

DGKN-Jahrestagung 2008

# Aktuelles Update zu ALS

Am 10. April 2008 fand in Magdeburg im Rahmen der 52. Wissenschaftlichen Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Klinische Neurophysiologie und Funktionelle Bildgebung (DGKN) ein großes ALS-Symposium mit geladenen Referenten aus dem In- und Ausland statt.

Die Jahrestagung wurde von der Universitätsklinik für Neurologie II ausgerichtet und das ALS-Symposium von **PD Dr. Stefan Vielhaber vom Muskelzentrum Magdeburg** organisiert. Ermöglicht wurde dieses Symposium durch die finanzielle Unterstützung der Stiftung für Medizinische Wissenschaft in Frankfurt/M. Unterstützt und honoriert werden von dieser Stiftung in erster Linie wissenschaftliche Forschungsprojekte im Krankheitsgebiet der ALS. Die Tagung in Magdeburg richtete sich thematisch und konzeptionell an Kliniker und spezialisierte Therapeuten und nicht zuletzt auch an Betroffene und deren Angehörige.

## Motoneuronerkrankungen – ein Spektrum von Phänotypen

Als erste Referentin ging **PD Dr. Anne-Dorte Sperfeld (Ulm)** mit ihrem Vortrag auf die unterschiedlichen Erkrankungsformen der ALS/MND ausführlich ein. Der Begriff Motoneuronerkrankungen (MND) vereint unterschiedliche, in ihren Ursachen und Verlauf heterogene Erkrankungen, die fast ausschließlich das motorische Nervensystem betreffen und mit dem Untergang des 1. und/oder 2. Motoneurons einhergehen.

Dazu zählen die primäre Lateralsklerose (PLS) mit vorherrschendem Untergang des 1. Motoneurons (Motorcortex und Pyramidenbahn), die progressive Muskelatrophie (PMA) mit vorherrschendem Untergang des 2. Motoneurons sowie die Amyotrophe Lateralsklerose (ALS) mit einer Kombination beider Läsionstypen. Abzugrenzen sind die spinobulbäre Muskelatrophie vom Typ Kennedy und die spinale Muskelatrophie (SMA), die beide genetisch determiniert sind und einen anderen Krankheitsverlauf nehmen.

Die Inzidenz der ALS erreicht 2,0-2,5 Fälle/100.000 Einwohner weltweit. Etwa 90-95 % der Fälle treten sporadisch auf. Der kleinere Rest weist eine positive Familienanamnese auf. Das mittlere Erkrankungsalter bei der sporadischen ALS liegt bei etwa 56-68 Jahren, dabei scheinen Männer etwas häufiger betroffen zu sein.

Feinmotorikstörungen der Hände mit Schwierigkeiten beim Zuknöpfen von Hemden oder eine Fußheberschwäche sowie Kau- und Schluckstörungen sind mög-

liche Initialsymptome der ALS. Sensibilitätsstörungen, Störungen der Augenmotorik sowie Blasen- und Mastdarmstörungen gehören nicht zum typischen Bild der ALS. Es ist noch wenig bekannt, dass bei einer nicht unerheblichen Anzahl von Patienten im Rahmen der Erkrankung neben den motorischen Ausfällen auch neuropsychologische Defizite im Sinne einer milden frontalen Demenz auftreten können. Des Weiteren gibt es Hinweise, dass eine intrinsische Steigerung der Stoffwechselrate zu einem fortschreitenden Gewichtsverlust beiträgt. Der Ernährungszustand ist ein unabhängiger prognostischer Faktor der Erkrankung.

Da keine spezifischen Tests für den Nachweis einer ALS existieren, ist es wichtig, andere Erkrankungen mit ähnlichem klinischen Beschwerdebild auszuschließen. Dazu zählen insbesondere degenerative Wirbelsäulenerkrankungen, bestimmte Myopathien wie die Einschlusskörpermyositis und die multifokal motorische Neuropathie mit elektrophysiologischem Nachweis von Leitungsblöcken.

Mit Blick auf die Therapie konnte lediglich für den Glutamatantagonisten Riluzol eine neuroprotektive Wirkung in drei Studien nachgewiesen werden. In einem Patientenvideo demonstrierte Sperfeld den Muskeltonus regulierenden Effekt dopaminerger Substanzen (L-Dopa) bei PLS. Es wurde von der Referentin darauf hingewiesen, dass es sich bei dem klinischen Behandlungseffekt um Einzelfallbeobachtungen bei der ALS handelt. In der ärztlichen Aufklärung gegenüber dem Patienten kann jedoch darauf hingewiesen werden, dass die PLS ähnlich wie die PMA insgesamt eine günstigere Verlaufsprognose aufweist.

## Beatmungstherapie bei ALS – neue Optionen

Lebenslimitierend bei ALS ist in der Regel das Versagen der Atempumpe aufgrund zunehmender Lähmungen der Atemmuskulatur, insbesondere des Zwerchfells als





PD Dr. Stefan Vielhaber

„Hauptmotor“ der Atemmuskelpumpe. Nach anfänglichem Einsatz der Atemhilfsmuskulatur tritt eine langsam progrediente CO<sub>2</sub>-Narkose ein. Klinischer Hinweis hierfür ist u. a. eine Dyspnoe. Kann die Luftnot nur durch aufrechtes Sitzen ertragen werden, spricht man von einer Orthopnoe. Nächtliche Schlaf-

störungen, Tagesmüdigkeit und Konzentrationsstörungen sowie morgendliche Kopfschmerzen gehören zu den Symptomen einer beginnenden Atemmuskelschwäche. Aspirationspneumonien aufgrund der vorhandenen Schluckstörungen können zusätzlich zu akuten Verschlechterungen der Lungenfunktion führen. Eine etablierte Therapie bei Atemmuskelschwäche ist die nichtinvasive Maskenheimbeatmung.

**Prof. Dr. Raymond P. Onders (Cleveland, USA)** stellte in seinem Vortrag eine neue Therapiemethode, den so genannten „Zwerchfellschrittmacher“ bei ALS vor. Dieses Verfahren beruht auf einer direkten elektrischen Stimulation des Zwerchfelmuskels durch vier implantierte Elektroden sowie einer Referenzelektrode und soll der Prophylaxe bzw. der Intervention bei Zwerchfelllähmung dienen. Die meisten Erfahrungen mit dieser Methode liegen bislang bei Wirbelsäulenverletzten mit ultrahoher Querschnittsymptomatik und zentraler Atemlähmung vor.

Von einem Chirurgen werden die Stimulationselektroden laparoskopisch im Zwerchfell nach Aufsuchen des optimalen motorischen Reizpunktes („Mapping“) verankert. Spezialkabel leiten die elektrischen Reizsignale von einem externen Neurostimulator ans Zwerchfell weiter. Die Eingewöhnungsphase von mehreren Wochen dient der weiteren Optimierung der Stimulationsparameter.

Bei 70 Patienten mit ALS (32-74 Jahre) liegen laut Onders bereits Erfahrungen mit dieser Methode vor. Interessanterweise scheinen insbesondere Patienten mit bulbärer Beteiligung (Schluck- und Sprechstörungen) von diesem Verfahren zu profitieren. In dieser Gruppe mit Lähmungen der Zungen-, Schlund- und Gaumenmuskulatur ist die konventionelle Maskenbeatmung häufig nicht effektiv. Es muss aber in kontrollierten Studien noch geprüft werden, ob die Atemschwäche und die Lebens-

qualität verbessert sowie die Lebenszeit der Patienten mit ALS verlängert wird.

Die Pneumonierate scheint sehr niedrig zu sein, allerdings kommt es im Rahmen der Operation häufig zu einem behandlungsbedürftigen Pneumothorax. Prof. Onders zufolge verbessert sich die Zwerchfellphysiologie (Zwerchfellmotilität, Muskelmasse, Muskelfasertypenkomposition) unter direkter Zwerchfellstimulation. Extrapolierte Studienergebnisse bei Patienten mit ALS deuten darauf hin, dass durch frühzeitigen Einsatz des Zwerchfellschrittmachers der Zeitpunkt für eine nichtinvasive Beatmung mit positiven Drücken (NIPPV) um mehrere Monate hinaus verzögert bzw. das Beatmungsverfahren nach NIPPV unterstützt werden kann. Die mittleren Beatmungszeiten lagen bei 9,5 Stunden. 50 % der Patienten setzten das Verfahren auch während der Nachtstunden ein.

### *Zwerchfellstimulation: Erste Erfahrungen*

Es muss an dieser Stelle betont werden, dass es sich auch beim Zwerchfellschrittmacher letztendlich um eine Palliativmaßnahme mit wissenschaftlich noch nicht gesichertem therapeutischem Stellenwert handelt. Auch ist zum gegenwärtigen Zeitpunkt noch ungeklärt, welche Gruppe von Patienten mit ALS von diesem Verfahren am meisten profitieren könnte.

**Prof. Dr. Thomas Meyer (Berlin)** hat in der ALS-Ambulanz der Charité als erstes deutsches Zentrum Erfahrungen mit dem Zwerchfellstimulator bei ALS-Patienten sammeln können. Im Beisein von Prof. Onders implantierten Bauchchirurgen der Charité im Dezember 2007 die ersten beiden Zwerchfellschrittmacher bei deutschen Patienten mit ALS im Rahmen eines individuellen Heilversuches. Meyer betonte in seinem Vortrag ausdrücklich den derzeit noch experimentellen Charakter dieser Methode bei Patienten mit ALS und die fehlenden Langzeitergebnisse. Die Wertigkeit und Effektivität des Zwerchfellstimulators bei ALS kann erst nach Abschluss und Veröffentlichung von klinischen Studien beurteilt werden. Die Indikation für dieses invasive Verfahren muss in Abhängigkeit von den medizinischen Bedingungen des Einzelfalls unter Verantwortung des behandelnden Facharztes geprüft werden.

Der Neurostimulator ist für die Indikation ALS bisher nicht zugelassen und es besteht keine Verpflichtung der Krankenkasse, die Kosten der Behandlung zu übernehmen. Prof. Onders ergänzte, dass die Neurostimulatorreinheit für Europa bereits zertifiziert sei (CE-Kennzeichnung nach EU-Recht). Nach Kalkulationen der Charité liegen die Gesamtbehandlungskosten aktuell bei ca. 32.000 Euro pro Patient.

## *Palliative Therapie bei ALS*

**Dr. Ralf J. Jox (München)** ging in seinem Vortrag auf zusätzliche pharmakologische Behandlungsoptionen bei der Beatmungstherapie von Patienten mit ALS ein. Dabei stellte er besonders den Stellenwert der Opiode als elektive Maßnahme in der Terminalphase der Erkrankung heraus. Zu einer klinisch signifikanten Atemdepression unter Opioiden scheint es nach den Studien von Jox nicht zu kommen. Opiode haben neben einer schwachen anxiolytischen Wirkung vor allem einen positiven Effekt auf die subjektiv als sehr beeinträchtigend empfundene Atemnot und eine allgemein schmerzlindernde Komponente. Der Palliativmediziner plädierte für einen großzügigeren Einsatz der stadienadaptierten Pharmakotherapie in der Beatmungsmedizin bei ALS.

Die ALS war eine der ersten Erkrankungen weltweit, bei der die Notwendigkeit einer spezialisierten palliativen Therapie und ihrer wissenschaftlichen Erforschung erkannt wurde. Eines der am meisten belastenden Symptome für ALS-Patienten ist sicherlich die Atemnot. Während bei Tumorkranken die symptomatische Behandlung der Atemnot mit Morphin und ähnlichen Medikamenten aus der Gruppe der Opiode inzwischen wissenschaftlich gut fundiert ist, gab es bisher noch keine Daten, welche die Effektivität und Sicherheit dieser Therapie bei der ALS nachgewiesen hätte.

Dank einer kürzlich publizierten Pilotstudie (Eur J Neurol 2008; 15: 445) hat sich dies geändert: Bei insgesamt neun Patienten mit bulbärer ALS und ausgeprägter Atemnot wurde Morphin in einer schnell wirksamen oralen Form (mittlere Dosis 6,3 mg) mit Sauerstoff verglichen. Während die Inhalation von Sauerstoff zwar die Sauerstoffsättigung im Blut leicht erhöhte, aber nicht zu einer Linderung der Atemnot führte, zeigte sich nach der Gabe von Morphin eine deutliche Reduktion der Atemnot (von 8 auf 2 und auf einer Skala von 0 bis 10) und eine Normalisierung der überhöhten Atemfrequenz. Gleichzeitig konnte nachgewiesen werden, dass Morphin nicht zu einer Atemdepression führte, also in diesem Dosisbereich sicher angewandt werden kann. Der angenommenen Wirkmechanismus von Morphin führt über  $\mu$ -Rezeptoren im Gehirn. Dadurch kommt es einerseits zu einer Verlangsamung der Atemfrequenz, einer Reduktion der ineffizienten Totraumventilation und einer Verringerung der Atemarbeit. Andererseits wird durch einen angstlösenden Effekt der Sympathikotonus und damit der Sauerstoffverbrauch reduziert. Der wichtigste Effekt ist jedoch eine direkte Dämpfung der Wahrnehmung von Atemnot.

Rezeptorphysiologische Aspekte der Pharmakotherapie bei ALS wurden von **PD Dr. Klaus Krampfl (Han-**

**nover)** in seinem Vortrag zur Glutamat vermittelten Exzitotoxizität bei ALS beschrieben und kursorisch auch auf den Aufbau der Stammzellforschung in Hannover eingegangen.

## *Genetische Forschung bei ALS*

Mit Blick auf die Entstehungsmechanismen der ALS werden große Hoffnungen auf komplex-genetische Analysestrategien bei den sporadischen Verlaufsformen der Erkrankung gesetzt. **PD Dr. S. Niemann (Boston, USA)** hat während seiner wissenschaftlichen Gasttätigkeit an der Harvard Medical School Modelle weiterentwickelt, die es erlauben, durch effektive Stratifizierung Kandidatengene zu identifizieren und zu charakterisieren. **Prof. Dr. W. S. Kunz (Bonn)** ging auf die Rolle mitochondrialer Gene und Funktionsstörungen der Atmungskette in der Pathogenese der ALS ein. Störungen im Energiestoffwechsel von Nerven- und Muskelzellen scheinen schon früh im Krankheitsverlauf von pathogenetischer Relevanz zu sein. Den Mitochondrien kommt eine Schlüsselrolle bei energieabhängigen Zelltodmechanismen zu.

## *Neue diagnostische Verfahren*

**Prof. Dr. A. Schoenfeld (Magdeburg)** konnte in detaillierten Studien mit Hilfe der funktionellen Kernspintomographie das motorische Rehabilitationspotential bei Patienten mit ALS charakterisieren. Bei der ALS kommt es offenbar zu einer Aktivierung motorischer Hirnareale die bei Gesunden nur bei extrem anspruchsvollen Tätigkeiten rekrutiert werden. **PD Dr. Stefan Vielhaber (Magdeburg)** veranschaulichte in seinem Vortrag das Potential der Hochfeld-MR-Spektroskopie in der Frühdiagnostik der ALS. Bislang fehlen spezifische Biomarker für diese Erkrankung. Tierexperimentelle Untersuchungen belegen charakteristische Stoffwechseleränderungen und Profilmuster in den motorischen Arealen des Gehirns bereits lange Zeit vor dem Auftreten erster Krankheitssymptome. Daran schließt sich unmittelbar die Frage nach einem frühzeitigen Beginn neuroprotektiver Behandlungsmaßnahmen an. Zu diesem Themenkomplex wurden in Magdeburg Pilotuntersuchungen initiiert, bei denen die 7 Tesla Hochfeld-MR-Spektroskopie zum Einsatz kommt.

Insgesamt vermittelte das ALS-Symposium in Magdeburg einen fundierten Einblick in den gegenwärtigen Stand der Grundlagenforschung und innovativer Therapiestrategien bei ALS, die auch an deutschen Zentren konsequent umgesetzt werden. ○

*PD Dr. med. Stefan Vielhaber, Muskelzentrum Magdeburg (stefan.vielhaber@med.ovgu.de)*