

Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie

Amyotrophe Lateralsklerose (Motoneuron- erkrankungen)



Entwicklungsstufe: S1

Federführend: Prof. Dr. Albert C. Ludolph, Ulm

Herausgegeben von der Kommission Leitlinien der
Deutschen Gesellschaft für Neurologie

Version

Vollständig überarbeitet: 1. Juni 2014

Online auf www.dgn.org seit: 13. Februar 2015

Gültig bis: 31. Mai 2019

Kapitel: Degenerative Erkrankungen

lt. *Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie*, Aufl. 5, 2012

Korrespondenz

albert.ludolph@rku.de

Im Internet

www.dgn.org

www.awmf.de

Was gibt es Neues?

- [Die Nähe der ALS zu frontotemporalen Demenzen (FTD) ist weltweit anerkannt und hat diagnostische und therapeutische Bedeutung.
- [Subformen der ALS (progressive Bulbärparalyse, Flail-Arm-/Flail-Leg-Syndrom, progressive Muskelatrophie, primäre Lateralsklerose, ALS/FTD) sind Teil des Spektrums der Erkrankung.
- [Es existiert eine auf neuropathologischen Kriterien beruhende Einteilung in Subformen („Brettschneider-Braak Stadien“), die ähnlich wie beim M. Parkinson und M. Alzheimer eine Stadieneinteilung in vivo repräsentieren könnte.
- [Die nicht-invasive Heimbeatmung ist lebensverlängernd, symptomatisch wirksam und bessert daher die Lebensqualität (vor allem bei Patienten, die eine primäre spinale Symptomatik aufweisen).
- [Es ist wahrscheinlich, dass die Anlage einer PEG – insbesondere bei Beachtung von spezifischen Ernährungsstrategien – mit weniger Katabolismus, besserer Lebensqualität und verlängertem Überleben verbunden ist.
- [Der Wert einer angemessenen Hilfsmittelversorgung ist anerkannt.

Die wichtigsten Empfehlungen auf einen Blick

- [Riluzol (2 x 50 mg) 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 ist dauerhaft notwendig und sinnvoll.
- [Nach frühzeitiger Aufklärung der Patienten und ihrer Angehörigen ist für die überwiegende Mehrzahl der Patienten die nicht-invasive Heimbeatmung symptomatisch und lebensverlängernd wirksam.
- [Es sollte eine Pneumonieprophylaxe mit physikalischer Therapie und frühzeitiger Antibiose bei Infektionen des respiratorischen Trakts und einer Behandlung der (Pseudo) Hypersalivation durchgeführt werden.
- [Nach frühzeitiger Aufklärung der Patienten und ihrer Angehörigen verhindert die perkutane endoskopische Gastrostomie (PEG) das Auftreten des negativen prognostischen Faktors Katabolismus und ist wahrscheinlich – insbesondere bei Beachtung von spezifischen Ernährungsstrategien – mit einer besseren Lebensqualität und einem längeren Überleben verbunden.

- [Eine symptomatische Therapie der Dysarthrie und anderer die Lebensqualität beeinträchtigender, krankheitsassoziierter Symptome (Hypersalivation, Verschleimung, Depression, Krämpfe, Schmerz) wird empfohlen.
- [Die Erstellung einer Patientenverfügung, ihre kontinuierliche Überprüfung, ein Notfallplan für die Familie und Angehörigen und die Möglichkeit der Anbindung an ein palliatives Netzwerk wird empfohlen.

Einführung: Geltungsbereich und Zweck der Leitlinie

[**Begründung der Notwendigkeit einer Leitlinie**

Die amyotrophe Lateralsklerose ist mit einer durchschnittlichen Lebenserwartung von 2–4 Jahren eine oft rasch verlaufende Erkrankung, die vergleichsweise häufig ist. In Schwaben wird eine Inzidenz von 3.1/100.000 beschrieben, das heißt, dass die Wahrscheinlichkeit an ALS zu erkranken bei etwa 1:400 liegt und in der Lebenszeit von 80 Millionen Bundesbürgern etwa 200.000 Erkrankungen zu erwarten sind (Uenal et al., 2014). Trotz dieser relativen Häufigkeit wird die ALS zu den „Orphan Erkrankungen“ gezählt, da die Prävalenz wegen der geringen Lebenserwartung gering ist (geschätzte 6000–8000 Patienten in Deutschland). Aus diesen Charakteristika folgt, dass angesichts der vergleichsweise hohen Zahl der Erkrankten und des aggressiven Verlaufs diagnostische und therapeutische Leitlinien sehr sinnvoll sind; andererseits können aufgrund der geringen Prävalenzen und der schweren Behinderung vieler Patienten nicht immer evidenzbasierte Daten generiert werden. Daher sind Leitlinien zur ALS einerseits evidenzbasiert, andererseits auch von den Erfahrungen von Experten abhängig („Expertenmeinung“).

[**Ziele der Leitlinie**

Ziel dieser Leitlinie ist die Darstellung des diagnostischen, differential-diagnostischen und therapeutischen Vorgehens bei der Gruppe der Motoneuronenerkrankungen, speziell der 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. Diese Leitlinie ist eine Fortentwicklung der Leitlinien der DGN 2003, 2005 und 2007, nimmt die Practice Parameter der American Academy of Neurology (Miller et al. 1999, Bradley et al. 2001; Miller et al., 2009) auf und integriert die Leitlinien der EFNS Task Force (Andersen et al. 2005) und ihre Überarbeitung im Jahr 2012 (EFNS Task Force, 2012). Die Leitlinie wurde im Juni 2014 von der unten genannten Arbeitsgruppe aktualisiert.

[**Patientenzielgruppe**

Alle Patienten, die an der Gruppe der Motoneuronenerkrankungen, speziell der ALS, leiden.

[**Versorgungsbereich**

Diese Leitlinie bezieht sich sowohl auf die stationäre als auch ambulante Patientenversorgung und beinhaltet die Prinzipien der Diagnose, Differentialdiagnose (inklusive der Frühdiagnose), der pharmakologischen, der symptomorientierten, aber auch der palliativen Therapie. Sie schließt die Prinzipien der Hilfsmittelversorgung mit ein.

[**Adressaten der Leitlinie**

Diese Leitlinie wendet sich an alle Ärzte, aber auch andere Berufsgruppen (Psychologen, Sozialarbeiter, Krankengymnasten, Logopäden, Ergotherapeuten), die Patienten mit Motoneuronenerkrankungen betreuen.

[**Schlüsselwörter**

Amyotrophe Lateralsklerose, Motoneuronenerkrankungen, frontotemporale Demenzen, nicht-invasive Beatmung (NIV), perkutane endoskopische Gastrostomie (PEG)

Definition und Klassifikation

Begriffsdefinition

Die amyotrophe Lateralsklerose (ALS) ist im 19. Jahrhundert als ein charakteristisches klinisches Syndrom definiert worden, das neuropathologisch traditionell durch eine Läsion des kortikospinalen Trakts, der Vorderhornzellen und der bulbären motorischen Hirnnervenkerne definiert wird. Dieses Bild ist kürzlich in Teilen revidiert und differenziert worden (Brettschneider et al., 2013, Braak et al. 2013). Klinisch finden sich fokal beginnende amyotrophe Paresen und Zeichen der Läsion der Pyramidenbahn, die im Verlauf generalisieren und nach 3–5 Jahren in die respiratorische Insuffizienz führen.

Klassifikation

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. Sowohl die moderne molekulargenetische als auch molekularpathologische Forschung lockert diese klinischen Grenzen auf und zeigt, dass die klinischen Syndrome ätiologisch heterogen sind (Andersen et Al Chalabi, 2011) und als ein Teil einer Multisystemdegeneration verstanden werden müssen, die sich wahrscheinlich in Stadien ausbreitet (Brettschneider et al., 2013, Braak et al. 2013). Für die ALS sind bisher nur wenige ätiologische Faktoren identifiziert worden – der wichtigste ist die Entdeckung, dass Mutationen im C9ORF72 Gen in Europa für etwa 25% der Patienten mit familiärer Form und bis zu 10% der „sporadischen“ Form der Erkrankung verantwortlich sind (Hübbers et al. 2013, Hübbers et al.

2014). Die Mutationen im Gen der zytosolischen Cu/Zn Superoxiddismutase (Cu/Zn SOD) (Andersen et al. Chalabi, 2011) sind in Deutschland für etwa 10–15% der familiären Erkrankungen verantwortlich. Für die genetische Beratung wichtig sind auch 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). Es liegen bei allen Mutationen, insbesondere bei den C9ORF72 Mutationen, keine vollständige Penetranz und nicht immer ein autosomal-dominanter Erbgang vor (Hübers et al. 2013, Hübers et al. 2014); diese Tatsache erschwert die genetische Beratung. Es ist gesichert, dass etwa 5% aller ALS-Kranken eine klinisch deutliche frontale Demenz entwickeln; ansonsten scheinen die häufig nachweisbaren subtileren Defizite in neuropsychologischen Testungen, die frontale Funktionen widerspiegeln, weniger progredient als die Paresen (Schreiber et al. 2005). Allerdings haben diese Defizite eine entscheidende Bedeutung in der nosologischen Abgrenzung der ALS gegenüber frontotemporalen Demenzen gewonnen; man unterscheidet zwischen Formen, die klinisch deutliche Überlappungen aufweisen (ALS-FTD), und denen, die überwiegend Verhaltensstörungen, aphasische und – selten – semantische Defizite aufweisen. Inwieweit diese Überlappungen frühere Ergebnisse erklären oder ergänzen, die auf die relativ geringe Häufigkeit von Depressionen – trotz des schweren Krankheitsbilds – hinweisen (Lule et al. 2008), muss – noch – offen bleiben.

Aspekte, die diese Leitlinie nicht behandelt

Diese Leitlinie versucht alle Aspekte dieser Krankheitsgruppe zu behandeln.

Diagnostik

Präambel

Die Diagnose einer ALS erfolgt primär nach klinischen Kriterien. Differentialdiagnostische Erwägungen sind vor allem in Frühstadien notwendig.

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 sowie Muskelkrämpfe sind charakteristisch und häufig, aber weder spezifisch noch Voraussetzung für die Diagnose. Fatigue ist ein häufiger Teil vor allem späterer Krankheitsstadien und ist mit der Schlafqualität assoziiert; diese ist wiederum von Hyperkapnie abhängig. Es ist ebenso charakteristisch, dass nach Beginn an einer Extremität oder der bulbären Region in angrenzenden Körperregionen Folgesymptome auftreten.

Der ALS/FRS ist ein leicht anzuwendender klinischer Score, der zuverlässig, meist linear, die individuelle Progression der Erkrankung beschreibt und damit – in der individuellen Aussage natürlich limitiert – auch prognostische Aussagen leichter macht.

Sensibilitätsstörungen und Schmerzen gehören primär nicht zu den Symptomen einer ALS, schließen sie aber nicht aus.

Klinisch wird unterschieden

- [die klassische ALS (Defizite des oberen und unteren Motoneurons) mit bulbärem oder spinalen Beginn,
- [ein reines Syndrom des oberen Motoneurons (Primäre Lateralsklerose, PLS), das auch allein die bulbäre Muskulatur betreffen kann (Pseudobulbärparalyse),
- [Vulpian-Bernhart Syndrom (Flail arm Syndrom), das bei den meisten Patienten initial zu einer Paraparese der oberen Extremitäten führt, ohne dass Reflexsteigerungen auftreten,
- [die Progressive Muskelatrophie (PMA), bei der klinisch oft zunächst kein Nachweis einer Beteiligung des ersten Motoneurons gelingt sowie
- [bei 5%, maximal 10% der Patienten eine spezifische Subform, die Merkmale frontaler Demenzen (FTD), vor allem Verhaltens- und kognitive Defizite, und der ALS miteinander vereinigt, die ALS/FTD.

Falls die Diagnose ALS vermutet wird, sollte der Patient von einem Neurologen untersucht werden. Falls die Diagnose gestellt werden muss, 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 essentiell (z.B. Kennedysyndrom, primäre Lateralsklerose, Vulpian-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 zu der gewünschten diagnostischen Klarheit führen. Dies Problem ist erkannt worden (Agosta et al., 2014), der Gebrauch der Kriterien sollte in der Praxis vermieden werden oder von den notwendigen Erläuterungen begleitet sein. Es sind neue Kriterien entwickelt worden, die in Kürze publiziert werden.

Flussdiagramm

Clinical Pathway – Amyotrophe Lateralsklerose (Motoneuronerkrankungen) – Diagnostik				
<p>Klinischer Befund</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Zeichen des unteren Motoneurons ○ Zeichen des oberen Motoneurons ○ befallene Regionen <p>Basisdiagnostik</p> <ul style="list-style-type: none"> ▶ EMG ▶ Elektroneurographie ▶ ggf. MRT ▶ Vitalkapazität, evtl. BGA ▶ Gewicht, BMI ▶ Labor: <ul style="list-style-type: none"> ○ BSG, CRP, Blutbild, GOT, GPT, TSH ○ Vitamin B12 (Methylmalonsäure) ○ Elektrophorese, Immunelektrophorese ○ CK, Kreatinin ○ Elektrolyte, Glukose 	<p>Fakultative Diagnostik</p> <ul style="list-style-type: none"> ▶ Liquordiagnostik ▶ Muskelbiopsie ▶ Neuropsychologie ▶ VLCFA, Arylsulfatase A ▶ MRT (spinal, kranial) ▶ erweiterte Labordiagnostik: ACE, Hexosaminidase A und B, ANA, Anti-DNA, Anti-MAG, Anti-Ach-R., Anti-MUSK ▶ Serologie: Borrelien, Antikörper gegen K+-Kanäle ▶ Bence-Jones-Protein, ggf. Knochenmarkbiopsie ▶ Lungenfunktion, Peak Cough Flow ▶ Schluckdiagnostik (ggf. Videoendoskopie) ▶ HNO-Konsil 	<p>○ Voraussetzung für genetische Diagnostik:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Positive Familienanamnese und ○ Einverständnis des Patienten und ○ erfolgte genetische Beratung 	<p>▶ Genetische Diagnostik:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ SOD1-Gen ○ C9ORF72-Gen ○ FUS und TDP-43-Gen ○ Androgenrezeptorgen ○ ggf. Optineurin/ Ubiquilin 	<p>▶ Aufklärung über Diagnose</p>

Clinical Pathway – Amyotrophe Lateralsklerose (Motoneuronerkrankungen) – Therapie				
Basistherapie: <ul style="list-style-type: none"> ▶ medikamentöse Therapie mit Riluzol 2 x 50 mg 	Symptomatische/palliative Therapie: <ul style="list-style-type: none"> ▶ Krankengymnastik ▶ Ergotherapie ▶ Pneumonieprophylaxe ▶ physikalische Therapie ▶ Flüssigkeitszufuhr ▶ Therapie der Hypersalivation (Amitriptylin, Atropin, Botulinum-Toxin) ▶ Thromboseprophylaxe ▶ Psychosoziale Betreuung 	○ Hinweise auf chronische Hypoventilation:	▶ V _k -Messung ▶ Blutgasanalyse ▶ ggf. nächtliche Oxymetrie, Kapnometrie	▶ Aufklärung: ○ nächtliche Heimbeatmung ○ invasive Beatmungstechniken ○ Zustimmung / Ablehnung Notfallintubation
		○ zähe Verschleimung	▶ Mucolytika ▶ Flüssigkeitszufuhr ▶ Euphyllin bei obstruktiver Komponente	
		○ terminale Dyspnoe	▶ Morphin Startdosis alle 4 Stunden 2,5–5 mg p.o. oder 1–2 mg subkutan ▶ ggf. Anxiolyse mit Lorazepam/Midazolam	
		○ Laryngospasmen	▶ Pantozol 1 x 20–40 mg ▶ Metoclopramid	
		○ Gewichtsverlust mit Leidensdruck	▶ Aufklärung erfolgt	▶ PEG-Anlage
		○ Dysarthrie mit Verständigungsproblemen	▶ Logopädie ▶ Kommunikationstafel	
		○ Depression	▶ Antidepressiva ▶ Psychotherapie	
		○ Affektlabilität	▶ Amitriptylin ▶ Fluvoxamin ▶ Chinidin + Dexamethorphan	
		○ Schmerzen mit Leidensdruck	▶ nicht-narkotische Analgetika ▶ Opioide	
		○ Krämpfe ○ Faszikulationen	▶ Magnesium ▶ Chininsulfat (off-label) ▶ Carbamazepin	
○ Spastik	▶ Antispastika ▶ Krankengymnastik			
○ Angst	▶ Lorazepam ▶ Diazepam ▶ (cava Atemdepression)			
		▶ Nicht invasive Heimbeatmung		

Diagnostik

Eine frühe Diagnose sollte mit Hilfe der folgenden Mittel angestrebt werden:

Obligat

- [Klinisch-neurologische Untersuchung
- [Klinisch-neuropsychologische Befunderhebung (durch einen Neurologen oder Neuropsychologen, die Benutzung der deutschen Version des ECAS wird empfohlen (Lule et al., in press))
- [Elektromyografie und –neurografie (mit Leitungsblockdiagnostik bei ausschließlicher Erkrankung des zweiten Motoneurons)
- [Kraniale und spinale MRT Bildgebung falls differentialdiagnostisch sinnvoll (zum Beispiel 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 und weißes und Differentialblutbild, GOT, GPT, des TSH, T3 und T4, Vitamin B12 (Methylmalonsäure, Homocystein), Serumeiweiß- und Immunelektrophorese, der CK, des Kreatinins, der Elektrolyte (Na⁺, K⁺, Ca²⁺, Cl⁻, PO₄) und des Glucosespiegels umfassen.

Fakultativ

- [Liquoruntersuchung (Zellen, Eiweiß, Proteinelektrophorese, oligoklonale Banden, Glucose, Lactat)
- [Muskelbiopsie (vor allem zur Differentialdiagnose Polymyositis, Inclusion Body Myositis/Myopathie)
- [Neuropsychologische Testung
- [Bei Demenz: VLCFA (very long chain fatty acids) im Serum, Arylsulfatase A im Serum
- [Erweiterte Labordiagnostik: Angiotensin converting enzyme/ACE, Hexosaminidase A und B, ANA, anti-DNA, Anti-Hu, anti-MAG, Anti-AchR, anti-MUSK
- [Serologie (z. B. Borrelien, Lues, HIV), Ak gegen K⁺ Kanäle)
- [Untersuchung der Schluckfunktionen (gegebenenfalls Videoendoskopie)
- [HNO-ärztliche Untersuchung (bei ausschließlich bulbärer und pseudobulbärer Manifestation, Differentialdiagnose von Sprech- und Schluckstörungen)

Fakultative genetische Diagnostik

- [Eine genetische Testung ist nur bei Patienten mit positiver Familienanamnese, die Demenzen und psychiatrische Erkrankungen mit einschließt, sinnvoll, nicht aber bei der sporadischen Form der ALS. Eine Ausnahme stellen junge Patienten mit sehr frühem Beginn der Erkrankung und schnellem Verlauf dar, hier finden sich des Öfteren de novo-Mutationen im FUS-Gen. Die genetische Testung setzt das schriftliche Einverständnis des Patienten nach genetischer Beratung voraus; ein stufenweises Vorgehen profitiert von

detaillierten Kenntnissen des klinischen Bilds. Man wird im deutschen Sprachraum gemäß der Häufigkeit des Auftretens in der Regel zunächst nach C9ORF72 Mutationen, dann nach SOD und schließlich nach FUS und TDP-43 Mutationen suchen. Es ist eine Besonderheit der C9ORF72 Mutationen, dass der Goldstandard der Repeatlängenbestimmung der Southern Blot, nicht die PCR, ist.

- [Eine prädiktive Testung von asymptomatischen Mitgliedern von Familien in denen das ALS-auslösende Gen bekannt ist darf erst nach vorheriger Beratung durch einen Facharzt für Humangenetik oder einen Neurologen mit entsprechender fachgenetischer Weiterbildung erfolgen.
- [C9ORF72 und SOD1 Gen (nach Richtlinien der Deutschen Gesellschaft für Humangenetik, Humangenetik in Gießen und Ulm),
- [FUS und TDP-43 Gen (nach Richtlinien der Deutschen Gesellschaft für Humangenetik, Humangenetik in Ulm)
- [Androgenrezeptorgen bei entsprechendem klinischen Verdacht auf Kennedysyndrom (Befall ausschließlich des zweiten Motoneurons, männlicher Patient, endokrine Auffälligkeiten) (Humangenetik in Würzburg und Ulm)

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

Diagnostik in Österreich: Nur Androgenrezeptorgen 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, auch im Beisein der Angehörigen, ohne Zeitdruck unter Beachtung des Vorwissens („Internet“) in allgemein verständlichen Worten durchgeführt werden. Der Wunsch nach Einholen einer Zweitmeinung muss respektiert werden.

Therapie

Allgemeine Empfehlungen zur Therapie

Prinzipiell ist zwischen kausal orientierter pharmakologischer Therapie und palliativer Behandlung, die auch symptomatische Therapieansätze mit einschließt, zu unterscheiden. Die Betreuung durch ein multidisziplinäres Team an einer 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). Daher ist

diese 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, mit dem Krankheitsbild erfahrenen Krankenschwestern, zur Krankengymnastik, einer Diätberatung, einem (Neuro)Psychologen, einem Zahnarzt, zur Ergotherapie, zur Gastroenterologie, zur Pulmonologie und zur Palliativmedizin garantieren. Im Rahmen dieses multidisziplinären Ansatzes ist es aber wichtig, dass ein Arzt der Hauptansprechpartner des Patienten bleibt.

Pharmakotherapie

Krankheitsmodifizierend

Die neuroprotektiven Therapieansätze sind nur im Falle des Riluzols in doppelblind placebokontrollierten Studien belegt. Riluzol erhöht dosisabhängig die Wahrscheinlichkeit das erste Therapiejahr zu überleben um 6,4 bis 12,1% (je nach Studie) (Miller et al. 2001). Dieser Therapieeffekt wurde bisher zweimal reproduziert, zuletzt im Jahr 2014 (Cudkowicz et al. 2013). 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 sind nicht geeignet die diagnostische Grundlage für die Einleitung einer Riluzoltherapie zu bieten. Retrospektive Analysen von großen Datenbasen haben gezeigt, dass der lebensverlängernde Effekt in den beobachteten Patientengruppen zwischen 6–20 Monaten liegt; allerdings ist nicht sicher zu sagen, wie die Patientenselektion in diesen großen Zentren diesen unerwartet großen Effekt verfälscht. Auf hepatische Toxizität sollte vor allem zu Beginn der Behandlung geachtet werden. Es gibt zahlreiche erfolgreiche neuroprotektive Strategien beim Tier (Cu/Zn SOD Modell), von denen keine beim Menschen ausreichend belegt erscheint.

Symptomatische (palliative) Therapie

Es ist das Ziel der symptomatischen Therapie 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 (in Deutschland Zusatzbezeichnung Palliativmedizin).

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
- [Beratung zu den Möglichkeiten und Grenzen der nicht invasiven und invasiven Behandlungsoptionen, insbesondere der Ernährungs- und Beatmungstherapie.

- [Erarbeitung und Dokumentation der individuellen Behandlungsziele unter Berücksichtigung des klinischen Syndroms, der Progressionsrate sowie der psychosozialen Ressourcen und persönlichen Wertvorstellungen.
- [Erarbeitung einer Patientenverfügung, insbesondere bei zu erwartendem Verlust der Kommunikationsfähigkeit oder beginnender FTD.

Krankengymnastik und Ergotherapie

Nach heutigen Erkenntnissen, denen keine systematischen klinischen Studien zugrunde liegen, ist der Einsatz der 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

- [Krankengymnastische Therapie, um Restfunktionen zu fördern und sinnvoll einzusetzen und um Immobilisationsfolgen zu vermeiden (kein Kraft-Training)
- [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, auch als Folge von Lungenembolien, beobachtet. Es ist wichtig, die pulmonale Leistungsfähigkeit regelmäßig und vorausschauend zu untersuchen und mit den Patienten über die Komplikationen frühzeitig zu sprechen, damit die medizinisch notwendigen Maßnahmen dem Wunsch des Patienten entsprechen. Wiederholte Erörterungen der Thematik sind sinnvoll und notwendig. Das primäre Ziel der nicht-invasiven Heimbeatmung ist die symptomatische Therapie und die Erhöhung der Lebensqualität, nicht die Lebensverlängerung. Patienten mit spinaler Symptomatik profitieren wesentlich besser von nicht-invasiver Heimbeatmung als bulbäre Patienten. Bei letzteren sind häufig Probleme mit der Maskenanpassung ein entscheidender Faktor, die einen erfahrenen Arzt, aber auch technische Unterstützung, erfordern. Eine Maske, die das gesamte Gesicht bedeckt, kann der entscheidende Unterschied sein.

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

- [Voraussetzung: Aufklärung des Patienten und seiner Angehörigen
- [Nicht-invasive Heimbeatmung (Bourke et al. 2006, Mustfa et al. 2006; Butz et al. 2003)
- [Bei zäher Verschleimung: Mukolytika, ausreichende Flüssigkeitszufuhr (evtl. Gastrostoma, parenterale Zufuhr), evtl. Euphyllin bei obstruktiver Komponente; Möglichkeit der Eindosierung eines nicht-kardioselektiven Betablockers (z. B. Propanolol)

- [Mechanischer Insufflator-/Exsufflator als Hustenhilfe („Hustenassistent“, „cough assist“) bei Verminderung des Hustenstoßes und bronchialer Sekretobstruktion (Sancho et al., 2004)
- [Palliative Trachealkanüle zum Sekretmanagement durch Absaugung bei pharyngealer und trachealer Sekretobstruktion
- [Tracheotomie mit mechanischer Ventilation mit häuslicher Behandlungspflege nach Insuffizienz der vorangegangenen nicht-invasiven Ventilation; strenge Indikationsstellung unter Berücksichtigung des individuellen Krankheitsverlaufes, des Wertgefüges und der psychosozialen Ressourcen.

Notfallintubationen ohne Aufklärung und Einwilligung sollten vermieden werden; Entwöhnung („weaning“) insbesondere auf Wunsch des Patienten ist nach Notfallintubationen meist möglich.

Therapie der terminalen respiratorischen Insuffizienz

Indikation: Praktisch immer notwendig

- [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 Std. p.o. oder 1–2 mg s.c./i.v., Dosierungsschema:
 - [1–2 mg Morphin s.c. alle 4 Stunden
 - [in Abhängigkeit der Wirkung
 - [Zeitraum 2 stündlich, bzw. Einzeldosen in 1 mg Schritt aufdosieren (bei Injektionszeitraum 4 Stunden).
 - [Fentanyl-Nasenspray zur Symptomkontrolle akuter Dyspnoe, z.B. bei pharyngealer, trachealer oder bronchialer Sekretobstruktion
 - [alternativer Beginn mit 3 x 5 Morphintropfen 2%
- [Dosissteigerung möglich; ggf. Lorazepam/Midazolam als Anxiolytikum. Bei vorsichtiger Dosierung der Medikationsdosis gegen die Symptomatik ist keine signifikante Atemdepression zu erwarten (Sykes & Thorns 2003)
- [Bei Hyperventilation im Rahmen von Panikattacken Lorazepam sublingual (1 mg)
- [Cave Laryngospasmen als DD

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

- [Physikalische Therapie (Atemgymnastik, Klopfmassagen)
- [Reduktion der Produktion von hochviskösem Schleim unter Flüssigkeitszufuhr (ggf. Gastrostoma)
- [Therapie der Hypersalivation
- [Tragbares Gerät zur Unterstützung des Hustenstoßes (Cough Assist) (Sancho et al. 2004)
- [Mögliche unterstützende Medikation mit N-acetylcystein, Guaifenisin (Albrecht et al. 2012), β -Blocker (Metoprolol oder Propanolol), Anticholinergika (Ipratropium) oder Theophyllin (off label).

Hypersalivation

Die Hypersalivation des ALS Patienten ist sehr häufig Ausdruck der Schluckstörung; sie ist nicht nur für den Patienten sozial belastend, sondern erhöht 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

- [TTS Scopoderm (alle 1–3 Tage), alternativ: Amitriptylin (25–50 mg; bis zu 3 x täglich), Atropintropfen 1[PSPD1]% sublingual, 1–2 Tropfen bis zu 3 x täglich, auch Botulinumtoxin;
- [Bei der häufigen unzureichenden Wirkung von Anticholinergika: Botulinumtoxin A oder B: z.B. Beginn mit 15–40 MU Botox® je Glandula parotidea, 10–30 MU (Botox®) je Glandula submandibularia (nicht mehr als 60 MU insgesamt bei erster Therapie, Verteilung etwa 70% Glandula parotidea; 30% Glandula submandibularia) oder insgesamt 250 MU Dysport oder 2500 MU Neurobloc (Guidubaldi A et al. 2011).). Bei unzureichender Wirkung Dosiserhöhung nach personalisiertem Therapieschema in einem Abstand von 3 Monaten. Bei Patienten mit respiratorischer Insuffizienz und/oder Dysphagie besteht ein erhöhtes Risiko von Nebenwirkungen (Stokholm et al. 2013).
- [Die Bestrahlung der Speicheldrüsen (Einzeldosis 7–8 Gy) wird durch diese Therapie in der ganz überwiegenden Mehrzahl der Fälle überflüssig, kann aber bei Nebenwirkungen der Botulinumtoxintherapie (Zunahme der Schluckstörung) indiziert sein. Nebenwirkungen der Bestrahlung sind Erytheme, Übelkeit und Trockenheit im Hals; selektivere Bestrahlung kann die Nebenwirkungsrate vermindern (Assouline et al., 2014).

Laryngospasmen

Laryngospasmen (LS) sind unwillkürliche, selbstlimitierende Kontraktionen der Larynxmuskulatur, die zu einem inspiratorischen Stridor und zeitweiser kompletter Obstruktion der oberen Atemwege mit Erstickungsangst führen können. Beim Kennedysyndrom 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 LS selbstlimitierend sind und nicht lebensbedrohlich. Die Anfallsituation wird am besten mit bewusster gleichmäßiger Atmung beherrscht.

Indikation: Leidensdruck

Protonenpumpenhemmer (z.B. Pantozol 1 x 20–40 mg) oder Prokinetika (Metoclopramid), auch Erythromycin zur Magenentleerung

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

- [Physikalische Therapie (Krankengymnastik, Stützstrümpfe)
- [Eventuell niedermolekulare Heparine

Behandlung von Schluckstörungen und Katabolismus

Der Ernährungszustand des ALS Patienten ist ein unabhängiger Risikofaktor für das Überleben (Dupuis et al. 2011). Darüber hinaus haben zwei unabhängige Studien in den letzten Jahren gezeigt (Dupuis et al. 2008; Dorst et al. 2011), dass scheinbar paradoxerweise hohe Lipidspiegel (Triglyceride, Cholesterin, LDL) positive prognostische Faktoren darstellen. Zwar sind dies nur retrospektive Daten und können daher nicht als Argument für eine Intervention mit einer lipidreichen Kost gewertet werden, sie weisen aber dennoch darauf hin, dass eine katabole Situation zu vermeiden ist. Dies kann mit Hilfe von Ernährungsberatung und hochkalorischer Trinknahrung geschehen. 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 die Dehydratation ist häufig; akuter B1 Mangel mit der Konsequenz einer Wernickeenzephalopathie möglich (Jesse et al. in press). Es gibt keine kontrollierten Studien zur Ernährung, insbesondere zur Anlage eines perkutanen Gastrostomas bei der ALS; sie sind dringend notwendig. Es gibt eine erhöhte Mortalität in den ersten Monaten nach Anlage einer PEG (Forbes et al. 2004; Ludolph et al. 2006); die Ursachen liegen wahrscheinlich vor allem in der respiratorischen Insuffizienz und ihrer metabolischen Folgen. Aus diesen Gründen müssen bei Durchführung dieser Maßnahme einige Regeln beachtet werden, die helfen, die Komplikationsrate zu reduzieren (Dorst et al., in press). Es gibt erste Hinweise darauf, dass eine hochkalorische Ernährung für den Patienten von Vorteil sein könnte (Willis et al, 2014; Dorst et al., in press).

Indikation: Leidensdruck, Gewichtsabnahme, Dehydratation, Aspirationsgefahr

- [Voraussetzung: (rechtzeitige) Aufklärung des Patienten und seiner Angehörigen, regelmäßige Untersuchung des Ernährungszustands
- [Ernährungsberatung und gegebenenfalls Verordnung von hochkalorischer Trinknahrung

- [Therapie: perkutane endoskopische Gastrostomie (PEG), eine hochkalorische Kost scheint vorzuziehen zu sein
- [Achtung: bei zu später Entscheidung (Vitalkapazität < 50%) ist die Komplikationsrate des Eingriffs höher. In diesem Fall ist die Durchführung unter Maskenbeatmung ratsam (Czell et al.; 2013).

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. Dabei ist es bei rechtzeitiger Dokumentation der charakteristischen individuellen Stimme möglich diese auch bei kompletter Dysarthrie über den Kommunikator einzusetzen.

Indikation: Leidensdruck

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

Orthopädische Hilfsmittelversorgung [PSPD2]

Indikation: je nach Defizit

- [Je nach Behinderung; frühzeitige Besprechung und Verordnung
- [z.B. Peronäusschiene, Rollstuhl, Halskrawatte

Depression

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

- [Antidepressiva (z.B. Amitriptylin, Serotoninaufnahmehemmer)
- [Psychotherapie

Emotionale Labilität bei Pseudobulbärparalysen

Eine erhöhte Affektdurchlässigkeit („gerührt sein“) begleitet häufig die Zeichen der Affektion des ersten Motoneurons (Pseudobulbärparalyse) und werden 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) existiert ein Effektnachweis für die Kombination Chinidin/Dextramethorphan (Brooks et al. 2004); allerdings war die Häufigkeit von Nebenwirkungen hoch.

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

- [Amitriptylin, evtl. Serotoninaufnahmehemmer z.B. Fluvoxamin (off label)

- [Chinidin in Kombination mit Dextramethorphan (Nuedextra)

Schmerztherapie

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

Indikation: Leidensdruck

- [Nicht narkotisch wirkende Analgetika, nichtsteroidale Antiphlogistika als Initialbehandlung
- [Opioide (ggf. subkutan, transdermal) nach WHO Richtlinien

Muskelkrämpfe/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. Einzig für die Wirksamkeit von Chininsulfat bei Muskelkrämpfen gibt es zahlreiche Studien; der Effekt wurde aber nicht bei ALS Patienten nachgewiesen (El-Tawil S et al. 2010).

Indikation: Leidensdruck (individuell vorgehen)

- [Magnesium, Chininsulfat (off label, (Limptar N), Carbamazepin (off label)
- [Gabapentin hat keinen Effekt

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

- [Antispastika, bei Rigorkomponente bei der PLS auch L-DOPA
- [Krankengymnastik, Hydrotherapie
- [Lokale Behandlung mit Botulinumtoxin A mit EMG- oder Ultraschall-Kontrolle (Off Label)
Delta-9-Tetrahydrocannabinol und Cannabidiol aus Cannabis sativa (z.B. Sativex-Spray zur Anwendung in der Mundhöhle) bei schmerzhafter Spastik und Crampi (Off Label)

Angst

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

Indikation: Leidensdruck.

- [Lorazepam, Diazepam, auch als Supp. (Cave: Atemdepression)
- [Selektive Serotoninwiederaufnahme-Hemmer, z.B. Paroxetin

Hilfsmittelversorgung

Eine angemessene Hilfsmittelversorgung des ALS Patienten ist ein Muss. Dabei muss unbedingt beachtet werden, dass diese vorausschauend geplant werden muss; das bedeutet auch, dass man dem Patienten den unterstützenden Charakter des Hilfsmittel vermittelt, das Gefühl der Niederlage gegen die Krankheit als sekundär anspricht und deutet. Heute gibt es im Hilfsmittelbereich sehr viele Möglichkeiten, leider sind sie dem Neurologen meist nur unzureichend bekannt. Die wichtigsten für den ALS Patienten sind im Folgenden aufgeführt, dazu auch noch eine Übersicht zu den sinnvollen Heilmittelverordnungen:

- [zervikale Orthese bei Kopfinstabilität (Dropped-Head-Syndrom)
- [Peroneusorthese aus Karbon bei Fußheberparese; kniegelenkübergreifende Orthese bei Knieinstabilität
- [Rumpforthese bei Kamptocormie
- [Lagerungsorthese der Hand bei beginnender Kontrakturbildung; in Verbindung mit physikalischer Therapie und ggf. Botulinumtoxin-Behandlung
- [Transfer- und Mobilitätshilfen einschließlich Liftersysteme, Rampen, Treppensteigern und wohnumfeldverbessernden Maßnahmen
- [Bewegungstrainer der unteren und oberen Extremitäten bei zentralen Paresen begleitend zur physikalischen Therapie
- [Faltrollstuhl bei beginnender Gangstörung (nur für Transfer)
- [Multifunktionsrollstuhl mit Sitzkantelung und Kopfstütze bei Rumpfinstabilität (Versorgungsziel: Lagerung)
- [Elektrorollstuhl mit dynamischer Steuerungsfunktion, ggf. im Sonderbau mit Hub-, Liege- und Stehfunktion (Versorgungsziel: Lagerung, Transfer und Mobilität mit Selbststeuerungsoption)
- [Dynamische Kommunikationssysteme von Zeigetafeln über Kleingeräte bis zur Sprachausgabe bei Dysarthrie oder Verlust der manuellen Schreibfunktion, dynamische Steuerung von Mobilitäts- und Kommunikationshilfen mit Mikroschaltern, Kopf-, Kinn- und Augensteuerung
- [Wohnumfeldsteuerung bei Verlust manueller Funktionen, ggf. mit Sprachsteuerung

Heilmittelversorgung

- [Krankengymnastik auf neurophysiologische Grundlage in Doppelbehandlung und ggf. in Hausbesuch mit funktionserhaltender, sekundärprophylaktischer (Inaktivitätsatrophie) oder tertiärprophylaktischer (Thrombose- und Kontrakturprophylaxe) Zielstellung; Frequenz 3–5 pro Woche
- [Ergotherapie bei Störung manueller Funktion oder dysexekutiver Störung
- [Lymphdrainage bei Parese-assoziiertem Lymphödem
- [Logopädie mit Schwerpunkt der Dysarthrie (initiale Versorgung) und Dysphagie-Behandlung (mit Beginn dysphagischer Störung)
- [Atemtherapie bei beginnender restriktiver oder obstruktiver Atemfunktionsstörung

Psychosoziale Betreuung

Indikation: Wunsch des Patienten (sekundär der Angehörigen)

- [Selbsthilfegruppe: Deutsche Gesellschaft für Muskelkranke, andere Selbsthilfeorganisationen, das Deutsche Netzwerk für Motoneuronenerkrankungen MND-net und die assoziierten ALS Zentren; www.als-mnd.de
- [Mitbetreuung der Angehörigen von großer Bedeutung
- [Nach dem Tod des Patienten: Angebote zur Trauerbegleitung vermitteln

Versorgungskoordination

Ambulant/stationär

Ambulant

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

Stationär

- [Stationär bei schwieriger Differenzialdiagnose, assoziierten reaktiven psychischen Störungen, Suizidalität, akuter (Pneumonie) und chronischer (alveoläre Hypoventilation) respiratorischer Insuffizienz, schweren Schluckstörungen (Gastrostoma)
- [Terminal: eventuell Hospiz, spezialisierte Pflegeeinrichtung

Besonderheiten

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

Redaktionskomitee

Für die DGN

Prof. Dengler (Neurologie, MHH Hannover)
Dr. Grehl (Neurologie, BG- Universitätskliniken Bergmannsheil, Bochum)
Prof. Hecht (Neurologie, Bezirkskrankenhaus Kaufbeuren)
Prof. Ludolph (Neurologie, Universität Ulm)
Prof. Meyer (Neurologie, Humboldtuniversität Berlin)
Prof. Löscher (Neurologie, Medizinische Universität Innsbruck)
Prof. Petri (Neurologie, MHH Hannover)

PD Weber (Kantonsspital St. Gallen)
Prof. Weishaupt (Neurologie, Universität Ulm)

Federführend

Prof. Dr. Albert Ludolph, Universitätsklinik für Neurologie, Oberer Eselsberg 45, 89081 Ulm, E-Mail: albert.ludolph@rku.de

Methodik der Leitlinienentwicklung

- [**Verfahren zur Konsensbildung:** Unter Vorlage der vorherigen Leitlinien und nach Durchsuchen relevanter Datenbasen schriftliche und mündliche Konsensbildung nach Verteilung und Korrektur durch die Autoren. Diese Leitlinie ist von der Kommission Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) verabschiedet worden.
- [**Kooperationspartner und Sponsoren:** Diese Leitlinie entstand ohne Einflussnahme oder Unterstützung durch die Industrie.

Literatur

- [Agosta F, Al-Chalabi A, Filippi M, Hardiman O, Kaji R, Meininger V, Nakano I, Shaw P, Shefner J, van den Berg LH, Ludolph AC, and the WFN Research Group on ALS/MND. The El Escorial Criteria – strengths and weaknesses, in press.
- [Albrecht H, Vernon M, Solomon G. Patient-reported outcomes to assess the efficacy of extended-release guaifenesin for the treatment of acute respiratory tract infection symptoms. *Respir Res.* 2012;13:118.
- [Andersen PM, Al-Chalabi A. Clinical genetics of amyotrophic lateral sclerosis: what do we really know? *Nat Rev Neurol.* 2011;7:603–15.
- [Andersen PM, Borasio GD, Dengler R, Hardiman O, Kollwe K, Leigh PN, Pradat PF, Silani V, Tomik B; EFNS Task Force on Diagnosis and Management of Amyotrophic Lateral Sclerosis. EFNS task force on management of amyotrophic lateral sclerosis: guidelines for diagnosing and clinical care of patients and relatives. *Eur J Neurol.* 2005;12(12):921–38.
- [Assouline A, Levy A, Abdelnour-Mallet M, Gonzalez-Bermejo J, Lenglet T, Le Forestier N, Salachas F, Bruneteau G, Meininger V, Delanian S, Pradat PF. Radiation therapy for hypersalivation: a prospective study in 50 amyotrophic lateral sclerosis patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2014;88(3):589–95.
- [Bedlack RS, Pastula DM, Hawes J, Heydt D. Open-label pilot trial of levetiracetam for cramps and spasticity in patients with motor neuron disease. *Amyotroph Lateral Scler.* 2009;10(4):210–5.
- [Braak H, Brettschneider J, Ludolph AC, Lee VM, Trojanowski JQ, Del Tredici K. Amyotrophic lateral sclerosis--a model of corticofugal axonal spread. *Nat Rev Neurol.* 2013;9(12):708–14.

- [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.
- [Brettschneider J, Del Tredici K, Toledo JB, Robinson JL, Irwin DJ, Grossman M, Suh E, Van Deerlin VM, Wood EM, Baek Y, Kwong L, Lee EB, Elman L, McCluskey L, Fang L, Feldengut S, Ludolph AC, Lee VM, Braak H, Trojanowski JQ. Stages of pTDP-43 pathology in amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Neurol*. 2013;74:20–38.
- [Bourke SC, Tomlinson M, Williams TL, Bullock RE, Shaw PJ, Gibson GJ. 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: 140–7.
- [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 Disorders* 2000; 1: 293–299.
- [Brooks BR, Thisted RA, Appel SH, Bradley WG, Olney RK, Berg JE, Pope LE, Smith RA. 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, Sperfeld A, Winter S, Mehrkens HH, Ludolph AC, Schreiber H. Longitudinal effects of noninvasive positive-pressure ventilation in patients with ALS. *J Phys Med Rehab* 2003; 82: 597–604.
- [Chio A, Moral G, Balzarino C, Mutani R. Interdisziplinäre ALS centers: Effect of survival and use of health services in a population-based survey. *Neurology* 2004; 62: S23.003 (Abstract).
- [Cudkowicz ME, van den Berg LH, Shefner JM, Mitsumoto H, Mora JS, Ludolph A, Hardiman O, Bozik ME, Ingersoll EW, Archibald D, Meyers AL, Dong Y, Farwell WR, Kerr DA; EMPOWER investigators. Dexampramipexole versus placebo for patients with amyotrophic lateral sclerosis (EMPOWER): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Neurol*. 2013;12(11):1059–67.
- [Czell D, Bauer M, Binek J, Schoch OD, Weber M. Outcomes of percutaneous endoscopic gastrostomy tube insertion in respiratory impaired amyotrophic lateral sclerosis patients under noninvasive ventilation. *Respir Care*. 2013;58(5):838–44.
- [Dorst J, Kühnlein P, Hendrich C, Kassubek J, Sperfeld AD, Ludolph AC. Patients with elevated triglyceride and cholesterol serum levels have a prolonged survival in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol* 2011; 258: 613–7.
- [Dorst J, Dupuis L, Petri S, Kollewe K, Abdulla S, Wolf J, Weber M, Czell D, Burkhardt C, Hanisch F, Vielhaber S, Meyer T, Frisch G, Kettemann D, Grehl T, Schrank B, Ludolph, AC. Nutrition in amyotrophic lateral sclerosis: a nation-wide prospective observational study of percutaneous endoscopic gastrostomy. *Lancet Neurol* 2014, under review.
- [Dupuis L, Corcia P, Fergani A, Gonzalez de Aguilar JL, Bonnefont-Rousselot D, Bittar R, Seilhean D, Hauw JJ, Lacomblez L, Loeffler JP, Meininger V. Dyslipidemia is a protective factor in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology* 2008; 70: 1004–9.
- [Dupuis L, Pradat PF, Ludolph AC, Loeffler JP. Energy metabolism in amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet Neurol*. 2011 Jan;10(1):75–82.
- [El-Tawil S, Al Musa T, Valli H, Lunn MP, El-Tawil T, Weber M. Quinine for muscle cramps. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 12: CD005044.

- [EFNS Task Force on Diagnosis and Management of Amyotrophic Lateral Sclerosis: Andersen PM, Abrahams S, Borasio GD, de Carvalho M, Chio A, Van Damme P, Hardiman O, Kollewe K, Morrison KE, Petri S, Pradat PF, Silani V, Tomik B, Wasner M, Weber M. EFNS guidelines on the clinical management of amyotrophic lateral sclerosis (MALS)--revised report of an EFNS task force. *Eur J Neurol*. 2012;19:360–75.
- [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, Piano C, Pompili M, Mascianà R, Siciliani L, Sabatelli M, Bentivoglio AR. 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: 313–9.
- [Hübers A, Weishaupt JH, Ludolph AC. Genetik der amyotrophen Lateralsklerose. *Nervenarzt* 2013;84(10):1213–9.
- [Hübers A, Marroquin N, Schmoll B, Vielhaber S, Just M, Mayer B, Högel J, Dorst J, Mertens T, Just W, Aulitzky A, Wais V, Ludolph AC, Kubisch C2, Weishaupt JH, Volk AE. Polymerase chain reaction and Southern blot-based analysis of the C9orf72 hexanucleotide repeat in different motor neuron diseases. *Neurobiol Aging*. 2014;35(5):1214.e1–6.
- [Sarah Jesse, Dietmar R. Thal, Albert C. Ludolph; Thiamine deficiency in ALS. Under review.
- [Kuebler A, Winter S, Ludolph AC, Hautzinger M, Birbaumer N. Severity of Depressive Symptoms and Quality of Life in Patients with Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Neurorehabilitation and Neural Repair* 2005; 19: 182–193.
- [Kühnlein P, Sperfeld AD, Vanmassenhove B, Van Deerlin V, Lee VM, Trojanowski JQ, Kretzschmar HA, Ludolph AC, Neumann M. Two German kindreds with familial amyotrophic lateral sclerosis due to TARDBP mutations. *Arch Neurol* 2008; 65: 1185–9.
- [Ludolph AC on behalf of the Nutrition in ALS group. Workshop Report: 135th ENMC International Workshop; Nutrition in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Neuromusc Disord* 2006; 16: 530–538.
- [Lule D, Häcker S, Ludolph AC, Birbaumer N, Kübler A. Depression und Lebensqualität bei Patienten mit amyotropher Lateralsklerose. *Dtsch Ärzteblatt* 2008; 105: 397–403.
- [Lulé D, Burkhardt C, Abdulla S, Böhm S, Kollewe S, Uttner I, Abrahams S, Bak TH, Petri S, Weber M, Ludolph AC. The German version of the Edinburgh Cognitive Assessment in Amyotrophic lateral sclerosis: a cross-sectional comparison of established screening tools in a German-Swiss population. In press.
- [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.
- [Miller RG, Mitchell JD, Moore DH. Riluzole for amyotrophic lateral sclerosis (ALS)/motor neuron disease (MND). *The Cochrane Library* 2001; Issue 3.
- [Miller RG, Jackson CE, Kasarskis EJ, England JD, Forsheew D, Johnston W, Kalra S, Katz JS, Mitsumoto H, Rosenfeld J, Shoesmith C, Strong MJ, Woolley SC, Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Practice parameter update: the care of

the patient with amyotrophic lateral sclerosis: multidisciplinary care, symptom management, and cognitive/behavioral impairment (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurol* 2009;73(15):1227–33.

- [Mustfa N, Walsh E, Bryant V, Lyall RA, Addington-Hall J, Goldstein LH, Donaldson N, Polkey MI, Moxham J, Leigh PN. The effect of non-invasive ventilation on ALS patients and their caregivers. *Neurology* 2006; 66: 1211–1217.
- [Riviere M, Meininger V, Zeisser P, Munsat T. An Analysis of Extended Survival in Patients With Amyotrophic Lateral Sclerosis Treated With Riluzole. *Arch Neurol* 1998; 55: 526–528.
- [Sancho J, Servera E, Diaz J, Marin J. 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, Graf M, Uttner I, Muche R, Ludolph AC. Cognitive function in bulbar- and spinal onset amyotrophic lateral sclerosis – a longitudinal study in 52 patients. *J Neurol* 2005; 252: 772–81.
- [Sykes N, Thorns A. The use of opioids and sedatives at the end of life. *Lancet Oncology* 2003; 4: 312–318.
- [Traynor BJ, Alexander M, Corr B et al. Effect of a multidisciplinary ALS team on survival. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74: 1258–1261.
- [Uenal H, Rosenbohm A, Kufeldt J, Weydt P, Goder K, Ludolph A, Rothenbacher D, Nagel G; ALS registry Study Group. Incidence and geographical variation of amyotrophic lateral sclerosis (ALS) in Southern Germany--completeness of the ALS registry Swabia. *PLoS One*. 2014;9(4):e93932.
- [Van den Berg JP, Kalmijn S, Lindeman E, Veldink JH, de Visser M, van der Graaff MM, Wokke JH, Van den Berg LH. Multidisciplinary ALS care improves quality of life in patients with ALS. *Neurology* 2005; 8: 1264–7.
- [Waibel S, Neumann M, Rabe M, Meyer T, Ludolph AC. Novel missense and truncating mutations in FUS/TLS in familial ALS. *Neurology* 2010; 75: 815–7.
- [Wills AM, Hubbard J, Macklin EA, Glass J, Tandan R, Simpson EP, Brooks B, Gelinas D, Mitsumoto H, Mozaffar T, Hanes GP, Ladha SS, Heiman-Patterson T, Katz J, Lou JS, Mahoney K, Grasso D, Lawson R, Yu H, Cudkowicz M; MDA Clinical Research Network. Hypercaloric enteral nutrition in patients with amyotrophic lateral sclerosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. *Lancet*. 2014;383(9934):2065–72.
- [Young CA, Ellis C, Johnson J, Sathasivam S, Pih N. Treatment for sialorrhoea (excessive saliva) in people with motor neuron disease/amyotrophic lateral sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 5: CD006981.



Impressum

© 2015 Deutsche Gesellschaft für Neurologie, Reinhardstr. 27 C, 10117 Berlin

Kommission Leitlinien der DGN

Vorsitzende

Prof. Dr. med. Hans-Christoph Diener
Prof. Dr. med. Christian Gerloff (stellv.)

Redaktionsleitung

Prof. Dr. med. Christian Weimar

Mitglieder (alphabetisch)

Prof. Dr. med. Peter Berlit (Vertreter der Chefarzte), Prof. Dr. med. Günther Deuschl, Prof. Dr. med. Christian Elger, Prof. Dr. med. Matthias Endres, Prof. Dr. med. Ralf Gold, Prof. Dr. med. Peter U. Heuschmann, Prof. Dr. med. Andreas Hufschmidt, Prof. Dr. med. Thomas Lempert, Prof. Dr. med. Heinrich Mattle (Vertreter der SNG), Dr. med. Uwe Meier (Vertreter der Niedergelassenen), Prof. Dr. med. Dr. h. c. Wolfgang H. Oertel, Prof. Dr. med. Hans Walter Pfister, Prof. Dr. med. Heinz Reichmann, PD Dr. Christiane Schneider-Gold, Prof. Dr. med. Bernhard J. Steinhoff, Prof. Dr. med. Claus W. Wallesch, Prof. Dr. med. Jörg R. Weber (Vertreter der ÖGN), Prof. Dr. med. Christian Weimar, Prof. Dr. med. Michael Weller

Editorial Office der DGN

Leitlinienbeauftragter der DGN: Christian Weimar, Essen
Redaktion: Frank Miltner, Katja Ziegler, Ingrid Müller,
albertZWEI media GmbH, Englmannstr. 2, 81673 München
Clinical Pathways: Priv.-Doz. Dr. med. Andreas Hufschmidt

Kontakt: leitlinien@dgn.org