

Münchener Reihe Palliative Care

Palliativmedizin – Palliativpflege – Hospizarbeit

Anneser, Borasio, Johnston,
Oliver, Winkler (Hrsg.)

Palliative Care bei Amyotropher Lateralsklerose

**Von der Diagnose
bis zur Trauerbegleitung**

Kohlhammer

Kohlhammer

Die Herausgeber



Priv.-Doz. Dr. med. Johanna Anneser, Neurologin und Palliativmedizinerin, leitet den Palliativmedizinischen Dienst des Klinikums Rechts der Isar der Technischen Universität München. Die Facharztausbildung und Habilitation absolvierte sie an der Ludwig-Maximilians-Universität München und der Universität Newcastle upon Tyne (Großbritannien).



Prof. Dr.med. Gian Domenico Borasio, Neurologe und Palliativmediziner, ist Inhaber des Lehrstuhls für Palliativmedizin an der Universität Lausanne und Lehrbeauftragter für Palliativmedizin an der Technischen Universität München. Von 1991-2011 hat er die ALS-Forschungsgruppe an der Ludwig-Maximilians-Universität München geleitet.



Prof. Dr. Wendy Johnston lehrt Neurologie an der University of Alberta (Kanada) und ist Co-Vorsitzende der Canadian ALS Research Group. Umfangreiche Forschungsarbeit zu den Themen Palliative- und End-of-Life-Care bei ALS, insbesondere zur Entscheidungsfindung am Lebensende.



Prof. Dr. David Oliver ist Facharzt für Palliativmedizin und Leiter a.D. des Wisdom Hospice in Rochester, Kent. Er ist Honorarprofessor am Tizard Centre an der University of Kent und hat zahlreiche Publikationen und Bücher zum Thema Palliative Care bei ALS und anderen neurologischen Erkrankungen verfasst.



Prof. Dr. med. Dr. phil. Andrea Sylvia Winkler ist Neurologin und Ko-Direktorin des Centers for Global Health an der Technischen Universität München. Seit April 2016 hat sie außerdem eine Professur für Globale Gesundheit an der Universität Oslo inne und leitet das dazugehörige Centre for Global Health.

Johanna Anneser, Gian Domenico Borasio,
Wendy Johnston, David Oliver,
Andrea Sylvia Winkler (Hrsg.)

Palliative Care bei Amyotropher Lateralsklerose

Von der Diagnose bis zur Trauerbegleitung

Verlag W. Kohlhammer

Dieses Werk einschließlich aller seiner Teile ist urheberrechtlich geschützt. Jede Verwendung außerhalb der engen Grenzen des Urheberrechts ist ohne Zustimmung des Verlags unzulässig und strafbar. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und für die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen.

Pharmakologische Daten, d. h. u. a. Angaben von Medikamenten, ihren Dosierungen und Applikationen, verändern sich fortlaufend durch klinische Erfahrung, pharmakologische Forschung und Änderung von Produktionsverfahren. Verlag und Autoren haben große Sorgfalt darauf gelegt, dass alle in diesem Buch gemachten Angaben dem derzeitigen Wissensstand entsprechen. Da jedoch die Medizin als Wissenschaft ständig im Fluss ist, da menschliche Irrtümer und Druckfehler nie völlig auszuschließen sind, können Verlag und Autoren hierfür jedoch keine Gewähr und Haftung übernehmen. Jeder Benutzer ist daher dringend angehalten, die gemachten Angaben, insbesondere in Hinsicht auf Arzneimittelnamen, enthaltene Wirkstoffe, spezifische Anwendungsbereiche und Dosierungen anhand des Medikamentenbeipackzettels und der entsprechenden Fachinformationen zu überprüfen und in eigener Verantwortung im Bereich der Patientenversorgung zu handeln. Aufgrund der Auswahl häufig angewendeter Arzneimittel besteht kein Anspruch auf Vollständigkeit.

Die Wiedergabe von Warenbezeichnungen, Handelsnamen und sonstigen Kennzeichen in diesem Buch berechtigt nicht zu der Annahme, dass diese von jedermann frei benutzt werden dürfen. Vielmehr kann es sich auch dann um eingetragene Warenzeichen oder sonstige geschützte Kennzeichen handeln, wenn sie nicht eigens als solche gekennzeichnet sind.

Es konnten nicht alle Rechtsinhaber von Abbildungen ermittelt werden. Sollte dem Verlag gegenüber der Nachweis der Rechtsinhaberschaft geführt werden, wird das branchenübliche Honorar nachträglich gezahlt.

Dieses Werk enthält Hinweise/Links zu externen Websites Dritter, auf deren Inhalt der Verlag keinen Einfluss hat und die der Haftung der jeweiligen Seitenanbieter oder -betreiber unterliegen. Zum Zeitpunkt der Verlinkung wurden die externen Websites auf mögliche Rechtsverstöße überprüft und dabei keine Rechtsverletzung festgestellt. Ohne konkrete Hinweise auf eine solche Rechtsverletzung ist eine permanente inhaltliche Kontrolle der verlinkten Seiten nicht zumutbar. Sollten jedoch Rechtsverletzungen bekannt werden, werden die betroffenen externen Links soweit möglich unverzüglich entfernt.

Wir bedanken uns für die Unterstützung durch die Deutsche Gesellschaft für Muskelkranke e. V. (DGM).

PALLIATIVE CARE IN AMYOTROPHIC LATERAL SCLEROSIS: FROM DIAGNOSIS TO BEREAVEMENT, THIRD EDITION was originally published in English in 2014. This edition, translated into German by Sibylle Tönjes, and adapted from the original work by Gian Domenico Borasio, Johanna Anneser and Andrea Winkler, is published by arrangement with Oxford University Press.

© Oxford University Press 2014

1. Auflage 2018

Alle Rechte vorbehalten

© W. Kohlhammer GmbH, Stuttgart

Gesamtherstellung: W. Kohlhammer GmbH, Stuttgart

Print:

ISBN 978-3-17-029982-5

E-Book-Formate:

pdf: ISBN 978-3-17-029983-2

epub: ISBN 978-3-17-029984-9

mobi: ISBN 978-3-17-029985-6

Inhalt

Vorwort	7
Vorwort zur deutschen Auflage	9
Abkürzungsverzeichnis	11
1 Die Amyotrophe Lateralsklerose (ALS)	13
<i>Christopher E. Shaw, Annika Quinn und Emma Daniel</i>	
2 Palliative Care	34
<i>David Oliver</i>	
3 Kommunikation und Aufklärung	44
<i>Richard Sloan und Gian Domenico Borasio</i>	
4 Entscheidungen treffen	60
<i>Wendy Johnston</i>	
5 Patientenverfügung und Advance Care Planning	71
<i>Gian Domenico Borasio und Raymond Voltz</i>	
6 Respiratorische Komplikationen	78
<i>Deborah Gelinas</i>	
7 Dysphagie	108
<i>Edith Wagner-Sonntag</i>	
8 Kognitive Dysfunktion	123
<i>Laura H. Goldstein</i>	
9 Schmerzen, psychischer Distress und andere Symptome	142
<i>David Oliver, Gian Domenico Borasio und Wendy Johnston</i>	
10 Psychosoziale Betreuung	160
<i>Sue Smith und Maria Wasner</i>	

11	Spititual Care	190
	<i>Robert Lambert</i>	
12	Physiotherapie	207
	<i>Ulrike Hammerbeck und Emily Jay</i>	
13	Ergotherapie	223
	<i>Chris Kingsnorth und Sarah Lavender</i>	
14	Logopädie	235
	<i>Amanda Scott und Maryanne McPhee</i>	
15	Pflege	254
	<i>Dallas A. Forshew</i>	
16	Komplementär- und Alternativmedizin	267
	<i>Gregory T. Carter, Sunil Kumar Aggarwal, Michael Weiss und Richard S. Bedlack</i>	
17	End of Life-Care: ethische Aspekte	278
	<i>Leo McCluskey, Lauren Elman und Wendy Johnston</i>	
18	End of Life-Care bei ALS	298
	<i>Nigel Sykes</i>	
19	Trauer	313
	<i>Joy Kelly</i>	
20	Keine Zeit zu verlieren: die Reise einer Familie von der Diagnose bis zur Trauerphase	327
	<i>Marika Warren, Michelle Warren und Douglas Warren</i>	
21	Die Rolle der Selbsthilfe im Palliativ-Kontext	335
	Autorenverzeichnis	341
	Sachregister	347

Vorwort

Trotz des zunehmenden Verständnisses der genetischen Grundlagen der amyotrophen Lateralsklerose (ALS) und der molekularen Grundlagen der Krankheit ermöglichen die derzeit verfügbaren Behandlungsansätze nur eine mäßige Verlängerung der Lebenserwartung. Daher steht der palliative Ansatz bei der medizinischen Versorgung der Patienten und ihrer Angehörigen im Zentrum der Good Clinical Practice bei ALS. Dieses Buch betrachtet die verschiedenen Aspekte der Palliativbetreuung von ALS-Patienten anhand der aktuellsten wissenschaftlichen Ergebnisse. Die vorliegende Auflage wurde aktualisiert und umfasst Studien und Veröffentlichungen der letzten Jahre sowie neue Kapitel über Komplementärmedizin und familiäre Erfahrungen.

Alle mitwirkenden Autoren sind an der Behandlung von ALS-Patienten beteiligt. Sie liefern klare Vorgaben zur medizinischen, psychosozialen und spirituellen Versorgung während des gesamten Krankheitsverlaufs – von der Diagnose bis zur Trauerbegleitung. Die internationalen Autoren ermöglichen einen Vergleich der interkulturellen Unterschiede, der sozialen Bedingungen, der Gesundheitssysteme und der Länder. Die Palliative Care bei ALS wird umfassend beleuchtet und die Rolle des multidisziplinären Teams betont. Dieses Buch übernimmt einen evidenzbasierten Ansatz, der auf der täglichen Arbeit mit den Patienten gründet. Alle Kapitel beginnen mit einem kurzen Fallbeispiel, das den Leser auf die klinische Anwendung der besprochenen Studien vorbereitet.

Die Autoren möchten allen an der Betreuung von ALS-Patienten Beteiligten, wie Neurologen, Hausärzten, Rehabilitationsspezialisten, benachbarten medizinischen Berufsgruppen und insbesondere den multidisziplinären Palliative Care-Teams, einen Nachschlagewerk zur Verfügung stellen. Die Betreuung von ALS-Patienten und ihren Angehörigen ist eine oft schwierige Aufgabe, der sich alle gemeinsam stellen sollten, um den Patienten ein erfülltes Leben zu ermöglichen.

Wir danken allen, die an der Herstellung dieses Buches beteiligt waren, insbesondere Caroline Smith von Oxford University Press, Professor Declan Walsh, dem Mitherausgeber der ersten und zweiten Auflage, sowie all unseren Kollegen, die uns mit Anmerkungen und Vorschlägen bei der Veröffentlichung halfen.

DJO, Rochester, UK
GDB, Lausanne, Schweiz
WJ, Edmonton, Kanada

Vorwort zur deutschen Auflage

»When you think that you've lost everything
You find out you can always lose a little more«
(Bob Dylan, Trying To Get To Heaven)

Die Diagnose einer Amyotrophen Lateralsklerose (ALS) verändert das Leben für die Betroffenen und ihre Angehörigen meist in radikaler Weise: Im Alltag müssen zunehmende physische Einschränkungen wie Lähmungen der Extremitäten, Sprech- und Schluckstörungen oder Atembeschwerden gemeistert werden. Zudem ist das Zerschneiden von bisherigen Lebensplänen und das Wissen um den nun absehbar bevorstehenden Tod eine oft immense Belastung für die Patienten und ihre Familien. Die mit der Erkrankung verbundenen physischen Herausforderungen durch die Pflege des Erkrankten und eine neu zu definierende Rollenverteilung innerhalb der Familie sind Aufgaben, für die Angehörige häufig Unterstützung benötigen. Für viele Betroffene ist es zudem schwierig, mit der Tatsache zurechtzukommen, dass es für die Erkrankung trotz intensiver Forschung und beeindruckender Ergebnisse der Grundlagenforschung weiterhin keine Medikamente gibt, die eine Aussicht auf Heilung oder auf eine wesentliche Verzögerung des Fortschreitens der ALS bieten könnten. Es bleibt die Hoffnung, dass sich dies in den kommenden Jahren ändern wird.

Zahlreiche Studien haben gezeigt, dass die mit der Erkrankung verbundenen Schwierigkeiten und Problemen am besten durch eine multiprofessionelle Betreuung bewältigt werden können. Die sich seit einigen Jahren in Deutschland, Österreich und der Schweiz entwickelnden palliativmedizinischen Versorgungsangebote können hier eine wertvolle Unterstützung bieten, ebenso wie die spezialisierten Ambulanzen für Motoneuron-Erkrankungen (die oft Teil von Muskelzentren der Deutschen Gesellschaft für Muskelkranke sind), die in Zusammenarbeit mit niedergelassenen Neurologen und Hausärzten seit vielen Jahren ALS-Patienten betreuen.

Das vorliegende Buch basiert auf der nun schon dritten Auflage des von D. Oliver, G.D. Borasio und W. Johnston herausgegebenen englischen Buchs »Palliative Care in Amyotrophic Lateral Sclerosis«. Für die deutsche Ausgabe wurden alle Artikel aktualisiert, ergänzt und den Rahmenbedingungen der deutschsprachigen Länder angepasst.

Beiden Werken gemeinsam ist das Anliegen, möglichst praxisnahe Informationen für alle an der Betreuung beteiligten Berufsgruppen zu bieten. Wir hoffen so, dass nicht nur Hausärzte, Neurologen und Palliativmediziner Hilfreiches finden werden, sondern

auch Pflegekräfte, Sozialarbeiter, Physiotherapeuten und alle anderen professionellen und ehrenamtlichen Helfer, die ALS-Patienten betreuen.

Unser Dank gilt allen, die an der Entstehung des Werks beteiligt waren, besonders der Deutschen Gesellschaft für Muskelkranke für ihre Unterstützung, den Autoren, den Mitarbeitern des Kohlhammer-Verlags Frau Annegret Boll, Herrn Dominik Rose und Herrn Ruprecht Poensgen, und nicht zuletzt den Patienten und ihren Angehörigen, die uns an ihren Sorgen und Erfahrungen teilhaben ließen.

München, Lausanne, Oslo, im Dezember 2017

J. Anneser

G.D. Borasio

A.S. Winkler

Abkürzungsverzeichnis

AAN	American Academy of Neurology
ALS	amyotrophe Lateralsklerose
ALS-bi	Verhaltensstörung bei ALS
ALSFRS	ALS Functional Rating Scale
BDNF	Brain-derived Neurotrophic Factor
BMI	Body Mass Index
Bp	Basenpaar
bvFTD	behaviorale Variante der FTD
C9orf72	Chromosome 9 open reading frame 72
CAM	Komplementär- und Alternativmedizin
CCTR	Cochrane Controlled Trials Register
CNTF	Ciliary Neurotrophic Factor
EAAT	exzitatorischer Aminosäuretransporter (excitatory amino acid transporter)
EAPC	European Association for Palliative Care
EEG	Elektroenzephalografie
EFNS	European Federation of Neurological Societies
EMG	Elektromyografie
EOL	End of Life
FEES	fiberoptische endoskopische Evaluation des Schluckens
FTD	frontotemporale Demenz
FUS	Fused in Sarcoma
FVC	forcierte Vitalkapazität
GABA	Gamma-Aminobuttersäure
GERD	gastroösophageale Refluxkrankheit
i.v.	intravenös
IGF	Insulin-like Growth Factor
IPPB	Intermittent Positive Pressure Breathing
LMN	unteres Motoneuron (lower motor neuron)
MI-E	maschineller Insufflator-Exsufflator
MIP	maximaler inspiratorischer Druck (maximum inspiratory pressure)
MMN	multifokale mototirsche Neuropathie
MNDA	[UK] Motor Neurone Disease Association
MRT	Magnetresonanztomografie
MS	multiple Sklerose
NF	Neurofilament
NGF	Nervenwachstumsfaktor (Nerve Growth Factor)

NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NIPPV	nicht-invasive Überdruckbeatmung (Non-invasive Positive-pressure Ventilation)
NIV	nicht-invasive Beatmung (Non-invasive Ventilation)
NSAID	nicht stereoideales Antiphlogistikum (Non-steroidal Antiinflammatory Drug)
ODWDA	Oregon Death with Dignity Act
PCF	Hustenspitzenfluss (Peak Cough Flow)
PCV-VG	Pressure Control Ventilation – Volume Guaranteed
PEG	perkutane endoskopische Gastrostomie
PLS	primäre Lateralsklerose
PMA	progressive Muskelatrophie
PRG	perkutane radiologische Gastrostomie
QOL	Lebensqualität (Quality of Life)
REM	Rapid Eye Movement (Schlaf)
SBMA	spinobulbäre Muskelatrophie
SDB	schlafassoziierte Atemstörung (sleep-disordered breathing)
SMA	spinale Muskelatrophie
SNIP	Sniff Nasal Inspiratory Pressure
SOD1	Superoxiddismutase 1
SSRI	selektiver Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer
SVC	langsame Vitalkapazität (Slow Vital Capacity)
TENS	transkutane elektrische Nervenstimulation
UK	Unterstützte Kommunikation
UMN	oberes Motoneuron (Upper Motor Neuron)
VFSS	videofluoroskopische Schluckuntersuchung (videoscopic swallowing study)
WMA	World Medical Association
ZNS	zentrales Nervensystem

1 Die Amyotrophe Lateralsklerose (ALS)

Christopher E. Shaw, Annika Quinn und Emma Daniel

Zusammenfassung

In diesem Kapitel sollen folgende Fragen beantwortet werden: Was ist die amyotrophe Lateralsklerose (ALS)? Was bedeutet im Unterschied hierzu die Diagnose einer Motoneuronerkrankung? Wir beginnen mit einer Darstellung des typischen klinischen Bildes der ALS und der bei dieser Erkrankung notwendigen Diagnostik und gehen kurz auch auf andere Krankheiten ein, die zur Degeneration von Motoneuronen führen oder mit ähnlichen Symptomen einhergehen. Anschließend befassen wir uns mit der Krankheitsentstehung und -entwicklung der ALS und geben einen Überblick über die Forschungsergebnisse auf den Gebieten der Molekulargenetik und Zellbiologie. Zum Schluss gehen wir auf Therapien ein, die den Krankheitsverlauf beeinflussen können.

Was ist eine Motoneuronerkrankung?

Der Begriff *Motoneuronerkrankung* umfasst mehrere unterschiedliche Krankheitsbilder, bei denen sich der Krankheitsprozess vornehmlich an den motorischen Nervenzellen (Motoneurone) abspielt. Klinische, histopathologische und molekulargenetische Studien haben dazu beigetragen, viele dieser Krankheiten von der typischen ALS abzugrenzen. Die Amyotrophe Lateralsklerose wird in vielen Ländern auch als »typische« Motoneuronerkrankung bezeichnet. Im englischsprachigen Raum ist mit »motor neuron disease« daher oft die ALS gemeint (und nicht die ganze Gruppe der Krankheiten, die die Motoneurone betreffen). In den Vereinigten Staaten von Amerika ist sie auch bekannt als Lou Gehrig's disease – nach dem berühmten, an ALS verstorbenen Football-Spieler.

Ursprünglich ging man davon aus, dass es sich um eine Erkrankung der Muskulatur handelt, bis Charcot im Jahr 1869 klinisch-pathologische Studien veröffentlichte, in denen er korrekt die Degeneration von motorischen Neuronen als Ursache des Muskelschwunds identifizierte (Charcot JM, Joffroy A 1869). Diese Krankheit unterscheidet sich von anderen Krankheiten des Bewegungsapparates durch eine kombinierte Degeneration des 1. und 2. Motoneurons (MN) (die Nervenleitungsbahnen sind in ► Abb. 1.1 dargestellt). Als andere Bezeichnung ist auch zentrales und peripheres Motoneuron gebräuchlich.

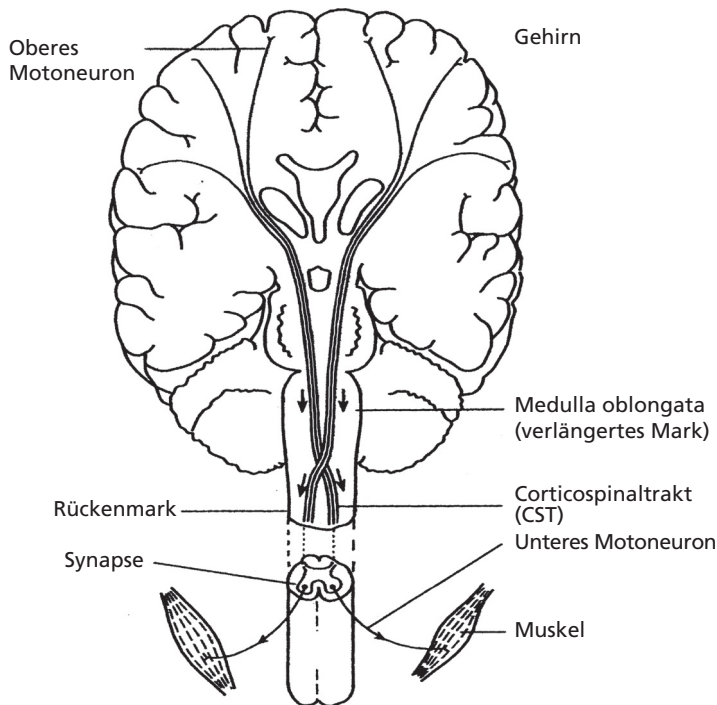


Abb. 1.1: Nervenbahnen in Rückenmark und Gehirn

Die Zellkörper der 2. Motoneurone (2.MNs) finden sich in Rückenmark und Hirnstamm und haben über die peripheren Nerven direkten Kontakt mit Muskelfasern, die sie aktivieren. Wenn die 2. MNs degenerieren, kommt es zu einer Schwäche der von ihnen innervierten Muskeln. Ein weiteres Symptom hierfür sind die Muskelzuckungen (Faszikulationen) und Muskelschwund (Atrophie). Die 1. Motoneurone (ZMNs) liegen im sog. Motorischen Kortex, im Stirnlappen des Großhirns. Die Fortsätze (Axone) dieser Neurone verlaufen im Rückenmark nach unten zu den 2. MNs, die durch sie aktiviert werden. Wenn die 1. MNs degenerieren, entwickelt sich eine Muskelsteifigkeit (Spastik) der betroffenen Muskeln und es kommt zu gesteigerten Muskeleigenreflexen. Als weiteres Zeichen findet sich bisweilenein sog. »Babinski-Zeichen«: die Großzehe wird beim Bestreichen der Fußsohle nach oben gezogen statt sich nach unten einzurollen). Bei den meisten ALS-Patienten finden sich kombinierte Zeichen der 1. MNs und 2. MNs. Liegen nur Zeichen der 2. MNs vor, wird die Krankheit als progressive Muskelatrophie (PMA) bezeichnet, bei ausschließlichen 1. MN-Symptomen als primäre Lateralsklerose (PLS). Histopathologische Studien legen nahe, dass diese Syndrome jeweils Unterformen der ALS sind und sich an den Enden eines gemeinsamen klinischen Spektrums befinden. Bei der Progressiven Muskelatrophie überwiegt demnach eine Schädigung der 2. Motoneurone und bei der primären Lateralsklerose die der 1. Motoneurone. Es ist interessant, dass diese beiden Varianten langsamer progre-

dient verlaufen und mit einem längeren Überleben verbunden sind als eine »klassische« ALS.

Die Diagnose einer ALS wird klinisch gestellt und durch technische Zusatzuntersuchungen gestützt. In der Regel geht die ALS mit progressiver Schwäche und Atrophie der Extremitätenmuskulatur und der zum Sprechen und dem Schlucken notwendigen Muskulatur, einher. Die Motoneurone, die die Augenbewegungen sowie die Schließmuskeln von Harnblase und Darm kontrollieren, bleiben typischerweise ausgespart. Das Gleiche gilt für die sensiblen Neurone, die z.B. Schmerz oder Berührung übermitteln und die Neurone des vegetativen Nervensystems. Die diagnostischen Kriterien der ALS wurden bei einer Konferenz in dem spanischen Schloss El Escorial festgelegt und 2002 aktualisiert (»El Escorial Kriterien«) (► Abb. 1.2). Sie werden als Einschlusskriterien für Therapiestudien verwendet und verdeutlichen, dass für die Diagnose einer sicheren ALS -Symptome des 1. und 2. MNs in mehreren Bereichen der Muskulatur nachgewiesen werden müssen.

- **Muss vorhanden sein:** progressiver Verlauf mit Faszikulationen und (weitgehend) normaler motorischer Nervenleitgeschwindigkeit
- **Darf nicht vorhanden sein:** Parkinson-Syndrom, sensorische Störungen, Sphinkterstörungen, Sehstörungen, autonome Dysfunktion

Verdacht auf ALS	Mögliche ALS	Mögliche labor-gestützte ALS	Klinisch mögliche ALS	Klinisch definitive ALS
1.- oder 2. MN-klinische Zeichen in ≥ 1 Region	2. MN- und 1. MN-klinische Zeichen in nur 1 Region	2. MN- und 1. MN-klinische Zeichen in 1 und EMG-Zeichen in ≥ 2 Regionen	2. MN- und 1. MN-klinische Zeichen in 2 Regionen	2. MN- und 1. MN-klinische Zeichen in 3 Regionen

Abb. 1.2: Überarbeitete El-Escorial-Kriterien zur Diagnose der Motoneuronerkrankung (MND)/amyotrophen Lateralsklerose (ALS) (2. MN = zweites Motoneuron; 1. MN = erstes Motoneuron; EMG = Elektromyografie).

Motoneuronerkrankungen, die der ALS ähneln

Es gibt zahlreiche Motoneuronerkrankungen, die – zumindest im Anfangsstadium – mit einer ALS verwechselt werden können. Aufgrund der Bedeutung einer ALS-Diagnose für den Patienten muss diese möglichst zweifelsfrei gestellt und alle anderen in Betracht kommenden Erkrankungen ausgeschlossen werden. Die häufigste Differenzialdiagnose ist eine Kompression des Rückenmarks und/oder einer Nervenwurzel durch eine Degeneration der Wirbel und der Bandscheiben. Hierdurch kann es in einer oder mehreren Extremitäten zur schmerzlosen Muskel-

atrophie, zu Muskelschwäche und Faszikulationen kommen. Daher wird bei Verdacht auf ALS in der Regel eine Magnetresonanztomografie (MRT) des Rückenmarks und der Nervenwurzeln durchgeführt. Die MRT deckt auch in seltenen Fällen vorkommende Rückenmarkstumoren oder eine Syringomyelie (zystische Erweiterung im Rückenmark) auf. Eine weitere Krankheit, die ausgeschlossen werden muss, ist die multifokale motorische Neuropathie (MMN). Bei dieser Autoimmunerkrankung greifen Autoantikörper selektiv die motorischen Nerven an und es kommt zu einer -in der Regel- asymmetrischen Schwäche der oberen Extremitäten. Bei der MMN ist die Nervenleitgeschwindigkeit der motorischen Nerven oft an mehreren Stellen reduziert – dies kann im Einzelfall jedoch nur schwer nachzuweisen sein. Außerdem finden sich im Serum Anti-GM1-Gangliosid-Antikörper (Pestronk A et al. 1988). Zeichen einer Schädigung des 1. MNs finden sich bei dieser Erkrankung nicht. Die MMN hat eine deutlich bessere Prognose und kann sich durch eine immunsuppressive Behandlung z. B. mit intravenös oder subkutan verabreichtem humanem Immunglobulin bessern.

Die Kennedy-Krankheit oder spinobulbäre Muskelatrophie (SBMA) ist zwar insgesamt selten, wird aber häufig falsch als ALS diagnostiziert. Dieses Syndrom betrifft ausschließlich die 2. Motoneurone und tritt nur bei erwachsenen Männern auf. Es kommt zur progressiven Muskelatrophie insbesondere der Zunge und zum Haltetremor der Hände. Weitere Symptome sind eine Hodenatrophie und eine Gynäkomastie (Vergrößerung der Brustdrüse) durch niedrige Androgenspiegel (Harding AE et al. 1982). Bei der Messung der Nervenleitgeschwindigkeit findet sich oft eine leichte sensible Neuropathie, obwohl die klinische Untersuchung häufig keine Sensibilitätsverluste zeigt. Ursache ist die Expansion einer CAG-Nukleotidrepeat-Sequenz in dem für den Androgenrezeptor kodierenden Gen auf dem X-Chromosom (La Spada AR et al. 1991). Das CAG-Triplet kodiert für die Aminosäure Glutamin. Durch die Expansion ändert sich die Konformation des Androgenrezeptorproteins: Diese akkumulieren in den Motoneuronen und gewinnen hierdurch zellschädigende Eigenschaften.

Noch seltener ist die autosomal-rezessive spinale Muskelatrophie (SMA). Sie manifestiert sich meistens im Säuglingsalter oder in der Kindheit, gelegentlich aber auch als SMA Typ IV erst im Erwachsenenalter. Dieses langsam progrediente reine 2. MN-Syndrom geht mit Muskelatrophie, Muskelschwäche und fehlenden Muskeleigenreflexen einher (Dubowitz V 1995). In mehr als 95 % der SMA-Fälle ist das sog. Survival-Motor-Neuron-Gen (SMN-Gen) deletiert (Lefebvre S et al. 1995).

Zur Differenzialdiagnose gehören noch zahlreiche weitere Krankheiten, wie die Multiple Sklerose und die hereditäre spastische Paraplegie, die zu Symptomen der 1. MNs führen. Bei Muskelzuckungen ohne fokale Muskelatrophie besteht der Verdacht auf ein benignes Faszikulationssyndrom oder auf Erkrankungen der Schilddrüse und der Nebenschilddrüsen, das durch Bestimmung der Hormonspiegel diagnostiziert werden kann (► Tab. 1.1).

Tab. 1.1: Differenzialdiagnosen der amyotrophen Lateralsklerose

Krankheit	Untersuchungsverfahren
Kompression des Rückenmarks und/oder der Nervenwurzel durch degenerative Veränderungen der Wirbelsäule (Myeloradikulopathie)	Magnetresonanztomografie (MRT)
Autoimmun-Neuropathien, bes. multifokale motorische Neuropathie	Messung der Nervenleitgeschwindigkeit, Anti-Gangliosid-Antikörper, Eiweißelektrophorese
Spinobulbäre Muskelatrophie (oder M. Kennedy-)	Genetischer Test auf die CAG-Expansion des für Androgen kodierenden Gens
Multiple Sklerose	Magnetresonanztomografie, Liquoruntersuchung, Immunelektrophorese
Hereditäre spastische Paraplegie	Elektromyografie (keine Hinweise auf eine Schädigung des 2. Motoneurons), genetische Testung
Benignes Faszikulationssyndrom	Elektromyografie (keine Hinweise auf eine Schädigung des 2. Motoneurons)
Myopathien (z. B. Einschlusskörperchenmyositis)	Muskelbiopsie
Spinale Muskelatrophie	Genetestung
Diabetische Amyotrophie	Bestimmung des glykosylierten Hämoglobins zur Diagnose eines Diabetes
Hyperthyreose	Bestimmung der Schilddrüsenhormone
Hyperparathyreoidismus	Bestimmung von Kalzium und Phosphat
Gangliosidosen	Aktivität der Hexosaminidase in Leukozyten

Klinischer Verlauf der ALS

Bei den meisten ALS-Patienten (85 %) beginnt die Muskelschwäche schleichend an einer Extremität, typischerweise mit einer Schwäche beim Greifen oder einer Fußheberschwäche. Da in der Folge weitere periphere Motoneurone im Rückenmark zugrunde gehen, kommt es zu Faszikulationen und einer fortschreitenden Muskelatrophie der betroffenen Extremität. Die Spastik – als Zeichen einer Beteiligung des 1. MNs – kann der Muskelschwäche aber auch vorausgehen oder gleichzeitig mit dieser auftreten. In einem fortschreitenden Prozess zeigen auch andere Extremitäten Lähmungen, Faszikulationen und Atrophie, sodass bei vielen Patienten schließlich alle Gliedmaßen betroffen sind. Seltener beginnen die Be-

schwerden im Bereich der Sprech-, Kau- und Schluckmuskulatur («Bulbärbereich») (15 %) mit verwaschener Sprache oder Schluckstörungen (Haverkamp LJ et al. 1995). Da diese Symptome durch Degeneration der 2. MNs im Hirnstamm (früher als »Bulbus« bezeichnet) verursacht sind, wird diese Verlaufsform oft als progressive Bulbärparalyse bezeichnet (► Abb. 1.3). Gelegentlich finden sich bulbäre Symptome auch als Folge einer Schädigung des 1. MNs: Es kommt zu einer Spastik der Zunge und zu einer Erhöhung des Muskeltonus im Kiefer. Hier kann es auch zu ruckartigen Bewegungen (Kloni) des Unterkiefers kommen.

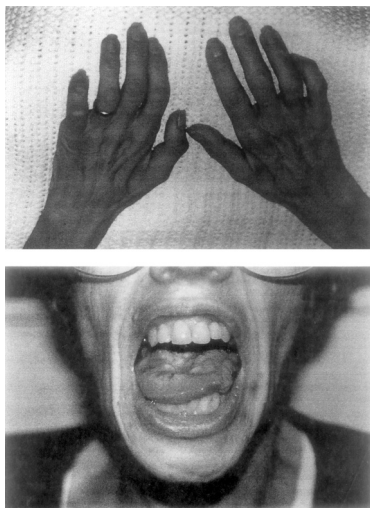


Abb. 1.3: Klinisches Bild der amyotrophen Lateralsklerose. Deutlich zu erkennen ist die Muskelatrophie an Händen und Zunge.

Dieser Symptomkomplex wird oft als Pseudobulbärparalyse bezeichnet. Bulbärparalyse und Pseudobulbärparalyse können in einer ALS münden: Es kommen bei diesen Patienten im Verlauf Symptome der Extremitätenmuskulatur hinzu und eine typische ALS entwickelt sich. Umgekehrt treten bei etwa 90 % der Patienten, bei denen die ALS an den Extremitäten beginnt, schließlich bulbäre Symptome auf; nur bei sehr wenigen Patienten und überwiegend Männern wird der Hirnstamm überhaupt nicht in die Erkrankung miteinbezogen.

Die ALS führt meist frühzeitig zu Behinderungen und schreitet – wenn auch in unterschiedlichem Tempo – unaufhaltsam voran. Die meisten Patienten können in einem fortgeschrittenen Stadium nicht mehr eigenständig gehen, essen, sprechen und schlucken und sich auch nicht mehr eigenständig um ihre Körperhygiene kümmern. Viele Menschen empfinden es als besonders grausam, dass die intellektuellen Fähigkeiten überwiegend erhalten bleiben. Die Patienten sind sich ihres Zustandes bewusst, jedoch vollständig gelähmt und durch die Einschränkungen im sozialen Kontakt und der Kommunikation häufig isoliert. Bei etwa 10 % der Patienten treten deutliche Persönlichkeits-, Verhaltens- und Sprachstörungen im Sinne

einer frontotemporalen Demenz auf. Bis zu 30–40 % der Patienten weisen ähnliche, aber mildere kognitive Defizite auf (► Kap. 8).

Die meisten Patienten versterben durch eine Schwäche der Atemmuskulatur. Diese wird oft lange unterschätzt, da die Mobilität der Patienten eingeschränkt ist und ein Abfall der Vitalkapazität auf 60 % des Normwertes zunächst häufig asymptomatisch bleibt. Die mittlere Überlebenszeit nach dem Auftreten der ersten Symptome beträgt 3 Jahre. Nur 25 % der Patienten überleben 5 Jahre und 10 % sind nach 10 Jahren noch am Leben (Kondo K 1995). Bei älteren Frauen mit initialer Bulbärsymptomatik ist die Prognose deutlich schlechter, bei der langsam progredienten ALS junger Männer mit primärer Extremitätenschwäche besser.

Wie wird die Diagnose ALS gestellt?

Die ALS ist eher selten und die Diagnose kann zu Beginn der Erkrankung schwierig sein. Die meisten Allgemeinmediziner werden im Laufe ihres Lebens höchstens einmal mit der ALS konfrontiert. Daher werden die Frühzeichen und -symptome oft übersehen und die Patienten erst zu Rheumatologen, Orthopäden oder Hals-Nasen-Ohren-Ärzten geschickt, bevor sie schließlich einem Neurologen vorgestellt werden. Die Symptome und die Befunde der körperlichen Untersuchung liefern zu Beginn oft nur Hinweise auf eine ALS, einen einfachen »Test auf ALS« gibt es nicht. Aufgrund der doch erheblichen Auswirkungen für den Patienten sprechen die Neurologen meist die Möglichkeit einer ALS erst an, wenn sie absolut sicher sind, dass die Diagnose zutrifft. Alle diese Faktoren tragen dazu bei, dass die Diagnose nach dem erstmaligen Auftreten der Symptome mit erheblicher Verzögerung gestellt wird.

Hilfreich sind alle Untersuchungen, mit denen die Differenzialdiagnosen der ALS ausgeschlossen werden können (► Tab. 1.1). Am wichtigsten ist eine MRT des Rückenmarks oder des Hirnstamms zum Ausschluss anderer Ursachen der Symptome. Durch die Messung der Nervenleitgeschwindigkeit werden eine generalisierte oder multifokale Neuropathie ausgeschlossen und Nervenkompressionen sowie Leitungsblöcke entdeckt. Mittels Elektromyografie (EMG) wird der akute und/oder chronische Verlust des peripheren Motoneurons insbesondere in klinisch nicht betroffenen Regionen bestätigt und eine Myopathie ausgeschlossen. Für die ALS typische EMG-Befunde sind Fibrillationen und niederfrequente Faszikulationen (0,3 Hz). Die Potentiale motorischer Einheiten sind polyphasisch und verbreitert. Typisch sind auch instabile Potentiale. Muskelbiopsien und Liquoruntersuchungen sind meist nicht erforderlich und sollten nur bei untypischer Symptomatik und Verdacht auf eine andere Krankheit, wie degenerative Muskel-erkrankung oder eine entzündliche Krankheit (z. B. Multiple Sklerose), durchgeführt werden.

Wer bekommt ALS?

Aus unbekannten Gründen erkranken Männer häufiger als Frauen an ALS; das Verhältnis liegt bei 1,7:1,1. Die mittlere Inzidenz der ALS liegt bei 1–2 Neuerkrankungen auf 100.000 Einwohner pro Jahr. Damit tritt sie in Deutschland etwa halb so häufig auf wie die Multiple Sklerose. Wegen der bei ALS relativ kurzen Überlebenszeit beträgt die Prävalenz nur 3–7/100.000 und ist unabhängig von geografischen, sozioökonomischen und ethnischen Unterschieden. Regionen mit hohem Risiko sind die Insel Kii in Japan und die pazifische Insel Guam, wo ALS oft gemeinsam mit dem Parkinson-Syndrom und einer Demenz auftritt. Da die Inzidenz auf Guam in den letzten 30 Jahren gesunken ist, scheint die Exposition gegenüber einem Umweltfaktor als Auslöser wahrscheinlich zu sein. Allerdings konnten zahlreiche Fall-Kontroll-Studien kein bestimmtes Toxin und keine Infektion als Risikofaktor für ALS ermitteln. Epidemiologische Studien außerhalb von Guam lassen vermuten, dass vorausgegangene Verletzungen des Bewegungsapparates (Kondo K, Tsubaki T 2001) sowie Berufe mit häufiger Exposition gegenüber elektrischem Strom oder elektrischen Schocks (Deapen DM, Henderson BE 1986) das ALS-Risiko um den Faktor 2–3 erhöhen, insgesamt gesehen ist dieser Effekt eher als gering zu beurteilen (Kondo K 1995). Es ist bekannt, dass das Risiko mit dem Alter zunimmt, wobei die Häufigkeit jenseits des 50. Lebensjahres sprunghaft ansteigt. Auch danach ist in altersbereinigten Analysen weiterhin ein Anstieg zu verzeichnen.

Was passiert bei ALS mit den Motoneuronen?

Post mortem findet sich zwar eine ausgeprägte Atrophie der Muskeln und der Spinalwurzeln, ansonsten sehen das Rückenmark und das Gehirn aber meist weitgehend normal aus. Die minimalen makroskopischen Veränderungen stehen in deutlichen Gegensatz zu den dramatischen Veränderungen auf mikroskopischer Ebene. Charcot (Charcot JM, Joffroy A 1869) beschrieb als einer der Ersten diese charakteristischen Veränderungen des Rückenmarks. Typisch sind ein ausgeprägter Verlust der Motoneurone mit Proliferation und Hypertrophie der angrenzenden Astrozyten (Stützzellen des zentralen Nervensystems). Die wenigen überlebenden Motoneurone sind entweder geschrumpft oder geschwollen und weisen verschiedene Proteinaggregate (zytoplasmatische Einschlüsse) sowie eine axonale Degeneration auf (► Abb. 1.4). Ähnliche Veränderungen finden sich in den großen 1. MNs des motorischen Kortex (Betz-Zellen). Allerdings gibt es zunehmend Belege dafür, dass es auch zum Untergang von Nervenzellen in anderen, nicht-motorischen Regionen des Kortex kommt (Maekawa S et al. 2004). Ein charakteristisches histopathologisches Kennzeichen der ALS sind zytoplasmatische Aggregate des TAR-DNA-binding-Proteins (TDP-43) in den Motoneuronen. Diese finden sich in mehr als 90 % der Fälle (Neumann M et al. 2006).

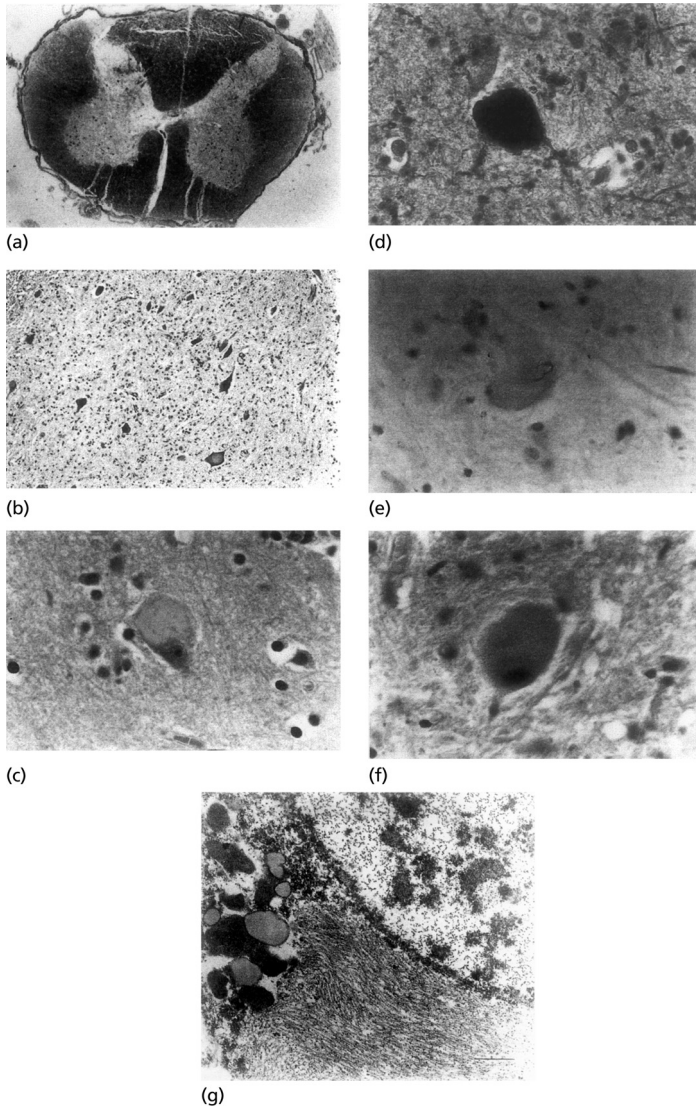


Abb. 1.4: Histopathologische Charakteristika der amyotrophen Lateralsklerose in der Licht- und Elektronenmikroskopie.

(a) Der Horizontalschnitt des Rückenmarks zeigt eine verminderte Anzahl von Motoneuronen im Vorderhorn. (b) Bei geringer Vergrößerung imponieren die Motoneurone des Rückenmarks geschwollen oder aber geschrumpft. Bei stärkerer Vergrößerung sind unterschiedliche Aggregate zu erkennen: wie (c) hyaline Einschlüsse, (d) Einschlüsse, die immunhistochemisch mit Antikörpern gegen Neurofilamente und Ubiquitin markiert werden können und die (e) typische fadenförmige Stränge sowie (f) Lewy-Körperchen-ähnliche und proximale axonale Einschlüsse aufweisen. (g) Die Transmissionselektronenmikroskopie zeigt, dass der Zellkörper mit Neurofilamenten, Lipofuszin und andere Proteine aggregaten vollgepackt ist (Maßstabsbalken = 1 μm).

Genetik der ALS

Die bislang wichtigsten Hinweise auf die Pathogenese der ALS stammen aus der Molekulargenetik. Meistens tritt die ALS zwar sporadisch auf, in etwa 5–10 % der Fälle sind jedoch noch weitere Familienmitglieder betroffen. Meistens wird die familiäre ALS dominant vererbt und lässt sich klinisch nicht von der sporadischen Form unterscheiden.

Im Jahr 1991 wurde der erste mit ALS assoziierte genetische Faktor auf Chromosom 21 beschrieben (Siddique T et al. 1991). Zwei Jahre später wurde als Ursache die Kupfer/Zink Superoxiddismutase-Gen (*SOD1*) identifiziert, die bei diesen Patienten mit familiärer ALS Mutationen aufwies (Rosen DR et al. 1993). *SOD1* ist ein wichtiges antioxidatives katalytisches Enzym, das potenziell schädliche freie Radikale, die im Rahmen der normalen Zellaktivität entstehen, neutralisiert. Bislang wurden mehr als 150 krankheitsverursachende Mutationen beschrieben, die meistens durch einen Basenaustausch mit Substitution einer Aminosäure entstehen (Andersen PM et al. 2003; Abel O et al. 2012). Allerdings stören nicht alle krankheitsverursachenden, ALS-assoziierten *SOD1*-Mutationen die antioxidative Funktion des Enzyms. Die Toxizität der mutierten *SOD1* scheint daher eher auf einer Akkumulation des Proteins zu beruhen (Gurney ME et al. 1994). Bei einer durch *SOD1*-Mutation verursachten ALS akkumuliert so das *SOD1*-Protein, jedoch nicht TDP-43, das in den Motoneuronen der Mehrzahl aller andern ALS-Patienten in aggregiertem Zustand zu finden ist (Mackenzie IR et al. 2007; Maekawa S et al. 2009). *SOD1*-Mutationen finden sich in etwa 20 % der familiären und 3 % der offenbar sporadischen Fälle (Shaw CE et al. 1998).

Die in der europäischen Bevölkerung am häufigsten mit ALS assoziierte Mutation ist eine Expansion im »offenen Leseraster 7« auf Chromosom 9 (*C9orf72*) (DeJesus-Hernandez M et al. 2011; Renton AE et al. 2011). *C9orf72*-Mutationen machen etwa 35 % der familiären und 5 % der sporadischen ALS-Erkrankungen aus (Rademakers R et al. 2013). Die meisten gesunden Menschen haben 2–8 Wiederholungen (Repeats) einer Sequenz aus 6 Basenpaaren (bp) (GGGGCC). Bei einer *C9orf72*-Mutation sind es jedoch 600–2000 Repeats. Die Funktion des *C9orf72*-Proteins ist derzeit unbekannt. Es gibt unterschiedliche Hypothese zur Krankheitsentstehung bei *C9orf72*-Mutationen: Teils wird vermutet, dass der Verlust des *C9orf72*-Proteins krankheitsverursachend wirkt. Alternativ wird vermutet, dass die langen Repeat-RNA-Ketten toxische Wirkungen haben oder aber von *C9orf72* codierte Proteine akkumulieren. Auch bei Patienten mit *C9orf72*-Mutation findet sich eine pathologische Akkumulation des TDP-43-Proteins. Allerdings werden auch Protein-Aggregate bei diesen Patienten beobachtet, die kein TDP-43 beinhalten (Al-Sarraj S et al. 2011).

Mutationen in dem für TDP-43 kodierenden Gen selbst sind selten und machen nur etwa 1 % der familiären und sporadischen ALS-Erkrankungen aus, obwohl die Akkumulation von TDP-43 in 95 % der Fälle ein Kennzeichen der ALS ist – und zwar unabhängig davon, ob die Erkrankung familiär oder sporadisch aufgetreten ist. Diese Verbindung zwischen der Genetik und der Histopathologie ist ein wichtiges Indiz dafür, dass die Akkumulation von TDP-43- tatsächlich krank-

heitsverursachend ist (Maekawa S et al. 2004; Sreedharan J et al. 2008). Normalerweise findet sich TDP-43 im Zellkern und spielt dort eine wichtige Rolle bei der Regulation und der Gentranskription. Bei ALS sowie in 60 % der Patienten mit frontotemporaler Demenz verlagert sich TDP-43 aus dem Zellkern in den Zellkörper und die Axone. Dort bildet es granuläre, globuläre und strangförmige Einschlüsse, an die Ubiquitin und p62 angelagert ist (Maekawa S et al. 2004). Mutiertes TDP-43 akkumuliert und aggregiert mit höherer Wahrscheinlichkeit im Zytoplasma und entfaltet hierdurch eine toxische Wirkung, aber auch eine Überexpression oder ein Verlust der gesunden »Wildform« von TDP-43 verursacht möglicherweise eine Zellschädigung. Sicher ist, dass die Spiegel des TDP-43-Proteins konstant gehalten werden müssen, damit das Motoneuron überleben kann. Die TDP-43 Spiegel werden durch die gezielte Degradierung von beschädigten oder mutierten Proteinen kontrolliert. Dem geht eine »Markierung« mit Ubiquitin und p62 voraus, die den Transport des Proteins zur zelleigenen »Recycling-Maschine« erleichtern. Aus noch unbekannten Gründen kommt dieser Abbauprozess bei ALS zum Stillstand, sodass die Akkumulation zellschädigender Proteine, wie TDP-43, direkt zum Tod der Motoneurone beitragen kann.

Fused in Sarcoma (*FUS*) ist ein weiteres nukleäres Protein, das an der Regulation der Genexpression beteiligt ist und für das ein Zusammenhang mit der Krankheitsentstehung der ALS vermutet wird, da in 1–4 % der Familien *FUS*-Mutationen entdeckt wurden (Vance C et al. 2009). Ebenso wie TDP-43 akkumuliert auch das *FUS*-Protein bei Patienten, die pathogene Mutationen tragen, im Zytoplasma der Motoneurone.

Weitere Gene, für die ein Zusammenhang mit ALS vermutet wird, sind am Proteinabbau beteiligten Proteine, wie Valosin Containing Protein (VCP), Ubiquilin 2 (UBQLN2) und Sequestosom 1 (SQSTM1). Diese sind am Transport beschädigter Proteine zum zelleigenen »Recycling-System« beteiligt. Wenn durch diese genetischen Veränderungen TDP-43 nicht entfernt werden kann, akkumuliert es und führt zur Neurodegeneration.

Hypothesen zur Pathogenese der ALS

Die im vorherigen Abschnitt aufgeführten Mutationen besitzen einen gut belegten kausalen Zusammenhang mit der ALS und folgen einem klar erkennbaren Erbmuster in den betroffenen Familien. Zunehmend werden auch genetische Faktoren mit weniger direkter Wirkung auf das ALS-Risiko identifiziert. Vermutlich entsteht die sporadische ALS durch Interaktionen zwischen mehreren genetischen Risikofaktoren und/oder zwischen genetischen und Umweltfaktoren (Turner MR et al. 2013).

Es gibt zahlreiche Umweltfaktoren, denen eine pathogenetische Rolle bei der ALS zugesprochen wird. Virusinfektionen, Toxinexpositionen und Autoimmunerkrankungen wurden zwar als Risikofaktoren vorgeschlagen, konnten aber in

umfangreichen Studien nicht als solche bestätigt werden. Zwar gibt es Hinweise darauf, dass Verletzungen von Kopf und Wirbelsäule oder die Exposition gegenüber Elektroschocks das Erkrankungsrisiko erhöhen, der statistisch erkennbare Effekt ist aber nur mäßig und erhöht das Risiko um den Faktor 2–3. Wegen der erhöhten Inzidenz bei Sportlern und sportlichen Menschen wurde auch ein Zusammenhang mit körperlich anstrengenden Berufen vermutet, eine belastbare epidemiologische Evidenz fehlt aber bislang.

Der folgende Abschnitt befasst sich damit, welche Hinweise uns die mit der Krankheit assoziierten genetischen Veränderungen und Umweltfaktoren zur Pathogenese der ALS geben können. Der Fokus liegt dabei auf den Mechanismen, für die es aufgrund experimenteller Befunde die größte Evidenz gibt. Dies sind: Proteinaggregation, gestörte Regulation der Genexpression, Exzitotoxizität, oxidative Schädigung, Veränderungen des Zytoskeletts und verminderte neurotrophe Stimulation (Zusammenfassung in ► Abb. 1.5). Alle diese Theorien werden durch die Ergebnisse zahlreicher Forschungsarbeiten gestützt, jedoch ist keine als alleinige Erklärung ausreichend. Angesichts der vielen genetischen Faktoren, die mit einem höheren Risiko assoziiert sind, an ALS zu erkranken, ist es denkbar, dass Funktionsstörungen unterschiedlicher Systeme eine gemeinsame Endstrecke besitzen und somit auch unterschiedliche Ursachen zum Absterben der Motoneurone führen.

Proteinaggregation

Bei vielen neurodegenerativen Erkrankungen, einschließlich der ALS, kommt es zum anormalen Verklumpen und zur Ablagerung von Proteinen in Neuronen. Bei Patienten mit SOD1-Mutationen finden sich SOD1-Proteinaggregate, bei Patienten mit FUS-Mutationen FUS-Proteinaggregate, während bei fast allen anderen ALS-Fällen TDP-43-Proteinaggregate zu beobachten sind. Wie diese Proteinaggregate die Erkrankung auslösen, ist jedoch unklar. Befunde aus der Alzheimer-Forschung lassen vermuten, dass viele kleine Ansammlungen aus anormalem Protein mehr Schaden anrichten als ein einzelnes großes Aggregat (Haass C, Selkoe DJ 2007). Durch die Proteinaggregate kann das zelleigene System zum Abbau von Proteinen in seiner Funktion beeinträchtigt werden. Zudem können in die Aggregate andere für die Zellfunktion notwendige Proteine miteinbezogen und somit funktionsunfähig werden. Ein wichtiger therapeutischer Ansatz, der aktuell verfolgt wird, zielt darauf, Substanzen zu finden, die diese pathologische Proteinaggregation reduzieren können.

Gestörte Regulation der Genexpression

TDP-43 und FUS, zwei Proteine, die mit der Pathogenese der ALS in Verbindung gebracht werden, sind an der Regulation der Genexpression in Nervenzellen beteiligt. Nervenzellen können sich durch Expression bestimmter Gene und der Synthese der durch sie codierten Proteine dynamisch an unterschiedliche Aktivitätsniveaus, Belastung oder Mangelsituationen anpassen. Mutationen in Proteinen,

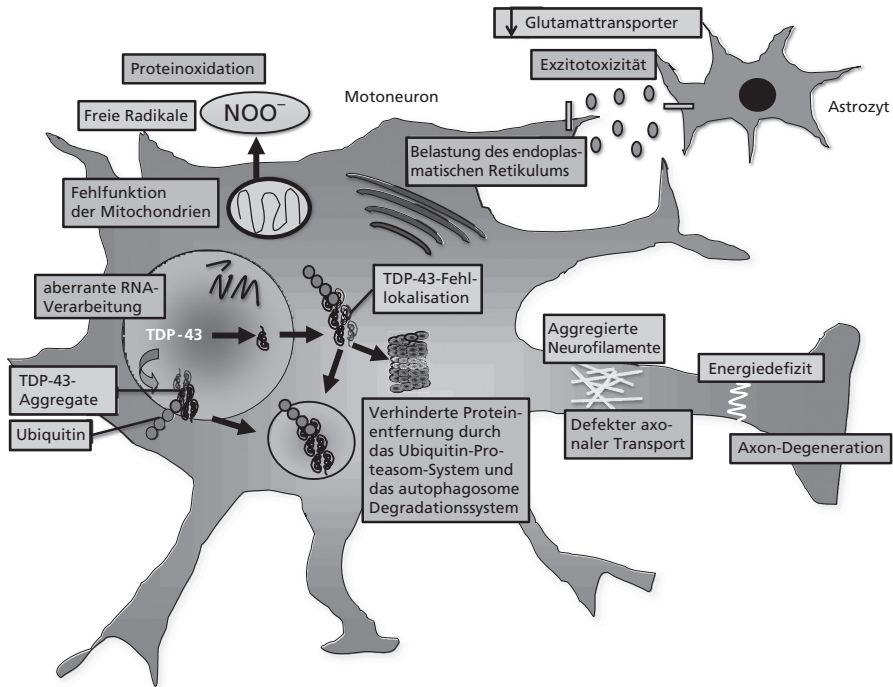


Abb. 1.5: Pathogenese der amyotrophen Lateralsklerose (ALS)

Zusammenfassung der wichtigsten Hypothesen. Durch verschiedene Mechanismen, wie die aberrante RNA-Verarbeitung im Nukleus und die Überproduktion freier Radikale aufgrund einer Fehlfunktion der Mitochondrien, kommt es zur Fehlfaltung des nukleären Proteins TDP-43 mit Aggregatbildung und Übertritt in das Zytoplasma. Das aberrant gefaltete TDP-43 wird mit dem Molekül Ubiquitin zur Degradierung markiert, aber weder das Ubiquitin-Proteasom-System noch das autophagosome Degradationssystem können das Protein entfernen. Dadurch verbleiben die TDP-43-Aggregate in der Zelle. Diese Aggregate führen zur Belastung des endoplasmatischen Retikulums. Astrozyten tragen in vielfacher Weise zur Schädigung der Motoneurone bei, unter Anderem durch die reduzierte Expression von Glutamatrezeptoren, die zur Exzitotoxizität führt. Aggregierte Neurofilamente im Axon können den axonalen Transport blockieren, sodass ein distales Energiedefizit, das zur axonalen Degeneration beiträgt, entsteht.

die für die Kontrolle der Genexpression wesentlich sind, beeinflussen daher die Synthese von sehr vielen unterschiedlichen Proteinen, und damit auch die Fähigkeit der Neurone, auf veränderte Bedingungen zu reagieren. Vor Kurzem wurde festgestellt, dass TDP-43 die Expression von mehr als 600 Proteinen steuert (Polymenidou M et al. 2011). Auch C9orf72-Mutationen können sich auf die Genexpression auswirken. Die lange Repeat-RNA-Kette verknäuel sich, so dass einerseits kein C9orf72Protein produziert werden kann, andererseits in die verknäuelte Kette andere Proteine – die ähnliche regulatorische Funktionen wie TDP-43 und FUS haben – eingebunden und damit funktionsunfähig gemacht werden.

Glutamat und neuronale Exzitotoxizität

Die Feststellung, dass exzitatorische Neurotransmitter und ihre pharmakologischen Analoga, Neurone schädigen können, führte dazu, dass bei vielen neurodegenerativen Erkrankungen die pathogenetische Bedeutung der »Exzitotoxizität« intensiv erforscht wurde. Bei der ALS steht die Regulation der exzitatorischen Aminosäure Glutamat im Vordergrund: Sobald die Erregungsschwelle eines Neurons überschritten ist, wird entlang des Axons ein elektrischer Impuls bis zur Synapse weitergeleitet. Dort veranlasst der Reiz die Freisetzung eines chemischen Botenstoffes (Neurotransmitters) in den synaptischen Spalt (dies ist der winzige Raum zwischen den beiden kommunizierenden Neuronen). Spinale und kortikale Motoneurone verwenden hierfür überwiegend den Neurotransmitter Glutamat. Obwohl Glutamat potenziell toxisch ist, enthält das Gehirn mehr als 1000 Mal mehr Glutamat, als für das Abtöten aller seiner Neurone erforderlich wäre. Eine exakte Kontrolle der Glutamatspiegel ist für das Nervensystem daher überlebenswichtig. Dies wird überwiegend durch die den Neuronen benachbarten Astrozyten gewährleistet. Nur ein kleiner Anteil des in den synaptischen Spalt freigesetzten Glutamats bindet tatsächlich an die Rezeptoren des Zielneurons. Der Rest wird durch exzitatorische Aminosäuretransporter (EAATs) wieder aus dem synaptischen Spalt entfernt (EAATs; ► Abb. 1.5).

Welche Evidenz gibt es nun dafür, dass die Regulation des potenziell toxischen Glutamats bei ALS gestört ist? Die Glutamatspiegel im Nervenwasser (Liquor cerebrospinalis) sind bei 80 % der ALS-Patienten im Vergleich zu Kontrollen um das bis zu Dreifache erhöht, wie eine Studie zeigen konnte (Rothstein JD et al. 1992). Einer der Transporter, der für die Wiederaufnahme von Glutamat aus dem synaptischen Spalt verantwortlich ist, EAAT2, war – wie eine andere Studie zeigen konnte – bei 70 % der Patienten mit sporadischer ALS selektiv im Motorkortex und Rückenmark reduziert (Rothstein JD et al. 1995). Somit könnte eine reduzierte Wiederaufnahme von Glutamat für die erhöhten Spiegel im Liquor cerebrospinalis verantwortlich sein. Allerdings fanden andere Forschergruppen nur bei wenigen Patienten (30 %) erhöhte Glutamatspiegel im Liquor (Shaw PJ et al. 1995) und eine Reduktion der Spiegel des EAAT2-Proteins ausschließlich im Rückenmark (Fray AE et al. 2001). Somit könnte die glutamatbedingte Toxizität zwar zur Motoneurondegeneration beitragen, jedoch ist es unwahrscheinlich, dass sie alleine hierfür verantwortlich ist.

Freie Radikale, oxidativer Stress und ALS

Auch beim normalen oxidativen Stoffwechsel werden mehrere Spezies freier Radikale, die reduzierte Sauerstoffionen enthalten ($O^{\cdot-}$, $NO^{\cdot-}$ und $OH^{\cdot-}$), gebildet. Freie Radikale können Proteine, Fette und Nukleinsäuren schädigen und tragen vermutlich zur normalen Zellalterung bei. Alle Zellen besitzen zum eigenen Schutz zahlreiche antioxidative Moleküle, um die freien Radikale aufzunehmen, und verfügen auch über Mechanismen, die oxidierte Zellbestandteile erkennen und entfernen. Bei ALS-Patienten (Shaw PJ et al. 1995) und transgenen Mäusen, die

mutierte SOD1 exprimieren (Andrus PK et al. 1998), wurde im Motorkortex und Rückenmark eine vermehrte Proteinoxidation nachgewiesen.

Ein weiteres potenzielles oxidatives Toxin für Zellen ist Peroxynitrit (NOO^-). Dieses freie Radikal bindet an die Aminosäure Tyrosin, einen häufig vorkommenden Baustein vieler Proteine, und bildet dadurch 3-Nitrotyrosin. Bei Patienten mit sporadischer und familiärer ALS (Beal MF et al. 1997) sowie bei transgenen Mäusen, die mutierte SOD1 exprimieren (Ferrante RJ et al. 1997), fanden sich im Nervengewebe Hinweise auf durch NOO^- und 3-Nitrotyrosin verursachte Schäden. Zudem wurden im Liquor von Patienten mit sporadischer ALS extrem hohe Spiegel von 3-Nitrotyrosin gemessen (Tohgi H et al. 1999). Diese Zunahme ist allerdings unspezifisch und tritt auch bei anderen neurodegenerativen Erkrankungen auf. Dennoch legt diese Beobachtung nahe, dass es bei ALS zu einer verstärkten Nitrosylierung von Proteinen kommt. Dies wiederum ist ein wichtiges Indiz dafür, dass oxidativer Stress bei der Pathogenese der Erkrankung eine Rolle spielt.

Auch die mit ALS assoziierten Proteine TDP-43 und FUS sind möglicherweise Teil des Prozesses, bei dem es durch oxidativen Stress zur Schädigung der Motoneurone kommt. Beide Proteine sind an der Regulation der Genexpression unter Belastungsbedingungen, wie z. B. bei oxidativem Stress, beteiligt. Um solche Stresssituationen zu bewältigen, muss sich die Zelle auf die Synthese von Proteinen, die für ihr Überleben wichtig sind, konzentrieren, während andere, nicht überlebenswichtige Proteine vorübergehend nicht mehr produziert werden. TDP-43 und FUS sind jedoch Teil des Prozesses, der nicht überlebenswichtige RNAs im Zytoplasma zu Granula aggregiert und die Produktion der jeweiligen Proteine unterbricht (Colombrita C et al. 2009; Bosco DA et al. 2010). Es wurde vermutet, dass diese Granula, die große Mengen von TDP-43- und/oder FUS-Protein enthalten, die Bildung der in den Motoneuronen von ALS-Patienten gefundenen Aggregate initiieren.

Veränderungen des Zytoskeletts und Degeneration der Motoneurone

Motoneurone sind die größten Zellen des Körpers und funktionieren bei den meisten Menschen lebenslang perfekt. Eine pathogenetische Bedeutung von Neurofilamenten für die ALS wurde vermutet, nachdem in den Motoneuronen Aggregate von Neurofilamenten (NF) gefunden wurde. Die miteinander verbundenen Neurofilamente bilden das innere Gerüst der Neurone und sind insbesondere auch für die Aufrechterhaltung des Axonkalibers verantwortlich. Sie verlaufen in der gleichen Richtung wie die Mikrotubuli, in denen z. B. Mitochondrien, Vesikel und Proteine transportiert werden.

Mäuse, die eine Punktmutation in der Maus-NF-Leichtkette tragen (Lee MK et al. 1994), sowie transgene Mäuse, die normale humane NF-Schwerketten überexprimieren (Cote F et al. 1993), entwickeln eine Motoneuronerkrankung, die Ähnlichkeiten mit der ALS aufweist. Wenn Mäuse mit einem Mangel von Neurofilamenten und Mäuse gekreuzt werden, die die SOD1-Mutation tragen, tritt die Motoneuronerkrankung später auf und das Überleben ist deutlich länger (Couillard-Despres S et al. 1998). Es wurden bislang bei Patienten mit familiärer ALS

keine Mutationen von NF-Genen gefunden, jedoch zeigten sich bei 10 Patienten mit sporadischer ALS Deletionen im NF-Schwerkettengen (Al-Chalabi A et al. 1999; Figlewicz DA et al. 1994). Die Stabilität der NF-Leichtketten-RNA wird von TDP-43 kontrolliert. Dies bedeutet, dass möglicherweise eine Funktionsstörung oder Aggregation von TDP-43 der NF-Störung vorausgeht (Volkening K et al. 2006). Diese Ergebnisse legen nahe, dass die NF-Aggregation zwar zur Schädigung der Motoneurone beitragen kann, aber wohl bei der ALS kein primärer oder essenzieller pathogenetischer Mechanismus ist.

Neurotrophe Faktoren und Neurodegeneration

Nachdem entdeckt worden war, dass bestimmte Neuronengruppen sowohl während der frühen Entwicklung als auch hinsichtlich ihres Langzeitüberlebens von bestimmten neurotrophen Faktoren abhängen, wurde deren Rolle bei der Pathogenese und Behandlung neurodegenerativer Erkrankungen untersucht. Während die Neurone der embryonalen Spinalganglien vollständig von bestimmten neurotrophen Faktoren abhängig sind, trifft dies für die Motoneurone nicht zu. Der Ciliary Neurotrophic Factor (CNTF) und der Insulin-like Growth Factor (IGF) verlängern aber in der Zellkultur das Überleben embryonaler Motoneurone. Außerdem haben CNTF und Brain-derived Neurotrophic Factor (BDNF) nach Axotomie eine protektive Wirkung auf Motoneurone (Giehl KM, Tezlaff W 1996). Darüber hinaus kann CNTF die Degeneration von Motoneuronen bei der progressiven Motoneuronopathie (pmn) der Maus hinauszögern (Sendtner M et al. 1992). Bei ALS-Patienten wurde post mortem eine relative Abnahme der CNTF-Expression im ventralen Rückenmark und von Nerv Growth Factor (NGF) im Motorkortex beschrieben. Es lässt sich allerdings nur schwer unterscheiden, ob dies Ursache oder Folge eines Krankheitsprozesses ist. Die Hypothese, wonach eine unzureichende Bildung von neurotrophen Faktoren oder deren gestörter retrograder Transport in den Axonen krankheitsverursachend sein könnte, scheint naheliegend. Jedoch gibt es bei der ALS keine klare Evidenz für diese Hypothese. Dennoch wurde in mehreren Studien die Wirkung von neurotrophen Faktoren bei ALS-Patienten untersucht (s. unten).

Medikamente, die das Überleben bei ALS beeinflussen

In einer neueren Übersichtsarbeit zu Therapiestudien bei ALS wird zusammengefasst, dass in den vergangenen Jahren mehr als 50 Substanzen in kontrolliert-randomisierten Studien bei ALS-Patienten erprobt wurden (Mitsumoto H et al. 2014). Lediglich der Glutamatantagonist Riluzol, hatte in einer doppelblinden randomisierten multizentrischen Studie mit 957 Patienten einen statistisch signifikanten Effekt auf das Überleben (Lacomblez L et al. 1996). Die Auswertung dieser Studie

und drei nachfolgender randomisierter kontrollierter Studien ergab in einem Behandlungszeitraum von 18 Monaten eine Verlängerung der Zeit bis zum Tod oder bis zur Tracheotomie um drei Monate gegenüber der Kontrollgruppe (Miller RG et al. 2012). Weitere, glutamaterge Signalwege beeinflussende Substanzen, die eine signifikante Wirkung auf den Krankheitsverlauf oder das Überleben haben könnten, wurden in klinischen Studien nicht gefunden (Eisen A et al. 1993; Piepers S et al. 2009; Ryberg H et al. 2003). Die mit subkutaner Applikation untersuchten neurotrophen Substanzen IGF, CNTF und BDNF hatten keinen statistisch signifikanten Effekt auf das Überleben (Anonymous 1999; Borasio GD et al. 1998). Ein weiteres wichtiges Instrument beim Screening der Wirkstoffeffizienz sind die transgenen Mausmodelle zur ALS. Das vorherrschende Modell zum Therapie-Screening bei ALS sind transgene Mäuse, die eine SOD1-Mutation tragen. Allerdings ist die SOD1-Mutation eine seltene Ursache der ALS. Seit einiger Zeit werden auch Mäuse mit einer Akkumulation von TDP-43, wie sie bei 95 % der ALS-Patienten vorkommt, zum Screening verwendet und vor kurzem wurden auch Mausmodelle, in denen die C9orf72-Mutation die krankheitsauslösende Ursache ist (Chew J et al. 2015), entwickelt. Dennoch bleibt fraglich, ob transgene Mäuse ein valides Modell der menschlichen ALS sein können. Der offensichtliche Vorteil besteht jedoch darin, dass hunderte von möglicherweise wirksamen Substanzen getestet werden können, ohne dass Patienten gefährdet werden. Hinzu kommt, dass durch dieses Vorgehen erhebliche finanzielle und zeitliche Einsparungen ermöglicht.

Schlussfolgerung

Charcot (1825-1893) war der erste Wissenschaftler, der Motoneuronerkrankungen systematisch erforschte. Seine Beobachtungen trugen dazu bei, die grundsätzlichen histopathologischen und klinischen Charakteristika der Motoneurondegeneration zu beschreiben. Auf molekularer Ebene wurde erkannt, dass ubiquitinierte Neurofilamente und andere neuronale Einschlüsse pathologische Kennzeichen der ALS sind. Heute, 135 Jahre nach Charcot, sind einige der genetischen Ursachen der ALS bekannt (Mutationen von SOD1, TDP-43, FUS, C9orf72, SQSTM1, VCP, UBQLN2 und anderen Genen). Es wurde ein einheitliches pathologisches Muster für alle ALS-Patienten (TDP-43-Akkumulation in cytoplasmatischen Einschlüssen) gefunden und eine erste – wenn auch mäßig wirksame – Therapie (Riluzol) entwickelt. Es besteht die Hoffnung, dass jedes weitere »Puzzleteil«, das von den Forschern enträtselt wird, dazu beiträgt, Erkenntnisse über die Pathogenese der ALS in effektive Behandlungsansätze zu übertragen. Allein schon die Tatsache, dass ein erstes wirksames Präparat zur Behandlung der Erkrankung zur Verfügung steht, gibt den Wissenschaftlern, Ärzten und allen von ALS Betroffenen die Hoffnung, dass in absehbarer Zeit weitere Medikamente, die den Krankheitsverlauf verlangsamen können, entwickelt werden könnten.