

Amyotrophe Lateralsklerose

S. Körner; S. Petri; R. Dengler; K. Kollewe

Neurologische Klinik mit klinischer Neurophysiologie, Medizinische Hochschule Hannover

Schlüsselwörter

Amyotrophe Lateralsklerose, Pathogenese, Klinik, Diagnostik, Therapie

Zusammenfassung

Die amyotrophe Lateralsklerose (ALS) ist die häufigste Motoneuronkrankung im Erwachsenenalter und durch einen selektiven Motoneuronverlust im mittleren Lebensalter charakterisiert. Die Pathogenese der ALS ist nicht vollständig geklärt. Vermutet wird eine multifaktorielle Ätiologie, wobei z. B. genetische Faktoren, oxidativer Stress, ein veränderter RNA-Metabolismus und ein Defizit an Wachstumsfaktoren als mögliche Einflussfaktoren diskutiert werden. Das klinische Bild ist durch ein Nebeneinander von peripheren und zentralen Paresen gekennzeichnet. Betroffen sind die durch die kaudalen Hirnnerven innervierten Muskeln sowie die Extremitätenmuskulatur. Nach einem fokalen Beginn kommt es meist rasch zu einer Generalisierung der Paresen. Die Diagnosestellung erfolgt nach den revidierten El-Escorial-Kriterien, die Sicherheit der Diagnose richtet sich dabei nach dem Ausmaß der Ausbreitung der Symptome. An apparativer Diagnostik kann in erster Linie die Elektromyografie zur Diagnosesicherung beitragen. Nach dem Versagen zahlreicher Medikamentenstudien ist zum aktuellen Zeitpunkt weiterhin nur der Glutamatantagonist Riluzol zur kausalen medikamentösen Therapie der ALS zugelassen. Daher nimmt die symptomatische Therapie zur Linderung, z. B. der Spastik, des Speichelflusses, der Muskelkrämpfe und anderer Symptome, einen hohen Stellenwert ein.

Keywords

Amyotrophic lateral sclerosis, pathogenesis, clinical symptoms, clinical diagnostics, therapy

Summary

Amyotrophic lateral sclerosis is the most frequent motoneuron disease in adulthood. It is characterized by a selective loss of motoneurons, typically starting in the 5th to 7th decade of life. The pathogenesis of ALS is not completely clarified until now. Genetic factors, oxidative stress, altered RNA metabolism, mitochondrial dysfunction, inflammatory processes, dysfunction of axonal transport, glutamatergic excitotoxicity, damage by intracellular protein aggregates and growth factor deficiency are discussed as important pathogenic factors. The clinical presentation is characterized by the occurrence of both central and peripheral pareses. Muscles innervated by caudal cranial nerves and muscles of the extremities are affected. Most often, after a focal disease onset, a rapid generalization occurs. At present the diagnosis is made according to the revised El Escorial criteria whereby diagnostic certainty increases with the number of body regions affected. Electromyographic examination is most important to ensure the diagnosis. Despite numerous drug trials, only the glutamate antagonist riluzole has been approved for the therapy of ALS. The treatment of ALS-associated symptoms such as spasticity, sialorrhoea, muscle cramps or others is of utmost importance.

Die amyotrophe Lateralsklerose (ALS) ist mit einer Prävalenz von 2 bis 3/100 000 die häufigste Motoneuronkrankung im Erwachsenenalter. Sie wurde erstmals vor ca. 140 Jahren durch den französischen Neurologen und Neuropathologen Jean-Martin Charcot beschrieben und ist durch einen selektiven Motoneuronverlust im mittleren Lebensalter charakterisiert (1). Der folgende Artikel gibt eine Übersicht zu aktuellen Hypothesen der Pathogenese, dem klinischen Bild, der erforderlichen Diagnostik sowie zu den derzeitigen kausalen und symptomatischen Therapieoptionen.

Pathogenese

Die Pathogenese der ALS ist trotz intensiver Forschungsbemühungen nicht vollständig geklärt. Vermutlich wird der Krankheitsbeginn und -verlauf durch das komplexe Zusammenwirken mehrerer Prozesse beeinflusst, sodass von einer multifaktoriellen Ätiologie ausgegangen werden kann (2–4). Zunächst sind genetische Faktoren sicher in die Pathogenese der ALS involviert. In 90 bis 95% der Fälle tritt die ALS sporadisch auf. Nur 5 bis 10% der Patienten leiden an einer familiären Form der Erkrankung (fALS), die autosomal dominant vererbt wird. Ca. 20% dieser familiären Fälle werden durch eine Mutation im Cu/Zn-Superoxiddismutase-(SOD1)Gen verursacht (2, 5). Dabei scheint nicht der Verlust der antioxidativen Wirkung dieses Enzyms, sondern ein toxischer Funktionsgewinn (gain of function) krankheitsauslösend zu sein (4). Daneben wurden bei familiären ALS-Formen zahlreiche weitere Gene bzw. Genloci identifiziert (6). Erst kürzlich wurden bei der ALS und der frontotemporalen Demenz Mutationen der Proteine TDP43 (transactive response DNA-binding protein) und FUS/TLS (fused in sarcoma/translocated in liposarcoma) nachgewiesen. Diese nukleär lokalisierten Proteine sind bei Patienten mit sporadischer ALS in den Ubiquitin positiven zytoplasmatischen

Korrespondenzadresse

Dr. Sonja Körner
Klinik für Neurologie
Medizinische Hochschule Hannover
Carl-Neuberg-Str. 1, 30625 Hannover
Koerner.Sonja@mh-hannover.de

Amyotrophic lateral sclerosis

Nervenheilkunde 2011; 30: 755–763
Eingegangen am: 4. Mai 2011;
angenommen am: 10. Mai 2011



Proteinaggregaten in Nervenzellen nachweisbar. Dies belegt zum einen eine Verwandtschaft der beiden neurodegenerativen Erkrankungen, ALS und frontotemporale Demenz, und weist zum anderen, da es sich bei TDP-43 und FUS um DNA/RNA-Bindungsproteine handelt, darauf hin, dass ein veränderter RNA-Metabolismus pathophysiologisch bei der ALS eine zentrale Rolle zu spielen scheint (7–9). Es ist allerdings nicht geklärt, ob intrazelluläre Proteinaggregate mutierter Proteine einen toxischen Effekt haben oder nur Nebenprodukt der Neurodegeneration sind (3).

Weiterhin wird eine oxidative Schädigung der Motoneurone diskutiert. Es ist bekannt, dass oxidativer Stress zur Neurodegeneration beitragen kann. Insbesondere nachdem die Mutation im antioxidativen Enzym SOD1 als krankheitsverursachend bei einem Teil der familiären ALS-Fälle nachgewiesen worden war, rückte diese Hypothese verstärkt in den Fokus des Interesses. Zudem konnten in Post-mortem-Gewebeproben und Liquor von ALS-Patienten Schäden durch freie Radikale bzw. ein veränderter Metabolismus freier Radikale nachgewiesen werden (3, 10, 11). In diesem Zusammenhang wird eine Mitochondrienfunktionsstörung als kausaler Faktor bei der ALS diskutiert. Diese tritt bei vielen neurodegenerativen Erkrankungen auf (12). Veränderungen der Mitochondrienmorphologie und -funktion sind bei ALS-Patienten sowie in Tier- und Zellmodellen gezeigt worden, sodass ein fehlerhafter Energiemetabolismus vermutet werden kann (3). Zusätzlich könnte ein unzureichender Transport der Mitochondrien über die langen motorischen Axone zu einer distalen Degeneration dieser Axone beitragen (2). Bei der ALS scheint eine erhebliche Beeinträchtigung des axonalen Transports sowohl anterograd als auch retrograd vorzuliegen. Die Axone von Motoneuronen sind bis zu einem Meter lang und von einem gut funktionierenden Transportsystem abhängig. In Zellkörpern und proximalen Axonen von Motoneuronen wurde bei der ALS eine aberrante Akkumulation von Neurofilamenten nachgewiesen (2), sodass möglicherweise eine Mutation und/oder Funktionsstörung dieser Proteine vorliegt. Im SOD1-Mausmodell konnte ein verlangsamter axonaler Transport ge-

zeigt werden (13). Kürzlich wurde zudem die Hypothese aufgestellt, dass eine veränderte Expression oder Funktion von Axon-guidance Proteinen, die normalerweise für die Entwicklung und Erhaltung des Motoneuronnetzwerkes verantwortlich sind, zur Pathogenese der ALS beitragen (14). Auch ein Defizit verschiedener Wachstumsfaktoren wurde als eine mögliche Krankheitsursache bei der ALS diskutiert, insbesondere nachdem gezeigt worden war, dass eine Mutation im VEGF-(vascular endothelial growth factor) Gen bei Mäusen eine Motoneuronerkrankung verursacht (15). Darüber hinaus wurde in Post-mortem-Gewebe von ALS-Patienten sowie in In-vitro-Modellen erniedrigte Werte für neurotrophe Faktoren (z. B. CTNF, BDNF, GDNF, IGF-1) gefunden (3).

Als weiterer Schädigungsmechanismus ist die glutamaterge Exzitotoxizität zu nennen. Dabei nimmt man an, dass es durch eine Überstimulation postsynaptischer Glutamatrezeptoren (NMDA, AMPA) zu einem massiven Kalziumeinstrom in die neuronale Zelle und dadurch letztlich zum Zelltod kommt (1). Im Liquor von ALS-Patienten konnten erhöhte Glutamatwerte nachgewiesen werden (16, 17). Ursächlich für diese extrazelluläre Glutamathäufung könnte ein, in Rückenmark- und Motor-kortexgeweben von ALS-Patienten gefundener, Verlust oder Defekt des glialen Glutamatrezeptors EAAT2 (excitatory amino acid transporter) sein (18).

Obwohl die ALS durch einen selektiven Verlust der Motoneurone gekennzeichnet ist, mehren sich die Hinweise, dass inflammatorische Prozesse, gesteuert durch nicht neuronale Zellen, erheblich zur Pathogenese beitragen. Bereits 2003 wurde bei chimeren Mäusen, die die SOD1-Mutation nur in den Motoneuronen, nicht aber in den umgebenden Gliazellen enthielten, ein verzögerter Krankheitsbeginn sowie verlängerte Lebenszeit gezeigt (19). Mikroglia- und Astrozytenaktivierung wurde sowohl in humanem ALS-post-mortem-Gewebe als auch im Mausmodell nachgewiesen (20, 21). Aktivierte Mikroglia und Astrozyten sind Quelle zahlreicher inflammatorischer Zytokine (COX-2, TNF- α , Interleukin 6), deren Hochregulation in Liquor oder Gewebe von ALS-Patienten nachgewiesen werden konnte (3, 22–24).

Klinik

Bei der ALS handelt es sich um eine rasch progrediente neurodegenerative Erkrankung, die als Multisystemdegeneration mit hauptsächlich motorischen Symptomen eingestuft wird. Dass auch extramotorische Hirnregionen in den Krankheitsprozess involviert sind, belegen neuropsychologische (25–27), elektrophysiologische (28–30) und neuropathologische (31) Untersuchungen sowie Bildgebungsstudien (32). Die klassische ALS ist charakterisiert durch ein Nebeneinander von peripheren und zentralen Paresen durch das parallele Vorliegen einer Degeneration der Motoneurone im Kortex und ihrer Axone in der Pyramidenbahn (erstes/oberes Motoneuron) und in den motorischen Hirnnervenkernen und im Rückenmark (zweites/unteres Motoneuron). Zeichen eines Befalls des oberen Motoneurons sind trotz atropher Paresen erhaltene oder gesteigerte Muskeleigenreflexe, pathologische Reflexe (positives Babinski-Zeichen) und eine spastische Tonuserhöhung der Muskulatur. Bei einer Mitbeteiligung der kortikobulbären Bahnen zeigen sich ein gesteigerter Masseterreflex, eine Sprechstörung mit gepresster Sprache sowie pseudobulbäre Affektstörungen in Form von pathologischem Lachen, Weinen oder Gähnen. Ein häufiges Frühzeichen der ALS sind Muskelfaszikulationen. Sie sind in der Regel bei der klinischen Untersuchung sichtbar, in tieferen Muskelschichten jedoch nur elektromyografisch nachweisbar. Bei über mehrere Wochen persistierenden Faszikulationen sollte, auch wenn benigne Faszikulationen bei Gesunden häufig vorkommen, eine umfassende Abklärung erfolgen.

Verlaufsformen

Fast immer zeigt sich bei der klassischen ALS ein fokaler Beginn, entweder mit bulbären Symptomen oder einem Beginn der Symptome in den Extremitäten. Dabei finden sich ein Nebeneinander von peripheren und zentral motorischen Ausfällen, ein fokaler, asymmetrischer, meist distaler Beginn und die Aussparung der Augenmuskeln und der Sphinkteren. Die klassische ALS beginnt an den Extremitäten oder bulbär. In den meisten Fällen dominieren zunächst die Zeichen



des 2. Motoneurons. Bei 40 bis 50% der Patienten beginnt die Erkrankung an den oberen Extremitäten, initial häufig mit Muskelatrophien am Daumenballen und im Spatium interossum I. Eine Variante ist das „Flail-Arm-Syndrom“, im deutsch-französischen Sprachbereich auch als Vulpian-Bernard-Syndrom bekannt. Hier kommt es zu proximal betonten atrophischen Paresen mit symmetrischer Ausprägung an beiden Armen bei langer Zeit erhaltener Muskelkraft in den unteren Extremitäten und nur geringen Hinweisen auf eine Mitbeteiligung des 1. Motoneurons. Diese Verlaufsform betrifft mit einer Geschlechterverteilung von 9:1 (m:w) hauptsächlich Männer und hat eine etwas günstigere Prognose als die klassische ALS (33), es sind aber auch „maligne“ rasch progrediente Fälle beschrieben.

Kürzlich wurde eine weitere Unterform der ALS, die „Upper motor neuron-dominant ALS“ definiert, mit hauptsächlich Zeichen des 1. Motoneurons, geringer Beteiligung des 2. Motoneurons und wenig Veränderungen im EMG. Diese Patienten haben im Mittel eine längere Überlebensdauer als Patienten mit einer „klassischen ALS“. Auch hier wurde nach einem durchschnittlichen Zeitraum von ca. sieben Jahren der Übergang in einen generalisierten Befall beobachtet (34). Etwas seltener (bei 20 bis 30% der Patienten) beginnt die ALS an den unteren Extremitäten, überwiegend asymmetrisch und im Bereich der distalen Muskulatur. Eine Mitbeteiligung des kortikospinalen Systems manifestiert sich in einer Erhöhung des Muskeltonus sowie gelegentlich spontan auftretenden Kloni. Bei ca. 25% der Patienten beginnt die Erkrankung mit einer Affektion der motorischen Hirnnervenkerne im Hirnstamm (bulbäre Verlaufsform). Initialsymptome sind eine bulbäre Sprache und Dysphagie, im Verlauf atrophische Paresen der Zungen- und mimischen Muskulatur. Die bulbäre Verlaufsform hat eine schlechtere Überlebensprognose (35). Im Verlauf der ALS-Erkrankung gehen beide Manifestationsformen regelhaft ineinander über, sodass das Vollbild einer ALS-Ausprägung resultiert. Neben der klassischen ALS mit Zeichen des oberen und unteren Motoneurons und fokalem Beginn, werden als eigenständige Manifestationsformen unterschieden:

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

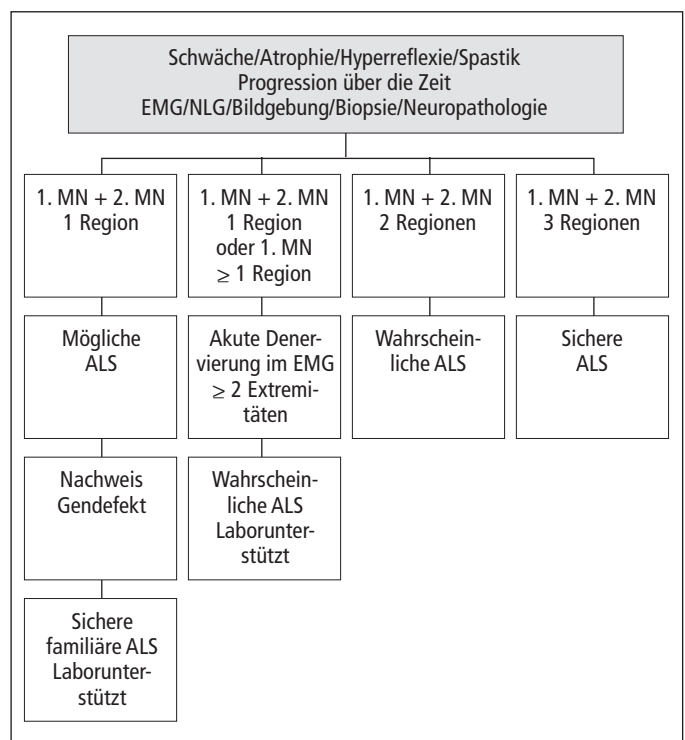
Bei der progressiven Bulbärparalyse stehen Dysarthrie und Dysphagie als Folge der Atrophien von Zunge, Kehlkopf und Schlundmuskulatur im Vordergrund der Symptomatik. Als Ausdruck der pseudobulbären Affektstörung finden sich häufig pathologisches Lachen, Weinen oder Gähnen. Dies wird als Affektinkontinenz oder emotionale Labilität bezeichnet. Bei der Entstehung dieser Phänomene scheint eine funktionelle Schädigung des präfrontalen Kortex ursächlich beteiligt zu sein (36). Eine isolierte progressive Bulbärparalyse ist sehr selten, meist mündet diese früher oder später in das klassische Bild der generalisierten ALS.

Bei der PMA besteht eine ausschließliche Affektion des 2. Motoneurons mit schlaffen Paresen und Muskelatrophien. Von einer PMA spricht man, wenn es im Verlauf der Erkrankung nicht zu klinischen Zeichen einer Mitbeteiligung des kortikospinalen Systems kommt. Mithilfe klinisch neurophysiologischer Untersuchungen, insbesondere mit der transkraniellen Magnetstimulation, lässt sich bei der PMA in einigen Fällen eine Mitbeteiligung des 1. Motoneurons detek-

tieren. Ob es sich bei der PMA um eine ALS-Variante oder ein eigenständiges Krankheitsbild mit unterschiedlicher Ätiologie handelt, ist noch nicht abschließend geklärt.

Es wird kontrovers diskutiert, ob es sich bei der PLS um eine eigene Entität oder um eine Variante der ALS handelt, überwiegend wird sie jedoch mittlerweile als vergleichsweise benigne ALS-Variante angesehen (37, 38). Die PLS manifestiert sich ausschließlich in Form von Zeichen des 1. Motoneurons, in den meisten Fällen kommt es zu einer unilateralen oder symmetrischen spastischen Paraparese, in der Regel beinbetont. Muskelatrophien oder Faszikulationen finden sich nicht. Eine EMG-Untersuchung von Muskeln der oberen und unteren Extremität ist bei diesen Patienten obligat, um eine ALS auszuschließen. Im EMG findet sich häufig ein leichter chronisch neurogener Umbau, der für sich alleine nicht richtungweisend ist. Faszikulationen, positive Wellen oder Fibrillationen gehen über das Bild der PLS hinaus. Das Erkrankungsalter liegt jenseits des 40. Lebensjahres, der Verlauf ist langsam progredient ohne Nachweis eines Befalls des 2. Motoneurons. Auch nach Jahren oder sogar Jahrzehnten kann die Erkrankung jedoch auf die spinalen Motoneurone übergreifen und sich dann in eine klassische ALS wandeln.

Abb. 1
Diagnosestellung nach El-Escorial-Kriterien (39, 40, 43)





Diagnostik

Die Diagnose einer ALS wird weitgehend anhand klinischer Symptome gestellt. Standardisierte Diagnosekriterien, die El-Escorial-Kriterien, wurden erstmals 1994 entworfen und 1998 revidiert (39, 40, ►Abb. 1). Die Diagnose einer ALS erfor-

dert Zeichen der Degeneration des oberen und unteren Motoneurons sowie die progrediente Ausbreitung der Symptome innerhalb einer Körperregion bzw. auf andere Körperregionen. Zusätzlich müssen andere Erkrankungen, die die Degeneration des oberen und unteren Motoneurons erklären könnten, elektrophysiologisch und

bildgebend ausgeschlossen werden. Je nach Ausbreitung der Symptome, erfolgt nach den El-Escorial-Kriterien die Einstufung in verschiedene Kategorien (►Abb. 1).

- Klinisch definitive ALS bei klinischen Zeichen der Degeneration des unteren und oberen Motoneurons in drei Körperregionen.
- Klinisch wahrscheinliche ALS mit klinischen Zeichen der Degeneration des unteren und oberen Motoneurons in mindestens zwei Körperregionen, wobei Zeichen des oberen Motoneurons rostral der Zeichen des unteren Motoneurons vorliegen müssen.
- Klinisch wahrscheinliche, laborunterstützte ALS mit klinischen Zeichen des unteren und oberen Motoneurons nur in einer Region und zusätzlich elektromyografisch nachweisbaren Zeichen des unteren Motoneurons (akute und chronische Denervierung) in mindestens zwei Extremitäten.
- Klinisch mögliche ALS mit klinischen Zeichen des unteren und oberen Motoneurons lediglich in einer Körperregion ohne zusätzliche Unterstützung durch Laborbefunde.

Tab.

Obligate und fakultative Zusatzuntersuchungen in der ALS-Diagnostik (43, 54, 97)

	Untersuchung	obligat	fakultativ
Blut	Blutsenkungsgeschwindigkeit	x	
	C-reaktives Protein (CRP)	x	
	Differenzialblutbild	x	
	ASAT, ALAT, LDH	x	
	TSH, FT4, FT3	x	
	Vitamin B ₁₂ und Folat	x	
	Serumproteinelektrophorese	x	
	Immunfixation	x	
	Kreatinkinase (CK)	x	
	Kreatinin	x	
	Elektrolyte (Na ⁺ , K ⁺ , Cl ⁻ , Ca ²⁺ , HPO ₄ ²⁻)	x	
	Glukose	x	
	Angiotensin-converting Enzym		x
	Laktat		x
	Hexosaminidase A und B		x
	Gangliosid GM-1-AK		x
	Anti-Hu, Anti-MAG		x
	RA, ANA, Anti-DNA		x
	Anti-AChR, Anti-MuSK-AK		x
	Serologie (Borrelien, Virus, HIV)		x
DNA-Analyse		x	
Liquor	Zellzahl		x
	Zytologie		x
	Protein		x
	Glukose, Laktat		x
	Proteinelektrophorese mit IgG-Index		x
	Borrelien		x
	Gangliosidantikörper		x
Urin	Cadmium		x
	Blei (24-Stunden-Sammelurin)		x
	Quecksilber		x
	Mangan		x
	Urin-Immunelektrophorese		x
Neuro-physiologie	EMG	x	
	NLG	x	
	MEP		x
Radiologie	MRT/CT (Kopf/zervikal/thorakal/lumbal)	x	
	Röntgenthorax	x	
	Mammografie		x
Biopsien	Muskel		x
	Nerv		x
	Knochenmark		x
	Lymphknoten		x

Neben der klinischen Untersuchung ist eine Reihe von Zusatzuntersuchungen erforderlich (►Tab., Kasten Differenzialdiagnose). Dabei handelt es sich um eine Ausschlussdiagnostik anderer Erkrankungen. Strukturelle Läsionen wie Spinalkanalstenosen, zervikale Myelopathie, Syringomyelie, spinale Tumoren oder Zysten sollten mittels Bildgebung ausgeschlossen werden. Die Elektroneurografie kann Hinweise auf differenzialdiagnostisch in Frage kommende Neuropathien (z. B. multifokal motorische Neuropathie) geben. Zudem sollten umfassende laborchemische Untersuchungen erfolgen, um immunologische und infektiöse Erkrankungen sowie metabolische Störungen auszuschließen. In Einzelfällen kann eine Nerv- oder Muskelbiopsie (z. B. Differenzialdiagnose Vaskulitis oder Einschlusskörperchenmyositis) notwendig werden.

Die Elektromyografie kann eine Schädigung des zweiten Motoneurons mit höherer Sensitivität als die klinische Untersuchung nachweisen, da der Verlust von Motoneuronen über längere Zeit durch pe-



riperes Aussprossen der überlebenden Motoneurone kompensiert wird (41, 42). Die Elektromyografie ist in der Diagnosestellung nach El-Escorial-Kriterien berücksichtigt. Fibrillationspotenziale und positive scharfe Wellen werden als Zeichen akuter Denervierung angesehen, große Muskelaktionspotenziale mit einem höheren Anteil polyphasischer Potenziale sowie ein gelichtetes Interferenzmuster weisen auf eine chronische Denervierung hin. Die Ausbreitung der Schädigung hält sich bei der ALS nicht an definierte radikuläre oder peripheren Nerven zugeordnete Areale, sondern zeigt eine Tendenz zur Generalisierung (43). Da die El-Escorial-Kriterien zwar sehr spezifisch, aber wenig sensitiv sind, gibt es Bemühungen, die Sensitivität der Diagnosekriterien mithilfe der Elektromyografie zu verbessern. Bei den Awaji-Kriterien, welche sich in klinischer Prüfung befinden, werden elektrophysiologische und klinische Befunde, die eine Schädigung des zweiten Motoneurons anzeigen, als gleichwertig gesehen. Dies soll zu einer früheren Diagnosestellung beitragen und damit einen rascheren Therapiebeginn bzw. Einschluss in klinische Studien ermöglichen (44–47).

Therapie

Als neuroprotektive Substanz ist zur Therapie der ALS nach wie vor nur der Glutamatantagonist Riluzol zugelassen. In zwei placebokontrollierten Studien konnte die krankheitsverzögernde und neuroprotektive Wirkung von Riluzol bei ALS nachgewiesen werden (48–51). In weiteren retrospektiven Studien konnte dieser Effekt bestätigt werden und zeigte dort mit bis zu 20 Monaten Lebenszeitverlängerung eine zum Teil deutlich höhere Überlebenszeitverlängerung (52, 53) als in der Zulassungsstudie, bei der der Effekt bei durchschnittlich drei Monaten bei einer Anwendungszeit von 18 Monaten lag. Eine Reihe von kontrollierten klinischen Medikamentenstudien konnten die erfolgversprechenden Ergebnisse aus Tierversuchen am Menschen nicht reproduzieren, dazu gehören z. B. Studien mit Thalidomid, Talampanel und Lithium. In Deutschland läuft die Mitotarget-Studie, eine internationale multi-

ALS

Differenzialdiagnosen

Strukturelle Läsionen

- Spinalkanalstenose, zervikale Myelopathie
- Syringomyelie, Syringobulbie
- Tumoren, Zysten
- Engpass-Syndrome (z. B. CTS), Wurzelkompressionen

Toxische Schäden

- Schwermetalle, Lösungsmittel
- Strahlenmyelopathie
- Radikulopathie nach Radiatio

Metabolische Störungen

- Hyper-/Hypothyreose
- GM2-Gangliosidose (Hexosaminidase-A-Mangel)
- Vitamin-B₁₂-Mangel
- Neuropathien z. B. bei Diabetes mellitus, Porphyrie, Amyloidose

Infektiöse Erkrankungen

- Enzephalo-Myelo-Radikulitiden (z. B. Borreliose, Lues)
- HIV
- Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung
- Poliomyelitis, Post-Polio-Syndrom
- Tropische spastische Paraparese (HTLV 1)

Immunologische Erkrankungen

- Paraproteinämien
- Paraneoplasien
- Vaskulitiden
- Chronisch inflammatorische demyelinisierende Polyradikulitis
- Multifokal motorische Neuropathie
- Multiple Sklerose

Degenerative Erkrankungen

- Spinale Muskelatrophien
- HMSN Typ II
- Familiäre spastische Spinalparalyse, sporadische spastische Paraparese

Muskelerkrankungen

- Myositiden (z. B. Einschlusskörperchenmyositis) (43, 98)

zentrische Studie mit TRO19622, der in den Energiestoffwechsel der Mitochondrien eingreifen soll. In der ALS-Ambulanz der Charité werden zudem kleinere Studien mit dem bisher für die Therapie der rheumatoiden Arthritis zugelassenen Interleukin-1-Antikörper Anakinra sowie mit dem Neuroleptikum Olanzapin (primär mit dem Ziel der Stabilisierung des ALS-assoziierten Gewichtsverlustes) durchgeführt. Des Weiteren wird aktuell europaweit eine diagnostische Studie durchgeführt. Falls sich die an kleineren Fallzahlen gefundene Erhöhung von NOGO-A in der Muskulatur als ALS-Biomarker bestätigen lässt, soll sich daran eine klinische Therapiestudie mit einem Antikörper gegen Nogo-A anschließen. In Vorbereitung ist zudem eine internationale Studie mit dem R-Enantiomer des Dopaminagonisten Pramipexol (Dexpramipexol), der in vitro und tierexperimentell neuroprotektive Effekte gezeigt hatte und in einer Phase-II-Studie in den USA an ALS-Patienten getestet wurde. An dieser Studie werden auch mehrere Studienzentren in Deutschland teilnehmen.

Symptomatische Therapie

Die symptomatische Therapie der ALS hat zum Ziel, die Lebensqualität des Patienten und der Pflegenden zu erhöhen. Es sollen Symptome behandelt werden, die für den Patienten beeinträchtigend sind.

Sialorrhoe

Bei Patienten mit bulbärer Symptomatik kommt es regelhaft zu einer Pseudo-sialorrhö, die aus der Schluckstörung und nicht aus einem erhöhten Speichelfluss resultiert. Die europäischen Leitlinien (54) empfehlen folgendes therapeutisches Vorgehen: Bei beginnender Symptomatik kann eine Therapie mit Atropintropfen, 0,5% oder 1%, jeweils zwei bis drei Tropfen sublingual, bis zu drei Mal täglich appliziert werden. Der Vorteil liegt in der topischen Anwendung, zudem ist die Wirkungszeit mit drei bis vier Stunden relativ kurz und eignet sich besonders für Patienten, die abwechselnd an Mundtrockenheit leiden. Alternativen sind die Gabe von Amitriptylin in einer Dosierung von 25 bis 50 mg bis zu



drei Mal täglich oder Scopolamin oral oder transdermal als Pflaster. Bei Versagen der oralen medikamentöser Therapien steht die Behandlung mit Botulinumtoxin A oder B in die Glandula parotidea und/oder submandibularis bzw. deren Bestrahlung mit sieben bis acht Gray zur Verfügung.

Muskelkrämpfe

Krämpfe können eine sehr lästige Begleiterscheinung der ALS darstellen. Levetiracetam erwies sich in einer Pilotstudie an ALS-Patienten als wirksam (55), alternativ wird die Gabe von Chininsulfat mit einer Dosierung von 200 mg/Tag empfohlen. Physikalische Behandlungen wie Massage, Krankengymnastik und Hydrotherapie können hilfreich sein, sind aber nicht evidenzbasiert untersucht worden.

Spastik

Physikalische Therapie ist bei der Spastik eine wichtige Behandlungsmethode, die sich in einer Klasse-II-Studie (56) als effektiv erwiesen hat. Bezüglich Hydrotherapie, Wärme- oder Kälteanwendung, Ultraschall- oder elektrischer Stimulationsbehandlungen sind keine kontrollierten Studien durchgeführt worden. Daher wird die regelmäßige physikalische Therapie empfohlen. Zudem sollten antispastische Medikamente wie Baclofen oder Tizanidine eingesetzt werden, wobei eine intrathekale Gabe von Baclofen bei ausgeprägter Spastik erwogen werden kann (57, 58).

Thrombose

ALS-Patienten haben unabhängig vom Alter wegen der Immobilität ein erhöhtes Risiko, eine tiefe Venenthrombose zu bekommen (59, 60). Eine prophylaktische Behandlung mit Antikoagulantien wird zum aktuellen Zeitpunkt nicht empfohlen, bei Auftreten einer solchen, sollte diese wie allgemein üblich behandelt werden (54).

Pseudobulbäre Affektinstabilität

Bei bis zu 50% der Patienten wird pathologisches Lachen und Weinen und Zwangsgähnen auffällig (61). Die Patienten und/oder Angehörigen empfinden dieses Symptom

häufig als sehr unangenehm und sozial stigmatisierend. Es empfiehlt sich, die Patienten darüber aufzuklären, dass es sich um Symptome der ALS handelt und nicht um eine zusätzliche Krankheit. Zur Therapie können Antidepressiva wie Amitriptylin (insbesondere bei Patienten mit Sialorrhö), Fluvoxamin oder Citalopram eingesetzt werden.

Depression und Angst

Angst und Depression treten häufig bei ALS-Kranken auf (62), insbesondere nach der Diagnosestellung und in der terminalen Phase der Erkrankung (63). Es werden zur Behandlung der Depression entsprechende Antidepressiva, z. B. Amitriptylin oder Mirtazapin empfohlen. Bei auftretender Angst hat sich der Einsatz von Bupropion oder Benzodiazepine als lyophilisierte Tabletten oder Suppositorien bewährt.

Schlafstörungen

Schlafstörungen kommen im Finalstadium der ALS-Erkrankung häufig vor (64). Gründe dafür sind neben Depressionen das Auftreten von Krämpfen, Schmerzen und Atembeschwerden, die dann vordringlich behandelt werden sollten. Zusätzlich können auch Amitriptylin, Mirtazapin oder Zolpidem zum Einsatz kommen.

Bronchiale Sekretion

Bei ALS-Patienten mit bulbärer Beteiligung oder respiratorischer Insuffizienz tritt häu-

fig das Problem auf, zähen Schleim effektiv abzu husten. Daher sollten Mukolytika wie N-Acetylcystein, 200 bis 400 mg drei Mal täglich als erstes zum Einsatz kommen. Betarezeptorantagonisten und/oder anticholinerge Bronchodilatoren und/oder Mukolytika können in Kombination mit einem Vernebler mit Kochsalzlösung verwendet werden. Besonders bei Atemwegsinfektionen kann der Einsatz eines Insufflator-Exsufflators sehr nützlich sein; in fortgeschrittenen Stadien auch der Einsatz eines tragbaren Absauggerätes für den häuslichen Gebrauch (54).

Respiratorische Insuffizienz

Respiratorische Komplikationen sind die häufigste Todesursache bei der ALS, häufig als Folge der Muskelschwäche des Zwerchfells und der Interkostalmuskulatur in Kombination mit Aspiration und Infektion (65). Die Messung der forcierten Vitalkapazität (FVC) und der Vitalkapazität (VC) sollten regelmäßig durchgeführt werden, zusammen mit der Befragung nach Symptomen, die auf nächtliche Hypoxien hinweisen (►Kasten Symptome). Wenn erste Symptome einer respiratorischen Insuffizienz auftreten, sollte sich eine zeitnahe Beratung des Patienten und der Angehörigen über die Behandlungsmöglichkeiten und die Einordnung der Symptome inklusive Diskussion über die terminale Phase anschließen. Momentan besteht allerdings keine klare Evidenz unter den Experten über den exakten Zeitpunkt der Initiierung einer Beatmung. Ob eine nicht invasive Maskenbeatmung indiziert ist, sollte sinnvollerweise im Rahmen eines Schlaflaboraufenthaltes mit nächtlicher Polysomnografie und Oxymetrie geklärt werden. Die nicht invasive Beatmung lindert die Symptome der respiratorischen Insuffizienz, erhöht die Lebensqualität nachweislich und verlängert das Überleben, wobei letzterer Punkt für ALS-Patienten mit bulbären Beginn nicht zutrifft. Generell ist bei dieser Form die Compliance aufgrund der erhöhten bronchialen Sekretion eingeschränkt (66–73). Als weitere Behandlungsoption der respiratorischen Insuffizienz steht die invasive Beatmung über ein Tracheostoma zur Verfügung, wodurch das Überleben erheblich verlängert werden kann. Zwischen

Symptome nächtlicher Hypoxien

- Morgendliche Kopfschmerzen
- Appetitlosigkeit
- Depressionen, Angst, Nervosität, Konzentrationsstörungen
- Vermehrtes Schwitzen, Schwindel, Synkopen
- Vermehrte Tagesmüdigkeit und Abgeschlagenheit
- Ein- und Durchschlafstörungen mit häufigem nächtlichem Erwachen
- Alpträume
- Belastungsdyspnoe, Orthopnoe



verschiedenen Ländern und Kulturen bestehen große Unterschiede in der Verbreitung und der Akzeptanz dieser Beatmungsform. Probleme treten durch die zunehmende Einschränkung der Kommunikation auf, die bis zu einem „Locked-in-Stadium“ reichen kann (54). Insgesamt ist die invasive Langzeitbeatmung eine kosten-trächtige Behandlung und hat große soziale und emotionale Auswirkungen auf den Patienten und dessen Angehörige (74–77). Entsprechend der Empfehlungen der europäischen Leitlinien zur Diagnostik und Therapie der ALS sollte die invasive mechanische Beatmung nur nach einer ausreichenden Information und Diskussion erfolgen; eine Notfall-Tracheostoma-Anlage sollte unbedingt vermieden werden (54). Bei beiden Beatmungsformen sollten als Begleittherapie Medikamente zur Hemmung der Bronchialsekretion und physiotherapeutische Maßnahmen zur Verbesserung des Abhustens eingesetzt werden (78). Eine Sauerstoffgabe sollte nur bei akuter Dekompensation mit symptomatischer Hypoxie eingesetzt werden, da sie die CO₂-Retention verstärken kann. Bei der Entscheidung gegen eine Beatmung oder bei der Beendigung der Beatmung können zur Palliativbehandlung Benzodiazepine zur Anxiolyse (z. B. Lorazepam 0,5 bis 2,5 mg sublingual) bei länger anhaltenden Dyspnoezuständen und chronischer Dyspnoe Morphine per os, subkutan oder intravenös zur Anwendung kommen (54).

Ernährung bei ALS, Dysphagie

Generell wird bei ALS-Patienten kalorienreiche Kost bereits in den Anfangsstadien der Erkrankung empfohlen, um den Energieverlust durch die schwindende Muskelmasse auszugleichen (79). Diese Empfehlungen werden durch Studien untermauert, in denen die Hyperlipidämie als unabhängiger positiver prognostischer Faktor identifiziert wurde (80). Darüber hinaus wird eine vitaminreiche Nahrung mit ausreichend Vitamin D empfohlen, da ALS-Patienten häufig wegen weniger Aufenthalte im Freien an einem Vitamin-D-Mangel leiden können und außerdem die Inaktivität das Risiko der Osteoporose erhöht (81). Um die Symptome einer Dysphagie frühzeitig zu erkennen, sollten bei jeder Visite bestimmte Fragen be-

Indikatoren für eine PEG-Anlage

Zeitpunkt der PEG-Anlage ist abhängig

- vom Ernährungszustand
- vom Allgemeinzustand
- vom Gewichtsverlust
- vom Ausmaß der Dysphagie
- von der respiratorischen Funktion

züglich der Ernährung gestellt werden, dazu gehören, wie häufig der Patient sich verschluckt, ob das Essen püriert wird, wie lange die (Mittag-)Essenszeit dauert und ob seit der letzten Vorstellung zu einer Gewichtsabnahme gekommen ist. Bei den ersten Anzeichen einer Dysphagie sollten der Patient und der Lebenspartner einem Ernährungsberater vorgestellt werden. Als erstes kann dann die Kost umgestellt werden, die Nahrung kann püriert und Flüssigkeiten angedickt werden. Zudem können proteinhaltige und hochkalorische Nahrungsergänzungsmittel rezeptiert werden. Der Logopäde kann zusätzlich bestimmte Schlucktechniken vermitteln, z. B. das supraglottische Schlucken und Haltungsänderungen, um zu verhindern, dass während des Kauens Nahrung in die Luftwege gelangt (81–83). Wenn diese Maßnahmen im Verlauf unzureichend werden, um einen Gewichtsverlust aufzuhalten, wird die Ernährung über einen Tubus notwendig. Dafür stehen drei Möglichkeiten zur Verfügung: die perkutane endoskopische Gastrostomie (PEG), perkutane radiologische Gastrostomie (PRG oder RIG, radiologisch implantierte Gastrostomie) und die nasogastrale Sonde. Momentan ist die PEG am weitesten verbreitet und wird am häufigsten eingesetzt (81, 82). Dass eine PEG-Anlage die Ernährungssituation verbessert, ist unumstritten, weiterhin gibt es jedoch keine Evidenz, dass dadurch die Aspirationsgefahr gemindert oder die Lebensqualität verbessert wird (81). Der Zeitpunkt einer PEG-Insertion ist von verschiedenen Faktoren abhängig (► Kasten Indikationen) und die Entscheidung zur Anlage muss individuell erfolgen. Insgesamt wird eine frühzeitige PEG-Anlage empfohlen, also wenn der Gewichtsverlust noch unter 10% und die respiratorische Funktion über 50% liegt. Die

Gründe dafür liegen in der Gefahr der verringerten Zwerchfellmobilität während und nach der Anlageprozedur, zudem wird bei der PEG-Anlage eine Sedierung notwendig, die bei stärker eingeschränkter Vitalkapazität risikoreicher wird. Außerdem erlaubt es dem Patienten eine schrittweise Gewöhnung an die künstliche Ernährung. Hilfreich ist die Aufklärung des Patienten und der Angehörigen, dass die weitere orale Kostaufnahme bei vorhandener PEG möglich ist. Es sollte darauf hingewiesen werden, dass die PEG-Anlage in späteren Krankheitsstadien risikoreicher wird (54).

Die PRG ist eine neuere Alternative zur PEG-Anlage und hat den Vorteil, dass keine oder nur eine leichte Sedierung bei der Insertion erforderlich ist und sie bei einer ausgeprägten respiratorischen Insuffizienz und bei einem schlechten Allgemeinzustand angelegt werden kann (84). Ein weiterer Vorteil ist das potenziell niedrigere Risiko der perioperativen Aspiration, zudem kann eine PRG-Anlage bei Patienten initiiert werden, bei denen eine PEG-Anlage nicht erfolgreich durchgeführt werden konnte (85, 86). Nachteilig ist allerdings das kleinere Kaliber des Tubus, sodass das Risiko des Verstopfens erhöht ist. Außerdem ist die Prozedur momentan spezialisierten Radiologen vorbehalten und die Studienlage ist bei der ALS noch nicht so gut wie für die PEG. Die Anlage einer nasogastralen Sonde ist nicht invasiv. Sie sollte nur für kurze Zeit bei Patienten verwendet werden, bei denen keine PEG oder PRG-Anlage möglich ist, da diese Methode Nachteile birgt, z. B. erhöhte oropharyngeale Sekretion, Auftreten von nasopharyngealem Schmerz und Gefahr der Ulkusbildung (81).

Kommunikation bei ALS, Dysarthrie

Der Großteil der Kommunikationsschwierigkeiten bei ALS-Patienten resultiert aus der Dysarthrie, allerdings gibt es auch subtile Veränderungen in der Sprachfunktion, die meist nur in spezifischen neuropsychologischen Tests detektiert werden können (87–90). Sprech- und Sprachbehinderungen können nachweislich einen erheblichen negativen Effekt auf die Lebensqualität des Patienten und der Pflegenden haben, zudem wird dadurch die klinische Behandlung erschwert (90). Die europäischen Leitlinien



zur Diagnostik und Behandlung der ALS (54) empfehlen eine regelmäßige Vorstellung im Abstand von drei bis sechs Monaten bei einem Logopäden. Patienten mit sehr frühen Sprachschwierigkeiten sollten einer ausführlichen neuropsychologischen Testung unterzogen werden. Ziel der logopädischen Behandlung sollte die längstmögliche Aufrechterhaltung der verbalen Kommunikation sein. Wenn die Dysarthrie zu fortgeschritten ist, sollten bedarfsgemäß zusätzlich unterstützende Maßnahmen ergriffen werden; diese reichen von Zeigetafeln mit Bildern oder Wörtern bis zu Sprachcomputern mit Augensteuerung. Brain-Computer-Interfaces (BCI) werden noch nicht routinemäßig eingesetzt, könnten aber in Zukunft neue Kommunikationswege eröffnen, indem Gehirnsignale, z. B. per EEG oder evoked Potenziale, auf einen Computer transformiert werden.

Stammzelltherapie

Die Stammzelltherapie ist bei der ALS im experimentellen Stadium. In verschiedenen kleinen Fallserien wurde die intravenöse, intrathekale oder intraparenchymale Applikation von hämatopoetischen Stammzellen, die aus dem Knochenmark oder peripheren Blut gewonnen wurden, untersucht (91–96). Da die klinische Wirksamkeit nicht nachgewiesen ist und keine Langzeitdaten vorliegen, fehlt die wissenschaftliche Grundlage für den breiteren klinischen Einsatz.

Literatur

- Cleveland DW, Rothstein JD. From Charcot to Lou Gehrig: deciphering selective motor neuron death in ALS. *Nat Rev Neurosci* 2001; 2(11): 806–19.
- Rothstein JD. Current hypotheses for the underlying biology of amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Neurol* 2009; 65(Suppl 19): S3–S9.
- Wijesekera LC, Leigh PN. Amyotrophic lateral sclerosis. *Orphanet J Rare Dis* 2009; 4: 3.
- Shaw PJ. Molecular and cellular pathways of neurodegeneration in motor neuron disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76(8): 1046–57.
- Rosen DR et al. Mutations in Cu/Zn superoxide dismutase gene are associated with familial amyotrophic lateral sclerosis. *Nature* 1993; 362(6415): 59–62.
- Pasinelli P, Brown RH. Molecular biology of amyotrophic lateral sclerosis: insights from genetics. *Nat Rev Neurosci* 2006; 7(9): 710–23.
- Neumann M et al. Ubiquitinated TDP-43 in frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis. *Science* 2006; 314(5796): 130–3.
- Mackenzie IR, Rademakers R, Neumann M. TDP-43 and FUS in amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia. *Lancet Neurol* 2010; 9(10): 995–1007.
- Lagier-Tourenne C, Polymenidou M, Cleveland DW. TDP-43 and FUS/TLS: emerging roles in RNA processing and neurodegeneration. *Hum Mol Genet* 2010; 19(R1): R46–R64.
- Shaw PJ, Ince PG, Falkous G, Mantle D. Oxidative damage to protein in sporadic motor neuron disease spinal cord. *Ann Neurol* 1995; 38(4): 691–5.
- Tohgi H et al. Remarkable increase in cerebrospinal fluid 3-nitrotyrosine in patients with sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Neurol* 1999; 46(1): 129–31.
- Boillee S, Vande VC, Cleveland DW. ALS: a disease of motor neurons and their nonneuronal neighbors. *Neuron* 2006; 52(1): 39–59.
- Williamson TL, Cleveland DW. Slowing of axonal transport is a very early event in the toxicity of ALS-linked SOD1 mutants to motor neurons. *Nat Neurosci* 1999; 2(1): 50–6.
- Schmidt ER, Pasterkamp RJ, van den Berg LH. Axon guidance proteins: novel therapeutic targets for ALS? *Prog Neurobiol* 2009; 88(4): 286–301.
- Oosthuysen B et al. Deletion of the hypoxia-response element in the vascular endothelial growth factor promoter causes motor neuron degeneration. *Nat Genet* 2001; 28(2): 131–8.
- Shaw PJ et al. CSF and plasma amino acid levels in motor neuron disease: elevation of CSF glutamate in a subset of patients. *Neurodegeneration* 1995; 4(2): 209–16.
- Rothstein JD et al. Abnormal excitatory amino acid metabolism in amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Neurol* 1990; 28(1): 18–25.
- Rothstein JD et al. Selective loss of glial glutamate transporter GLT-1 in amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Neurol* 1995; 38(1): 73–84.
- Clement AM et al. Wild-type nonneuronal cells extend survival of SOD1 mutant motor neurons in ALS mice. *Science* 2003; 302(5642): 113–7.
- Hall ED, Oostveen JA, Gurney ME. Relationship of microglial and astrocytic activation to disease onset and progression in a transgenic model of familial ALS. *Glia* 1998; 23(3): 249–56.
- Troost D, Van den Oord JJ, Vianney de Jong JM. Immunohistochemical characterization of the inflammatory infiltrate in amyotrophic lateral sclerosis. *Neuropathol Appl Neurobiol* 1990; 16(5): 401–10.
- Sekizawa T et al. Cerebrospinal fluid interleukin 6 in amyotrophic lateral sclerosis: immunological parameter and comparison with inflammatory and non-inflammatory central nervous system diseases. *J Neurol Sci* 1998; 154(2): 194–9.
- Robertson J et al. Apoptotic death of neurons exhibiting peripherin aggregates is mediated by the proinflammatory cytokine tumor necrosis factor- α . *J Cell Biol* 2001; 155(2): 217–26.
- Almer G et al. Increased expression of the pro-inflammatory enzyme cyclooxygenase-2 in amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Neurol* 2001; 49(2): 176–85.
- Irwin D, Lippa CF, Swearer JM. Cognition and amyotrophic lateral sclerosis (ALS). *Am J Alzheimer Dis Other Dement* 2007; 22(4): 300–12.
- Lakerveld J, Kotchoubey B, Kubler A. Cognitive function in patients with late stage amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008; 79(1): 25–9.
- Murphy JM et al. Continuum of frontal lobe impairment in amyotrophic lateral sclerosis. *Arch Neurol* 2007; 64(4): 530–4.
- Munte TF et al. Abnormalities of visual search behaviour in ALS patients detected with event-related brain potentials. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord* 1999; 1(1): 21–7.
- Paulus KS et al. Visual and auditory event-related potentials in sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Clin Neurophysiol* 2002; 113(6): 853–61.
- Vieregge P et al. Selective attention is impaired in amyotrophic lateral sclerosis—a study of event-related EEG potentials. *Brain Res Cogn Brain Res* 1999; 8(1): 27–35.
- Petri S et al. GABA(A)-receptor mRNA expression in the prefrontal and temporal cortex of ALS patients. *J Neurol Sci* 2006; 250(1–2): 124–32.
- Mohammadi B et al. Changes of resting state brain networks in amyotrophic lateral sclerosis. *Exp Neurol* 2009; 217(1): 147–53.
- Czaplinski A et al. Flail arm syndrome: a clinical variant of amyotrophic lateral sclerosis. *Eur J Neurol* 2004; 11(8): 567–8.
- Soraru G et al. Natural history of upper motor neuron-dominant ALS. *Amyotroph Lateral Scler* 2010; 11(5): 424–9.
- Kollwe K et al. ALSFRS-R score and its ratio: a useful predictor for ALS-progression. *J Neurol Sci* 2008; 275(1–2): 69–73.
- McCullagh S et al. Pathological laughing and crying in amyotrophic lateral sclerosis: an association with prefrontal cognitive dysfunction. *J Neurol Sci* 1999; 169(1–2): 43–8.
- Younger DS et al. Primary lateral sclerosis. A clinical diagnosis reemerges. *Arch Neurol* 1988; 45(12): 1304–7.
- Brugman F et al. Primary lateral sclerosis as a phenotypic manifestation of familial ALS. *Neurology* 2005; 64(10): 1778–9.
- Brooks BR et al. El Escorial revisited: revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord* 2000; 1(5): 293–9.
- Brooks BR. El Escorial World Federation of Neurology criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Sci* 1994; 124 Suppl: 96–107.
- Dengler R et al. Amyotrophic lateral sclerosis: macro-EMG and twitch forces of single motor units. *Muscle Nerve* 1990; 13(6): 545–50.
- Dengler R et al. Collateral nerve sprouting and twitch forces of single motor units in conditions with partial denervation in man. *Neurosci Lett* 1989; 97(1–2): 118–22.
- Schmalbach S, Dengler R, Petri S. Diagnostik der amyotrophischen Lateralsklerose. *Journal für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie* 2010; 11: 1–5.
- Douglass CP et al. An evaluation of neurophysiological criteria used in the diagnosis of motor neuron disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010; 81(6): 646–9.
- de Carvalho M et al. Electrodiagnostic criteria for diagnosis of ALS. *Clin Neurophysiol* 2008; 119(3): 497–503.
- Carvalho MD, Swash M. Awaji diagnostic algorithm increases sensitivity of El Escorial criteria for ALS



- diagnosis. *Amyotroph Lateral Scler* 2009; 10(1): 53–7.
47. Dengler R. Neue Überlegungen zur klinisch-neurophysiologischen Diagnostik der ALS. Die „Awaji-Kriterien“. *Klinische Neurophysiologie* 2008; 39: 164–8.
 48. Lacomblez L et al. Long-term safety of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord* 2002; 3(1): 23–9.
 49. Lacomblez L et al. Dose-ranging study of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotrophic Lateral Sclerosis/Riluzole Study Group II. Lancet* 1996; 347(9013): 1425–31.
 50. Lacomblez L et al. A confirmatory dose-ranging study of riluzole in ALS. *ALS/Riluzole Study Group-II. Neurology* 1996; 47(6 Suppl 4): S242–S250.
 51. Bensimon G, Lacomblez L, Meininger V. A controlled trial of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis. *ALS/Riluzole Study Group. N Engl J Med* 1994; 330(9): 585–91.
 52. Traynor BJ et al. An outcome study of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis--a population-based study in Ireland, 1996–2000. *J Neurol* 2003; 250(4): 473–9.
 53. Turner MR et al. Prognostic modelling of therapeutic interventions in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord* 2002; 3(1): 15–21.
 54. Andersen PM et al. Good practice in the management of amyotrophic lateral sclerosis: clinical guidelines. An evidence-based review with good practice points. *EALSC Working Group. Amyotroph Lateral Scler* 2007; 8(4): 195–213.
 55. Bedlack RS et al. Open-label pilot trial of levetiracetam for cramps and spasticity in patients with motor neuron disease. *Amyotroph Lateral Scler* 2009; 10(4): 210–5.
 56. Drory VE et al. The value of muscle exercise in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Sci* 2001; 191(1–2): 133–7.
 57. Marquardt G, Seifert V. Use of intrathecal baclofen for treatment of spasticity in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 72(2): 275–6.
 58. McClelland S et al. Intrathecal baclofen for spasticity-related pain in amyotrophic lateral sclerosis: efficacy and factors associated with pain relief. *Muscle Nerve* 2008; 37(3): 396–8.
 59. Elman LB et al. Venous thrombosis in an ALS population over four years. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord* 2005; 6(4): 246–9.
 60. Qureshi MM et al. Increased incidence of deep venous thrombosis in ALS. *Neurology* 2007; 68(1): 76–7.
 61. Gallagher JP. Pathologic laughter and crying in ALS: a search for their origin. *Acta Neurol Scand* 1989; 80(2): 114–7.
 62. Vignola A et al. Anxiety undermines quality of life in ALS patients and caregivers. *Eur J Neurol* 2008; 15(11): 1231–6.
 63. Wicks P et al. Prevalence of depression in a 12-month consecutive sample of patients with ALS. *Eur J Neurol* 2007; 14(9): 993–1001.
 64. Lou JS. Fatigue in amyotrophic lateral sclerosis. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 2008; 19(3): 533–43.
 65. Gil J et al. Causes of death amongst French patients with amyotrophic lateral sclerosis: a prospective study. *Eur J Neurol* 2008; 15(11): 1245–51.
 66. Lechtzin N et al. Early use of non-invasive ventilation prolongs survival in subjects with ALS. *Amyotroph Lateral Scler* 2007; 8(3): 185–8.
 67. Lo CD et al. Noninvasive positive-pressure ventilation in ALS: predictors of tolerance and survival. *Neurology* 2006; 67(5): 761–5.
 68. Bourke SC et al. Effects of non-invasive ventilation on survival and quality of life in patients with amyotrophic lateral sclerosis: a randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2006; 5(2): 140–7.
 69. Pinto AC et al. Respiratory assistance with a non-invasive ventilator (Bipap) in MND/ALS patients: survival rates in a controlled trial. *J Neurol Sci* 1995; 129 Suppl: 19–26.
 70. Bourke SC, Gibson GJ. Non-invasive ventilation in ALS: current practice and future role. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord* 2004; 5(2): 67–71.
 71. Mendoza M et al. A comparison of maximal inspiratory pressure and forced vital capacity as potential criteria for initiating non-invasive ventilation in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler* 2007; 8(2): 106–11.
 72. Gelinas DF, O'Connor P, Miller RG. Quality of life for ventilator-dependent ALS patients and their caregivers. *J Neurol Sci* 1998; 160 Suppl 1: S134–S136.
 73. Mustfa N et al. The effect of noninvasive ventilation on ALS patients and their caregivers. *Neurology* 2006; 66(8): 1211–7.
 74. Kaub-Wittemer D et al. Quality of life and psychosocial issues in ventilated patients with amyotrophic lateral sclerosis and their caregivers. *J Pain Symptom Manage* 2003; 26(4): 890–6.
 75. Borasio GD et al. Standards of palliative care for patients with amyotrophic lateral sclerosis: results of a European survey. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord* 2001; 2(3): 159–64.
 76. Miller RG et al. Practice parameter update: The care of the patient with amyotrophic lateral sclerosis: drug, nutritional, and respiratory therapies (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2009; 73(15): 1218–26.
 77. Cazzolli PA, Oppenheimer EA. Home mechanical ventilation for amyotrophic lateral sclerosis: nasal compared to tracheostomy-intermittent positive pressure ventilation. *J Neurol Sci* 1996; 139 Suppl: 123–8.
 78. Newall AR, Orser R, Hunt M. The control of oral secretions in bulbar ALS/MND. *J Neurol Sci* 1996; 139 Suppl: 43–4.
 79. Hardiman O. Symptomatic treatment of respiratory and nutritional failure in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol* 2000; 247(4): 245–51.
 80. Dupuis L et al. Dyslipidemia is a protective factor in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology* 2008; 70(13): 1004–9.
 81. Heffernan C et al. Nutritional management in MND/ALS patients: an evidence based review. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord* 2004; 5(2): 72–83.
 82. Desport JC et al. Nutritional assessment and survival in ALS patients. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord* 2000; 1(2): 91–6.
 83. Miller RG et al. Practice parameter: the care of the patient with amyotrophic lateral sclerosis (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology: ALS Practice Parameters Task Force. *Neurology* 1999; 52(7): 1311–23.
 84. Lyall RA et al. Respiratory muscle strength and ventilatory failure in amyotrophic lateral sclerosis. *Brain* 2001; 124(Pt 10): 2000–13.
 85. Thornton FJ et al. Amyotrophic lateral sclerosis: enteral nutrition provision--endoscopic or radiologic gastrostomy? *Radiology* 2002; 224(3): 713–7.
 86. Chio A et al. Percutaneous radiological gastrostomy: a safe and effective method of nutritional tube placement in advanced ALS. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75(4): 645–7.
 87. Grossman M et al. Impaired action knowledge in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology* 2008; 71(18): 1396–401.
 88. Abrahams S, Leigh PN, Goldstein LH. Cognitive change in ALS: a prospective study. *Neurology* 2005; 64(7): 1222–6.
 89. Bak TH, Hodges JR. Motor neurone disease, dementia and aphasia: coincidence, co-occurrence or continuum? *J Neurol* 2001; 248(4): 260–70.
 90. Cobble M. Language impairment in motor neurone disease. *J Neurol Sci* 1998; 160 Suppl 1: S47–S52.
 91. Appel SH et al. Hematopoietic stem cell transplantation in patients with sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology* 2008; 71(17): 1326–34.
 92. Janson CG et al. Human intrathecal transplantation of peripheral blood stem cells in amyotrophic lateral sclerosis. *J Hematother Stem Cell Res* 2001; 10(6): 913–5.
 93. Mazzini L et al. Stem cell treatment in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *J Neurol Sci* 2008; 265(1–2): 78–83.
 94. Mazzini L et al. Mesenchymal stem cell transplantation in amyotrophic lateral sclerosis: A Phase I clinical trial. *Exp Neurol* 2010; 223(1): 229–37.
 95. Deda H et al. Treatment of amyotrophic lateral sclerosis patients by autologous bone marrow-derived hematopoietic stem cell transplantation: a 1-year follow-up. *Cytotherapy* 2009; 11(1): 18–25.
 96. Martinez HR et al. Stem-cell transplantation into the frontal motor cortex in amyotrophic lateral sclerosis patients. *Cytotherapy* 2009; 11(1): 26–34.
 97. Kollwe K et al. Klinische Leitlinien zur Behandlung der Amyotrophen Lateralsklerose. *Nervenheilkunde* 2008; 27: 302–16.
 98. Ludolph A, Dengler R. Geschichte, Epidemiologie und diagnostische Kriterien. In: Dengler R et al. (Eds.) *Amyotrophe Lateralsklerose*. Stuttgart: Thieme 2000.