

Amyotrophe Lateralsklerose

Amyotrophic Lateral Sclerosis



K. Kollewe, S. Petri

Lernziele

- ▼
- ▶ Klinisches Bild und unterschiedliche Verlaufsformen der amyotrophen Lateralsklerose (ALS)
- ▶ Klinische, elektrophysiologische, laborchemische, bildgebende Diagnostik
- ▶ Möglichkeiten der neuroprotektiven und insbesondere der symptomatischen Therapie

Einleitung

▼

Die amyotrophe Lateralsklerose (ALS) ist die häufigste Motoneuronenerkrankung mit Beginn im Erwachsenenalter. Umfassend charakterisiert wurde die Erkrankung erstmals 1873 von dem französischen Neurologen und Neuropathologen Jean Martin Charcot. Er beschrieb anhand klinischer und neuropathologischer Untersuchungen die für die ALS kennzeichnende Kombination aus Störungen der zentralen Motorik als Folge einer Pyramidenbahnschädigung kombiniert mit peripheren Paresen, bedingt durch den Zelluntergang der Motoneurone im Vorderhorn des Rückenmarkes. Die Inzidenz der ALS liegt derzeit bei 2,5/100 000, aufgrund der sehr kurzen Überlebenszeit von durchschnittlich 3–5 Jahren wird die Häufigkeit der Erkrankung oft als zu gering eingeschätzt. Die Ursachen der Motoneurondegeneration bei der ALS sind trotz intensiver Forschungsbemühungen noch nicht ausreichend verstanden. Man unterscheidet eine sporadische ALS, die bei über 90% der Betroffenen vorliegt, und eine familiäre, häufig autosomal-dominant vererbte Form. Bei etwa 20% dieser Fälle liegen Mutationen im Superoxid-Dismutase-1(SOD1)-Gen vor [1,2]. Diese SOD1-assoziierten ALS-Formen sind der sporadischen ALS in ihrem klinischen Erscheinungsbild weitgehend vergleichbar. Die SOD1-Mutationen führen nicht zu einem Funktionsverlust des SOD1-Enzyms, vielmehr kommt es zu einem bisher noch nicht ausreichend verstandenen toxischen Funktionsgewinn des mutierten Enzyms (*gain-of-function*-Mechanismus).

Mittlerweile wurden noch 7 weitere Gene bzw. Genloci bei familiären ALS-Formen gefunden [3], die sich jedoch z. T. in Verlaufsform und Manifestationsalter von der klassischen sporadischen ALS unterscheiden.

Auch bei der sporadischen ALS werden genetische Faktoren als ursächlich relevant angesehen. Genomweite Assoziationsstudien („Genome-wide association studies“) konnten verschiedene, mit einem erhöhten ALS-Risiko assoziierte Veränderungen identifizieren, allerdings zeigen die bisher vorliegenden Studien heterogene Ergebnisse [4–9].

Pathogenese der ALS

▼

Eine Vielzahl von Pathomechanismen konnten in den letzten Jahren identifiziert werden, dazu gehören Exzitotoxizität, d. h. eine Erhöhung des intrazellulären Kalziums durch vermehrte Aktivierung von Glutamatrezeptoren, Mikrogliaaktivierung mit vermehrter Freisetzung proinflammatorischer Zytokine, Störungen der Mitochondrienfunktion mit der Folge einer vermehrten Zellschädigung durch freie Sauerstoff- und Stickstoffradikale, Hypermetabolismus der Muskulatur, Störungen des axonalen Transportes und Mangel an Nervenzellwachstumsfaktoren (IGF, VEGF, CNTF u. a.) [1,3].

Klinisches Bild

▼

Das klinische Bild der ALS ist gekennzeichnet durch das parallele Vorliegen einer Degeneration der Motoneurone im Kortex und ihrer Axone in der Pyramidenbahn (1./oberes Motoneuron) und in den motorischen Hirnnervenkernen und im Rückenmark (2./unteres Motoneuron). Zeichen eines Befalls des oberen Motoneurons sind trotz atropher Paresen erhaltene oder sogar gesteigerte Muskeleigenreflexe, pathologische Reflexe (positives Babinski-Zeichen) und eine spastische Tonuserhöhung der Muskulatur. Bei einer

Bibliografie

DOI 10.1055/s-0028-1090207
 Klin Neurophysiol 2009; 40:
 3–16 © Georg Thieme
 Verlag KG Stuttgart · New York ·
 ISSN 1434-0275

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Susanne Petri
 Neurologische Klinik der
 Medizinischen Hochschule
 Hannover
 Carl-Neuberg-Straße 1
 30625 Hannover
 Petri.Susanne@mh-hannover.
 de

Mitbeteiligung der kortikobulbären Bahnen zeigen sich ein gesteigerter Masseterreflex, eine Sprechstörung mit gepresster Sprache sowie sog. pseudobulbäre Affektstörungen in Form von pathologischem Lachen, Weinen oder Gähnen. Erstmanifestation einer ALS in Form von ausschließlich zentralen Paresen ist jedoch eher selten [10]. Die Neurodegeneration der Motoneurone im Vorderhorn des Rückenmarkes sowie der motorischen Hirnnervenkerne führt zu schlaffen Paresen und Muskelatrophien. Die schmerzlose Muskelschwäche wird von manchen Patienten initial eher als Ungeschicklichkeit empfunden. Ein häufiges Frühzeichen der ALS sind Muskelfaszikulationen. Sie sind in der Regel bei der klinischen Untersuchung sichtbar, in tieferen Muskelschichten jedoch nur elektromyografisch nachweisbar. Bei über mehrere Wochen persistierenden Faszikulationen sollte, auch wenn sog. benigne Faszikulationen bei Gesunden häufig vorkommen, eine umfassende Abklärung erfolgen.

Verlaufsformen der ALS

Ein Nebeneinander von peripheren und zentral motorischen Ausfällen, ein fokaler, asymmetrischer, meist distaler Beginn, die Aussparung der Augenmuskeln und der Sphinkteren kennzeichnen die sog. klassische Form der ALS.

Die klassische ALS beginnt entweder an den Extremitäten oder bulbär. In den meisten Fällen dominieren zunächst die Zeichen des 2. Motoneurons. Bei mehr als 1/3 der Patienten beginnt die Erkrankung an den oberen Extremitäten, initial häufig mit Muskelatrophien am Daumenballen und im Spatium interosseum I (● **Abb. 1**). Eine Sonderform ist das sog. „Flail-Arm-Syndrom“, hier kommt es zu proximal betonten atrophischen Paresen mit symmetrischer Ausprägung an beiden Armen bei lange Zeit erhaltener Muskelkraft in den unteren Extremitäten und nur geringen Hinweisen auf eine Mitbeteiligung des 1. Motoneurons. Diese Verlaufsform hat eine etwas günstigere Prognose [11].

Etwas seltener (bei 20–30% der Patienten) beginnt die ALS an den unteren Extremitäten, auch hier überwiegend asymmetrisch und im Bereich der distalen Muskulatur, vor allem im Versorgungsgebiet des N. peroneus. Eine Mitbeteiligung des kortikospinalen Systems manifestiert sich in einer Erhöhung des Muskeltonus sowie gelegentlich auch spontan auftretenden Kloni. Bei etwa 10–15% der Patienten kommt es insbesondere in der Frühphase der Erkrankung zu schmerzhaften Muskelkrämpfen, die bereits vor Beginn der Muskelschwäche auftreten können, überwiegend im Bereich der Fuß- und Wadenmuskulatur [12].

Zu 20–30% beginnt die Erkrankung mit einer Affektion der motorischen Hirnnervenkerne im Hirnstamm (bulbäre Verlaufsform). Initialsymptome sind dann Veränderungen der Sprache,



Abb. 1 Typische Atrophie der Handmuskeln, besonders im Spatium interosseum I.



Abb. 2 Typische laterale Zungenatrophie bei der ALS.

Schluck- und Kaustörungen, im Verlauf atrophische Paresen der Zungen- und mimischen Muskulatur (● **Abb. 2**). Aus den Schluckbeschwerden resultiert auch eine Pseudosialorrhö als Folge der durch die Dysphagie bedingten mangelnden Fähigkeit, den produzierten Speichel zu schlucken.

Die klassische ALS ist charakterisiert durch ein Nebeneinander von peripheren und zentralen Paresen. Es gibt jedoch auch Verlaufsformen, bei denen entweder Zeichen einer Schädigung des 1. oder des 2. motorischen Neurons im Vordergrund stehen.

Besondere Manifestationsformen der ALS

Neben der sog. klassischen ALS mit Zeichen des oberen und unteren Motoneurons und in der Regel fokalem Beginn, werden als eigenständige Manifestationsformen unterschieden:

- progressive Bulbärparalyse
- progressive Muskelatrophie (PMA)
- primäre Lateralsklerose (PLS)



Progressive Bulbärparalyse

Bei der progressiven Bulbärparalyse stehen Dysarthrie und Dysphagie als Folge der Atrophien von Zunge, Kehlkopf und Schlundmuskulatur im Vordergrund der Symptomatik. Häufig finden sich pathologisches Lachen, Weinen und Gähnen als Ausdruck der pseudobulbären Affektstörung, häufig auch als Affektinkontinenz oder emotionale Labilität bezeichnet. Durch vergleichsweise geringe, emotional anrührende Anlässe wird ein schwer zu kontrollierendes, sog. pathologisches Lachen oder Weinen ausgelöst, was für die Erkrankten und auch ihre Angehörigen sehr belastend und sozial stigmatisierend wirken kann. Bei der Entstehung dieser Phänomene scheint eine funktionelle Schädigung des präfrontalen Kortex ursächlich beteiligt zu sein [13]. Eine isolierte progressive Bulbärparalyse ist sehr selten, meist mündet diese früher oder später in das klassische Bild der generalisierten ALS.

Progressive Muskelatrophie (PMA)

Bei der PMA besteht eine ausschließliche Affektion des 2. Motoneurons mit schlaffen Paresen und Muskelatrophien. Von einer PMA spricht man, wenn es auch im Verlauf der Erkrankung nicht zu klinischen Zeichen einer Mitbeteiligung des kortikospinalen Systems kommt. Mithilfe klinisch neurophysiologischer Untersuchungen, insbesondere mit der transkraniellen Magnetstimulation, lässt sich jedoch auch bei der PMA in einigen Fällen eine Mitbeteiligung des 1. Motoneurons detektieren. Ob es sich bei der PMA um eine ALS-Variante oder ein eigenständiges Krankheitsbild mit unterschiedlicher Ätiologie handelt, ist noch nicht abschließend geklärt.

Primäre Lateralsklerose (PLS)

Die PLS manifestiert sich ausschließlich in Form von Zeichen des 1. Motoneurons (gesteigerte Muskeleigenreflexe, positive Pyramidenbahnzeichen, spastische Paresen, überwiegend an den unteren Extremitäten). Der Krankheitsverlauf ist häufig über Jahre langsam progredient ohne Nachweis eines Befalls auch des 2. Motoneurons. Eine EMG-Untersuchung von Muskeln der oberen und unteren Extremität ist bei diesen Patienten obligat, um eine ALS auszuschließen. Häufig wird ein leichter chronisch neurogener Umbau gefunden, der für sich alleine nicht richtungsweisend ist. Faszikulationen, positive Wellen oder Fibrillationen gehen über das Bild der PLS hinaus. Auch nach Jahren oder sogar Jahrzehnten kann die Erkrankung jedoch auf die spinalen Motoneurone übergreifen und sich dann in eine klassische ALS wandeln. Inwieweit die PLS tatsächlich eine ALS-Unterform oder eine eigenständige Krank-

heitsentität ist, ist derzeit noch Gegenstand kontroverser Diskussion. Überwiegend wird sie jedoch mittlerweile als vergleichsweise benigne ALS-Variante angesehen [14,15].

Begleitsymptome der ALS

Respiratorische Insuffizienz

Fast alle ALS-Patienten entwickeln im Krankheitsverlauf eine progrediente respiratorische Insuffizienz. Ursächlich sind Paresen der Atemhilfsmuskulatur sowie erhöhte Infektgefahr durch dysphagiebedingte Aspiration und Schwäche des Abhustens von Bronchialsekreten. Frühsymptome der respiratorischen Insuffizienz sind vermehrte Tagesmüdigkeit, morgendliche Kopfschmerzen sowie kognitive Beeinträchtigungen als Folge nächtlicher Hyperkapnie. Im Verlauf kommt es regelhaft zur manifesten Ateminsuffizienz mit Dyspnoe, erhöhter Atemfrequenz mit niedrigen Atemzugvolumina (rapid shallow breathing), Einsatz der Atemhilfsmuskulatur im Hals-/Schulterbereich, sogenannter paradoxer Atmung mit Einziehung des Bauches während der Einatmung und respiratorischem Alternans mit wechselnder abdomineller und thorakaler Atmung [16].

Gewichtsverlust / Dysphagie

Bereits zu Beginn der Erkrankung kommt es bei den meisten Patienten zu einem deutlichen Gewichtsverlust, der im Spätstadium der Erkrankung dann zu einer Kachexie führen kann. Er ist erklärbar durch die Abnahme an Muskelmasse infolge der Affektion des 2. Motoneurons sowie durch die Schluckstörung aufgrund der Bulbärsymptomatik, was die Nahrungsaufnahme erschwert und zu einer Unter- und Mangelernährung führt [17]. Dazu kommt eine Veränderung des Energiestoffwechsels mit Erhöhung des Grundumsatzes [18].

Mit dem Auftreten einer respiratorischen Insuffizienz ist bei fast allen Patienten mit ALS im Verlauf der Erkrankung zu rechnen. Durch Veränderungen des Energiestoffwechsels und Schluckstörungen kommt es bei den meisten Patienten zu einem deutlichen Gewichtsverlust.

Psychische Symptome / neuropsychologische Auffälligkeiten

Beeinträchtigungen der Kognition gehören nicht regelhaft zur ALS. Mithilfe neuropsychologischer Tests lassen sich jedoch bei über 50% der Patienten leichtgradige Auffälligkeiten detektieren, etwa 15% aller ALS-Patienten erfüllen die Kriterien einer frontotemporalen Demenz, insbesondere mit Einschränkungen im Bereich der Exekutivfunktionen und der Gedächtnisleistung [19,20].



Depressive Symptome können insbesondere nach Diagnosestellung auftreten, insgesamt ist die Häufigkeit von Depressionen im Verlauf einer ALS-Erkrankung jedoch geringer als anhand der Schwere der Erkrankung zu erwarten. Eine Depression nach DSM-IV-Kriterien entwickeln etwa 10% der Patienten [21].

Diagnostik der ALS



El-Escorial-Kriterien

Standardisierte Diagnosekriterien der ALS wurden erstmals 1994 im Kloster El Escorial in der Nähe von Madrid entworfen [22], 1998 erfolgte eine Revision dieser Kriterien [23]. Die El-Escorial-Kriterien sind weniger relevant für die klinische Praxis als für den Einschluss von Patienten in wissenschaftliche Untersuchungen sowie für die Rekrutierung in klinische Studien. Wesentliche Neuerungen der revidierten Kriterien sind, dass neben der klinischen Untersuchung auch die neurophysiologische Zusatzdiagnostik, speziell die Elektromyografie, sowie molekulargenetische Untersuchungsergebnisse zur Diagnosesicherung herangezogen werden können. Die El-Escorial-Kriterien beurteilen 4 Körperregionen getrennt: Hirnstamm (bulbär), zervikal (obere Extremitäten), thorakal (Rumpf) und lumbosakral (untere Extremitäten).

Laboruntersuchungen, neurophysiologische Tests über die Elektromyografie hinaus wie Elektoneurografie und verschiedene evozierte Potenziale und bildgebende Verfahren dienen überwiegend dem Ausschluss anderer klinisch vergleichbarer Erkrankungen des Nervensystems. Die revidierten El-Escorial-Kriterien unterscheiden zwischen einer „sicheren“, einer „wahrscheinlichen“, einer „wahrscheinlichen laborunterstützten“ und einer „möglichen“ ALS.

Bei der sicheren ALS („clinically definite ALS“) wird das gleichzeitige Vorliegen von Symptomen des 1. und 2. motorischen Motoneurons in mindestens 3 unterschiedlichen Regionen gefordert. Zur Diagnose einer wahrscheinlichen ALS („clinically probable ALS“) müssen klinisch nachweisbare Symptome des 1. und 2. Motoneurons in mindestens 2 Regionen vorliegen, wobei die Symptome des 1. motorischen Neurons rostral der Region mit Symptomen des 2. Motoneurons vorhanden sein müssen. Eine klinisch wahrscheinliche, laborunterstützte ALS („clinically probable-laboratory supported ALS“) liegt vor, wenn klinische Zeichen des 1. und 2. Motoneurons in nur einer Region vorliegen, jedoch zusätzlich elektromyografisch Zeichen einer Affektion des 2. Motoneurons in mindestens 2 Extremitäten nachweisbar sind (dabei wird die korrekte Anwendung von bildgebenden Verfahren und Labordiagnostik, um andere Ursachen dieser Symptome auszuschließen, gefordert). Die Einstufung als mögliche ALS („probable ALS“) ist zu vollzie-

hen, wenn in nur einer Region sowohl Symptome des 1. als auch des 2. Motoneurons auftreten oder wenn Symptome des 1. Motoneurons in 2 oder mehr Regionen vorliegen und die elektromyografischen Untersuchungen nicht die Diagnose einer klinisch wahrscheinlichen laborunterstützten ALS ermöglichen. Auch wenn Symptome des 2. motorischen Neurons rostral einer Region mit Symptomen des 1. vorliegen, spricht man von einer möglichen ALS.

In der 1. Version der El-Escorial-Kriterien existierte noch die Kategorie der klinisch vermuteten („clinically suspected ALS“). Damit wurde ein reines Vorderhornsyndrom ohne Hinweis auf eine Affektion des 1. Motoneurons bezeichnet, diese Kategorie ist jedoch in den aktuellen El-Escorial-Kriterien nicht mehr vorhanden.

Zusatzuntersuchungen

Die Diagnose der ALS wird anhand der klinischen Symptomatik sowie der Ergebnisse der Elektromyografie gestellt, bildgebende und laborchemische Untersuchungen dienen dem Ausschluss anderer, möglicherweise behandelbarer Erkrankungen. Dabei kommt es auch heute noch oft zu einer Verzögerung der richtigen Diagnose von durchschnittlich mehr als ein Jahr nach Symptombeginn [24,25]. Dies liegt u.a. daran, dass die Initialsymptome z.T. in wechselnder Intensität auftreten, nicht krankheitsspezifisch sind oder von den Patienten verdrängt bzw. nicht bemerkt werden [26,27].

Neben der klinischen Untersuchung trägt die klinische Neurophysiologie am meisten zur Diagnosefindung der ALS bei (● Tab. 1).

Elektromyografie: Der wichtigste Part kommt dabei der Elektromyografie (EMG) zu [28,29]. Sie kann besonders in frühen Stadien zur Diagnosesicherung beitragen und ist (neben der genetischen Testung auf SOD1-Mutationen bei familiärer ALS) die einzige Zusatzuntersuchung, die von den El-Escorial-Kriterien zur Diagnosesicherung akzeptiert wird (s.o.). Mittels Nadelektromyografie kann bereits vor klinisch auffälliger disseminierter Denervierung ein Nebeneinander von Denervierungs- und Regenerationszeichen in klinisch noch nicht betroffenen, unterschiedlich innervierten Muskeln bzw. Körperregionen nachgewiesen werden. So können umschriebene Wurzel- oder Nervenläsionen weitgehend ausgeschlossen werden. Daher sollten im Rahmen der ALS-Abklärung immer proximale und distale Muskeln der oberen und unteren Extremitäten elektromyografisch untersucht werden. Falls anhand des klinischen Bildes eine polyradikuläre Schädigung oder eine zervikale Myelopathie differenzialdiagnostisch infrage kommt, kann unter Umständen der Nachweis von Denervierung in der Zungenmuskulatur, im M. sternocleidomastoideus oder im Musculus masseter diagnostisch wegweisend sind.



Tab. 1 Obligate und fakultative Zusatzuntersuchungen in der ALS-Diagnostik (in Anlehnung an [42]).

	Untersuchung	obligate Untersuchungen	fakultative Untersuchungen	
Blut	Blutsenkungsgeschwindigkeit	x		
	C-reaktives Protein (CRP)	x		
	Differenzialblutbild	x		
	ASAT, ALAT, LDH	x		
	TSH, FT4, FT3	x		
	Vitamin B ₁₂ und Folat	x		
	Serumproteinelektrophorese	x		
	Immundefixation	x		
	Kreatininkinase (CK)	x		
	Kreatinin	x		
	Elektrolyte (Na ⁺ , K ⁺ , Cl ⁻ , Ca ⁺⁺ , HPO ₄ ⁻)	x		
	Glukose	x		
	Angiotensin-converting Enzym (ACE)		x	
	Laktat		x	
	Hexosaminidase A und B		x	
	Gangliosid-GM-1-Antikörper		x	
	anti-Hu, anti-MAG		x	
	RA, ANA, anti-DNA		x	
	anti-AChR, anti-MuSK-Antikörper		x	
	Serologie (Borrelien, Virus inkl. HIV)		x	
	DNA-Analyse (Details in Abb. 6.1)		x	
	Liquor	Zellzahl		x
		Zytologie		x
Protein			x	
Glukose, Laktat			x	
Proteinelektrophorese mit IgG-Index			x	
Borrelien			x	
Gangliosidantikörper			x	
Urin	Kadmium		x	
	Blei (24-h-Sammelurin)		x	
	Quecksilber		x	
	Mangan		x	
	Urin-Immunelektrophorese		x	
Neurophysiologie	EMG	x		
	NLG	x		
	MEP		x	
Radiologie	MRT/CT (Kopf/zervikal/thorakal/lumbal)	x		
	Röntgenthorax	x		
	Mammografie		x	
Biopsien	Muskel		x	
	Nerv		x	
	Knochenmark		x	
	Lymphknoten		x	

Charakteristischerweise finden sich bei der ALS positive Wellen und Fibrillationen, einfach und komplex repetitive Entladungen und Faszikulationspotenziale. Positive Wellen und Fibrillationen sind ein unspezifischer Hinweis auf eine frische Denervierung von Muskelfasern, sie treten häufiger in distalen Muskeln auf, sind aber bei ALS auch proximal und in der paravertebralen Muskulatur nachweisbar. Insgesamt sprechen sie für eine rasche Krankheitsprogredienz. Einfach und komplex repetitive Entladungen (auch „pseudomyotone Entladungen“) sind Anzeichen eines eher chronifizierten Prozesses und sind bei ALS nicht selten. Die auch klinisch sichtbare Spontanaktivität in Form von Faszikulationen wird von vielen Patienten selbst wahrgenommen und berichtet, mittels EMG können Faszikulationen auch in tiefergelegenen Muskeln

bzw. unter einem dicken Unterhautfettgewebe nachgewiesen werden [28–31]. Die Wertigkeit des Ultraschalls in der Detektion von Faszikulationen bei ALS ist noch nicht abschließend beurteilbar.

Die Potenziale motorischer Einheiten unter leichter Willkürinnervation weisen Veränderungen im Sinne eines chronisch-neurogenen Umbaus auf. Charakteristisch sind leicht bis mittelgradig erhöhte Amplituden und vermehrte Polyphasien, etwas weniger typisch auch eine verlängerte Potenzialdauer. Diese Veränderungen können entsprechend der Krankheitsdauer und dem Ausmaß der Beteiligung des untersuchten Muskels in ihrem Ausmaß sehr unterschiedlich sein. Als zwar unspezifisch, aber doch besonders charakteristisch für ALS werden die sogenannten instabilen Potenziale motorischer Einheiten angese-



hen, deren Form von Entladung zu Entladung leicht variiert. Dies wird vor allem in den jüngst veröffentlichten „Awaji-Kriterien“ betont [32,33].

Das Interferenzmuster bei maximaler Willkürinnervation kann je nach Ausmaß des Motoneuronverlustes dicht, gelichtet oder nur noch in Form von Einzeloszillationen auftreten. Zu Beginn der Symptomatik liegt meist ein sog. Übergangs- oder gemischtes Interferenzmuster vor, bei dem die Grundlinie nur gelegentlich sichtbar wird. Ein solches Übergangsmuster kann auch durch eine zentrale Parese bedingt sein [29].

Eine gründliche elektroneurografische Untersuchung gehört obligat zur Diagnostik der ALS. Sie dient insbesondere dazu, klinisch schwer abgrenzbare Krankheitsbilder auszuschließen, insbesondere motorische Neuropathien wie die multifokale motorische Neuropathie (MMN), bei der sich in der motorischen Neurografie partielle Leitungsblockierungen nachweisen lassen [34]. Bei der ALS liegt die motorische Nervenleitgeschwindigkeit oft noch im Normbereich, im Verlauf kann es durch den bevorzugten Untergang großer Motoneurone und ihrer dicken Axone zu einer Reduktion der motorischen Nervenleitgeschwindigkeiten, zur Verlängerung der distalmotorischen Latenz und zur Amplitudenreduktion aufgrund des axonalen Schadens kommen [29,35,36].

Mittels transkranieller Magnetstimulation (TMS) lässt sich u.U. eine subklinische Beteiligung des oberen Motoneurons elektrophysiologisch erfassen. Ausdruck hierfür ist eine Verlängerung der zentralmotorischen Leitungszeit zu Extremitätenmuskeln, Zunge und orofazialer Muskulatur [30,37,38]. Derartige Veränderungen sind jedoch nicht ALS-spezifisch, zudem ist die Bestimmung der zentralmotorischen Latenz in der Routineuntersuchung bei ALS-Patienten nicht wesentlich sensitiver als der klinische Befund [39,40]. Allerdings scheint die kürzlich beschriebene moderne TMS-Variante „Triple-Stimulation-Technique“ eine sehr hohe Sensitivität für den Nachweis der Schädigung der Pyramidenbahn auch bei ALS zu besitzen [41]. Hierzu fehlen derzeit aber noch Studien mit ausreichenden Fallzahlen.

Die somatosensibel evozierten Potenziale weisen bei der ALS keine höhergradigen Veränderungen auf, können jedoch leicht verzögert sein, insbesondere bei Reizung an den Beinnerven. Bei deutlichen Latenzverzögerungen sollte allerdings die Diagnose der ALS infrage gestellt und Erkrankungen in Betracht gezogen werden, die periphere oder zentrale sensible Afferenzen miteinbeziehen.

In den sog. Awaji-Kriterien wurde kürzlich von einer Arbeitsgruppe der International Federation of Clinical Neurophysiology (IFCN) die Bedeutung der Elektrophysiologie in der Diagnosesicherung der ALS nochmals hervorgehoben. Es wird empfohlen, den elektrophysiologischen Nachweis

von Denervierung als dem klinischen Befund äquivalent anzusehen, außerdem sollen instabile Faszikulationspotenziale, wenn sie gemeinsam mit instabilen Potenzialen motorischer Einheiten auftreten, in gleicher Weise wie Fibrillationen und positive scharfe Wellen als Nachweis akuter Denervierung gelten [33].

Labordiagnostik



Die europäischen Leitlinien zur Diagnosestellung und Therapie der ALS [26,27] unterscheiden zwischen obligater und fakultativer Serumdiagnostik (☉ Tab. 1). Immer sollten ein Blutbild und Differenzialblutbild erstellt und Blutsenkungsgeschwindigkeit und übliche serumchemische Parameter (CRP, Elektrolyte, Glukose, Kreatinin, Leberwerte, Kreatinkinase) bestimmt werden. Leichte CK-Erhöhungen bis etwa 400 U/l können bei der ALS wie auch bei anderen neuromuskulären Erkrankungen vorkommen und sprechen nicht gegen die Diagnose. Zu den als obligat angesehenen Tests gehören weiterhin Vitamin-B₁₂ und Folsäure, Schilddrüsen- und Nebenschilddrüsenhormone sowie Serumelektrophorese und Immundefixation [26,27,42].

Fakultative Labordiagnostik (bei entsprechenden anamnestischen Angaben oder klinischen Symptomen)

- ▶ Liquordiagnostik: In den europäischen Leitlinien wird die Liquordiagnostik nicht zu den Routineuntersuchungen bei der Abklärung einer ALS gerechnet, die Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie empfehlen die Liquordiagnostik v. a. bei Vorliegen von Zeichen nur des 2. Motoneurons. Um eine entzündliche und potenziell behandelbare Ursache auszuschließen, sollten in der Regel zumindest einmal während des Krankheitsverlaufes Liquorzellzahl, Zellbild, Proteinkonzentration sowie oligoklonale IgG-Synthese bestimmt werden. In der Regel ergibt sich ein unauffälliger Befund, eine leichte Eiweißserhöhung spricht jedoch nicht gegen die Diagnose einer ALS. Bei deutlicher Erhöhung des Liquoreiweiß sollte, v. a. bei Fehlen von Zeichen des 1. Motoneurons, Serumimmunelektrophorese, Untersuchung des Urins auf Bence-Jones-Proteine sowie ggf. eine Knochenmarkspunktion veranlasst werden.
- ▶ Hexosaminidase A und B (eine reduzierte Enzymaktivität kann ALS-ähnliche neurodegenerative Syndrome hervorrufen [43]).
- ▶ Arylsulfatase A, VLCFA (very long chain fatty acids) (bei klinisch manifester Demenz zum Ausschluss einer metachromatischen Leukodystrophie oder Adrenomyeloneuropathie).
- ▶ GM1-Antikörper (erhöht bei Neuropathien, insbesondere der multifokal motorischen Neuropathie, ein erhöhter GM1-Antikörpertiter schließt allerdings eine ALS nicht aus).



- ▶ Borrelienserologie, HIV-Test (Myelo- oder Myeloneuropathien im Rahmen dieser Infektionserkrankungen können in sehr seltenen Fällen zu differenzialdiagnostischen Schwierigkeiten führen).
- ▶ Genetische Testung (molekulargenetischer Nachweis von SOD1-Mutationen) wird bei positiver Familienanamnese empfohlen, die Patienten müssen jedoch darüber informiert werden, dass mehr als 80% der familiären ALS-Fälle durch bisher nicht molekulargenetisch messbare Gendefekte verursacht werden.
- ▶ Eine kombinierte Degeneration bulbärer und spinaler Motoneurone, häufig mit endokrinen Störungen, v. a. Gynäkomastie, tritt bei der x-chromosomal-rezessiven spinobulbären Muskelatrophie (Kennedy-Syndrom) auf. Besonders der bulbäre Befall führt häufig zur Verwechslung mit ALS, im Zweifelsfall sollte hier die genetische Testung auf Triplet-Repeat-Expansion im Androgenrezeptorgen veranlasst werden.

Bildgebung

Zu den in den europäischen Leitlinien empfohlenen obligaten Zusatzuntersuchungen gehört die kernspintomografische Darstellung von Kopf und mindestens einem Abschnitt der Wirbelsäule, meist der Halswirbelsäule. Die Bildgebung dient dem Ausschluss von entzündlichen und raumfordernden Prozessen, im Bereich des Spinalkanals vor allem dem Ausschluss von Spinalkanalstenosen, Bandscheibenvorfällen oder Raumforderungen mit Myelon- und gleichzeitiger Wurzelkompression, was ebenfalls zu einem Mischbild aus schlaffen und spastischen Lähmungen führen kann [42].

Die wichtigste Zusatzuntersuchung in der differenzialdiagnostischen Abklärung bei Verdacht auf ALS ist die Elektromyografie. Weitere Untersuchungen (Labor-/ Liquordiagnostik, bildgebende Verfahren) dienen überwiegend dem Ausschluss anderer Erkrankungen.

Nerven- und Muskelbiopsie

Es gibt keine mit der ALS assoziierten spezifischen histopathologisch nachweisbaren Veränderungen im Muskel, der Befund entspricht einer neurogenen Atrophie. Eine Muskelbiopsie kann in Einzelfällen sinnvoll sein, vor allem zum Ausschluss einer Einschlusskörpermyositis, die anhand des oft asymmetrischen Beginns, distalen Verteilungsmusters und des raschen Fortschreitens der Muskelatrophien und Paresen differenzialdiagnostische Probleme bereiten kann.

Therapie der ALS

Die Therapie der ALS gliedert sich in eine kausale (neuroprotektive) und in eine symptomatische/palliative Behandlung. Bisher konnte nur für die u. a. antigitamaterge Substanz (Riluzol) in 2 placebokontrollierten Studien eine krankheitsverzögernde und somit neuroprotektive Wirkung nachgewiesen werden [44–47]. Die Verlängerung der Lebenserwartung unter Riluzol in einer Dosierung von 100 mg/d betrug in den placebokontrollierten Studien über 18 Monate etwa 3 Monate, retrospektive Analysen von Datenbanken ergaben jedoch, dass die Überlebenszeitverlängerung bis zu 20 Monate betragen kann [48,49]. Im fortgeschrittenen Stadium der ALS hat Riluzol wahrscheinlich nur noch einen geringen Effekt, es besteht jedoch noch kein Konsens, ob ab einem bestimmten Krankheitsstadium die Beendigung der Einnahme empfohlen werden sollte. Eine Vielzahl von Substanzen wurde seit der Verfügbarkeit des transgenen ALS-Mausmodells [50,51] tierexperimentell getestet, bisher konnten jedoch die z. T. vielversprechende Daten aus diesen tierexperimentellen Tests nicht in erfolgreiche klinische Studien translatiert werden. Substanzen mit negativem Effekt in kontrollierten Therapiestudien sind in **Tab. 2** aufgelistet. In Deutschland läuft derzeit eine Studie mit dem oralen Antidiabetikum Pioglitazon, das im Tierversuch antiinflammatorische und die Mikrogliaaktivierung hemmende Eigenschaften gezeigt hatte [52]. In Kürze beginnt eine Studie mit einer Substanz, die die Entstehung freier Sauerstoffradikale an der Mitochondrienmembran

Tab. 2 Zusammenfassung der wichtigsten kontrollierten Therapiestudien bei der ALS.

N-Azetylcystein
Brain-derived neurotrophic factor (BDNF)
Buspiron
Celecoxib
Ciliary neurotrophic factor (CNTF)
Creatinin
Cyclosporin
Dextromethorphan
Gabapentin
Glial-derived neurotrophic factor (GDNF)
Indinavir
Interferon β -1a
Insulin-like growth factor (IGF-1)
Lamotrigin
Minocyclin
Nimodipin
ONO-2506
Oxandrolon
Pentoxifyllin
Selegilin
TCH-346
Topiramant
Verapamil
Vitamin E
Xaliproden



hemmen soll („Mitotarget“), mit Studienzentren in mehreren europäischen Ländern.

Zur neuroprotektiven Therapie der ALS ist derzeit nur der Glutamatantagonist Riluzol zugelassen.

Aufgrund des marginalen Effekts neuroprotektiver Therapien steht die symptomatische Therapie bei der Behandlung von ALS-Patienten im Vordergrund. Hier gilt der Grundsatz, dass möglichst eine multidisziplinäre Behandlung anzustreben ist. Dies führt nachgewiesenermaßen zu selteneren stationären Aufenthalten [26,27]. Insbesondere wenn eine nicht invasive Beatmung, Ernährung über perkutane endoskopische Gastrostomie (PEG) und palliative Therapie erforderlich wird, ist ein multidisziplinärer Behandlungsansatz anzustreben [26,27,42]. Eine suffiziente symptomatische Therapie kann ganz entscheidend zur Erhaltung der Lebensqualität von ALS-Patienten auch in fortgeschrittenen Krankheitsstadien beitragen.

Im Folgenden soll auf häufige Symptome und Begleiterscheinungen der ALS, die mit symptomatischer Therapie gut behandelbar sind, eingegangen werden.

Sialorrhö



Der von ALS-Patienten mit Bulbärsymptomatik häufig beklagte vermehrte Speichelfluss ist eigentlich eine Pseudosialorrhö, die aus der Dysphagie und nicht aus einer Speichelmehrproduktion resultiert. Sie bedingt für die Patienten in der Regel einen erheblichen Leidensdruck, zudem erhöht sie auch die Gefahr von Aspirationspneumonien. Therapeutisch sollte zunächst ein Versuch mit Amitriptylin in einer Dosierung von 25–50 mg bis 3-mal täglich unternommen werden, gut wirksam ist auch die sublinguale Gabe von Atropintropfen (2–3 Tropfen bis zu 3-mal täglich). Alternativ kann Scopolamin entweder oral oder als Pflaster gegeben werden [26,27,53]. Bei Versagen dieser medikamentösen Therapie stellen Botulinumtoxininjektionen in die Speicheldrüse [54] oder die Bestrahlung der Glandula parotis und Glandula submandibularis mit einer Einmaldosis von 7–8 Gray eine wirksame Alternative dar [26,27].

Bei Sialorrhö und Schwäche der Atemhilfsmuskulatur kann eine Verlegung der Atemwege mit Sekret ein Problem darstellen. Abhilfe kann hier durch die Verordnung von tragbaren Absauggeräten geschaffen werden, die allerdings nur die oberen Luftwege erreichen. Zusätzlich kann eine Schleimlösung durch Guaifenesin oder Azetylstylin, Beta-Rezeptor-Antagonisten oder anticholinerge Bronchodilatoren sinnvoll sein. Eine mechanische Hustenunterstützung zur Erleich-

terung des Hustenstoßes (sog. Cough Assist) hat sich in offenen, nicht kontrollierten Studien ebenfalls bewährt [26,55]. Auch in die physiotherapeutische Behandlung sollte die assistierte Hustenauslösung integriert werden.

Dysphagie



Bei Beginn einer Dysphagie sollte zunächst eine Ernährungsberatung und Veränderung der Konsistenz der Nahrung erfolgen (Pürieren, Andicken von Flüssigkeiten, proteinreiche und hochkalorische Nahrungsergänzungsmittel). Im Rahmen der physiotherapeutischen und logopädischen Behandlung sollten Schlucktechniken vermittelt werden, die eine Aspiration von Nahrung verhindern. Bei weiterer Zunahme der Dysphagie ist in der Regel eine ergänzende enterale Ernährung erforderlich. Das häufigste hierzu verwendete Verfahren ist die perkutane endoskopische Gastrostomie (PEG). Der Zeitpunkt der Anlage hängt dabei von dem Ausmaß der Bulbärsymptomatik, der Mangelernährung sowie der respiratorischen Funktion und dem Allgemeinzustand ab. Aufgrund der für den Eingriff erforderlichen Sedierung sollte die PEG-Anlage möglichst vor einer höhergradigen respiratorischen Insuffizienz und weit fortgeschrittenen Kachexie erfolgen [56]. Als Faustregel gilt, dass bei einer Gewichtsabnahme von mehr als 10% des Ausgangsgewichts die Indikation zur PEG gestellt werden sollte. Allerdings gibt es bisher keine Studien, die belegen, dass eine PEG Aspirationspneumonien verhindern, die Lebensqualität verbessern oder zur Lebenszeitverlängerung beitragen kann. Bei Patienten mit höhergradigen Atemfunktionsstörungen oder in fortgeschrittenen Krankheitsstadien bietet sich als Alternative zur PEG-Anlage die PRG (perkutane radiologische Gastrostomie; auch RIG, radiologisch implantierte Gastrostomie) an. Vorteil ist, dass hier keine Sedierung während der Anlage erforderlich ist. Kontrollierte Studien, die beide Prozeduren vergleichen, existieren jedoch noch nicht [27].

Dysarthrie



Die fortschreitende Dysarthrie führt im Krankheitsverlauf regelhaft zu Beeinträchtigungen der Kommunikation. Bei Beginn der Beeinträchtigung der Sprechfähigkeit sollte daher routinemäßig mit einer logopädischen Behandlung begonnen werden, um die Kommunikationsfähigkeit so lange wie möglich aufrechtzuerhalten. Bei fortgeschrittener Dysarthrie sollten Kommunikationssysteme eingesetzt werden, diese reichen von Bildtafeln über Sprachcomputer bis hin zu mit den Augen steuerbare Kommunikationshilfen. In der experimentellen Erprobung befinden sich derzeit sog. Brain-Computer-Interfaces,



die EEG- und EP-Signale auf einen Computer übertragen können [57,58].

Respiratorische Insuffizienz

Die respiratorische Insuffizienz bei der ALS beruht primär auf einer Muskelschwäche der Zwerchfell- und Interkostalmuskulatur, zusätzlich wird sie verschlechtert durch die Bulbär-symptomatik mit Schluckstörung, rezidivierenden Aspirationen und daraus resultierenden bronchopulmonalen Infekten. Frühzeichen einer beginnenden nächtlichen Hypoventilation sind u.a. morgendliche Kopfschmerzen, vermehrte Tagesmüdigkeit, Konzentrationsstörungen und depressive Symptome (► Tab. 3). Nach derartigen Beschwerden sollte daher in der Anamnese von ALS-Patienten routinemäßig gefragt werden [42]. Zur Ermittlung der Indikation einer nicht-invasiven Maskenbeatmung sollte rechtzeitig eine Schlaflabordiagnostik mit nächtlicher Oxy-metrie in die Wege geleitet werden. Zudem sollte bei ALS-Patienten regelmäßig die Vitalkapazität kontrolliert werden. Eine noch sensitivere Methode ist die Messung des SNIP (Sniff-nasal-inspiratory pressure, nasaler inspiratorischer Druck beim Schnupfen). Problematisch sind beide Untersuchungsmethoden allerdings bei Patienten mit höhergradiger Bulbärsymptomatik [59]. Bereits vor Auftreten erster Symptome einer respiratorischen Insuffizienz sollte mit dem Patienten und den Angehörigen über die Möglichkeiten der invasiven und nicht invasiven Beatmung gesprochen werden. Initial ist in der Regel die nicht invasive Maskenbeatmung Therapie der Wahl, meist wird nach Polysomnografie in einem Schlaflabor eine intermittierende nächtliche Maskenbeatmung im BIPAP (Biphasic Positive Airway Pressure)-Modus eingerichtet. Für diese Behandlung wurde mittlerweile sowohl ein Effekt auf die Lebensqualität als auch eine lebensverlängernde Wirkung gezeigt [60]. Falls die nicht invasive Beatmung aufgrund des Fortschreitens der respiratorischen Insuffizienz nicht mehr zu einer ausreichenden Oxygenierung des Blutes führt, besteht die Möglichkeit der invasi-

ven Beatmung über ein Tracheostoma, was die Überlebenszeit deutlich verlängern kann. Schwerwiegende Probleme treten vor allem durch die zunehmende Einschränkung der Kommunikation langzeitbeatmeter Patienten, die bis hin zu einem Locked-in-Stadium reichen, auf [27]. Die invasive Heimbeatmung geht mit Belastungen für die pflegenden Angehörigen einher [61,62], Studien zu Lebensqualität der invasiv beatmeten ALS-Patienten selbst haben aber gezeigt, dass viele ihre Lebensqualität über längere Zeit als gut empfinden. Sowohl bei der nicht invasiven Maskenbeatmung als auch bei der invasiven Beatmung über Tracheostoma sollten begleitend stets Medikamente zur Hemmung der Bronchialsekretion und physiotherapeutische Maßnahmen zur Verbesserung des Abhustens eingesetzt werden. Eine Sauerstoffgabe ist bei ALS-Patienten, außer im Rahmen einer akuten Dekompensation wie z.B. bei Infekten, kontraindiziert, da sie die CO₂-Retention verstärken kann. Falls sich Patienten gegen eine invasive oder nicht invasive Beatmung entscheiden oder eine Beendigung der Beatmung beschlossen wird, können zur Palliativbehandlung Benzodiazepine zur Anxiolyse (Lorazepam), bei länger anhaltenden Dyspnoezuständen Morphin (per os/subkutan/intravenös) zum Einsatz kommen [27].

Patienten und Angehörige sollten frühzeitig auf das Auftreten einer respiratorischen Insuffizienz vorbereitet und über die Möglichkeiten der nicht invasiven und invasiven Beatmung informiert werden.

Pseudobulbäre Affektinstabilität

Bei Patienten mit einer Affektion der kortikobulbären Bahnen treten häufig sog. Pseudobulbärsymptome auf (pathologisches Lachen oder Weinen, Zwangsgähnen). Diese wirken sozial stigmatisierend und werden von den Patienten oft als höchst unangenehm empfunden. Zur symptomatischen Therapie der Pseudobulbärsymptomatik sollten trizyklische Antidepressiva oder Serotoninwiederaufnahmehemmer eingesetzt werden, eine randomisierte kontrollierte Studie zeigte, dass die Kombination aus Dextrometorphan und Quinidin ebenfalls wirksam ist [63].

Muskelkrämpfe

Bereits frühzeitig im Krankheitsverlauf können bei spinalem Beginn der ALS schmerzhafte nächtliche Muskelkrämpfe auftreten, diese sollten zunächst physiotherapeutisch angegangen werden, falls erforderlich ergänzt durch eine medikamentöse Behandlung mit Chininsulfat in einer Dosierung von 200mg/d, alternativ kön-

Tab. 3 Symptome nächtlicher Hypoxien.

Ein-/Durchschlafstörungen mit häufigem nächtlichen Aufwachen
Alpträume
vermehrtes Schwitzen
morgendliche Kopfschmerzen
vermehrte Tagesmüdigkeit und Abgeschlagenheit
kognitive Leistungsminderung / Konzentrationsstörungen
Depressionen, Angst, Nervosität
Appetitlosigkeit
Schwindel, Synkopen
Belastungsdyspnoe
Orthopnoe



nen Magnesium oder Carbamazepin eingesetzt werden [26,27].

Spastik



Bei überwiegender Affektion des 1. Motoneurons können für die Patienten sehr schmerzhaft Spastiken an den oberen und unteren Extremitäten auftreten. Auch hier sollten zunächst physiotherapeutische Maßnahmen zum Einsatz kommen (Krankengymnastik nach Bobath, Hydrotherapie, Wärme- oder Kälteanwendungen). Falls dies nicht ausreicht, sollte Baclofen entweder oral oder ggf. auch intrathekal verabreicht werden [26,27,42].

Depressionen und Schlafstörungen



Depressive Symptomatik, Angststörungen und Ein- oder Durchschlafstörungen treten bei der ALS, insbesondere nach Mitteilung der Diagnose, aber auch in späteren Krankheitsstadien häufig auf. Die größte Erfahrung bei der Therapie dieser Symptome besteht mit den Antidepressiva Amitriptylin, Sertralin, Fluoxetin und Paroxetin [26,27]. Bei Schlafstörungen haben sich Amitriptylin und Zolpidem bewährt [53].

Palliative Versorgung im Terminalstadium



Eine vorausschauende Planung palliativer Maßnahmen im Krankheitsendstadium sollte frühzeitig gemeinsam mit den Angehörigen erfolgen. Häusliche palliative Pflege oder eine Hospizverlegung kann die Betreuung durch eine neurologische multidisziplinäre Klinik ergänzen. Ziel der Pflege ist es, dem Patienten und seiner Familie die bestmögliche Lebensqualität zu bieten, indem Symptome gelindert, psychologische und geistliche Unterstützung angeboten, ein friedvoller Tod ermöglicht und die Angehörigen im Trauerfall unterstützt werden [42].

Eine suffiziente symptomatische Behandlung kann die Lebensqualität von ALS-Patienten entscheidend verbessern.

Zusammenfassung



Bei der Diagnosestellung der ALS steht die klinische und neurophysiologische Untersuchung im Vordergrund. Labordiagnostik, Liquordiagnostik, Bildgebung, Nerven- und Muskelbiopsie dienen hauptsächlich zum Ausschluss anderer, möglicherweise behandelbarer Erkrankungen.

Zur kausalen Therapie der ALS ist momentan nur der Glutamatantagonist Riluzol mit marginalem therapeutischen Potenzial zugelassen. Die symptomatische Therapie der Erkrankung wird auf absehbare Zeit im Vordergrund stehen, auch wenn an der Entwicklung von neuen neuroprotektiven Wirkstoffen intensiv geforscht wird.

Literatur

- 1 *Brujin LI, Miller TM, Cleveland DW.* Unraveling the mechanisms involved in motor neuron degeneration in ALS. *Annu Rev Neurosci* 2004; 27: 723–749
- 2 *Rosen D et al.* Mutations in Cu/Zn superoxide dismutase gene are associated with familial amyotrophic lateral sclerosis. *Nature* 1993; 362: 59–62
- 3 *Pasinelli P, Brown RH.* Molecular biology of amyotrophic lateral sclerosis: insights from genetics. *Nat Rev Neurosci* 2006; 7: 710–723
- 4 *Cronin S et al.* A genome-wide association study of sporadic ALS in a homogenous Irish population. *Hum Mol Genet* 2008; 17: 768–774
- 5 *Cronin S et al.* Screening for replication of genome-wide SNP associations in sporadic ALS. *Eur J Hum Genet* 2009; 17: 213–218
- 6 *Schymick JC et al.* Genome-wide genotyping in amyotrophic lateral sclerosis and neurologically normal controls: first stage analysis and public release of data. *Lancet Neurol* 2007; 6: 322–328
- 7 *Traynor BJ, Singleton A.* Genome-wide association studies and ALS: are we there yet? *Lancet Neurol* 2007; 6: 841–843
- 8 *van Es MA et al.* ITPR2 as a susceptibility gene in sporadic amyotrophic lateral sclerosis: a genome-wide association study. *Lancet Neurol* 2007; 6: 869–877
- 9 *van Es MA et al.* Genetic variation in DPP6 is associated with susceptibility to amyotrophic lateral sclerosis. *Nat Genet* 2008; 40: 29–31
- 10 *Muller-Jensen A, Bernhardt W.* [Amyotrophic lateral sclerosis]. *Nervenarzt* 1973; 44: 143–149
- 11 *Czaplinski A et al.* Flail arm syndrome: a clinical variant of amyotrophic lateral sclerosis. *Eur J Neurol* 2004; 11: 567–568
- 12 *Norris FH, Smith RA, Denys EH.* Motor neurone disease: towards better care. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1985; 291: 259–262
- 13 *McCullagh S et al.* Pathological laughing and crying in amyotrophic lateral sclerosis: an association with prefrontal cognitive dysfunction. *J Neurol Sci* 1999; 169: 43–48
- 14 *Younger DS et al.* Primary lateral sclerosis. A clinical diagnosis reemerges. *Arch Neurol* 1988; 45: 1304–1307
- 15 *Brugman F et al.* Primary lateral sclerosis as a phenotypic manifestation of familial ALS. *Neurology* 2005; 64: 1778–1779
- 16 *Misuri G et al.* Mechanism of CO(2) retention in patients with neuromuscular disease. *Chest* 2000; 117: 447–453
- 17 *Piquet MA.* [Nutritional approach for patients with amyotrophic lateral sclerosis]. *Rev Neurol (Paris)* 2006; 162, Spec No 2: 4S177–4S187
- 18 *Funalot B et al.* High metabolic level in patients with familial amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler* 2008; 16: 1–5
- 19 *Ringholz GM et al.* Prevalence and patterns of cognitive impairment in sporadic ALS. *Neurology* 2005; 65: 586–590
- 20 *Ringholz GM, Greene SR.* The relationship between amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2006; 6: 387–392
- 21 *Kurt A et al.* Depression and anxiety in individuals with amyotrophic lateral sclerosis: epidemiology and management. *CNS Drugs* 2007; 21: 279–291
- 22 *Brooks BR El Escorial World Federation of Neurology criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. Subcommittee on Motor Neuron Diseases/Amyotrophic Lateral Sclerosis of the World Federation of Neurology Research*



- Group on Neuromuscular Diseases and the El Escorial. „Clinical limits of amyotrophic lateral sclerosis“ workshop contributors. *J Neurol Sci* 1994; 124 (Suppl.): 96–107
- 23 Brooks BR et al. El Escorial revisited: revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord* 2000; 1: 293–299
- 24 Chio A. ISIS Survey: an international study on the diagnostic process and its implications in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol* 1999; 246 (Suppl. 3): III1–5
- 25 Chio A. Update on ISI survey: Europe, North America and South America. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord* 2000; 1 (Suppl. 1): S9–11
- 26 Andersen PM et al. EFNS task force on management of amyotrophic lateral sclerosis: guidelines for diagnosing and clinical care of patients and relatives. *Eur J Neurol* 2005; 12: 921–938
- 27 Andersen PM et al. Good practice in the management of amyotrophic lateral sclerosis: clinical guidelines. An evidence-based review with good practice points. EALSC Working Group. *Amyotroph Lateral Scler* 2007; 8: 195–213
- 28 Dengler R, Troger M. Classification of ALS – do we know enough? *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord* 2000; 1: 68–69
- 29 Troger M, Dengler R. The role of electromyography (EMG) in the diagnosis of ALS. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord* 2000; 1 (Suppl. 2): S33–40
- 30 Dengler R et al. Amyotrophic lateral sclerosis: new developments in diagnostic markers. *Neurodegener Dis* 2005; 2: 177–184
- 31 Eisen A, Stewart H. Not-so-benign fasciculation. *Ann Neurol* 1994; 35: 375–376
- 32 Dengler R. Neue Überlegungen zur klinisch-neurophysiologischen Diagnostik bei ALS. Die Awaji-Kriterien. *Klinische Neurophysiologie* 2008; 39: 164–168
- 33 de Carvalho M et al. Electrodiagnostic criteria for diagnosis of ALS. *Clin Neurophysiol* 2008; 119: 497–503
- 34 Jaspert A et al. Multifocal motor neuropathy: clinical and electrophysiological findings. *J Neurol* 1996; 243: 684–692
- 35 de Carvalho M et al. Neurophysiological measures in amyotrophic lateral sclerosis: markers of progression in clinical trials. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord* 2005; 6: 17–28
- 36 Dengler R. Klinik und Differenzialdiagnose. In: Dengler R, Ludolph A, Zierz S, Hrsg. *Amyotrophe Lateralsklerose*. Stuttgart, New York: Thieme Verlag, 2000: 59–64
- 37 Urban PP, Vogt T, Hopf HC. Corticobulbar tract involvement in amyotrophic lateral sclerosis. A transcranial magnetic stimulation study. *Brain* 1998; 121: 1099–1108
- 38 Urban PP, Wicht S, Hopf HC. Sensitivity of transcranial magnetic stimulation of cortico-bulbar vs. cortico-spinal tract involvement in Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS). *J Neurol* 2001; 248: 850–855
- 39 Claus D et al. Transcranial magnetic stimulation as a diagnostic and prognostic test in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Sci* 1995; 129 (Suppl.): 30–34
- 40 Chen R et al. The clinical diagnostic utility of transcranial magnetic stimulation: report of an IFCN committee. *Clin Neurophysiol* 2008; 119: 504–532
- 41 Komissarow L et al. Triple stimulation technique (TST) in amyotrophic lateral sclerosis. *Clin Neurophysiol* 2004; 115: 356–360
- 42 Kollwe K, Andersen PM, Borasio GD et al. Klinische Leitlinien zur Behandlung der Amyotrophen Lateralsklerose. *Nervenheilkunde* 2008; 4: 302–316
- 43 Johnson WG. Hexosaminidase deficiency: a cause of recessively inherited motor neuron diseases. *Adv Neurol* 1982; 36: 159–164
- 44 Bensimon G, Lacomblez L, Meininger V. A controlled trial of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis. ALS/Riluzole Study Group. *N Engl J Med* 1994; 330: 585–591
- 45 Lacomblez L et al. Long-term safety of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord* 2002; 3: 23–29
- 46 Lacomblez L et al. Dose-ranging study of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotrophic Lateral Sclerosis/Riluzole Study Group II. Lancet* 1996; 347: 1425–1431
- 47 Lacomblez L et al. A confirmatory dose-ranging study of riluzole in ALS. *ALS/Riluzole Study Group-II. Neurology* 1996; 47 (6, Suppl. 4): S242–250
- 48 Traynor BJ et al. An outcome study of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis – a population-based study in Ireland 1996–2000. *J Neurol* 2003; 250: 473–479
- 49 Turner MR et al. Prognostic modelling of therapeutic interventions in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord* 2002; 3: 15–21
- 50 Gurney ME. Transgenic-mouse model of amyotrophic lateral sclerosis. *N Engl J Med* 1994; 331: 1721–1722
- 51 Gurney ME et al. Motor neuron degeneration in mice that express a human Cu,Zn superoxide dismutase mutation. *Science* 1994; 264: 1772–1775
- 52 Schutz B et al. The oral antidiabetic pioglitazone protects from neurodegeneration and amyotrophic lateral sclerosis-like symptoms in superoxide dismutase-G93A transgenic mice. *J Neurosci* 2005; 25: 7805–7812
- 53 Forshew DA, Bromberg MB. A survey of clinicians' practice in the symptomatic treatment of ALS. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord* 2003; 4: 258–263
- 54 Giess R et al. Injections of botulinum toxin A into the salivary glands improve sialorrhoea in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 69: 121–123
- 55 Sancho J et al. Efficacy of mechanical insufflation-exsufflation in medically stable patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Chest* 2004; 125: 1400–1405
- 56 Heffernan C et al. Nutritional management in MND/ALS patients: an evidence based review. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord* 2004; 5: 72–83
- 57 Kubler A et al. Brain-computer communication: self-regulation of slow cortical potentials for verbal communication. *Arch Phys Med Rehabil* 2001; 82: 1533–1539
- 58 Kubler A et al. Patients with ALS can use sensorimotor rhythms to operate a brain-computer interface. *Neurology* 2005; 64: 1775–1777
- 59 Lyall RA et al. Respiratory muscle strength and ventilatory failure in amyotrophic lateral sclerosis. *Brain* 2001; 124: 2000–2013
- 60 Bourke SC et al. Effects of non-invasive ventilation on survival and quality of life in patients with amyotrophic lateral sclerosis: a randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2006; 5: 140–147
- 61 Miller RG et al. Practice parameter: the care of the patient with amyotrophic lateral sclerosis (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology: ALS Practice Parameters Task Force. *Neurology* 1999; 52: 1311–1323
- 62 Kuhnlein P et al. Palliative care and circumstances of dying in German ALS patients using non-invasive ventilation. *Amyotroph Lateral Scler* 2008; 9: 91–98
- 63 Brooks BR et al. Treatment of pseudobulbar affect in ALS with dextromethorphan/quinidine: a randomized trial. *Neurology* 2004; 63: 1364–1370



CME-Fragen Amyotrophe Lateralsklerose

1 Welche Aussage ist falsch? Bei der Pathogenese der ALS werden u. a. folgende Mechanismen diskutiert:

- A Exzitotoxizität
- B Mikrogliaaktivierung
- C Störungen der Mitochondrienfunktion
- D Hypometabolismus der Muskulatur
- E Störungen des axonalen Transportes

2 Welche Aussage ist richtig?

- A Bei der ALS ist ein Nebeneinander von zentralen und peripheren Paresen charakteristisch.
- B Typischerweise kommt es zu proximalen symmetrischen Paresen.
- C Faszikulationen treten meist erst im Krankheitsendstadium auf.
- D Generalisierte Faszikulationen beweisen das Vorliegen einer ALS.
- E Bei der bulbären Form der ALS kommt es frühzeitig zu Störungen der Okulomotorik.

3 Welche Aussage trifft zu?

- A Bei der PLS kommt es zu schlaffen Paresen und Muskelatrophien.
- B Bei der PMA sind die Muskeleigenreflexe gesteigert.
- C Die primäre Bulbärparalyse geht häufig mit Störungen des Affekts einher.
- D Die PLS zeichnet sich durch einen rasch progredienten Verlauf aus.
- E Der Nachweis von Zeichen chronisch neurogenen Umbaus im EMG ist nicht mit der Diagnose einer PLS vereinbar.

4 Welche der Aussagen ist falsch? Mögliche Begleitsymptome der ALS sind

- A Depression
- B frontotemporale Demenz
- C Gewichtsverlust
- D Urininkontinenz
- E respiratorische Insuffizienz

5 Welche Aussage ist richtig? Die Awaji-Kriterien

- A sind an die Stelle der El-Escorial-Kriterien getreten.
- B ermöglichen die Diagnose der ALS rein anhand des elektrophysiologischen Befunds.
- C betonen die Gleichwertigkeit des klinischen und elektrophysiologischen Nachweises von Denervierungszeichen.
- D klassifizieren Fibrillationen nicht als Zeichen akuter Denervierung.
- E müssen vor dem Einschluss von Patienten in klinische Studien angewandt werden.

6 Zur Diagnosesicherung der ALS ist gemäß den El-Escorial-Kriterien folgende Zusatzuntersuchung anerkannt:

- A transkranielle Magnetstimulation
- B Elektromyografie
- C Liquordiagnostik
- D Elektroneurografie
- E MRT

7 Welche der Aussagen ist falsch?

- A Die Sialorrhö lässt sich medikamentös mit Atropin-Tropfen behandeln.
- B Botulinumtoxininjektionen sind zur Behandlung der Sialorrhö geeignet.
- C Spastik sollte zunächst physiotherapeutisch behandelt werden.
- D Schlafstörungen können mit Trizyklika behandelt werden.
- E Bei Sekretstau in den Atemwegen sollten Glukokortikoide eingesetzt werden.

8 Welche der Aussagen trifft zu?

- A Der Zeitpunkt einer PEG-Anlage ist genau definiert.
- B Die PEG-Anlage sollte möglichst spät erfolgen, um den Trainingseffekt des Kauens nicht zu vermindern.
- C Die PEG-Anlage sollte möglichst vor einer höhergradigen respiratorischen Insuffizienz erfolgen.
- D Die Anlage einer RIG (radiologisch implantierte Gastrostomie) muss in Vollnarkose erfolgen.
- E Der lebensverlängernde Effekt der Ernährung über PEG ist erwiesen.

9 Welche Aussage trifft nicht zu: Symptome nächtlicher Hypoxien sind:

- A gesteigerter Appetit
- B erhöhte Tagesmüdigkeit
- C Konzentrationsstörungen
- D Depressionen
- E morgendliche Kopfschmerzen

10 Welche Aussage ist falsch?

- A Für die BIPAP-Beatmung wurde ein positiver Effekt auf die Lebensqualität gezeigt.
- B Für die BIPAP-Beatmung wurde eine lebensverlängernde Wirkung gezeigt.
- C Eine Sauerstoffgabe sollte bei ALS-Patienten regelhaft erfolgen.
- D Bei Symptomen nächtlicher Hypoxien ist eine Schlaflaboruntersuchung indiziert.
- E Die invasive Beatmung über Tracheostoma verlängert die Überlebenszeit.

A Angaben zur Person

Name, Vorname, Titel:

Straße, Hausnr.:

PLZ | Ort:

Anschrift: privat dienstlich

EFN-Nummer:

Ich bin Mitglied der Ärztekammer (bitte Namen der Kammer eintragen):

Jahr meiner Approbation:

Ich befinde mich in der Weiterbildung zum:

Ich habe eine abgeschlossene Weiterbildung in (bitte Fach eintragen):

Ich bin tätig als: Assistenzarzt Oberarzt Chefarzt niedergelassener Arzt Sonstiges:**B** LernerfolgskontrolleBitte nur eine Antwort pro Frage
ankreuzen

1	A	B	C	D	E
2	A	B	C	D	E
3	A	B	C	D	E
4	A	B	C	D	E
5	A	B	C	D	E

6	A	B	C	D	E
7	A	B	C	D	E
8	A	B	C	D	E
9	A	B	C	D	E
10	A	B	C	D	E

C Erklärung

Ich versichere, dass ich die Beantwortung der Fragen selbst und ohne Hilfe durchgeführt habe

Ort | Datum:

Unterschrift:

D Feld für CME-WertmarkeBitte in dieses Feld die CME-Wertmarke kleben
oder Ihre **Abonnement-Nummer** eintragen:
(siehe Adressaufkleber)

Zertifizierungsfeld (wird durch den Verlag ausgefüllt)

E Zertifizierungsfeld**Ihr Ergebnis**Sie haben von 10 Fragen richtig beantwortet.

Sie haben

 bestanden und 3 CME-Punkte erworben. nicht bestanden

Stuttgart, den

Datum

Stempel/Unterschrift

**> Bitte unbedingt Rückseite
ausfüllen!**

F Fragen zur Zertifizierung

Eine Antwort pro Frage.
Bitte unbedingt ausfüllen bzw.
ankreuzen, da die Evaluation
sonst unvollständig ist!

Didaktisch-methodische Evaluation**1 Das Fortbildungsthema kommt in meiner ärztlichen Tätigkeit** häufig vor selten vor regelmäßig vor gar nicht vor**2 Zum Fortbildungsthema habe ich** eine feste Gesamtstrategie noch offene Einzelprobleme: keine Strategie**3 Hinsichtlich des Fortbildungsthemas** fühle ich mich nach dem Studium des Beitrags in meiner Strategie bestätigt habe ich meine Strategie verändert: habe ich erstmals eine einheitliche Strategie erarbeitet habe ich keine einheitliche Strategie erarbeiten können**4 Wurden aus der Sicht Ihrer täglichen Praxis heraus wichtige Aspekte des Themas** nicht erwähnt? ja, welche nein zu knapp behandelt? ja, welche nein überbewertet? ja, welche nein**5 Verständlichkeit des Beitrags** Der Beitrag ist nur für Spezialisten verständlich Der Beitrag ist auch für Nicht-Spezialisten verständlich**6 Beantwortung der Fragen** Die Fragen lassen sich aus dem Studium des Beitrages allein beantworten Die Fragen lassen sich nur unter Zuhilfenahme zusätzlicher Literatur beantworten**7 Die Aussagen des Beitrages benötigen eine ausführlichere Darstellung** zusätzlicher Daten von Befunden bildgebender Verfahren die Darstellung ist ausreichend**8 Wie viel Zeit haben Sie für das Lesen des Beitrages und die Bearbeitung des Quiz benötigt?**

> Einsendeschluss
30.3.2010

Bitte senden Sie den vollständigen Antwortbogen zusammen mit einem an Sie selbst adressierten und ausreichend frankierten Rückumschlag an den
Georg Thieme Verlag KG, Stichwort „CME“, Postfach 30 11 20, 70451 Stuttgart