

# Amyotrophe Lateralsklerose (ALS)

## Klinische Symptomatik

Unter dem Begriff Amyotrophe Lateralsklerose (ALS, Amyotrophische Lateralsklerose, Myotrophe Lateralsklerose, Lou-Gehrig-Disease) handelt es sich um eine degenerative Krankheit des motorischen Nervensystems, bei der es im Verlauf zu einer zunehmenden Degeneration des ersten und zweiten Motoneurons in variablen Ausmaß kommt. Die Erstbeschreibungen dieser Erkrankung geht in das 19. Jahrhundert zurück, wenngleich der Begriff „Amyotrophe Lateralsklerose“ 1969 von Charcot und Joffroy geprägt wurde. Die Amyotrophe Lateralsklerose ist charakterisiert durch eine fortschreitende muskuläre Schwäche der Skelettmuskulatur, die sich in der Regel ohne sensible Symptome und ohne Beteiligung der Sinnesorgane (Auge, Gehör, Geschmack, Geruch) bemerkbar macht. Das heißt auch, dass in der Regel eine Beteiligung glatter Muskeln, wie Eingeweidemuskulatur, Schließmuskeln oder eine Beeinträchtigung der Blasenfunktion nicht zum Krankheitsbild gehören.

## Subtypen der ALS

Einige klinische Subtypen der ALS sind bekannt und erklären sich durch die selektive klinische Beteiligung im frühen Verlauf:

### **Progressive Bulbärparalyse**

Die selektive Beteiligung von Sprech-, Schluck- und Kaumuskulatur ist initiales Symptom bei ca. 20% der ALS-Patienten. Typischerweise schreitet die Erkrankung im weiteren Verlauf über die obere zur unteren Extremität fort. Selten bleibt die Extremitätenmuskulatur ausgespart.

### **Primäre Lateralsklerose**

2-4% der ALS-Patienten zeigen initial und im Verlauf nur Zeichen des ersten Motoneurons. Das Manifestationsalter liegt zwischen 50 und 55 Jahren, der Verlauf kann langsam sein. Einige ALS-Patienten entwickeln im Verlauf jedoch auch Zeichen des zweiten Motoneurons.

## **Flail-arm Syndrom**

Das Flail-arm (Flügelarm-) Syndrom zeigt sich bei bis zu 10% der Patienten als relative symmetrische Beteiligung des Schultergürtels und Beteiligung von Oberarm- und Handmuskulatur mit positiven Pyramidenbahnzeichen. Männer sind deutlich häufiger betroffen (9:1).

## **Hemiplegische „Mills“-Variante**

Es handelt sich hier um eine Variante, die ihre initialen Symptome auf nur bzw. betont auf einer Körperhälfte zeigt und im weiteren Verlauf auf die andere Seite übergreifen kann.

## **Diagnostik**

Die Basis der Diagnostik bildet die neurologische Untersuchung in Zusammenschau mit neurophysiologischer Messmethoden (Elektromyographie und Nervenleitgeschwindigkeits-Messungen). Zum Ausschluss aller anderen Ursachen der Krankheitssymptome können individuell weitere Untersuchungen wie weitere elektrophysiologische Tests, Blut- und Nervenwasseruntersuchungen sowie eine Nerven- und/oder Muskelbiopsie zum Ausschluss infektiöser, entzündlicher und autoimmun vermittelter Erkrankungen nötig werden.

Die El-Escorial-Kriterien der [World Federation of Neurology](#) (WFN) in ihrer überarbeiteten Form von 1998 fordern für die Diagnose einer ALS den Nachweis von:

1. Zeichen der Degeneration des zweiten Motoneurons (klinisch, elektrophysiologisch oder neuropathologisch)
2. Zeichen der Degeneration des ersten Motoneurons (klinisch)
3. Progredienz der Symptome in einer Region oder Ausweitung auf andere Regionen

Nicht nachweisbar dürfen sein:

1. Elektrophysiologische bzw. pathologische Hinweise anderer Erkrankungen, die die Zeichen des ersten bzw. Zweiten Motoneuron erklären könnten
2. Nachweise anderer Erkrankungen in der Bildgebung, die die beobachteten Symptome erklären könnten.

## **Laboruntersuchungen**

In der Regel werden Blutbild, Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit, Elektrolyte, Kreatinkinase, Schilddrüsen- und Nebenschilddrüsenwerte, antinukleäre Antikörper bestimmt.

Ergänzend können Spezialuntersuchungen zum Ausschluss ALS-ähnlicher Syndrome durchgeführt werden. Diese Syndrome haben typische klinische Auffälligkeiten, die in Zusammenhang mit den individuellen Symptomen stehen und somit Anlass zur weiterführenden Diagnostik bieten. Hierzu zählen degenerative und entzündliche Myopathien (Muskelbiopsie), Immuneuropathien (Gangliosid-Antikörper, Granulozyten-AK, ggf. Nervenbiopsie), Paraproteinämien (Immunfixation), Infektionen (Lyme- und Luesserologie) sowie Spinalkanalstenosen und Raumforderungen der Schädelbasis (Kernspintomographie).

Bei Patienten unter 40 Jahren sollte ein Hexosaminidase A-Mangel ausgeschlossen werden.

## **Pathophysiologie und Pathogenese**

Im Rahmen der Amyotrophen Lateralsklerose kommt es zu einem fortschreitenden Verlust von Motoneuron-Zellen in Großhirn, Hirnstamm und Rückenmark mit einer Degeneration der sog. Pyramidenbahn. Typischerweise bleibt die Sensibilität ausgespart. Derzeit existiert es nur ein begrenztes Verständnis über die Mechanismen der Zellunterganges im Rahmen der ALS. Verschiedene Hypothesen wurden aufgestellt. Dabei basieren die Kenntnisse zur Pathophysiologie sich vor allem auf Untersuchungen eines Maus-Tiermodells für die Erkrankung, das Mutationen im Cu/Zn-SOD-Gen trägt. Diese Mäuse entwickeln eine Muskelschwäche und sterben an einer fortschreitenden Lungenfunktionsstörung. In der Pathogenese der Erkrankung könnten nach Studienlage immunologische und entzündliche Faktoren, oxidativer Stress über freie Radikale, Glutamat-vermittelte Exzitotoxizität und andere Gründe hier eine Rolle bei der Entwicklung der ALS spielen.

Auf die einzelnen Hypothesen soll hier nicht näher eingegangen werden, da sie derzeit Gegenstand intensiver Forschungsarbeit sind und die Rolle der einzelnen im

Krankheitsprozess sowie die pathophysiologischen Zusammenhänge noch unzureichend geklärt sind.

## Therapie

### Medikamentöse Therapie der Grunderkrankung

Die Amyotrophe Lateralsklerose ist Gegenstand intensiver Forschung sowohl in Hinblick auf die Ursache, Entstehung als auch in Bezug auf die Therapie der Erkrankung. Prinzipiell ist zwischen einer Therapie der Grunderkrankung und der Therapie der Symptome zu unterscheiden.

Im Laufe der Zeit wurde auf viele neue und alte Substanzen Hoffnungen gesetzt, den Verlauf der ALS zu beeinflussen und die Prognose zu verbessern. Während einige Substanzen in Tierversuchen Wirksamkeit bewirkten, konnten diese allerdings dies bei ALS-Patienten leider keine positiven Effekte in Studien zeigen. Zu den Substanzen, die nach heutigem Wissenstand (2006) keine gesicherte Wirksamkeit zur Behandlung der ALS zeigen, gehören unter anderen: Gabapentin, Topiramid, Verapamil, Nimodipin, N-Acetylcystein, Prednison, Cyclophosphamid, Cyclosporin, Deprenyl, Tocopherol (Vitamin E), Kreatinmonohydrat, Minocyclin, Indinavir, Pleconaril, Myotrophin (IGF-1), BDNF.

Die Pathogenese der amyotrophen Lateralsklerose ist bisher nicht vollständig geklärt. Es liegen aber Hinweise vor, dass der exzitatorische Neurotransmitter Glutamat im zentralen Nervensystem eine Rolle beim Zelluntergang in dieser Erkrankung spielt. Riluzol ist derzeit das einzige zugelassene Medikament für die Therapie der ALS. Riluzol verhindert die präsynaptische Freisetzung von Glutamat und hemmt somit die Prozesse, die durch Glutamat vermittelt werden. Der exakte Wirkmechanismus ist unklar.

Der erste Cochrane-Review auf Grundlage von 3 randomisierten kontrollierten Studien zur Wirksamkeit von Riluzol zur Behandlung der Amyotrophen Lateralsklerose fasst zusammen, dass Riluzol die 1-Jahres-Überlebensrate um 9% verbessert. Obwohl sich die Gruppen hinsichtlich der absoluten Muskelkraft nicht unterschieden, konnten funktionelle Vorteile der bulbären und der Extremitätenfunktion gesehen werden.

Der Cochrane-Review schlussfolgert, dass Riluzol in einer Dosierung von 100 mg/Tag ausreichend sicher ist und die Überlebenszeit hochwahrscheinlich um ca. 2 Monate verlängert wird. Dennoch werden weitere Studien benötigt, um diesen Effekt auch bei älteren Patienten (> 75 Jahre) und in fortgeschritteneren Stadien zu belegen. Die Standarddosis für Riluzol ist 2 mal 50 mg 2 Stunden vor bzw. nach den Mahlzeiten. Nebenwirkungen sind eher selten und beinhalten Benommenheitsgefühl, Erbrechen, Schwindel, Müdigkeit und erhöhte Leberenzyme sowie Blutbildveränderungen. Daher sollten die Leberwerte und das Blutbild einmal monatlich während der ersten 3 Monate der Therapie, danach in 3-monatigen Abständen kontrolliert werden.

## **Symptomatische Therapie**

Die Basistherapie der muskulären Schwäche stellt die regelmäßige und intensive **Krankengymnastik** auf neurophysiologischer Grundlage dar. Je nach Beschwerdesymptomatik kommen hier bestimmte physiotherapeutische Konzepte wie die propriozeptive Neurofaszilitation (PNF) oder das Bobath-Konzept zum Tragen. Zusätzlich empfehlen sich abgestimmt auf die Symptome die **ergotherapeutische Behandlung** zum Funktionserhalt der Handfunktion und der Feinmotorik, die **logopädische Therapie** zum Funktionserhalt von Schluck- und Sprechfunktion, sowie gegebenenfalls auch die **Atemtherapie** zur Unterstützung des Abhustens, der Sekretmobilisierung und der Hustenfunktion.

In der Regel sind hier Langzeitverordnungen in einer Frequenz von 2-3x wöchentlich als Verordnungen außerhalb des Regelfalls unter Berücksichtigung der Grunddiagnose problemlos möglich.

Zur symptomatischen Therapie gehört auch die **Hilfsmittelversorgung**, um die Selbstständigkeit der Patienten bestmöglich zu erhalten. Hier ist eine breite Palette an Hilfsmitteln auf dem Markt, die nach individueller Beratung empfohlen und größtenteils verschrieben werden können. Hierzu zählen Geh- und Stehhilfen, Aufstehhilfen, Greifhilfen, Toilettensitzerhöhungen, Badewannenlift, Kommunikationsmittel und vieles mehr.

## **Perkutane endoskopische Gastrostomie (PEG-Sonde)**

Eine PEG-Sonde ist ein elastischer Kunststoffschlauch, der durch die Bauchdecke in den Magen eingeführt wird. Sie dient der künstlichen Ernährung von Patienten, die nicht mehr selbst bzw. nur schlecht schlucken können und somit ein erhöhtes Risiko für eine Mangelernährung und eine Lungenentzündung durch Verschlucken von Speisen haben. Eine PEG-Sonde wird im Rahmen einer Magenspiegelung gelegt und ermöglicht eine zusätzliche Verabreichung von Flüssigkost unter Umgehung des Schlucktraktes. Die PEG-Sonde kann jederzeit im Rahmen einer Magenspiegelung wieder entfernt werden.

In den Leitlinien der American Academy of Neurology wurden folgende Empfehlungen zur Anlage einer PEG-Sonde publiziert:

1. Die Perkutane endoskopische Gastrotomie ist indiziert für Patienten mit Symptomen einer Schluckstörung und sollte früh nach Symptombeginn in die Therapieentscheidung miteinbezogen werden.
2. Um optimale Ausgangsbedingungen für die Anlage zu gewähren, sollte die Vitalkapazität >50% des Solls betragen, um pulmonale Komplikationen zu vermeiden.

### **Nichtinvasive Maskenbeatmung**

Die meisten Patienten entwickeln im Verlauf der Erkrankung eine Schwäche der Atemmuskulatur mit Behinderung des Gasaustausches der Lunge. Frühsymptome können sein Atemnot bei leichter körperlicher Belastung oder im Liegen, allgemeines Schlappeitsgefühl, Tagesmüdigkeit, Konzentrationsstörungen, Schlafstörungen und morgendliche Kopfschmerzen. Eine nächtliche Pulsoxymetrie ist nützlich in der Diagnostik nächtlicher Sauerstoff-Entsättigungen und eine Lungenfunktionsprüfung sollte in 2-3-Monatsintervallen durchgeführt werden.

Die nichtinvasive Maskenbeatmung bewirkt eine direkte Verbesserung der Symptome und somit der Lebensqualität, darüber hinaus eine Verlängerung der Überlebenszeit. Wenngleich eine invasive Beatmung über ein Tracheostoma (Luftröhrenschnitt) die Überlebenszeit gegebenenfalls noch effektiver beeinflussen mag, bewirkt sie eine zunehmende und irreversible Abhängigkeit von einer Beatmungsmaschine bei fortschreitendem Kraftverlust und Muskelschwund der Muskulatur. Daher sollte diese Beatmungsform nur in ausgewählten Einzelfällen nach ausführlicher Aufklärung von Patient und Angehörigen gewählt werden.

### **Therapie ALS-assoziierter Symptome**

Als typische, ALS-assoziierte Symptome sind die Symptome bekannt, die im Rahmen der sich entwickelnden motorischen Dysfunktion auftreten.

Hierzu zählen u.a. die **Hypersalivation**, also der vermehrter Speichelfluss, der durch das mangelnde Abschlucken von Speichel entsteht und deswegen auch als Pseudo-Hypersalivation bezeichnet wird. Für dieses Symptom stehen verschiedene medikamentöse Strategien zur Verfügung, die die Speichelsekretion vermindern. Als Substanzen werden eingesetzt: Amitriptylin, Atropin, Scopolamin und Belladonna-Extrakte. Bei therapieresistenteren Formen steht auch die in der Regel komplikations- und schmerzarme Injektion von Botulinumtoxin in die Speicheldrüsen zur Verfügung. Die früher durchgeführte Bestrahlung der Speicheldrüsen wird durch diese Therapien in der Regel überflüssig.

Die **Sprechstörung** lässt sich zur Verbesserung der Restfunktion mit logopädischen Maßnahmen sinnvoll einsetzen, im weiteren Verlauf wird häufig die Versorgung mit entsprechenden Hilfsmitteln (Kommunikator, Alphabetafeln) nötig.

**Schluckstörungen** treten im Verlauf einer Amyotrophen Lateralsklerose häufig auf. Die Patienten klagen zumeist zunächst über Schwierigkeiten, die beim Trinken sich bemerkbar machen und gehäuft zum Verschlucken und Hustenreiz führen.

Gelegentlich kann es notwendig sein, ergänzende diagnostische Schritte (röntgenologische Breischluckuntersuchungen) einzuleiten, um andere Ursachen einer Schluckstörung (z.B. Achalasie) auszuschließen. Zudem lassen sich Flüssigkeiten mit bestimmten Substanzen geschmacksneutral andicken und somit besser schlucken. Tritt auch eine Einschränkung beim Schlucken von festen Speisen auf, kann zusätzlich eine entsprechende Zubereitung der Speisen (Kleinschneiden, passierte Kost) hilfreich sein. Über die [Deutsche Gesellschaft für Muskelkranke e.V.](#) sind auch ein entsprechender Kochleitfaden mit Rezepten erhältlich. Bei Schluckstörungen ist es wichtig, beim Trinken oder Essen langsam und konzentriert zu schlucken, um ein Verschlucken weitestgehend zu vermeiden. Zusätzlich sind logopädische Maßnahmen zur Verbesserung oder Erhalt der verbliebenen Schluckfunktion effektiv. Sollte die Schluckstörung weit fortgeschritten sein, es zu häufigem Verschlucken mit Gefahr der Aspiration oder einem deutlichem Gewichtsverlust durch mangelnde Nahrungsaufnahme gekommen sein, kann hier mit der sog. PEG-Sonde (siehe oben) eine deutliche Erleichterung und somit eine Verbesserung der Lebensqualität erzielt werden.

**Muskelkrämpfe und Muskelzucken** bestehen in unterschiedlicher Ausprägung und sind somit individuell unterschiedlich mit einem Leidensdruck behaftet. Der Einsatz von rezeptfreien Substanzen wie Magnesium, Vitamin E und Chininsulfat, aber auch von rezeptpflichtigen Substanzen wie Carbamazepin bringt überwiegend eine deutliche Besserung der Beschwerden.

**Depression und Angst** lassen sich heute durch die moderne medikamentöse Therapie meist ausreichend behandeln. Zusätzlich können hier auch psychotherapeutische Verfahren erfolgreich eingesetzt werden.

**Affektstörungen wie pathologisches Weinen/Lachen** werden je nach Leidensdruck des Patienten behandelt. Diese Automatismen laufen ohne wesentliche emotionale Beteiligung bei geringen Auslösern (z.B. Frage nach dem Befinden) ab. Hier gelten die gleichen therapeutischen Prinzipien wie bei depressiven Symptomen. Zum Einsatz kommen hier vorrangig Substanzen wie Amitriptylin und Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, die im Einzelfall durch psychotherapeutische Verfahren ergänzt werden können.