

KAPITEL  
Degenerative Erkrankungen

Amyotrophe Lateralsklerose  
(Motoneuronerkrankungen)

Entwicklungsstufe: S1  
Stand: September 2012  
Gültig bis: 31. Dezember 2015  
AWMF-Registernummer: 030/001

[COI-Erklärung](#)  
[Clinical Pathway](#)

Federführend  
Prof. Dr. Albert C. Ludolph, Ulm  
[albert.ludolph@rku.de](mailto:albert.ludolph@rku.de)

## Was gibt es Neues?

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

## Die wichtigsten Empfehlungen auf einen Blick

- Riluzol (2 × 50 mg/d) verzögert den Krankheitsprozess.
- Die Ziele der symptomatischen (palliativen) Therapie sind der Erhalt der Lebensqualität und der Autonomie der Patienten, eine frühzeitige Aufklärung und die Erstellung einer Patientenverfügung, unter Wahrnehmung der ärztlichen Fürsorgepflicht.
- Eine begleitende Physiotherapie, Logopädie und Ergotherapie sind dauerhaft notwendig und sinnvoll.
- Nach frühzeitiger Aufklärung der Patienten und ihrer Angehörigen besteht die Möglichkeit der symptomatisch wirksamen und lebensverlängernden nicht invasiven Heimbeatmung.
- Es sollte eine Pneumonieprophylaxe mit physikalischer Therapie und frühzeitiger Antibiose bei Infektionen des respiratorischen Trakts und eine Behandlung der (Pseudo-)Hypersalivation durchgeführt werden.
- Nach frühzeitiger Aufklärung der Patienten und ihrer Angehörigen besteht die Möglichkeit der perkutanen endoskopischen Gastrostomie (PEG) unter Beachtung der respiratorischen Situation.
- Eine symptomatische Therapie der Dysarthrie und anderer, die Lebensqualität beeinträchtigender, krankheitsassoziierter Symptome (Verschleimung, Depression, Krämpfe, Schmerz) wird empfohlen.

## Einführung

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

## Definition und Klassifikation

### Begriffsdefinition

Die ALS ist gekennzeichnet durch die Kombination von Zeichen der Schädigung des oberen und unteren Motoneurons in einer oder mehreren Körperregionen. Dies kann je nach Lokalisation zu unterschiedlich progredienten Einschränkungen führen. Häufig sind die Defizite des oberen Motoneurons teilweise maskiert, sodass eingehend nach ihnen gefahndet werden muss. Generalisierte Faszikulationen sind charakteristisch und häufig, aber weder spezifisch noch Voraussetzung für die Diagnose. Nach Beginn an einer Extremität oder der bulbären Region treten oft in angrenzenden Körperregionen Folgesymptome auf. Sensibilitätsstörungen und Schmerzen gehören primär nicht zu den Symptomen einer ALS.

Klinisch werden unterschieden:

- die ALS (Defizite des oberen und unteren Motoneurons) mit bulbärem oder spinalem Beginn,
- ein reines Syndrom des oberen Motoneurons (primäre Lateralsklerose, PLS)
- und die progressive Muskelatrophie (PMA), bei der klinisch oft zunächst kein Nachweis einer Beteiligung des ersten Motoneurons gelingt.

### Klassifikation

Die ALS ist im 19. Jahrhundert als ein charakteristisches klinisches Syndrom definiert worden, das neuropathologisch aus einer Läsion des kortikospinalen Trakts, der Vorderhornzellen und der bulbären motorischen Hirnnervenkerne besteht. Klinisch finden sich korrespondierend dazu fokal beginnende amyotrophe Paresen und Zeichen der Läsion der Pyramidenbahn, die im Verlauf generalisieren und nach 3–5 Jahren in die respiratorische Insuffizienz führen. Die ALS wird nach klinischen Kriterien in die Gruppe der motorischen Systemdegenerationen zwischen den rein motorischen Neuropathien, den spinalen Muskelatrophien und den – seltenen – ganz überwiegenden Erkrankungen des ersten motorischen Neurons, den primären Lateralsklerosen, eingeordnet. Es ist nicht überraschend, dass die moderne molekulargenetische Forschung die klinischen Grenzen zwischen diesen Krankheitsbildern auflockert und zeigt, dass die klinischen Syndrome ätiologisch heterogen sind. Dies gilt vor allem für die ALS, bei der bisher nur wenige ätiologische Faktoren identifiziert sind – der wichtigste sind die für nur etwa 1 % der Erkrankungen verantwortlichen Mutationen im Gen der zytosolischen Cu/Zn-Superoxiddismutase (Cu/Zn-SOD) (Rosen et al. 1993, Andersen 2006). Zwei weitere für die genetische Beratung wichtige Veränderungen sind die meist autosomal dominant vererbten FUS- (fused in sarcoma) und TDP-43-Mutationen; diese treten in Deutschland bei weniger als 5 % der Familien auf (Kühnlein et al. 2008, Waibel et al. 2010). Welche quantitative Bedeutung die kürzlich gefundenen Mutationen im Ubiquilin-2-Gen haben, ist derzeit noch nicht bekannt; die Mutationen im C9ORF72-Gen treten jedoch noch häufiger auf als SOD-Mutationen, in Deutschland bei etwa 25 % der Familien (Deng et al. 2011, Djesus-Hernandez et al. 2011, Renton et al. 2011). Es hat sich herausgestellt, dass die Cu/Zn-SOD-Mutationen auch bei klinisch autosomal-dominantem Erbgang nicht immer kosegregieren (Felbecker et al. 2010); diese Tatsache erschwert die genetische Beratung. Es ist heute gesichert, dass etwa 5 % aller ALS-Kranken eine klinisch deutliche frontale Demenz entwickeln; ansonsten sind die häufig nachweisbaren subtilen Defizite in neuropsychologischen Testungen, die frontale Funktionen widerspiegeln, nicht oder kaum progredient (Schreiber et al. 2005). Allerdings haben diese Defizite eine Bedeutung in der nosologischen Abgrenzung der ALS gegenüber frontotemporalen Demenzen bekommen. Es wird davon ausgegangen, dass es mehr ätiologische Überlappungen gibt als früher angenommen. Ein interessanter Befund der letzten Jahre ist die Identifikation des Proteins TDP-43 als Bestandteil der charakteristischen zytoplasmatischen Einschlüsse (Neumann et al. 2006). Es ist intrazellulär bei allen Patienten mit ALS nachweisbar, nur nicht bei Mutationsträgern der Cu/Zn-SOD (MacKenzie et al. 2010). Darüber hinaus finden sich bei einer geringeren Anzahl von ALS-Patienten zytoplasmatische Akkumulationen des FUS-Proteins (MacKenzie et al. 2010). Es darf nicht übersehen werden, dass es auch Überlappungen mit anderen neurodegenerativen Erkrankungen gibt; besonders häufig treten diese mit dem Parkinson-Syndrom, aber auch den zerebellären Degenerationen auf. Die Forschung der letzten Jahre hat erneut auf die relativ geringe Häufigkeit von Depressionen und der Angabe einer erstaunlichen Lebensqualität – trotz des schweren Krankheitsbilds – hingewiesen (Lule et al. 2008).

### Pathophysiologie

Die Kenntnisse zur Pathophysiologie und -biochemie der Erkrankung stützen sich vor allem auf Untersuchungen des derzeit besten Tiermodells für die Erkrankung: transgene Mäuse, die Mutationen im menschlichen Cu/Zn-SOD-Gen tragen. Diese Tiere entwickeln fokale periphere Paresen und sterben – wie der Mensch – an einer respiratorischen Insuffizienz. Das erste ultrastrukturelle Merkmal der kranken Motoneurone ist eine Vakuolisierung des Zellsomas, der Dendriten und proximalen Axone, die von den Mitochondrien ausgeht. Erste Verluste der Muskelkraft treten gleichzeitig mit dem Auftreten dieser Schädigung der Mitochondrien auf. Später im Verlauf kommt es zu einer Mikrogliaaktivierung, einem Verlust der Motoneurone, ohne dass apparente klinische Defizite auftreten, zu einer reaktiven Astroglieose, und schließlich nach Verlust von 30–50 % der Neurone, zum Auftreten von Paresen. Die Bedeutung dieser Modellvorstellungen liegt in der Ableitbarkeit therapeutischer Strategien. Allerdings hat das zurückliegende Jahrzehnt gezeigt, dass viele Studien im Tiermodell – vielleicht unter dem ständigen Druck der Notwendigkeit, rasch bessere Therapien zu entwickeln – auch einfacheren methodischen Anforderungen nicht genügt haben. Daher wurden

internationale Richtlinien für die Durchführung präklinischer Studien entwickelt (Ludolph et al. 2010). Ein wegweisender, neuer Gesichtspunkt ist durch die Entdeckung der DNA- und RNA-Bindungsproteine TDP-43 und FUS hinzugekommen (MacKenzie et al. 2010). Jedoch erscheint es noch zu früh, sich von der Entdeckung dieser molekularen Marker die Entwicklung therapeutischer Strategien zu erwarten. Elektrophysiologische Untersuchungen des peripheren Nervensystems des Menschen haben schon früh die Bedeutung der Denervierung der Muskulatur gezeigt und auf ein sekundäres myasthenes Syndrom, manchmal klinisch im Sinne eines „Fatigue-Syndroms“, hingewiesen, das allerdings nur selten von therapeutischer Bedeutung ist. Die Schädigung des kortikospinalen Trakts ist wie die des peripheren motorischen Nervs als primäre Läsion der Axone, nicht der Myelinscheiden, anzusehen.

Bildgebende Untersuchungen spielen zwar eine Rolle in der Differenzialdiagnose, haben aber derzeit keine wesentliche diagnostische Bedeutung (Filippi et al. 2010). Die Positronenemissionstomografie zeigt einen reduzierten Glukosemetabolismus auch in anderen Regionen als dem Motorkortex (Ludolph et al. 1992) sowie eine interindividuell variable Reduktion striataler Dopamintransporter (Borasio et al. 1998).

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

## Diagnostik

Die Diagnose einer ALS ist auch eine Ausschlussdiagnose. Daher sollte auf die differenzialdiagnostischen Aspekte besondere Bedeutung gelegt werden.

Falls die Diagnose ALS vermutet wird, sollte der Patient von einem Neurologen untersucht werden. Wird die Diagnose gestellt, ist eine frühe Aufklärung des Patienten und seiner Angehörigen notwendig. Allerdings sollten prognostische Aussagen nur mit der gebotenen Vorsicht gemacht und gegebenenfalls von einer Verlaufsbeobachtung abhängig gemacht werden. Dabei ist die Kenntnis von Subformen der Erkrankung mit günstigerer Prognose essenziell (z. B. Kennedy-Syndrom, primäre Lateralsklerose, Vulpien-Bernhard-Syndrom/Flail-Arm-Syndrom). Ein unerwarteter Verlauf („Stillstand“, „Besserung“) oder das Auftreten untypischer Symptome macht eine Fehldiagnose wahrscheinlich und der Patient muss erneut gründlich untersucht werden.

Die El Escorial-Kriterien (in revidierter Form; Brooks et al. 2000) sind als wissenschaftliches Hilfsmittel anzusehen; für den klinischen Gebrauch sind sie zu eng und stehen eher einer frühen Diagnose entgegen. Wenn man den Patienten oder den zuweisenden Arzt mit der Diagnose (nach den El Escorial-Kriterien) „definitive“, „wahrscheinliche“ oder „mögliche“ ALS konfrontiert, wird es eher zur Verwirrung als zur gewünschten diagnostischen Klarheit führen. Daher sollte der Gebrauch dieser wissenschaftlichen Kriterien in der Praxis vermieden werden oder von den notwendigen Erläuterungen begleitet sein. Neuere Kriterien, die die neurophysiologischen Befunde als gleichwertig zur klinischen Untersuchung betrachten, scheinen eine höhere Sensitivität zu zeigen als die revidierten El Escorial-Kriterien. Die Zukunft wird zeigen, ob sie sich in der Praxis durchsetzen werden (Carvalho et al. 2009, Douglass et al. 2010).

### Obligate Untersuchungen (Basisdiagnostik)

- klinisch-neurologische Untersuchung
- klinisch-neuropsychologische Befunderhebung (durch einen Neurologen)
- Elektromyografie und -neurografie (mit Leitungsblockdiagnostik bei ausschließlicher Erkrankung des zweiten Motoneurons)
- MRT-Bildgebung, falls differenzialdiagnostisch sinnvoll (z. B. bei Verdacht auf Myelopathie, polysegmentale Radikulopathie)
- Vitalkapazität, eventuell Blutgasanalyse (Anfangsdokumentation nach Diagnosestellung)
- Körpergewicht, Body-Mass-Index (Anfangsdokumentation nach Diagnosestellung)
- Die Basislabordiagnostik sollte die Bestimmung der BSG, des CRP, ein rotes, ein weißes und ein Differenzialblutbild, die Bestimmung von GOT, GPT, TSH, T<sub>3</sub> und T<sub>4</sub>, Vitamin B<sub>12</sub> (Methylmalonsäure, Homocystein), eine Serumweiß- und Immunelektrophorese, die Bestimmung der CK, des Kreatinins, der Elektrolyte (Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Ca<sup>2+</sup>, Cl<sup>-</sup>, PO<sub>4</sub><sup>3-</sup>) und des Glukosespiegels umfassen.

### Fakultative Untersuchungen (Differenzial- und weiterführende Diagnostik)

- Liquoruntersuchung (Zellen, Eiweiß, Proteinelektrophorese, oligoklonale Banden, Glukose, Laktat)
- Muskelbiopsie (vor allem zur Differenzialdiagnose Polymyositis, Inclusion-Body-Myositis/Myopathie)
- neuropsychologische Testung, falls klinischer Verdacht auf (frontale) Demenz
- bei Demenz: VLCFA (very long chain fatty acids) im Serum, Arylsulfatase A im Serum
- in Einzelfällen Magnetstimulation des motorischen Kortex (z. B. bei Verdacht auf Vorliegen der D90A-Mutationen im Cu/Zn-SOD-Gen)
- spinales und kraniales MRT
- erweiterte Labordiagnostik: Angiotensin-Converting-Enzym (ACE), Hexosaminidase A und B, ANA, Anti-DNA, Anti-Hu, Anti-MAG, Anti-AchR, Anti-MUSK

- Serologie (z. B. Borrelien, Lues, HIV), Antikörper gegen K<sup>+</sup>-Kanäle
- Bence-Jones-Protein und Knochenmarkbiopsie
- Lungenfunktionsprüfung
- Untersuchung der Schluckfunktionen (ggf. Videoendoskopie)
- HNO-ärztliche Untersuchung (bei ausschließlich bulbärer und pseudobulbärer Manifestation, Differenzialdiagnose von Sprech- und Schluckstörungen)

### Fakultative genetische Diagnostik

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

- SOD1-Gen (nach den Richtlinien der Deutschen Gesellschaft für Humangenetik, Humangenetik in Gießen und Ulm)
- FUS- und TDP-43-Gen (nach den Richtlinien der Deutschen Gesellschaft für Humangenetik, Humangenetik in Ulm)
- Androgenrezeptorgen bei entsprechendem klinischem Verdacht auf Kennedy-Syndrom (Befall ausschließlich des zweiten Motoneurons, männlicher Patient, endokrine Auffälligkeiten) (Humangenetik in Würzburg und Ulm)
- Mutationen im 9ORF72-Gen; diese können – ungenau – mit PCR, genauer mit dem Southern Blot (Repeatlänge) nachgewiesen werden (Humangenetik in Ulm).

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

Diagnostik in Österreich: Department für Medizinische Genetik, Molekulare und Klinische Pharmakologie; Sektion für Klinische Genetik; Medizinische Universität Innsbruck.

### Aufklärung über die Diagnose

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

## Therapie und Betreuung

Prinzipiell ist zwischen der kausal orientierten pharmakologischen Therapie und der palliativen Behandlung, die auch symptomatische Therapieansätze mit einschließt, zu unterscheiden. Die Betreuung durch ein multidisziplinäres Team an einer erfahrenen Klinik verbessert die Lebenserwartung und die Lebensqualität, auch wenn man Besonderheiten des Patientenspektrums an einer solchen Klinik berücksichtigt (Traynor et al. 2003, Chio et al. 2004, van den Berg et al. 2005), und ist daher anzustreben. Diese Patienten werden auch seltener und kürzere Zeit stationär aufgenommen als diejenigen, die keine Spezialkliniken aufsuchen (Chio et al. 2004). Das multidisziplinäre Team sollte dem Patienten einen Zugang zur Logopädie, zu einer mit dem Krankheitsbild erfahrenen Krankenschwester, zur Krankengymnastik, Diätberatung, zu einem Psychologen, einem Zahnarzt, zur Ergotherapie, zur Gastroenterologie und zur Pulmonologie garantieren. Im Rahmen dieses multidisziplinären Ansatzes ist es aber wichtig, dass ein Arzt der Hauptansprechpartner des Patienten bleibt

### Pharmakotherapie

Die neuroprotektiven Therapieansätze sind nur für Riluzol in doppelblinden placebokontrollierten Studien belegt. Riluzol erhöht dosisabhängig die Wahrscheinlichkeit, das erste Therapiejahr zu überleben, um 6,4–12,1 % (je nach Studie) (Miller et al. 2002). Eine retrospektive Studie hat gezeigt, dass ein früherer Einsatz des Medikaments zu einem langsameren Verfall der motorischen Funktionen führt (Riviere et al. 1998). Die El Escorial-Kriterien eignen sich nicht dazu, die diagnostische Grundlage für die Einleitung einer Riluzol-Therapie zu bieten. Retrospektive Analysen von großen Datenbasen haben gezeigt, dass der lebensverlängernde Effekt in den beobachteten Patientengruppen zwischen 6 und 20 Monate beträgt. Jedoch lässt sich nicht sicher sagen, wie eine Patientenselektion in großen Zentren diesen unerwartet großen Effekt verfälscht. Auf hepatische Toxizität sollte vor allem zu Beginn der Behandlung geachtet werden. Es gibt zahlreiche scheinbar erfolgreiche neuroprotektive Strategien beim Tier (Cu/Zn-SOD-Modell), von denen aber keine beim Menschen ausreichend belegt erscheint.

### Symptomatische Therapie

Ziel der symptomatischen Therapie ist, die Beschwerden des Patienten zu lindern und damit seine Lebensqualität zu erhalten. Viele Aspekte der symptomatischen Behandlung des ALS-Patienten überlappen mit den Prinzipien der Palliativmedizin. Daher ist es oft ratsam, dass das multidisziplinäre ALS-Team engen Kontakt zu neurologisch erfahrenen Palliativmedizinern hat (Borasio et al. 2001).

### Ziele der symptomatischen (palliativen) Therapie:

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

### Krankengymnastik und Ergotherapie

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

Indikation: individuelle Indikationsstellung, leichte, mittelschwere bis schwerste Paresen

#### ► Empfehlungen:

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

### Therapie der chronischen respiratorischen Insuffizienz

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

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

#### ► Empfehlungen:

- Voraussetzung: Aufklärung des Patienten und seiner Angehörigen
- nicht invasive Heimbeatmung (Bourke et al. 2006, Mustafa et al. 2006, Butz et al. 2003)
- bei zäher Verschleimung: Mukolytika, ausreichende Flüssigkeitszufuhr (evtl. Gastrostoma, parenterale Zufuhr), ggf. Euphyllin bei obstruktiver Komponente, ggf. tragbares Gerät zur Hustenunterstützung („home suction device“) (Sancho et al. 2004)
- bei tief sitzendem Bronchialschleim: Möglichkeit der Eindsosierung eines nicht kardioselektiven Betablockers (z. B. Propranolol)
- Achtung: invasive Beatmungstechniken (Tracheostoma) nur nach ausführlichen Gesprächen mit dem Patienten und seinen Angehörigen
- Notfallintubationen ohne Aufklärung und Einwilligung sollten vermieden werden.

### Therapie der Dyspnoe

Indikation: praktisch immer notwendig

#### ► Empfehlungen:

- frühzeitige Aufklärung über friedlichen Tod als Regelfall bei ALS-Patienten (kein „Ersticken“ zu erwarten)
- Bekämpfung der Ursache (z. B. Antibiose bei Bronchopneumonie), in der Terminalphase je nach Wunsch des Patienten ggf. rein symptomatische Therapie
- Morphin beginnend mit 2,5–5 mg alle 4 Stunden p.o. oder 1–2 mg s.c. /i.v.

Dosierungsschema:

- 1–2 mg Morphin s.c. alle 4 Stunden
- in Abhängigkeit von der Wirkung 2-stündlich bzw. Einzeldosen in 1-mg-Schritten aufdosieren (bei Injektionszeitraum 4 Stunden)

Cave Atemdepression!

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

### Pneumonieprophylaxe

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

Indikation: Praktisch immer in mittleren und späten Stadien der Erkrankung notwendig

#### ► Empfehlungen:

- physikalische Therapie (Atemgymnastik, Klopfmassagen)
- Reduktion der Produktion von hochviskösem Schleim unter Flüssigkeitszufuhr (ggf. Gastrostoma)
- Therapie der Hypersalivation
- tragbares Gerät zur Unterstützung des Hustenstoßes (home suction device) (Sancho et al. 2004)
- mögliche unterstützende Medikation mit N-Acetylcystein, Betablocker (Metoprolol oder Propranolol), Anticholinergika (Ipratropium) oder Theophyllin (off-label)

### Behandlung der Hypersalivation

Die Hypersalivation des ALS-Patienten ist sehr häufig Ausdruck der Schluckstörung. Sie ist nicht nur für den Patienten sozial belastend, sondern erhöht wahrscheinlich auch das Pneumonierisiko. Die angegebenen Pharmaka sind mäßig bis gut wirksam. Wichtig ist die Titration der Dosis wegen der oft beklagten Mundtrockenheit bei Überdosierung (Young et al. 2011).

Indikation: Leidensdruck, auch Pneumonieprophylaxe

#### ► Empfehlungen:

- TTS Scopoderm (alle 1–3 Tage), alternativ: Amitriptylin (25–50 mg; bis zu 3 × täglich), Atropintropfen 1 % sublingual, 1–2 Tropfen bis zu 3 × täglich
- Botulinum-Toxin A oder B: z. B. Beginn mit 15–40 MU Botox je Glandula parotidea, 10–30 MU Botox je Glandula submandibularis oder insgesamt 250 MU Dysport oder 2500 MU Neurobloc (Guidubaldi A et al. 2011)
- Die früher durchgeführte Bestrahlung der Speicheldrüsen (Einzeldosis 7–8 Gy) wird durch diese Therapie in der ganz überwiegenden Mehrzahl der Fälle überflüssig, kann aber bei Nebenwirkungen der Botulinum-Therapie (Zunahme der Schluckstörung) indiziert sein.

### Behandlung von Laryngospasmen

Laryngospasmen sind unwillkürliche, selbstlimitierende Kontraktionen der Larynxmuskulatur, die zu einem inspiratorischen Stridor und zeitweiser kompletter Obstruktion der oberen Atemwege mit Erstickungsangst führen können.

Beim Kennedy-Syndrom treten sie bei bis zu 50 % der Patienten auf (Gdynia et al. 2006), während sie bei der ALS bei bis zu 20 % der Betroffenen beobachtet werden können. Mögliche Auslöser sind gastroösophagealer Reflux, emotionale Reize, starke Geruchs- und Geschmacksempfindungen oder kalte Atemluft. Die Patienten sollen darüber aufgeklärt werden, dass Laryngospasmen selbstlimitierend und nicht lebensbedrohlich sind. Die Anfall-Situation wird am besten mit bewusster gleichmäßiger Atmung beherrscht.

Indikation: Leidensdruck

#### ► Empfehlungen:

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

### Thromboseprophylaxe

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

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

#### ► Empfehlungen:

- physikalische Therapie (Krankengymnastik, Stützstrümpfe)
- evtl. niedermolekulare Heparine

## Behandlung von Schluckstörungen und Katabolismus

Der Ernährungszustand des ALS-Patienten ist ein unabhängiger Risikofaktor für das Überleben (Desport et al. 1999). Darüber hinaus haben 2 unabhängige Studien in den letzten Jahren gezeigt (Dupuis et al. 2008, Dorst et al. 2011), dass – scheinbar paradoxerweise – hohe Lipidspiegel (Triglyzeride, Cholesterin, LDL) positive prognostische Faktoren darstellen. Zwar handelt es sich hierbei nur um retrospektive Daten, die nicht als Argument für eine Intervention mit einer lipidreichen Kost gewertet werden können, sie weisen aber dennoch darauf hin, dass eine katabole Situation zu vermeiden ist. Der Katabolismus resultiert nicht nur aus den Schluckstörungen, sondern kann auch durch eine vermehrte Atemarbeit bei respiratorischer Insuffizienz, einen vermehrten Kalorienbedarf durch eine hypermetabole Stoffwechsellage, durch die Unfähigkeit, die oberen Extremitäten einzusetzen, oder Affektstörungen begründet sein. Auch eine Dehydratation ist häufig. Es gibt keine kontrollierten Studien zur Ernährung, insbesondere zur Anlage eines perkutanen Gastrostomas bei ALS; sie sind dringend notwendig. In den letzten Jahren ist klar geworden, dass die Mortalität in den ersten Monaten nach Anlage einer PEG erhöht ist (Forbes et al. 2004, Ludolph et al. 2006). Die Ursachen liegen wahrscheinlich vor allem in der respiratorischen Insuffizienz und ihren metabolischen Folgen. Aus diesen Gründen müssen bei Durchführung dieser Maßnahme einige Regeln beachtet werden, die dazu beitragen, die Komplikationsrate zu reduzieren (Ludolph et al. 2006).

Indikation: Leidensdruck, Gewichtsabnahme, Dehydratation, Aspirationsgefahr

### ► Empfehlungen:

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

## Hilfe bei Dysarthrie

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

Indikation: Leidensdruck

### ► Empfehlungen:

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

## Orthopädische Hilfsmittelversorgung

Indikation: je nach Defizit

### ► Empfehlungen:

- frühzeitige Besprechung und Verordnung je nach Behinderung
- z.B. Peronäusschiene, Rollstuhl, Halskrawatte

## Behandlung von Depressionen

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

Indikation: Leidensdruck

### ► Empfehlungen:

- Antidepressiva (z. B. Amitriptylin, Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer)
- Psychotherapie

## Behandlung der emotionalen Labilität bei Pseudobulbärparalysen

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

Indikation: Leidensdruck des Patienten (in Einzelfällen auch der Angehörigen)

► Empfehlungen:

- Amitriptylin, evtl. Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer z. B. Fluvoxamin (off-label)
- Chinidin in Kombination mit Dexamethorphan (off-label)

Schmerztherapie

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

Indikation: Leidensdruck

► Empfehlungen:

- nicht narkotisch wirkende Analgetika, nicht steroidale Antiphlogistika als Initialbehandlung
- Opioide (ggf. subkutan, transdermal) nach WHO-Richtlinien

Behandlung von Muskelkrämpfen/Faszikulationen

Muskelkrämpfe und Faszikulationen sind häufig vorübergehender Teil des frühen Krankheitsbildes. Daher sollte die Notwendigkeit einer Medikation im Verlauf immer kritisch überprüft werden. Auch Physiotherapie, Magnesium und Hydrierung (bei mangelhafter Flüssigkeitsaufnahme) können individuell eingesetzt werden. Nur für die Wirksamkeit von Chininsulfat bei Muskelkrämpfen gibt es zahlreiche Studien, der Effekt wurde aber nicht bei ALS-Patienten nachgewiesen (El-Tawil et al. 2010).

Indikation: Leidensdruck (individuell vorgehen)

► Empfehlungen:

- Magnesium, Chininsulfat (off-label), Carbamazepin (off-label))
- Gabapentin hat keinen Effekt.

Behandlung der Spastik

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

Indikation: Leidensdruck, Gefahr von Kontrakturen

► Empfehlungen:

- Antispastika (selten wirksam)
- Krankengymnastik, Hydrotherapie (vorzuziehen)

Behandlung von Angststörungen

Akute Ängste und Panikattacken können ein Begleitsymptom der ALS sein, sie sind jedoch seltener als häufig angenommen (Kuebler et al. 2005)

Indikation: Leidensdruck

► Empfehlungen:

- Lorazepam, Diazepam, auch als Supp. (cave: Atemdepression!)

Psychosoziale Betreuung

Indikation: Wunsch des Patienten (sekundär der Angehörigen)

► Empfehlungen:

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

## Versorgungskoordination

Ambulant:



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

#### Stationär:

- stationäre Aufnahme bei schwieriger Differenzialdiagnose, assoziierten reaktiven psychischen Störungen, Suizidalität, akuter (Pneumonie) und chronischer (alveoläre Hypoventilation) respiratorischer Insuffizienz, schweren Schluckstörungen (Gastrostoma)
- im terminalen Stadium eventuell Aufnahme in Hospiz, spezialisierte Pflegeeinrichtung

## Besonderheiten

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

## Redaktionskomitee

Prof. Dr. Gian D. Borasio, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (CHUV), Universität Lausanne  
Prof. Dr. Reinhard Dengler, Abteilung für Neurologie, Medizinische Hochschule Hannover  
Prof. Dr. Martin Hecht, Abteilung für Neurologie, Bezirkskrankenhaus Kaufbeuren  
Univ.-Prof. Dr. Wolfgang Löscher, Abteilung für Neurologie, Medizinische Universität Innsbruck  
Prof. Dr. Albert C. Ludolph, Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Ulm  
Prof. Dr. Thomas Meyer, Klinik für Neurologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin  
PD Dr. Markus Weber, Muskelzentrum/ALS Clinic, Kantonspital St. Gallen  
Prof. Dr. Jochen Weishaupt, Abteilung für Neurologie, Universität Ulm

Federführend: Prof. Dr. Albert C. Ludolph, Universitätsklinik für Neurologie, Oberer Eselsberg 45, 89081 Ulm, Tel.: 0731/177-1200, Fax: 0731/177-1202  
E-Mail: [albert.ludolph@rku.de](mailto:albert.ludolph@rku.de)

Entwicklungsstufe der Leitlinie: S1

## Finanzierung der Leitlinie

Diese Leitlinienentwicklung ist allein durch die Mitglieder des Redaktionskomitees finanziert worden; es liegt keine Finanzierung durch Dritte vor.

## Methodik der Leitlinienentwicklung

Zusammensetzung der Leitliniengruppe, Beteiligung von Interessengruppen

Diese Leitlinie entstand ohne Einflussnahme oder Unterstützung durch die Industrie.

Recherche und Auswahl der wissenschaftlichen Belege

Es wurden sowohl die europäischen Leitlinien als auch die amerikanischen Leitlinien bei der Leitlinienentwicklung mitberücksichtigt; darüber hinaus wurde eine systematische Literaturrecherche durchgeführt.

Zeitraum: 1960 – 2011

Suchbegriffe: Motoneuronenerkrankungen, amyotrophe Lateralsklerose, Vorderhorn-erkrankungen, primäre Lateralsklerose, Palliativneurologie.

Verfahren zur Konsensfindung

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

## Literatur

- Andersen PM. Amyotrophic lateral sclerosis associated with mutations in the CuZn superoxide dismutase gene. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2006; 6: 37–46
- Andersen PM, Abrahams S, Borasio GD et al. EFNS guidelines on the clinical management of amyotrophic lateral sclerosis (MALS) – revised report of an EFNS task force. *Eur J Neurol* 2012; 19: 360–375
- Borasio GD, Schwarz J, Schlamp V et al. Dopaminergic deficit in amyotrophic lateral sclerosis assessed with [I-123] IPT-SPECT. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 65: 263–265
- Borasio GD, Voltz R, Miller RG. Palliative care in amyotrophic lateral sclerosis. In: Carver A, Foley K, eds. *Palliative Care*. *Neurol Clin* 2001; 19: 829–847
- Bradley WG, Anderson F, Bromberg M et al. and the ALS CARE Study Group. Current management of ALS.

- Comparison of the ALS CARE database and the AAN Practice parameter. *Neurology* 2001; 57: 500–504
- Bourke SC, Tomlinson M, Williams TL 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
  - Brooks B, Miller RG, Swash M et al. El Escorial revisited: revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord* 2000; 1: 293–299
  - Brooks BR, Thisted RA, Appel SH et al. Treatment of pseudobulbar affect in ALS with dexamorphan/quinidine: A randomised trial. The AVP-923 ALS Study Group. *Neurology* 2004; 63: 1364–1370
  - Butz M, Wollinsky KH, Wiedemuth-Catrinescu U et al. Longitudinal effects of noninvasive positive-pressure ventilation in patients with ALS. *J Phys Med Rehab* 2003; 82: 597–604
  - Carvalho M, Swash M. Awaji diagnostic algorithm increases sensitivity of El Escorial criteria for ALS diagnosis. *Amyotroph Lateral Scler* 2009; 10: 53–7
  - Chio A, Moral G, Balzarino C et al. Interdisciplinary ALS centers: Effect of survival and use of health services in a population-based survey. *Neurology* 2004; 62: S23.003 (Abstract)
  - DeJesus-Hernandez M, Mackenzie IR, Boeve BF et al. Expanded GGGGCC hexanucleotide repeat in noncoding region of C9ORF72 causes chromosome 9p-Linked FTD and ALS. *Neuron* 2011; 72: 245–256
  - Deng HX, Chen W, Hong ST et al. Mutations in UBQLN2 cause dominant X-linked juvenile and adult-onset ALS and ALS/dementia. *Nature* 2011; 477: 211–215
  - Desport JC, Preux PM, Truong TC et al. Nutritional status is a prognostic factor for survival in ALS patients. *Neurology* 1999; 53: 1059–1063
  - Dorst J, Kühnlein P, Hendrich C et al. Patients with elevated triglyceride and cholesterol serum levels have a prolonged survival in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol* 2011; 258: 613–617
  - Douglass CP, Kandler RH, Shaw PJ et al. An evaluation of neurophysiological criteria used in the diagnosis of motor neurone disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010; 81: 646–649
  - Dupuis L, Corcia P, Fergani A et al. Dyslipidemia is a protective factor in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology* 2008; 70: 1004–1009
  - El-Tawil S, Al Musa T, Valli H et al. Quinine for muscle cramps. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 12: CD005044
  - Felbecker A, Camu W, Valdmanis PN et al. Four familial ALS pedigrees discordant for two SOD1 mutations: are all SOD1 mutations pathogenic? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010; 81: 572–577
  - Filippi M, Agosta F, Abrahams S et al. European Federation of Neurological Societies. EFNS guidelines on the use of neuroimaging in the management of motor neuron diseases. *Eur J Neurol* 2010; 17: 526–e20
  - Forbes RB, Colville S, Swingler RJ et al. Frequency, timing and outcome of gastrostomy tubes for amyotrophic lateral sclerosis/motor neuron disease. *J Neurol* 2004; 251: 813–817
  - Gdynia HJ, Kassubek J, Sperfeld AD. Laryngospasm in neurological diseases. *Neurocrit Care* 2006; 4: 163–167
  - Guidubaldi A, Fasano A, Ialongo T et al. Botulinum toxin A versus B in sialorrhea: a prospective, randomized, double-blind, crossover pilot study in patients with amyotrophic lateral sclerosis or Parkinson's disease. *Mov Disord* 2011; 26: 313–319
  - Kuebler A, Winter S, Ludolph AC et al. Severity of depressive symptoms and quality of life in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Neurorehabil Neural Repair* 2005; 19: 182–193
  - Kühnlein P, Sperfeld AD, Vanmassenhove B et al. Two German kindreds with familial amyotrophic lateral sclerosis due to TARDBP mutations. *Arch Neurol* 2008; 65: 1185–1189
  - Ludolph AC, Bendotti C, Blaugrund E et al. Guidelines for preclinical animal research in ALS/MND: A consensus meeting. *Amyotroph Lateral Scler* 2010; 11: 38–45
  - Ludolph AC, Langen KJ, Regard M et al. Frontal lobe function in amyotrophic lateral sclerosis – a neuropsychologic and positron emission tomography study. *Acta Neurol Scand* 1992; 85: 81–89
  - Ludolph AC on behalf of the Nutrition in ALS group. Workshop Report: 135<sup>th</sup> ENMC International Workshop, Nutrition in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Neuromusc Disord* 2006; 16: 530–538
  - Lule D, Häcker S, Ludolph AC et al. Depression und Lebensqualität bei Patienten mit amyotropher Lateralsklerose. *Dtsch Ärzteblatt* 2008; 105: 397–403
  - MacKenzie IR, Rademakers R, Neumann M. TDP-43 and FUS in amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia. *Lancet Neurol* 2010; 9: 995–1007
  - Miller RG, Mitchell JD, Moore DH. Riluzole for amyotrophic lateral sclerosis (ALS)/motor neuron disease (MND). *Cochrane Database Syst Rev* 2002; 2: CD001447
  - Miller RG, Rosenberg JA, Gelinas DF et al. Practice parameter: the care of the patient with amyotrophic lateral sclerosis (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 1999; 52: 1311–1323
  - Mustafa N, Walsh E, Bryant V et al. The effect of non-invasive ventilation on ALS patients and their caregivers. *Neurology* 2006; 66: 1211–1217
  - Neumann M, Sampathu DM, Kwong LK et al. Ubiquitinated TDP-43 in frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis. *Science* 2006; 314: 130–133
  - Renton AE, Majounie E, Waite A et al. A hexanucleotide repeat expansion in C9ORF72 is the cause of chromosome 9p21-linked ALS-FTD. *Neuron*. 2011; 72: 257–268
  - Riviere M, Meininger V, Zeisser P et al. An analysis of extended survival in patients with amyotrophic lateral sclerosis treated with riluzole. *Arch Neurol* 1998; 55: 526–528
  - Rosen DR, Siddique T, Patterson D et al. Mutations in Cu/Zn superoxide dismutase gene are associated with familial amyotrophic lateral sclerosis. *Nature* 1993; 362: 59–62

- Sancho J, Servera E, Diaz J et al. Efficacy of mechanical insufflation-exsufflation in medically stable patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Chest* 2004; 125: 1400–1405
- Schreiber H, Gaigalat T, Wiedemuth-Catrinescu U et al. Cognitive function in bulbar- and spinal onset amyotrophic lateral sclerosis – a longitudinal study in 52 patients. *J Neurol* 2005; 252: 772–781
- Sykes N, Thorns A. The use of opioids and sedatives at the end of life. *Lancet Oncol* 2003; 4: 312–318
- Traynor BJ, Alexander M, Corr B et al. Effect of a multidisziplinäre ALS team on survival. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74: 1258–1261
- van den Berg JP, Kalmijn S, Lindeman E et al. Multidisciplinary ALS care improves quality of life in patients with ALS. *Neurology* 2005; 8: 1264–1267
- Waibel S, Neumann M, Rabe M et al. Novel missense and truncating mutations in FUS/TLS in familial ALS. *Neurology* 2010; 75: 815–817
- Young CA, Ellis C, Johnson J et al. Treatment for sialorrhoea (excessive saliva) in people with motor neuron disease/amyotrophic lateral sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 5: CD006981

Aus: Hans-Christoph Diener, Christian Weimar (Hrsg.)  
Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie  
Herausgegeben von der Kommission "Leitlinien" der Deutschen Gesellschaft für  
Neurologie  
Thieme Verlag, Stuttgart, September 2012

© Deutsche Gesellschaft für Neurologie