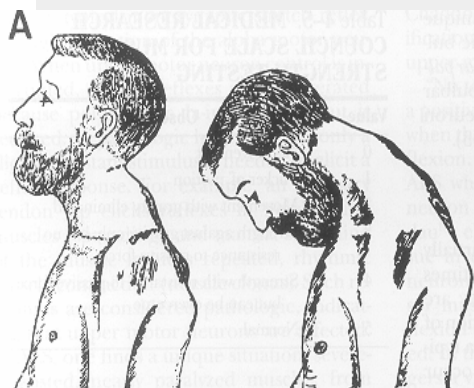
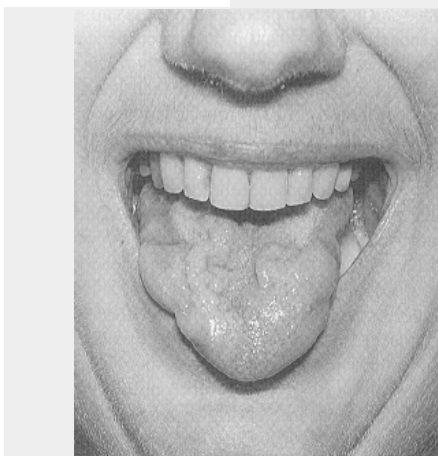
Skapulo-Humeral-Reflex



Bauchhaut-Reflex



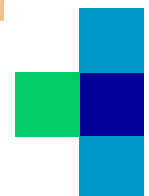
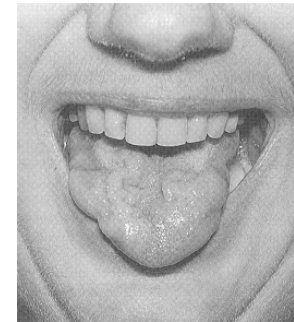
Atrophie



Erlangen

Klinische Untersuchung: Atrophien , Kraftprüfung

- faziale Muskulatur oft symmetrisch betroffen:
Frühzeichen Pfeifen nicht möglich
- maximale Stellung Zunge – Zahnreihe:
Verlaufsparemeter
- Fingerflexoren erst spät betroffen (DD IBM)
- Armaußenrotatoren früh betroffen
- Bauchwand- und Rumpfparesen
- Fuß- und Zehensenker spät betroffen



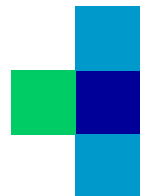
Klinische Untersuchung: Faszikulationen

- generalisierte Faszikulationen sind ein Leitsymptom der ALS
- nicht bei allen Patienten mit ALS/MND
Sollten zwei Jahre nach Beginn der Erkrankung keine Faszikulationen nachweisbar sein, Überprüfung der Diagnose
- DD: benignes Faszikulations-Krampi-Syndrom



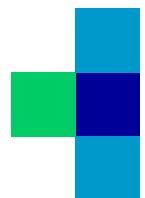
Klinische Untersuchung: Muskelkrämpfe

- Muskelkrämpfe treten bei der ALS häufig auf
- besonders leicht auslösbar
- in untypischen Körperregionen, z.B. den Unterarmen
- oft ungewollt bei der Kraftprüfung provozierbar



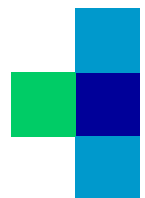
Leitlinie DGN: obligat

- Klinisch-neurologische Untersuchung
- **Klinisch-neuropsychologische Befunderhebung**
- Elektromyographie und -neurographie (mit Leitungsblockdiagnostik bei ausschließlicher Erkrankung des zweiten Motoneurons)
- Falls ausschließlich Zeichen des 2. Motoneurons:
Immunelektrophorese, Liquordiagnostik

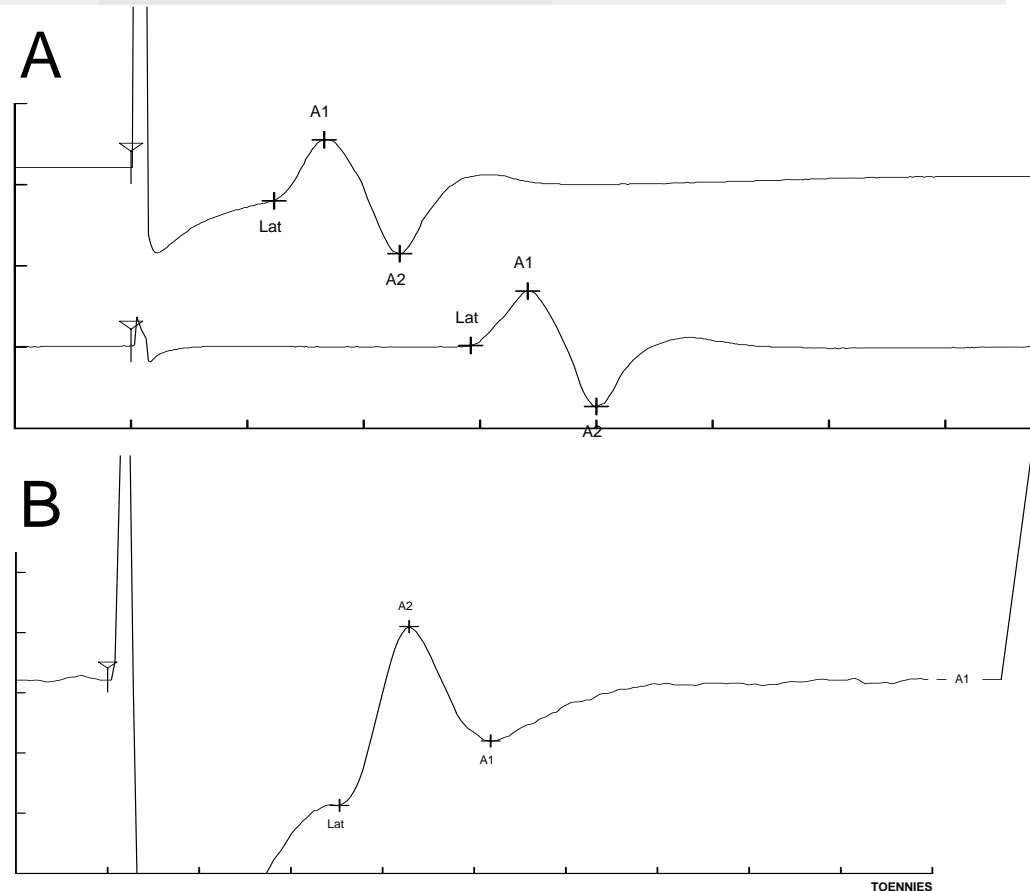


Leitlinie DGN: obligat

- Klinisch-neurologische Untersuchung
- Klinisch-neuropsychologische Befunderhebung
- Elektromyographie und -neurographie (mit Leitungsblockdiagnostik bei ausschließlicher Erkrankung des zweiten Motoneurons)
- Falls ausschließlich Zeichen des 2. Motoneurons:
Immunelektrophorese, Liquordiagnostik

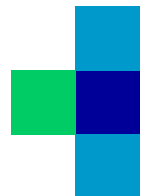


Elektro-neurographie

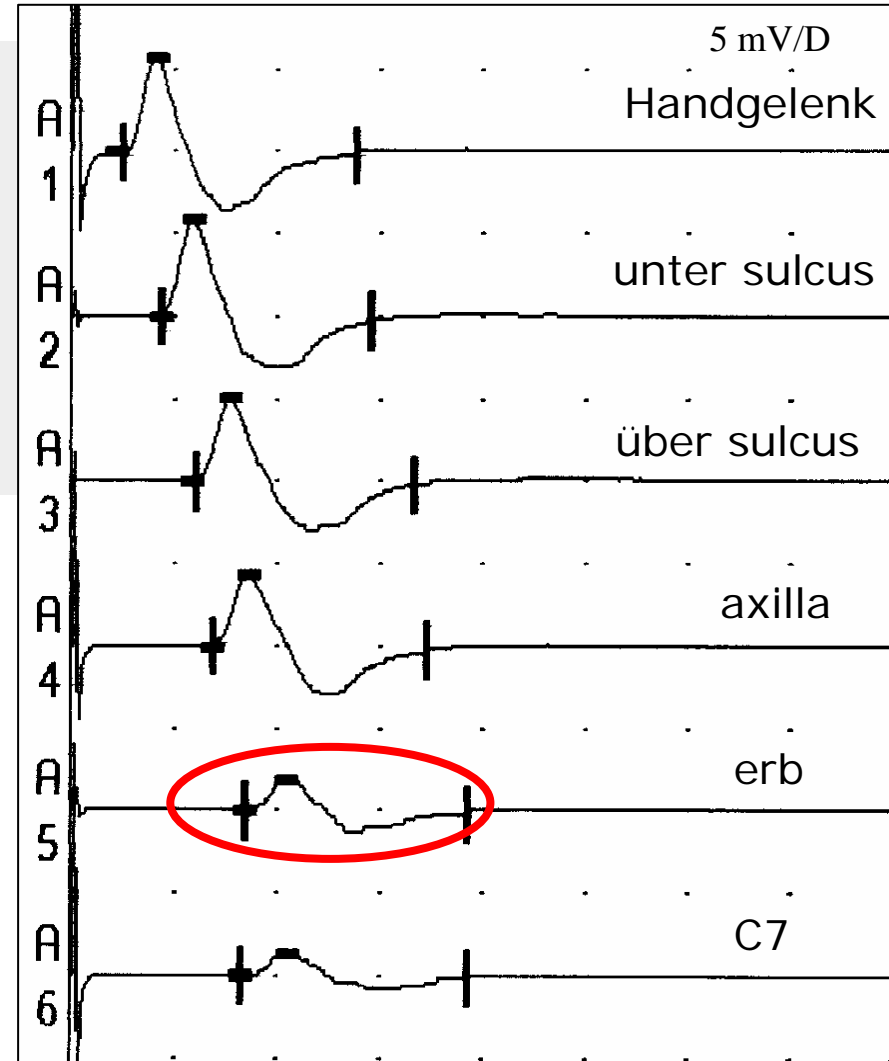
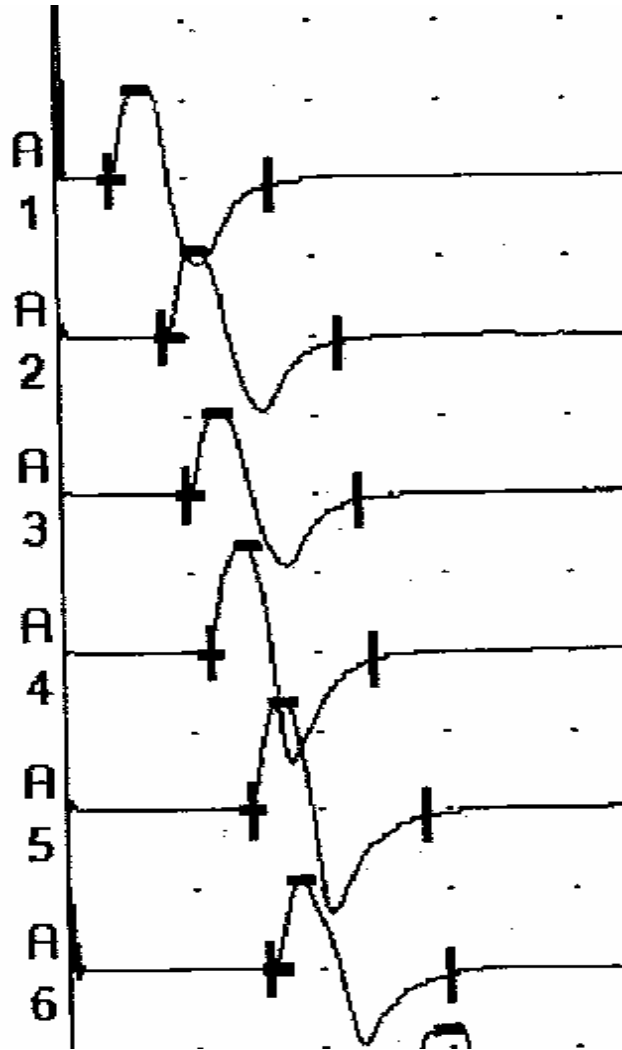


Amplitude der motorischen MSAP reduziert (A) bei normaler Amplitude des SNAP (B) in der selben Körperregion

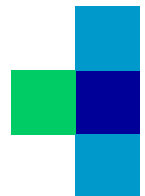
(A: N. peroneus: distale motorische Latenz: 6,2 ms, NLG: 41 m/s, Amplitude jeweils 1,4 mV
B: N. suralis: NLG 46 m/s, Amplitude 15,2 μ V)



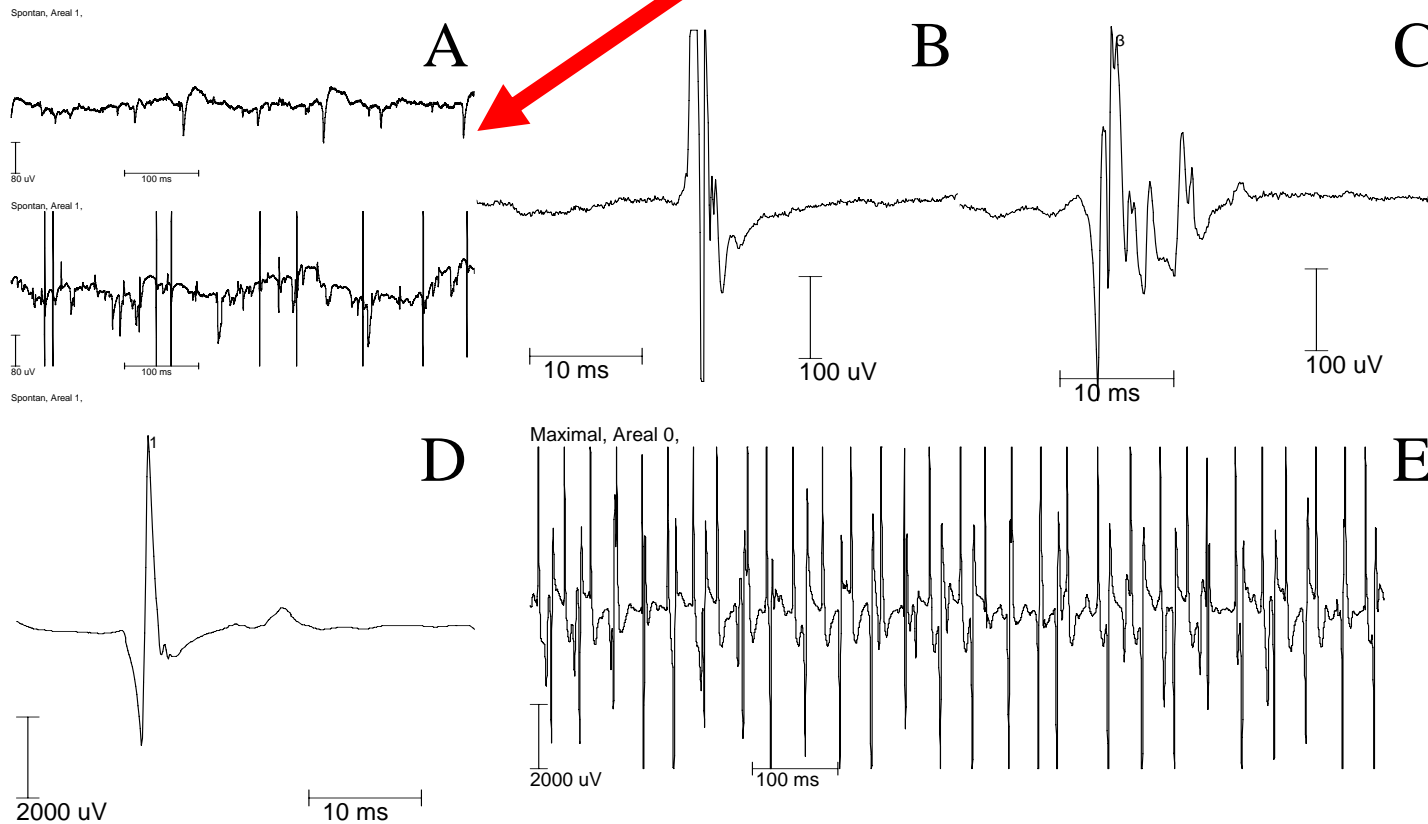
Elektro-neurographie: Leitungsblockausschluss



Universitätsklinikum
Erlangen

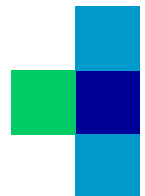


Elektromyographie



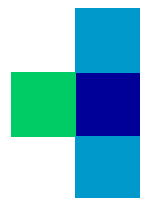
El Escorial: 4 Etagen

Klinisch oft sinnvoll beidseitige Untersuchung



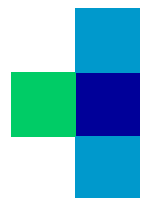
Leitlinie DGN: obligat

- Klinisch-neurologische Untersuchung
- Klinisch-neuropsychologische Befunderhebung
- Elektromyographie und -neurographie (mit Leitungsblockdiagnostik bei ausschließlicher Erkrankung des zweiten Motoneurons)
- Falls ausschließlich Zeichen des 2. Motoneurons:
Immunelektrophorese, Liquordiagnostik



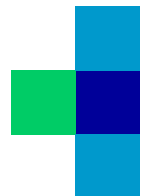
Leitlinie DGN: fakultativ I

- Liquoruntersuchung (Eiweiß, oligoklonale Banden)
- **Magnetstimulation des motorischen Kortex**
- Muskelbiopsie (vor allem zur Differenzialdiagnose Polymyositis, Inclusion Body Myositis/Myopathie)
- Neurochemisches Profil
(Kreatinkinase, CRP, Blutbild, Differenzialblutbild, Immunelektropherese, Schilddrüsendiagnostik)
- HNO Konzil
(bei ausschließlich bulbärer und pseudobulbärer Manifestation, Differenzialdiagnose von Sprech- und Schluckstörungen)



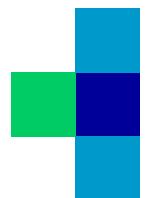
MEP oder CMCT oder ZML

- bei klinisch eindeutigen Zeichen des ersten MN nicht nötig
- unspezifisch
- nicht für El Escorial notwendig
- Sinnvoll bei nur 2. MN in Kombination mit Leitungsblockuntersuchung
- > selten wirklich weiterführend



Leitlinie DGN: fakultativ I

- Liquoruntersuchung (Eiweiß, oligoklonale Banden)
- Magnetstimulation des motorischen Kortex
- Muskelbiopsie
(vor allem zur Differenzialdiagnose Polymyositis, Inclusion Body Myositis/Myopathie)
- Neurochemisches Profil
(Kreatinkinase, CRP, Blutbild, Differenzialblutbild, Immunelektropherese, Schilddrüsendiagnostik)
- HNO Konzil
(bei ausschließlich bulbärer und pseudobulbärer Manifestation, Differenzialdiagnose von Sprech- und Schluckstörungen)



Leitlinie DGN fakultativ II

- bei Demenz:
 - eingehende neuropsychologische Testung
 - VLCFA (very long chain fatty acids) im Serum, Arylsulfatase A im Serum
- bei signifikanter Eiweißerhöhung im Liquor: Großes Differenzialblutbild, Immunelektropherese, ggf. Knochenmarkspunktion, Bence-Jones-Protein
- bei Zugehörigkeit zu Risikogruppen: HIV Diagnostik, Lues-Serologie
- Untersuchung der Schluckfunktionen (ggf. Videofluoroskopie)
- Vitalkapazität, ggf. Blutgase, Lungenfunktionsprüfung



Fakultative genetische Diagnostik

■ SOD1-Gen

Humangenetik in Gießen und Ulm; Neurologie Ulm

Wann?

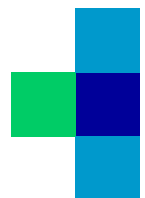
- wissenschaftlich
- Vorbereitung und Durchführung von Angehörigenuntersuchungen

■ Androgenrezeptorgen (Kennedy-Syndrom)

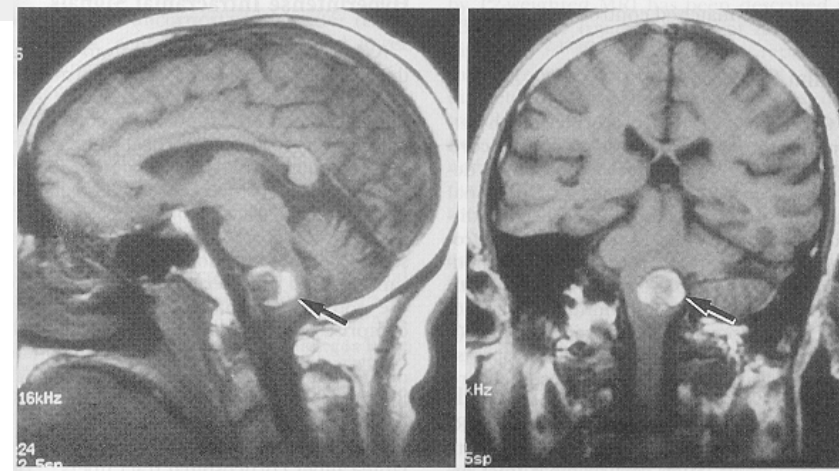
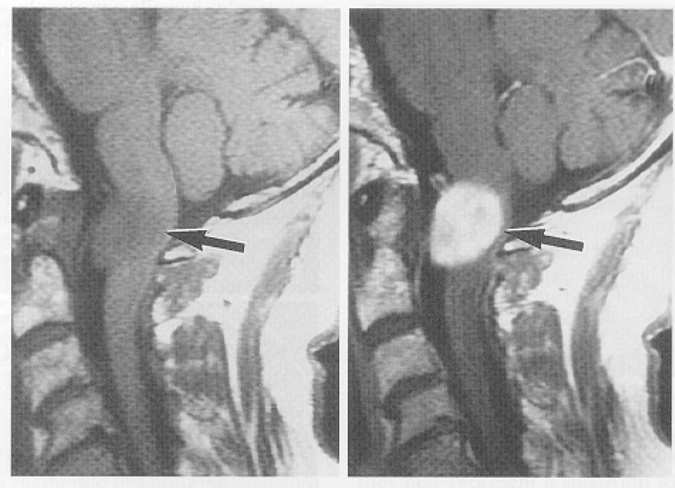
Humangenetik in Würzburg und Ulm

Wann?

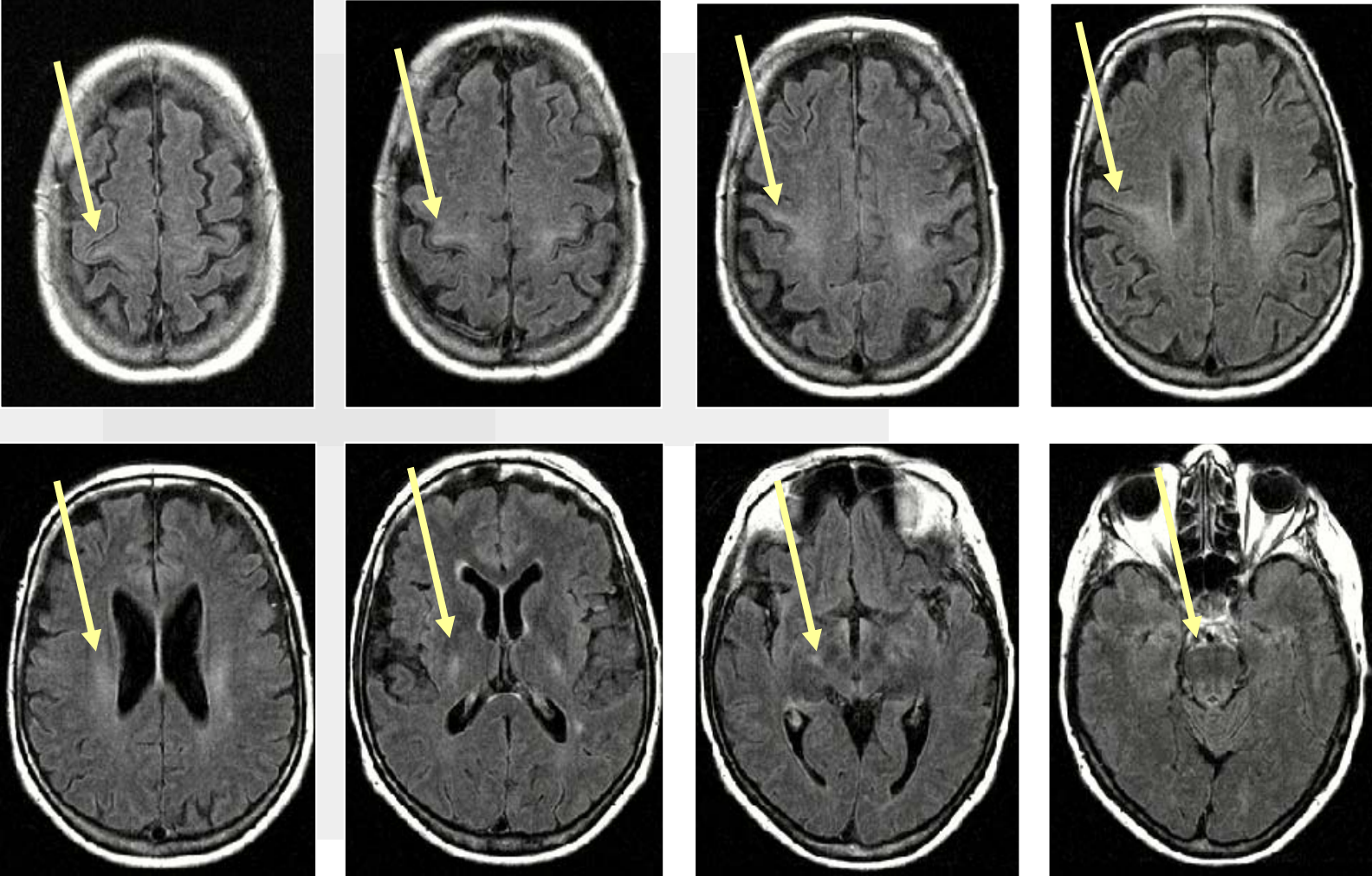
- Befall ausschließlich des 2. Motoneurons
- männlicher Patient
- endokrine Auffälligkeiten



MRT



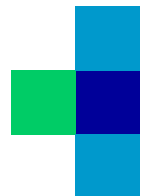
MRT



Pathogenese

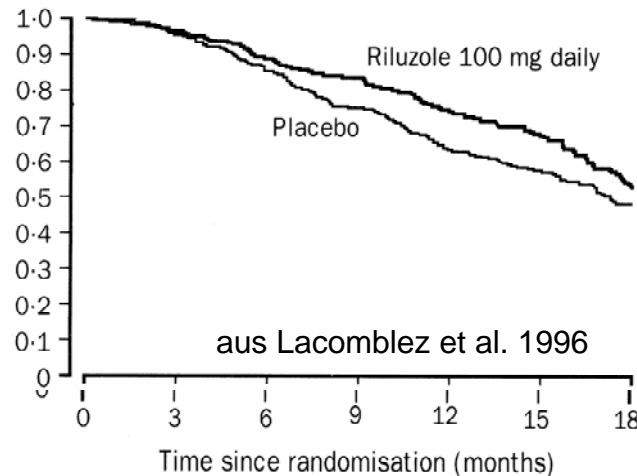


- Autoimmunität ?
- neurotrope Viren ?
- Neurotrophine ?
- Glutamat-Exzitotoxizität
- oxidativer Schaden
- mitochondriale Dysfunktion ?
- Apoptose
- Astrozytenaktivierung
- Cox-2-Expression
- defekter axonaler Transport
- interm., chronische Hypoxie ?
- ...

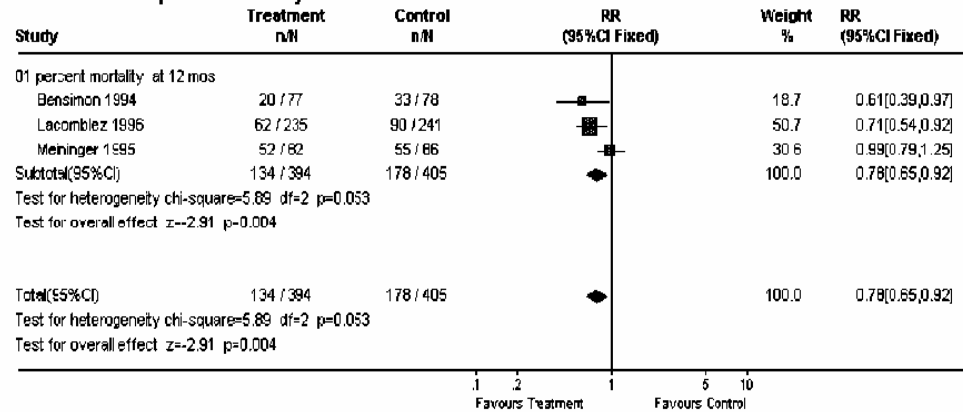


Glutamat-Exzitotoxizität

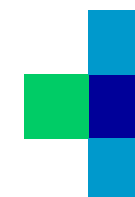
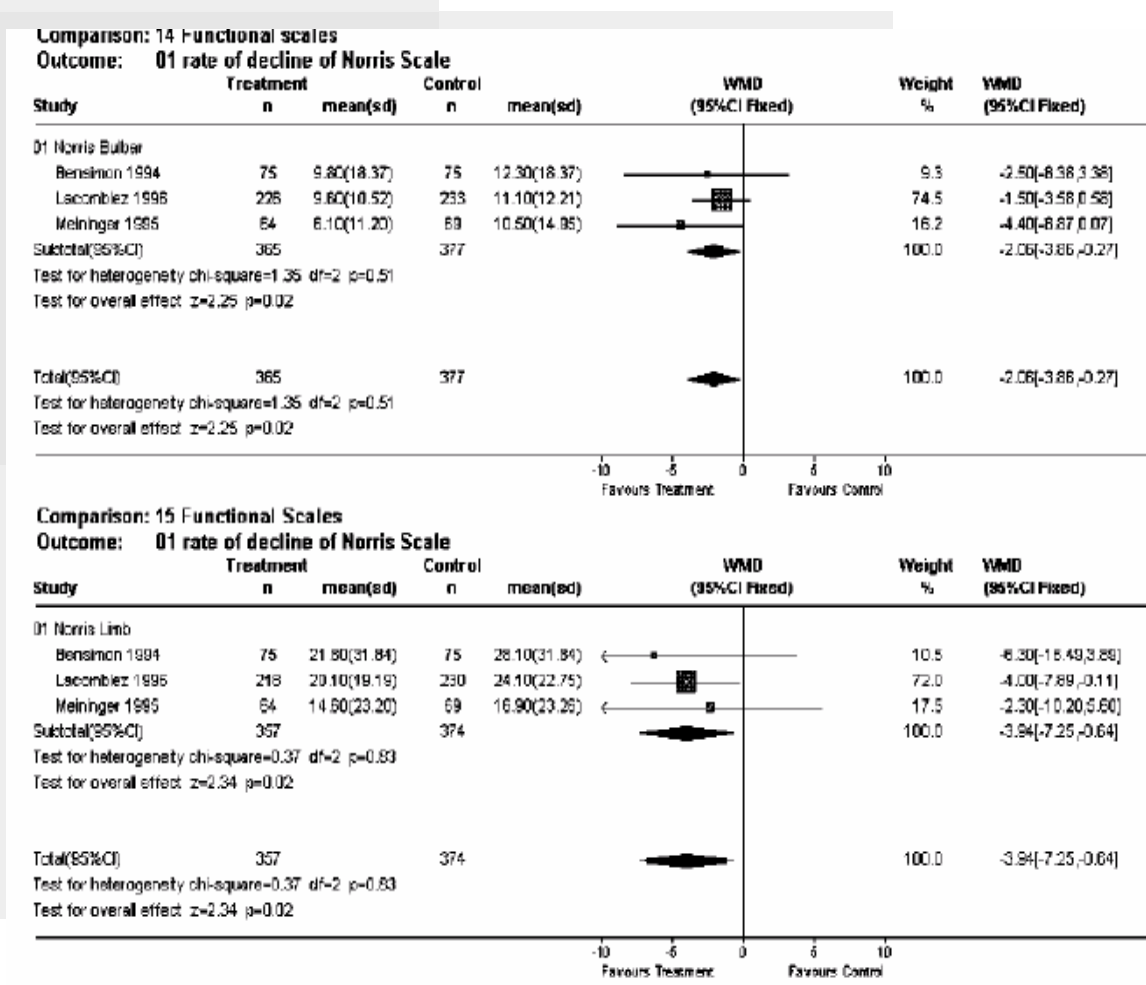
- sich selbst verstärkender Mechanismus
- Glutamatfreisetzungshemmer Riluzol (Rilutek®):
relative risk 0,65 (p=0,002)
(Bensimon et al. 1994,
Lacomblez et al. 1996)



Comparison: 01 riluzole 100mg vs placebo
Outcome: 01 percent mortality at 12 months

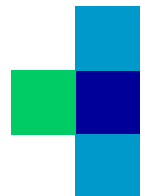


Glutamat-Exzitotoxizität



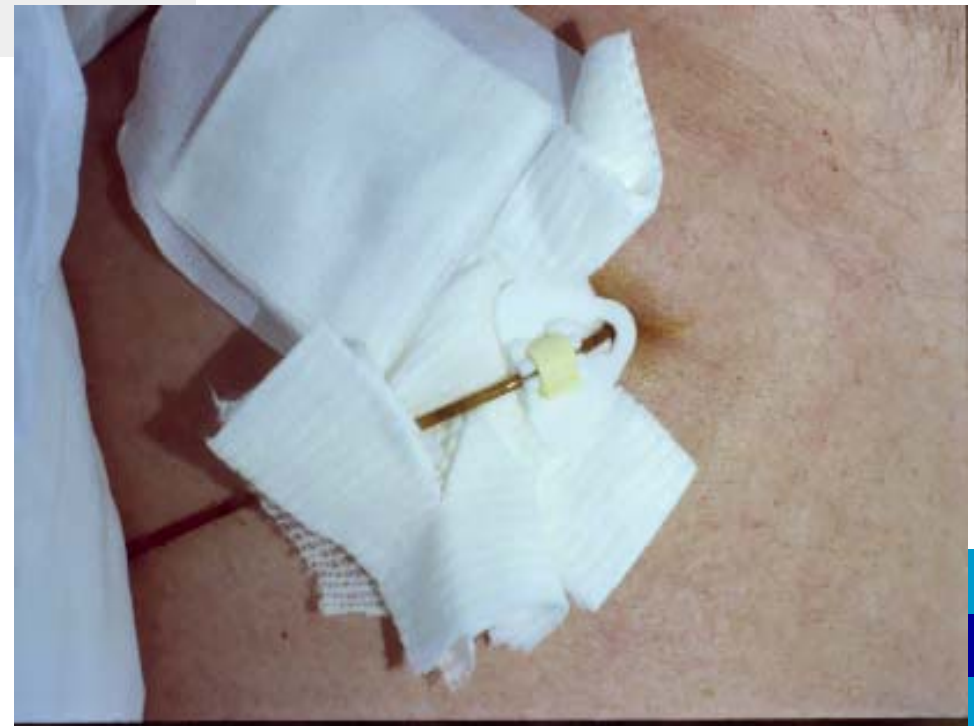
symptomatische med. Therapie

- Speichelfluß
- Bronchialschleim
- Faszikulationen, Krämpfe, Spastik
- pathologisches Weinen
- Depression, Schlafstörungen
- terminale Anxiolyse und Schmerztherapie



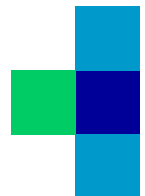
Schluckbeschwerden

- logopädische Therapie
- Änderung der Nahrungskonsistenz
- Perkutane endoskopische Gastrostomie (PEG)
 - komplikationsarm
 - vollständig / zusätzlich
 - sozial gut tolerierbar



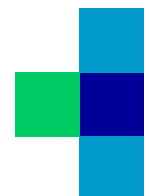
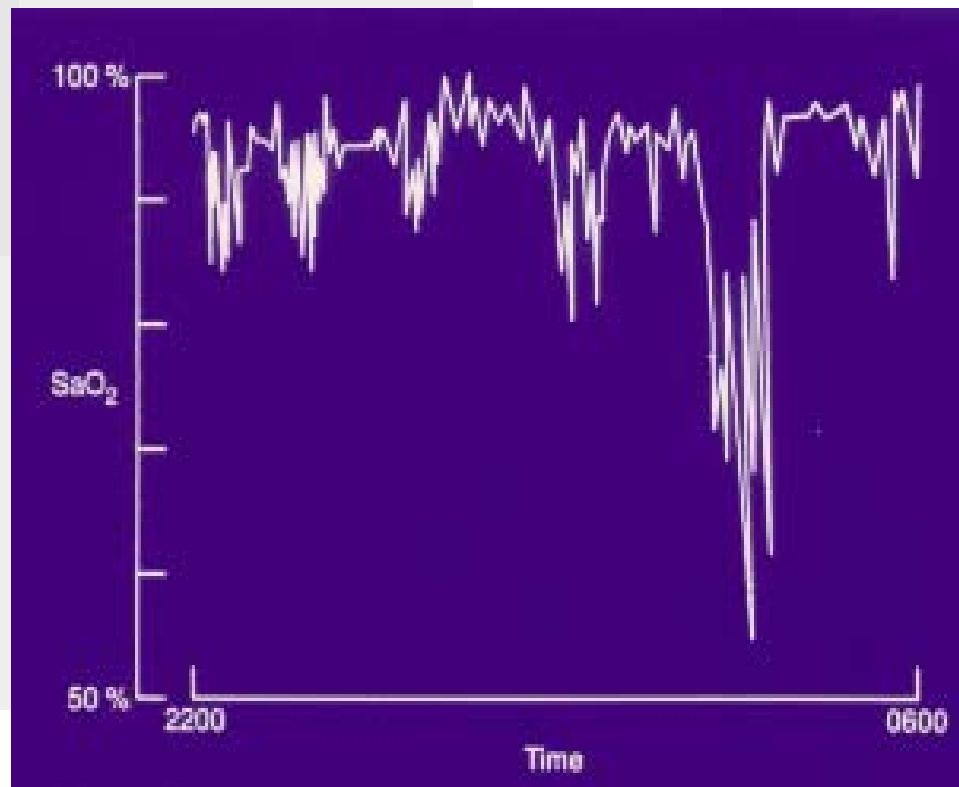
PEG-Sonde

- rasch nach Symptombeginn, meist zu spät !
- Indikationen:
 - deutliche Gewichtsabnahme (ca. > 1kg/Monat)
 - qualvolles Essen und Trinken
- FVC > 50 %
- keine Verminderung der Aspirationsgefahr !
(evtl. Cisaprid (z.b. Propulsin®): 3 x 5-10 mg)



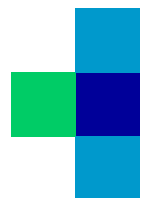
Atmung

- frühzeitiges Monitoring
(Vitalkapazität, z.B. Somnocheck®)

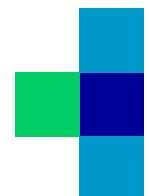


Atmung

- nicht-invasive intermittierende Maskenbeatmung



◆ Beatmung über Tracheostoma



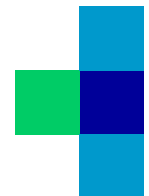
Physiotherapie, Ergotherapie

- Ziele
 - Stimulation der Reinnervation
 - Linderung der Spastik
 - Erlernung von ökonomischen Bewegungen
 - Verhindern von Kontrakturen
- Methoden:
 - Physiotherapie auf neurophysiologischer Grundlage
 - Therapie nach Vojta
 - Wassergymnastik





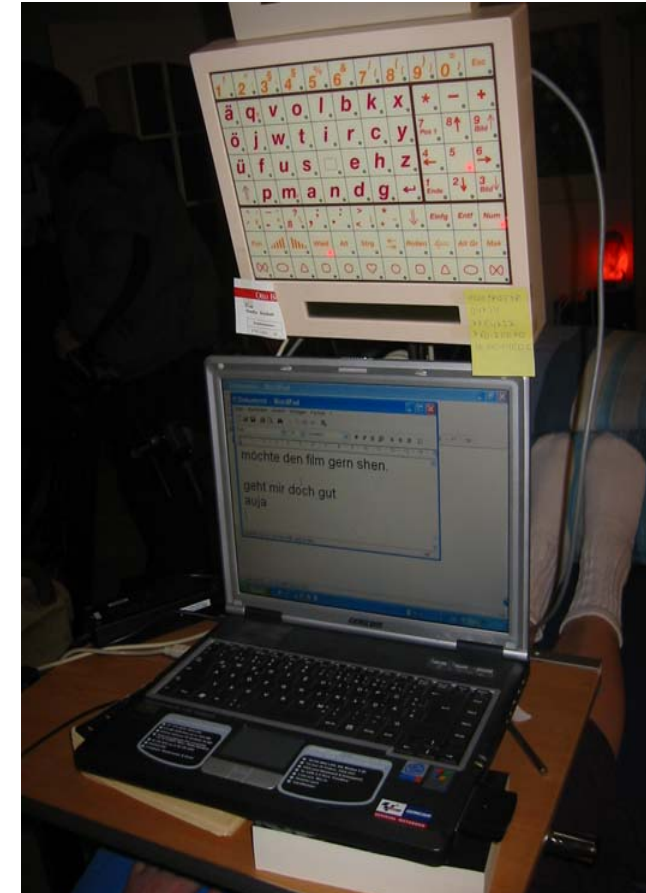
Transport,
Hygiene



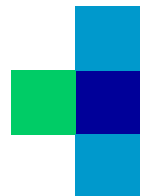


Kommunikation

M. Hecht

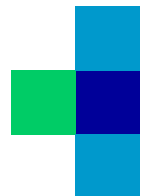


Universitätsklinikum
Erlangen

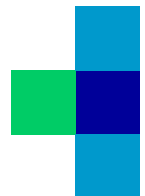


Autonomie

- gleichmäßig progrediente Erkrankung
- frühzeitige Aufklärung möglich
- Zeit geben
- Patient entscheidet über einzuschlagende Wege
- Patientenverfügung
- kontinuierliche Anpassung bei Bedarf

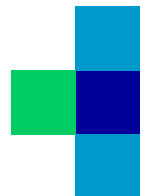


- Deutsches Ärzteblatt 23/08:
Lebensqualität besser als erwartet



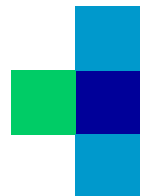
Differenzialdiagnose ALS/MND

- ◆ Multifokale motorische Neuropathie = MMN
 - ◆ Leitungsblöcke
 - ◆ Anti-GM1-AK
- ◆ Einschlußkörperchen-Myositis (inclusion body myositis = IBM)
 - ◆ an den Unterarmen flexorenbetont, kein 1.MN
 - ◆ im EMG oft auch neurogenes Bild
 - ◆ Muskelbiopsie sichert Diagnose !!
- ◆ Zervikale Myelopathie (je nach Lokalisation Tetraspastik oder Kombination von LMN an den Armen und UMN an den Beinen)



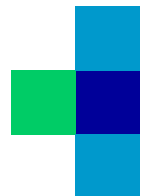
Differenzialdiagnose ALS/MND

- ◆ spinale Muskelatrophie (SMA), insbesondere bulbospinale Muskelatrophie = Kennedy-Syndrom
- ◆ benigne fokale Amyotrophie (Hirayama´s disease)
- ◆ Postpolio-Syndrom



Differenzialdiagnose ALS/MND

- ◆ benigne Faszikulationen,
Faszikulations-Krampi-Syndrom
 - ◆ EMG zeigt Faszikulationen, aber keine Zeichen der akuten oder chronischen Denervierung



Differenzialdiagnose ALS/MND

- ◆ Hexosaminidase-A Mangel
- ◆ Metachromatische Leukodystrophie
- ◆ Adrenoleukodystrophie
- ◆ Engpasssyndrome

martin.hecht@bkh-kaufbeuren.de

