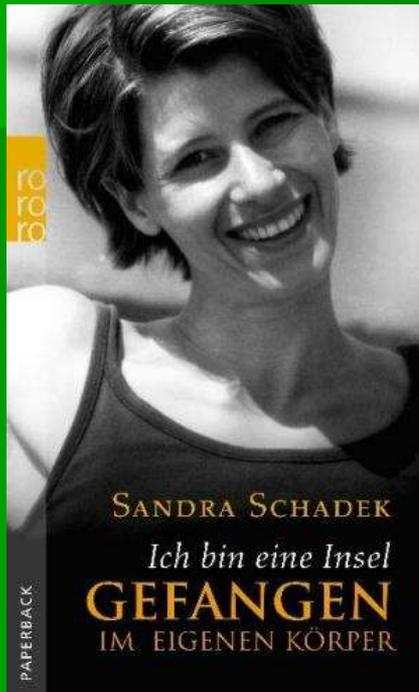


# ALS: Medizinische Grundlagen

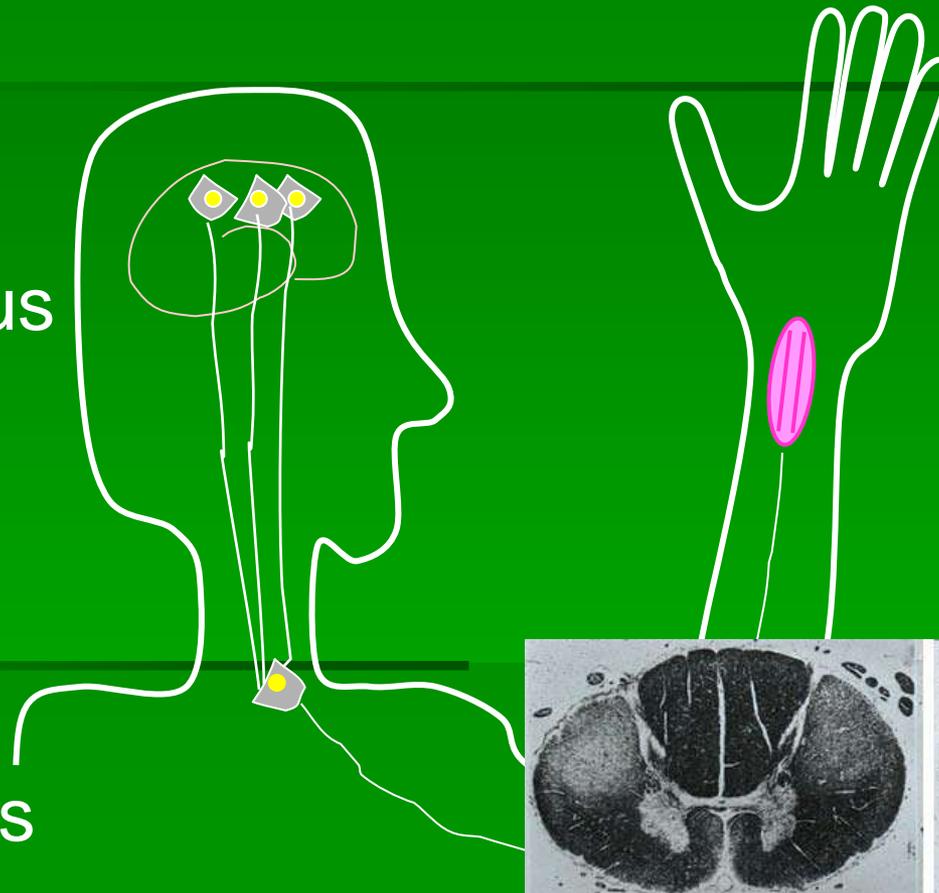


Dr. med. Kathi Schweikert  
Oberärztin REHAB Basel und Neuromuskuläres  
Zentrum Universitätsspital Basel

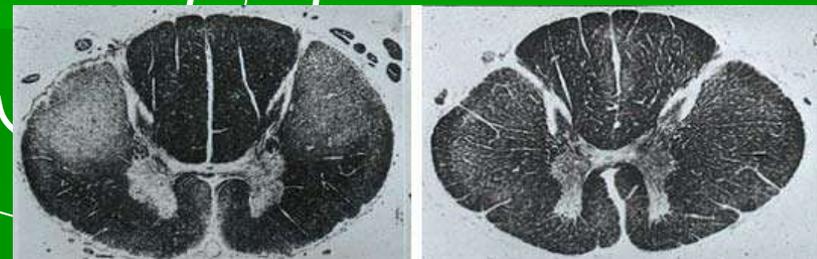
# GRUNDLAGEN

Erstes  
Motorisches  
Neuron: Tractus  
corticospinalis  
lateralis

Zweites  
Motorisches  
Neuron



Muskel:  
Myos



Rückenmark (Querschnitt):  
Li: Sklerose 1. MN. Re: Gesund

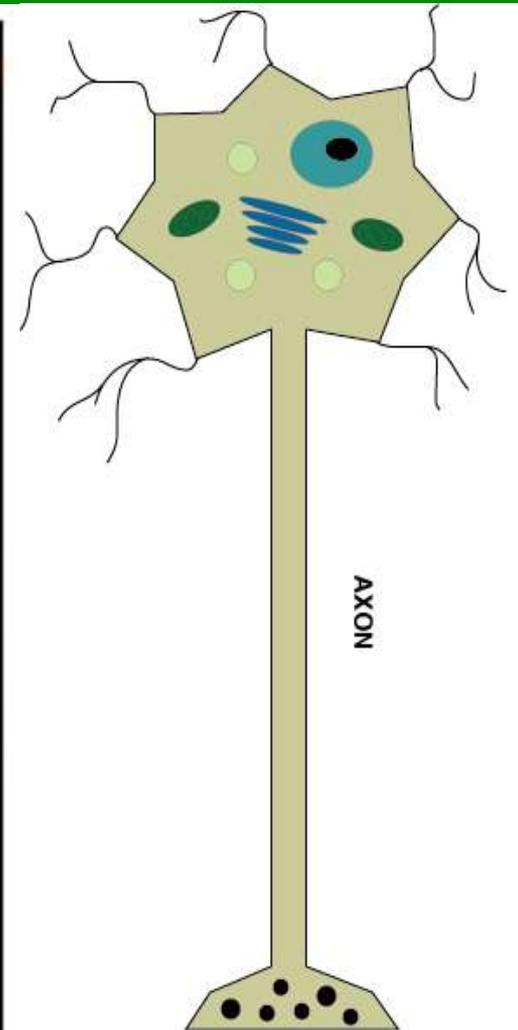
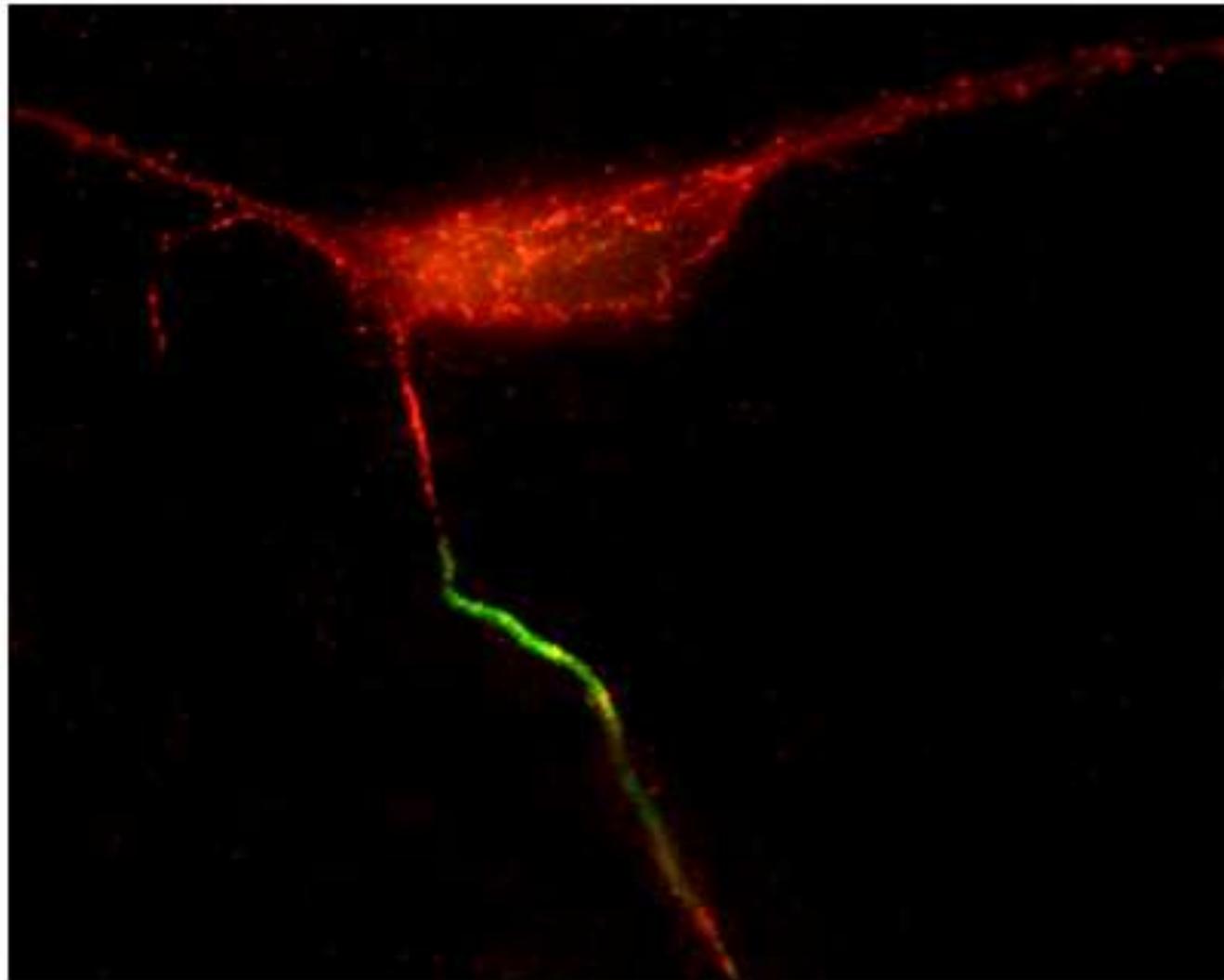
# FAKTEN

- Erstbeschreiber Aran 1848. Charcot, Joffroy 1869
- Neurodegenerative Erkrankung
- Beginn im Erwachsenenalter
- Fortschreitend (progredient)
- Lebenserwartung meist 2-4 Jahre, bis 22% > 10 a
- Individueller Verlauf
- Ausschlussdiagnose (Autopsie beweisend)
- Bis Diagnosestellung ca. 14 Monate!

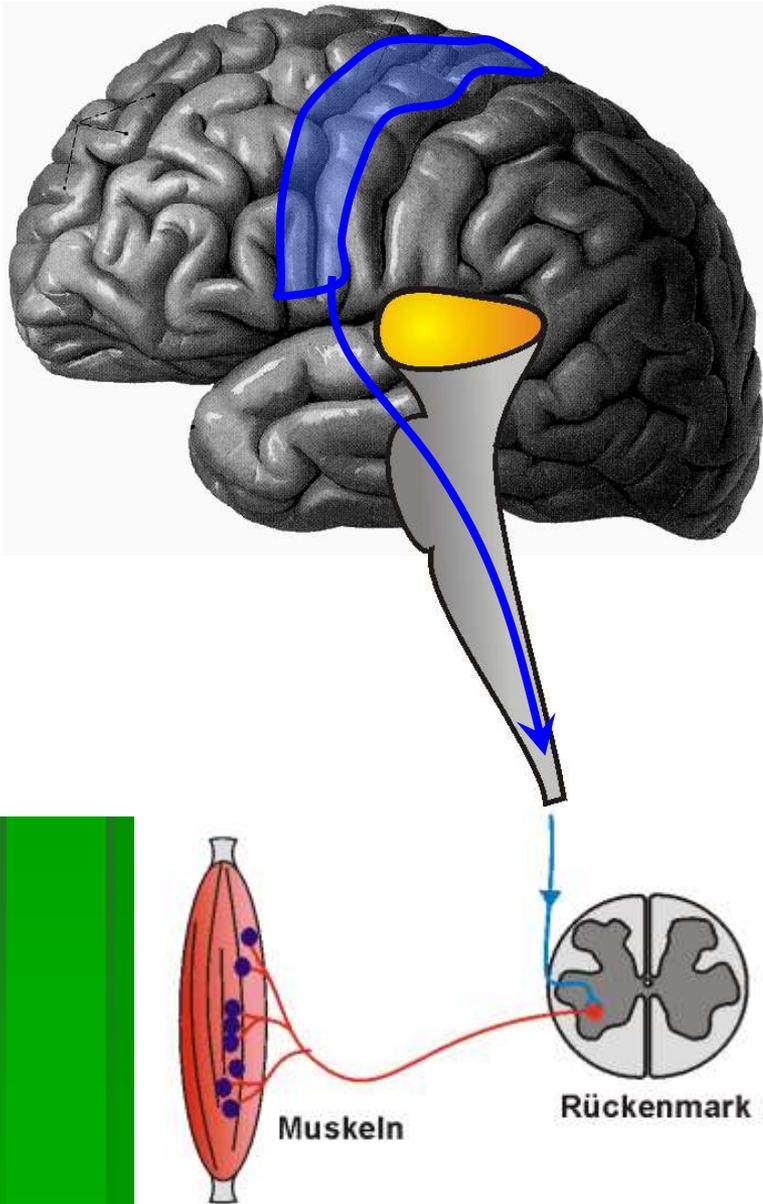
# MOTONEURONERKRANKUNGEN

- Motorisches System betroffen: sichtbar: am Muskel
  - Verlust/Degeneration Nervenzellen (Neurone) der Hirnrinde: **1. (oberes) Motoneuron**  
Hirnnervenkerne Hirnstamm, Vorderhornzellen im Rückenmark: **2. (unteres) Motoneuron**
- 
- Primäre Lateralsklerose 1. Motoneuron
  - ALS 1. + 2. Motoneuron
  - Spinale Muskelatrophie 2. Motoneuron

# NERVENZELLE



# MOTORISCHES SYSTEM



1. Motoneuron:  
Pyramidenbahn  
Tractus cortico-  
spinalis und -nuclearis

2. Motoneuron: motorische Hirn-  
nervenkerne pontin: V, VII  
medullär = **bulbär**: IX, X, XI, XII

2. Motoneuron: Vorderhornzelle  
im Rückenmark: **zervikal**,  
**thorakal**, **lumbal**, **sakral**

# EPIDEMIOLOGIE

- Sporadisch bei 90-95% der Betroffenen
- Familiär (erblich) bei 5-10%
- Erkrankungsgipfel um 60. Lebensjahr
- Beginn: Hirnnerven: **bulbäre** Form/bulbar onset
- Extremitäten: **spinale** Form/limb-onset
  - upper/lower motoneuron-predominant
- Neuerkrankungen pro Jahr: 2/ 100.000
- Krankenstand: 5-9/ 100.000
  - 20.000 USA
  - 28.000 Europa
  - 6.000 in Deutschland

150 Neudiagnosen pro Jahr

Ca. 700 ALS-Kranke



# SYMPTOME UND ZEICHEN

## 1. MOTONEURON

### Symptome

- Schwäche
- Feinmotorikstörung
- Steifigkeit
- Verlangsamung  
Bewegungen und
- Redefluss
- Schlucken mühsam

### Klinische Zeichen

- Zentrale Paresen
- Spastik
- Lebhafteste/gesteigerte ME-Reflexe
- Babinski Zeichen
- Spastische  
Dysarthrie/-phagie
- Würgreflex ↑

# SYMPTOME UND ZEICHEN

## 2. MOTONEURON

### Symptome

- Ermüdbarkeit
- Muskelkrämpfe
- Muskelzuckungen
- Feinmotorikstörung
- Schwäche
- Muskelschwund
- Sprechstörungen
- Kau-, Schluckprobleme
- Atemnot

### Klinische Zeichen

- Faszikulationen
- Schlaffe Paresen
- Muskelatrophie
- Abgeschwächte/erloschene ME-Reflexe
- Zunge:Faszikulat./Atrophie
- Dysarthrie
- Dysphagie
- Respirator. Insuffizienz

# WEITERE SYMPTOME

---

- Gewichtsverlust
- Exzessiver Speichelfluss (Sialorrhoe)
- **Psyche/Neuropsychologie:** Affektlabilität, frontale Dysfunktion bis Demenz
- Schmerzen (Muskelcrampi, -dysbalance)
- Obstipation (durch Paresen)
- Selten Parkinsonsymptome (“ALS-Plus”)
- Geruchssinnstörung (Anosmie)

# NICHT BETROFFEN

---

- Hören
  - Sehen
  - Sensibilität
  - Darm- und Blasenfunktion (Sphincter intakt)
-

# DIAGNOSE: KLINISCH AIRLIE-HOUSE-(REVIDIERTE EL ESCORIAL)-KRITERIEN

## Klinisch definitive ALS

Zeichen des 1. MN (Motoneurons) und Zeichen des 2. MN in drei Regionen

## Klinisch definitive ALS – Laborunterstützt

Zeichen des 1. MN und/oder Zeichen des 2. MN in einer Region und Nachweis einer pathologischen Genmutation

## Klinisch wahrscheinliche ALS

Zeichen des 1. MN und des 2. MN in zwei Regionen, wobei die Zeichen des 1. MN rostral der Schädigung für das 2. MN liegen müssen.

## Klinisch wahrscheinliche ALS – Laborunterstützt

Zeichen des 1. MN in einer oder mehreren Regionen und Zeichen des 2. MN in Form von Denervierungszeichen im EMG in mindestens zwei Regionen

## Klinisch mögliche ALS

Zeichen des 1. MN und 2. MN in einer Region, oder Zeichen des 1. MN in mindestens zwei Regionen, oder Zeichen des 1. MN und des 2. MN in zwei Regionen ohne Zeichen des 1. MN rostral der Zeichen des 2. MN



# DIAGNOSTIK

- Klinik: Befall 1.& 2. Motoneuron **und** Progredienz
- Elektromyographie (akute und chronische Denervationszeichen)
- Nervenleitgeschwindigkeiten (bland)
- Motorische Evozierte Potentiale (verzögert)
- Kernspintomographie (Schädel, HWS)
- Labor: CK, LDH, Schilddrüsenwerte, Vitamin B12, Blei, ggf. Liquor (Lumbalpunktion)
- Schluckabklärung (klinisch, apparativ)
- Atemfunktionstests

# RESPIRATORISCHE INSUFFIZIENZ: DIAGNOSTIK

- **Lungenfunktion:** Vitalkapazität im Stehen/Sitzen/ Liegen; regelmässig messen oder
- Sniff nasal pressure (inspiratorische Muskeln), v.a. bei bulbärem Befall
- Nächtliche **Pulsoxymetrie:** Hypoventilation erfassen
- ABGA ( $\uparrow p\text{CO}_2$ ): spät pathologisch!



# DIFFERENTIALDIAGNOSEN

## Malformationen/Kompressions syndrome:

Arnold-Chiari-1 und andere Malformationen  
Zervikale, Foramen magnum  
oder Tumore der hinteren Schädelgrube  
**Zervikaler Bandscheibenvorfall**  
mit Osteochondrose  
Zervikales Meningeom  
Retropharyngealer Tumor  
Spinale epidurale Zyste  
Zervikale Myelopathien  
und/oder motorische Radikulopathien  
Syringomyelie

## Erworbene Enzymdefekte:

Adulte GM2-Gangliosidosen  
(Hexosamidase-A- oder B- Mangel)  
Polyglukosankörperkrankheit

## Autoimmunkrankheiten:

Monoklonale Gammopathie  
mit motorischer Neuropathie  
Multifokale motorische **Neuropathie**  
mit/ohne Leitungsblöcken (MMN)  
Dysimmune LMN-Syndrome mit GM1, GD1 b  
und asialo-GM1 Antikörpern  
Andere dysimmune LMN-Syndrome  
einschließlich CIDP

## Multiple Sklerose

**Myasthenia** gravis (insbesondere die  
anti-MuSK positive Variante)

Olivo-ponto-cerebelläre-Atrophie (OPCA)  
Primäre Lateralsklerose (PLS)  
Progressive supranukleäre Paralyse (PSP)  
Hereditäre spastische Paraplegie  
(HSP; viele Varianten, einige Subtypen  
mit distaler Amyotrophie)

Progressive spinale Muskelatrophie (PMA)  
Spinobulbäre Muskelatrophie mit/ohne Dynactinoder  
Androgen-Rezeptormutation (SBMA)  
SMA I-IV

## Endokrine Abnormalitäten:

Allgrove-Syndrom  
Diabetische „Amyotrophie“  
Insulinom-verursachte Neuropathie  
**Hyperthyroidismus** mit Myopathie  
Primärer Hyperparathyroidismus  
Sekundärer Hyperparathyroidismus wegen Vitamin D-  
Mangel

Hypokaliämie (Conn-Syndrom)

## Exogene Toxine:

Blei (?), Quecksilber (?), Kadmium,  
Aluminium, Arsen, Thallium, Mangan,  
organische Pestizide, Neurolathyrismus, Konzo

## Infektionen:

Akute Poliomyelitis  
Post-Poliomyndrom  
**HIV-1** mit vakuolärer Myelopathie  
HTLV-1 assoziierte Myelopathie  
(HAM, Tropische spastische Paraplegie)

## Neuroborreliose

Syphilitische hypertrophische Pachymeningitis  
Spinale Enzephalitis lethargica,  
Varizella Zoster Virus-Infektion  
Trichinose  
Brucellose, Katzenkratzkrankheit  
Prionenerkrankungen

## Physikalisch bedingte Verletzungen:

Atypische ALS-Variante des Westpazifik-Typs  
(Guam, Neuguinea, Kii-Halbinsel Japan)  
Atypische ALS-Variante des karibischen  
MND-Demenz-PSP-Typ (Guadeloupe)  
Atypische ALS-Variante des Madras-Typs  
mit juvenilem Beginn (Südindien)  
Frontotemporale **Demenz** (FTD,  
einschließlich M. Pick mit Amyotrophie)  
Multisystematrophie (MSA)  
Olivo-ponto-cerebelläre-Atrophie (OPCA)  
Primäre Lateralsklerose (PLS)  
Progressive supranukleäre Paralyse (PSP)

## Hereditäre spastische Paraplegie

(HSP; viele Varianten, einige Subtypen  
mit distaler Amyotrophie)  
Progressive spinale Muskelatrophie (PMA)  
Spinobulbäre Muskelatrophie mit/ohne Dynactinoder  
Androgen-Rezeptormutation (SBMA)  
SMA I-IV  
Brown-Vialeto-van Laere-Syndrom  
(früh beginnende bulbäre und spinale ALS  
mit Innenohrschwerhörigkeit)  
Fazio-Londe-Syndrom (infantile PBP)  
Monomelische sporadische spinale Muskelatrophie  
(BFA, einschließlich Hirayama-Syndrom)  
**Polyneuropathien** mit dominierenden  
motorischen Symptomen (wie HMSN Typ 2, HMSN Typ 5)

## Familiäre Amyloid Polyneuropathie

Benigne Faszikulationen, Myokymie  
Andere neurologische Erkrankungen:  
Arterio-venöse Fehlbildungen  
Déjérine-Sottas-Syndrom  
Schlaganfall, Vaskulitis  
Vaskuläre Erkrankungen:  
Neuropathie durch Elektroschock  
Strahleninduzierte radikuläre Plexopathie und/ Myelopathie

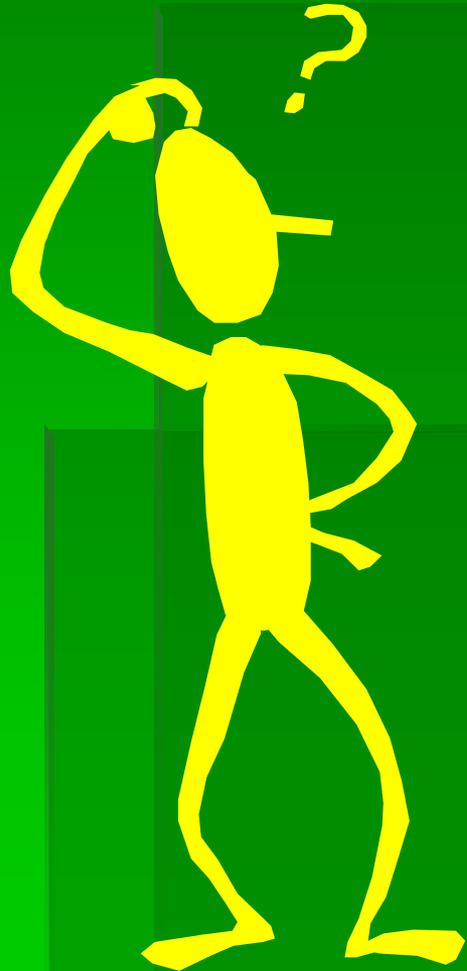
## Myopathien:

Kachektische Myopathie  
Dystrophin-Mangel Myopathien  
**Einschlusskörpermyositis**  
Entzündliche Myopathien  
Nemalin-Myopathie  
Polymyositis

## Neoplastische Syndrome:

Chronische lymphozytäre Leukämie  
Intramedulläres Gliom  
Lymphoproliferative Krankheiten mit Paraproteinämie und/oder oligoklonalen Banden im Liquor  
Pancoast-Syndrom  
Paraneoplastische Encephalomyelitis (PEM) mit Befall der Vorderhornzellen  
Stiff-person-Plus Syndrom (SPS)

# URSACHE



- Virusinfektion ?
- Immunsystem ?
- Schwermetallvergiftung ?
- Exzessiver Sport ?
- Genetik
  - Bei der erblichen Form spielen mehrere mutierte Gene eine Rolle, insbes. SOD1
  - Aktuell sind 42 Gene identifiziert
  - Bei nur 10-20% der familiären ALS ist die genetische Testung positiv

# SUPEROXIDDISMUTASE (SOD)



- Enzym: katalysiert Umwandlung von giftigen Anionen zu Wasserstoffperoxid ( $H_2O_2$ )
- 140 unterschiedliche SOD 1 Mutationen

# VERLAUF: BEGINN

- **Bulbär** (25%): Sprech- Schluckstörungen
- **Spinal**: Lower motoneuron-predominant:
  - Atrophien obere Extremitäten
    - Flail Arm Syndrom “Man in a barrel”
  - oder untere Extremitäten
  - Upper-motoneuron-predominant: Spastik im Vordergrund
- **Respiratorische** Muskulatur
  - Zwerchfellparese: Ateminsuffizienz



# PROGNOSE

Ungünstiger:

- Bulbäre Form
- Beginn in höherem Lebensalter

Günstiger:

- Spinale Form
- Upper motoneuron predominant

# THERAPIE BEI ALS

Grunderkrankung

Lebensqualität

RILUTEK

symptomatisch

# NEGATIVE STUDIEN BEI ALS

## ■ Antiexcititoxica

- Lamotrigin
- Gabapentin, Topiramate
- Branched amino acids
- Dextromethorphan
- Nimodipine
- Verapamil
- **Talampanel** (AMPA-Antagonist)

## ■ Antioxidantien

- Vitamin E
- Acetylcystein
- Selegiline
- ~~Glutathione~~ **Pioglitazone**
- Co-Enzym Q10
- Kreatinin

$\Sigma > 50$

## ■ Antiviral: Amantadin, Tiloron

## ■ Neurotrophe Faktoren

- Brain derived neurotrophic factor
- Insulin-like growth factor
- Glial derived neurotrophic factor
- Xaliproden
- Thyrotropin-releasing hormone
- Growth hormone

## ■ Immunomodulatoren

- Cyclophosphamide
- Levamisole
- Interferone  $\beta$ -1 $\alpha$
- Immunoglobuline
- Thalidomid

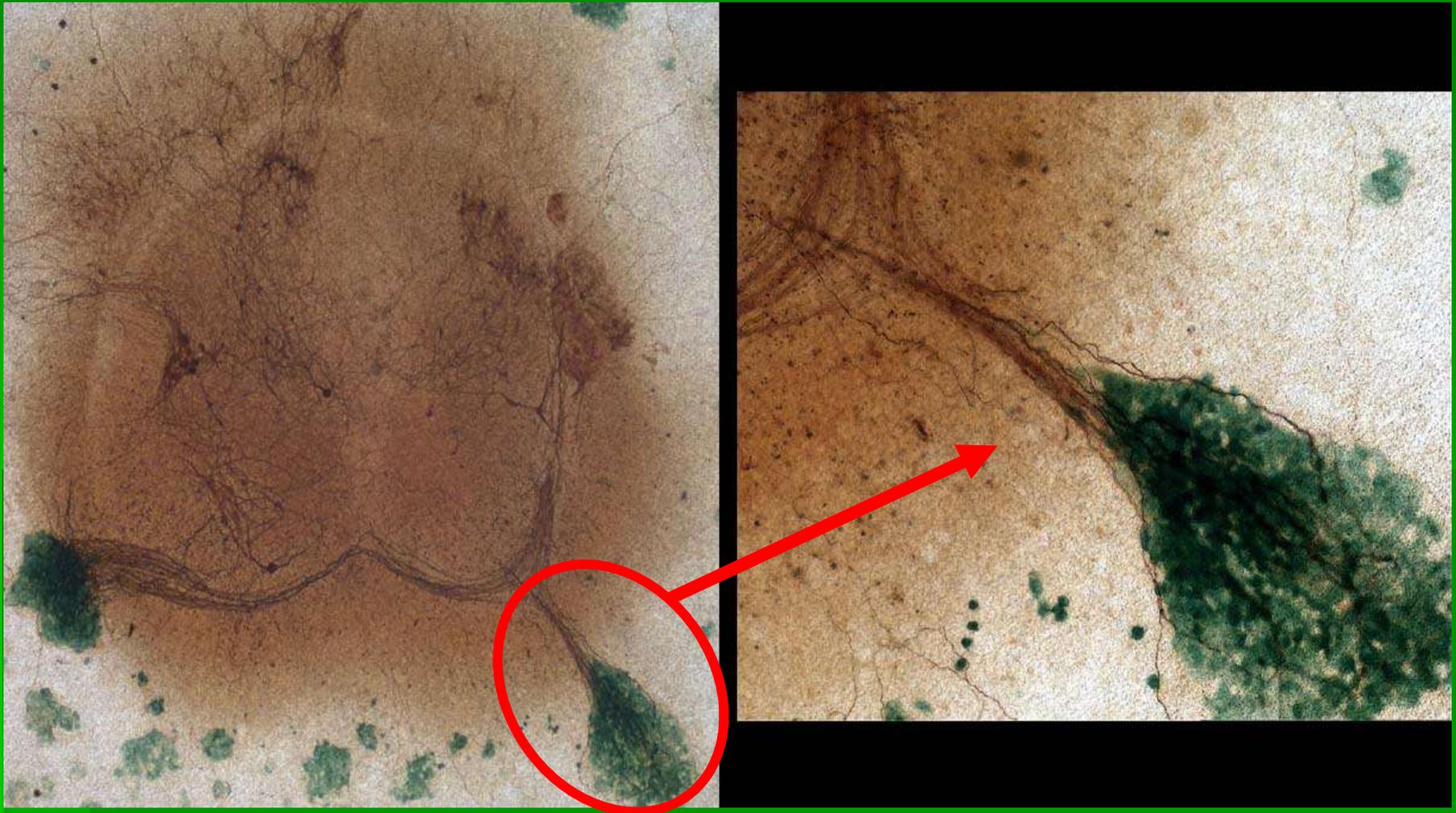
## ■ Anticholinergika

- 3,4-Diaminopyridine
- Methylcobalamin

## ■ Antibiotika

- Minozyklin

# NEURALE STAMMZELLEN: VORDERHORNZELLENWACHSTUM



# RILUTEK

- Irish ALS register 1995-2000 (Traynor et al. 2001)
  - Basierend auf ALS Population
  - 360 Patienten: 80% nahmen Rilutek, i.d.R. schon bei vermuteter Diagnose
  - Durchschnittlich um 12 Monate verlängerte Überlebensdauer
    - Am deutlichsten bei frühem Therapiebeginn
- Bis heute einziges, evidenzbasiert wirksames Medikament bei ALS

# THERAPIE: SYMPTOMORIENTIERT



# Quality of life.



„...is whatever the patient says it is.“

Prof. Chiaran O`Boyle

# ALS-FUNCTIONAL RATING SCALE I

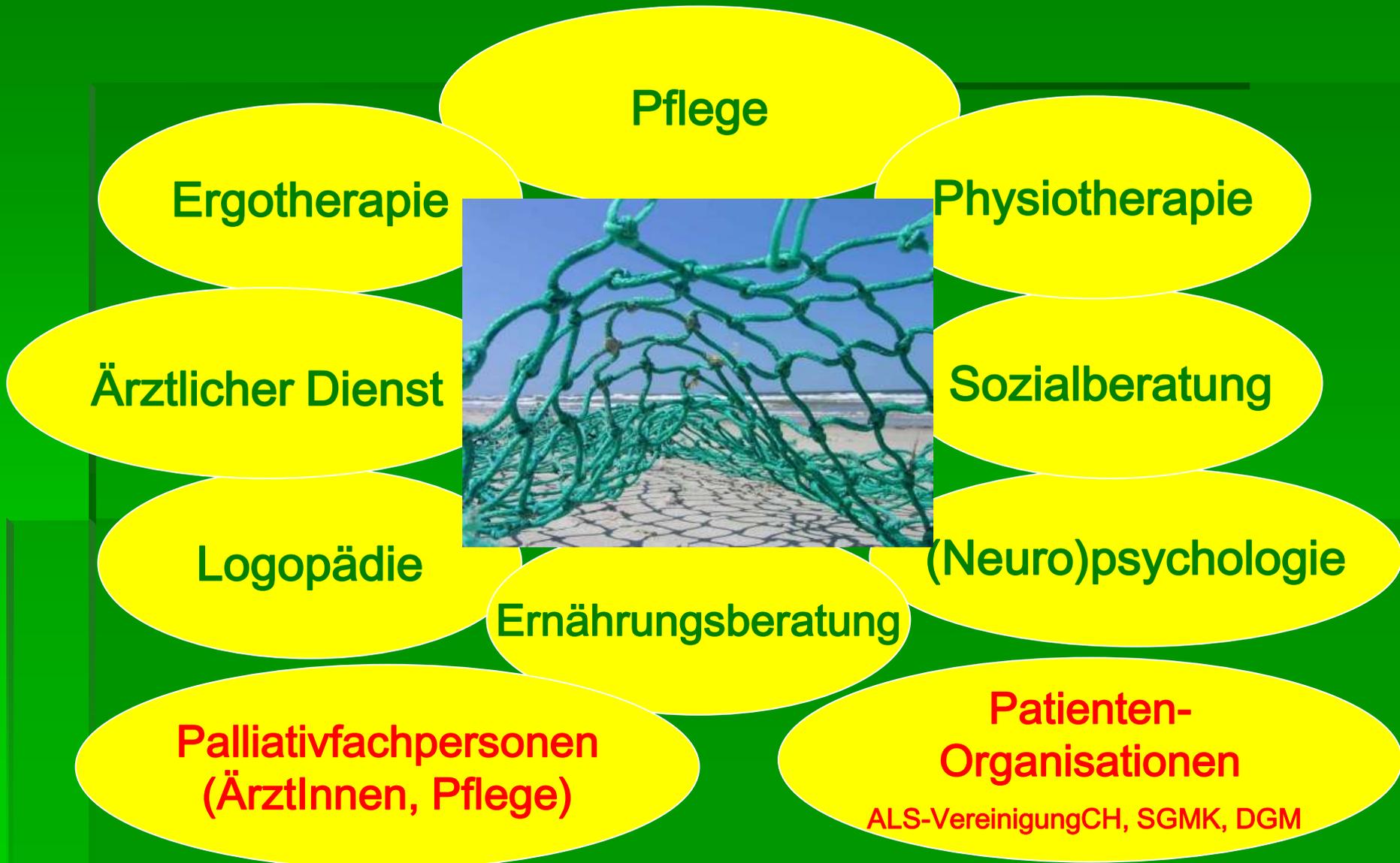
1. Sprechen
2. Speichelfluss
3. Schlucken
4. Handschrift
- 5a. Essenschneiden, Besteckgebrauch  
(ohne Gastrostomie/PEG)
- 5b. Essenschneiden, Besteckgebrauch  
(mit Gastrostomie/PEG)

# ALSFRS-R II

6. Ankleiden und Körperpflege
7. Umdrehen im Bett, Bettzeug richten
8. Gehen
9. Treppensteigen
10. Dyspnoe
11. Orthopnoe
12. Respiratorische Insuffizienz

Keine Beeinträchtigung = 48 Punkte

# VERNETZTES ENGAGEMENT



Pflege

Ergotherapie

Physiotherapie

Ärztlicher Dienst

Sozialberatung

Logopädie

(Neuro)psychologie

Ernährungsberatung

Palliativfachpersonen  
(ÄrztInnen, Pflege)

Patienten-  
Organisationen

ALS-VereinigungCH, SGMK, DGM

# ALS: MULTIDISZIPLINÄRE BEHANDLUNG: WARUM ?

- Verbessert Lebensqualität<sup>1</sup>
- Lebensverlängernd<sup>2</sup>
- Grundsatz moderner Leitlinien: beinhaltet **Rehabilitation**<sup>3</sup> – ggf. auch stationär!
- Nicht teurer als nicht-spezialisierte Therapie<sup>4</sup>

*1 Van den Berg JP, Kalmijn S, Lindeman E et al. Multidisciplinary ALS care improves quality of life in patients with ALS. Neurology 2005;65:1264-67*

*2 Traynor BJ, Alexander M, Corr B et al. Effect of a multidisciplinary ALS clinic on ALS survival. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2003; 74:1258-61*

*3 ENFS-Guidelines: [www.blackwellpublishing.com/products/journals/ene/mcqs](http://www.blackwellpublishing.com/products/journals/ene/mcqs)*

*4 Van der Steen I, Van Den Berg J-P, Buskens et al. The costs of amyotrophic lateral sclerosis, according to type of care. Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord. 2008:*

# THERAPIEZIEL: FUNKTIONEN ERHALTEN/OPTIMIEREN

Sprechen

Psyche, Verhalten  
Mentale Funktionen

Schlucken  
Sekretmanagement

Atmung

Vegetativum

Bewegung  
Muskelspannung



Stephen Hawking

# PHYSIOTHERAPIE

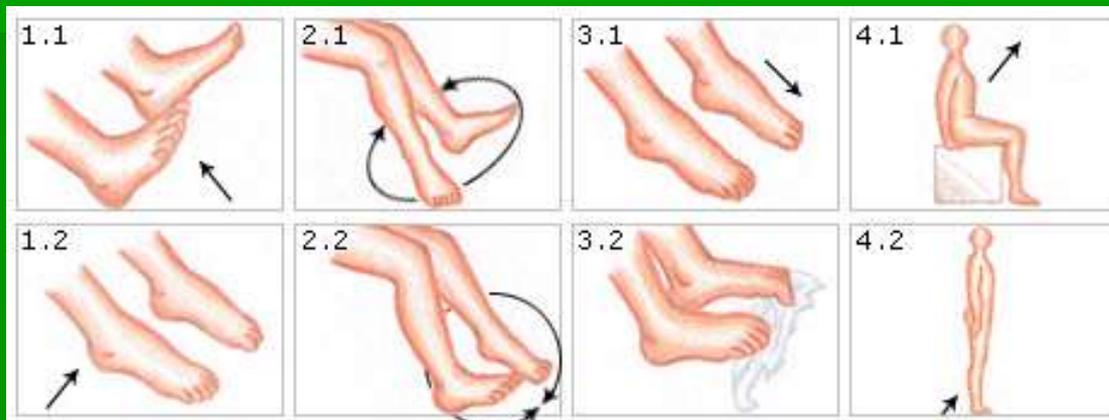


# PHYSIOTHERAPIE

- Mobilisation
- Detonisierung: u.a.
  - im Wasser, Hippotherapie
- Muskelkrafterhaltung
- Atmung
- Lagerung
- Lagewechsel
- Schulung Angehörige

# MUSKELKRÄMPFE

- Physiotherapie (insbes. im Wasser), körperliche Aktivität am Abend
- Magnesium, Carbamazepin, Phenytoin, Verapamil, Gabapentin
- **Chininsulfat** (Limptar<sup>®</sup>)



# SPASTIK

- Regelmässig Physiotherapie
  - Insbes. im Wasser bei 32-34°
  - Kryotherapie Gesichtsmuskeln
- Antispastika oral
- Botox i.m. bei fokaler Spastik:
  - Trismus, Stridor, Fussklonus..
- Baclofen (Lioresal®)
  - Bei massiver Spastik intrathekal per Pumpe



# VENENTHROMBOSE

- Erhöhtes Risiko bei schlaffer Beinparese
- Vorbeugend: Physiotherapie, Hochlagern, Kompressionsstrümpfe
- Prophylaktische Antikoagulation **nicht** empfohlen



# SCHMERZ

- Häufiges ALS-Symptom
- Bei familiären Formen: neuralgische Schmerzen möglich
- Therapie gemäss allgem. Richtlinien
- Beginn mit einfachen Analgetica (Paracetamol), dann: schwächere Opioide (Tramal<sup>®</sup>) bis Morphine (wirken auch gegen Angst und Dyspnoe; Nebenwirkung: Opstipation, Übelkeit!)

# EMOTIONALE LABILITÄT

- Pseudobulbärzeichen: pathologisches (Zwangs-)Weinen, Lachen, Gähnen
- Bei über 50% der Betroffenen
- Informieren: hirnorganisches, *nicht* psychiatrisches Symptom
- Therapie: nur, wenn für Betroffene störend:  
Antidepressiva: SSRI  
(Seropram<sup>®</sup>, Cipralex<sup>®</sup>), Amitryptilin  
(Saroten<sup>®</sup>, Tryptizol<sup>®</sup>)



# DEPRESSION, ANGST, INSOMNIE

- Adäquates Antidepressivum einsetzen:  
Amitryptilin, Paroxetin (Deroxat<sup>®</sup>),  
Sertalin (Zoloft<sup>®</sup>), Fluoxetin (Fluctine<sup>®</sup>)
- Anxiolyse mit Benzodiazepinen:  
Diazepam Tbl. oder Supp., Lorazepam  
(Temesta<sup>®</sup>) 0.5 mg 2-3x/d
- Bei Insomnie: Amitryptilin, Zolpidem  
(Stilnox<sup>®</sup>), Diphenylhydramin (Bedorma<sup>®</sup>)



# SIALORRHOE

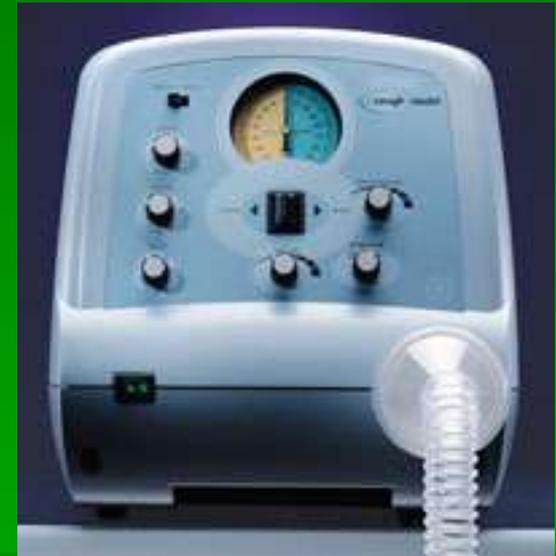
- Amitryptilin            25-50 mg 2-3x/d,  
Atropin Trpf.        0.25-0.75 mg 3x/d  
Scopolamin Trpf./TTS
- Glycopyrrolat i.v. (Robinul<sup>®</sup>, Auslandsapot.)
- Tragbares mechanisches Absauggerät
- Botox Speicheldrüsen
- Bestrahlung Speicheldrüsen (7-8 Gy), falls  
Medikation unzureichend
- Chirurgische Eingriffe nicht zu empfehlen

# BRONCHIALE SEKRETION I

- Manuelle Expirationstechniken instruieren, Physio(Atem)therapie
- Tragbares Absauggerät
- Mukolytika: N-ACC 200-400 mg 3x/d oder Guaifenesin (Resyl®) 200 mg alle 4 h
- Vernebler mit NaCl,  $\beta$ -Blocker, Bronchodilatator (Anticholinergikum), Mukolytikum oder Furosemid (Lasix®)

# BRONCHIALE SEKRETION II

- Evt. mechanische Hustenhilfe (Insufflator-Exsufflator/Cough-Assistent) v.a. bei aktuellem Infekt
- Cricopharyngeale Myotomie: bei häufigem cricopharyngealem Spasmus, starker bronchialer Sekretion



# LOGOPÄDIE



- Befund: Sprechen, Schlucken, Atmung

- Stimm- und Atemtherapie
- Kommunikationshilfen
- „Schlucktherapie“: F.O.T.T. ...
- Kostanpassung ggf. mit Ernährungsberatung



# ENTERALE ERNÄHRUNG

- Methode der Wahl: PEG = Perkutane enterale Gastrostomie
- Essen weiterhin möglich
- Höheres Risiko für PEG-Anlage bei
  - Kostanpassung
  - Malnutrition
  - respiratorischer Insuffizienz
- Bei schwerer Zwerchfellparese evt. keine PEG-Einlage möglich
  - Ggf. perkutane radiologische Gastrostomie (PRG)



# NICHT-INVASIVE BEATMUNG: KRITERIEN

1. Mindestens 1 Symptom:
  - Dyspnoe
  - Orthopnoe
  - Insomnie wg. Schmerz
  - Aufwachkopfschmerz
  - Konzentrationsstörungen
  - Inappetenz
  - ↑ Tagesschläfrigkeit
2.  $FVC < 80\%$  oder  $SNP < 40 \text{ cm H}_2\text{O}$
3. Signifikante Entsättigung in nächtlicher Pulsoxymetrie oder morgendliches  $p\text{CO}_2 > 6.5$

# INVASIVE BEATMUNG

- + Aspirationschutz
- + Sicherere Beatmung
- + Beatmung mit höheren Drücken möglich
- Sekretproduktion↑
- Schlucken erschwert
- Aspirationsrisiko ↑
- Infektionsrisiko ↑
- Tracheoösophageale Fistel
- Trachealstenose/-malazie
- Kosten
- 24 h-Pflege nötig



# ERGOTHERAPIE I

- Behandlung obere Extremitäten
- Hilfsmittel: Rollstuhl, Schienen, Besteck, für Transfer, Umweltkontrollgeräte, Kommunikator...
- Domizil- und Mobilitätsabklärung



# ERGOTHERAPIE II

Hausabklärung  
Anpassungen  
mit IV (SAHB)/ZHB



# FAZIT I: BEI ALS

- Multidisziplinäre koordinierte Behandlung nötig
  - „Federführung“: NeurologIn/Hausarzt-ärztin/  
PalliativmedizinerIn (Absprachen!!)
- Vorausschauende Planung
  - Hilfsmittel, Wohnung, PEG, Beatmung
- Lebensqualität und Wünsche der Betroffenen **und**  
Angehörigen zentral
  - Patientenverfügung früh (Kommunikation)!
  - Notfallplan!
  - Grenzen der Machbarkeit aufzeigen!

# FAZIT II: BEI ALS

- Neuropsychologische Veränderungen beachten
  - Patientenverfügung rechtzeitig!
- Psychotherapeutische Unterstützung
  - auch der Angehörigen!
- Kontakt zu Patientenorganisationen
  - Pflegeberatung
  - Care Trainings
  - Selbsthilfe- und Angehörigengruppen



# DANK

- Allen ALS-Betroffenen und deren Angehörigen aus meiner Sprechstunde
- PD Dr. Markus Weber, Leiter Muskelzentrum, ALS-Klinik St. Gallen
- Dr. Susanne Hartmann, Abteilung Palliativmedizin, Kantonsspital St. Gallen