

## Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie

publiziert bei:  **AWMF online**  
Das Portal der wissenschaftlichen Medizin

# Motoneuronerkrankungen

**Entwicklungsstufe: S1**

**Federführend:**

**Prof. Dr. Albert C. Ludolph, Ulm**

**Prof. Dr. Susanne Petri, Hannover**

**Prof. Dr. Julian Großkreutz, Lübeck**

**Herausgegeben von der Kommission Leitlinien  
der Deutschen Gesellschaft für Neurologie**

**Disclaimer: Keine Haftung für Fehler in Leitlinien der DGN e. V.**

Die medizinisch-wissenschaftlichen Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) e. V. sind systematisch entwickelte Hilfen für Ärzte zur Entscheidungsfindung in spezifischen Situationen. Sie beruhen auf aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen und in der Praxis bewährten Verfahren und sorgen für mehr Sicherheit in der Medizin, sollen aber auch ökonomische Aspekte berücksichtigen. Die „Leitlinien“ sind für Ärzte rechtlich nicht bindend; maßgeblich ist immer die medizinische Beurteilung des einzelnen Untersuchungs- bzw. Behandlungsfalls. Leitlinien haben daher weder – im Fall von Abweichungen – haftungsbegründende noch – im Fall ihrer Befolgung – haftungsbefreiende Wirkung.

Die Mitglieder jeder Leitliniengruppe, die Arbeitsgemeinschaft Wissenschaftlicher Medizinischer Fachgesellschaften e. V. und die in ihr organisierten Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, wie die DGN, erfassen und publizieren die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt – dennoch können sie für die Richtigkeit des Inhalts keine rechtliche Verantwortung übernehmen. Insbesondere bei Dosierungsangaben für die Anwendung von Arzneimitteln oder bestimmten Wirkstoffen sind stets die Angaben der Hersteller in den Fachinformationen und den Beipackzetteln sowie das im einzelnen Behandlungsfall bestehende individuelle Nutzen-Risiko-Verhältnis des Patienten und seiner Erkrankungen vom behandelnden Arzt zu beachten! Die Haftungsbefreiung bezieht sich insbesondere auf Leitlinien, deren Geltungsdauer überschritten ist.

**Version 1**

AWMF-Versionsnr.: 9.0

Vollständig überarbeitet: 13. August 2021

Gültig bis: 12. August 2026

Kapitel: Degenerative Erkrankungen

**Zitierhinweis**

Ludolph A., Petri S., Grosskreutz J. et al., Motoneuronerkrankungen, S1-Leitlinie, 2021, in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Online: [www.dgn.org/leitlinien](http://www.dgn.org/leitlinien) (abgerufen am TT.MM.JJJJ)

**Korrespondenz**

[albert.ludolph@rku.de](mailto:albert.ludolph@rku.de)

[petri.susanne@mh-hannover.de](mailto:petri.susanne@mh-hannover.de)

**Im Internet**

[www.dgn.org](http://www.dgn.org)

[www.awmf.org](http://www.awmf.org)

## Redaktionskomitee

- Dr. Torsten Grehl (Neurologie, Alfried-Krupp-Krankenhaus, Essen)
- Prof. Dr. Julian Großkreutz (Neurologie, Universitätsklinikum Lübeck)
- Prof. Dr. Martin Hecht (Neurologie, Bezirkskrankenhaus Kaufbeuren)
- Prof. Andreas Hermann (Neurologie, Universitätsmedizin Rostock)
- PD Dr. Sarah Jesse (Neurologie, Universität Ulm)
- Prof. Dr. Paul Lingor (Neurologie, TU München)
- Prof. Dr. Albert. C. Ludolph (Neurologie, Universität Ulm)
- Dr. André Maier (Neurologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin)
- Prof. Dr. Wolfgang Löscher (Neurologie, Medizinische Universität Innsbruck; ÖGN)
- Prof. Dr. Susanne Petri (Neurologie, Medizinische Hochschule Hannover)
- Prof. Dr. Benedikt Schoser (Neurologie, LMU Klinikum München)
- Prof. Dr. Markus Weber (Muskelzentrum, Kantonsspital St. Gallen; SNG)

## Federführend

Prof. Dr. Albert C. Ludolph, Universitätsklinik für Neurologie, Oberer Eselsberg 45, 89081 Ulm,  
E-Mail: [albert.ludolph@rku.de](mailto:albert.ludolph@rku.de)

Prof. Dr. Susanne Petri, Klinik für Neurologie, Medizinische Hochschule Hannover,  
Carl-Neuberg-Str. 1, 30625 Hannover, [petri.susanne@mh-hannover.de](mailto:petri.susanne@mh-hannover.de)

Prof. Dr. Julian Großkreutz, Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein C. Lübeck,  
Ratzeburger Allee 160, Haus D1, 23538 Lübeck, E-Mail: [julian.grosskreutz@neuro.uni-luebeck.de](mailto:julian.grosskreutz@neuro.uni-luebeck.de)

## Was gibt es Neues?

- Aktuelle Forschungsergebnisse unterstützen das Vorliegen eines genetisch, molekularpathologisch und pathophysiologisch überlappenden Spektrums degenerativer Motoneuronerkrankungen, der mit der Aggregation spezifischer Proteine (TDP-43, SOD1, FUS) assoziierten Erkrankungen, der hereditären spastischen Spinalparalysen (HSP), der spinobulbären Muskelatrophie (SBMA) und der spinalen Muskelatrophie (SMA).
- Die Nähe der amyotrophen Lateralsklerose (ALS) zu frontotemporalen Demenzen (FTD) ist anerkannt und hat diagnostische und auch eine mögliche therapeutische Bedeutung.
- Klinische Phänotypen der ALS (primäre Lateralsklerose, Flail-arm-/Flail-leg-Syndrom, progressive Muskelatrophie, progressive Bulbärparalyse, ALS/frontotemporale Demenz (FTD)) sind Teil des Spektrums der Erkrankung.
- Es existiert eine auf neuropathologischen Kriterien beruhende Einteilung in Subformen („Brettschneider-Braak-Stadien“), die ähnlich wie bei M. Parkinson und M. Alzheimer eine Stadieneinteilung in vivo repräsentieren. Diese wurden und werden in bildgebenden, elektrophysiologischen und klinischen Studien bestätigt, sind aber noch Gegenstand intensiver Diskussion und bisher für den praktischen Einsatz in der Klinik nicht relevant. Diese Stadien definieren bei der ALS keine präklinische Phase.
- Die Bestimmung der Neurofilamente, insbesondere der leichten Neurofilamentkette (NfL) im Serum und der phosphorylierten schweren Kette (pNfH) im Liquor, ist, obwohl nicht ALS-spezifisch, als differenzialdiagnostischer und prognostischer Marker sinnvoll.
- Die nicht invasive Heimbeatmung ist lebensverlängernd, symptomatisch wirksam und verbessert daher die Lebensqualität (vor allem bei Patient\*innen, die eine primär axiale Symptomatik aufweisen).
- Es ist wahrscheinlich, dass die Anlage einer PEG – insbesondere bei Beachtung von spezifischen Ernährungsstrategien – mit weniger Katabolismus, besserer Lebensqualität und verlängertem Überleben verbunden ist.
- Der Wert einer angemessenen palliativen Therapie und Hilfsmittelversorgung ist anerkannt.
- Die intravenöse Gabe des Antioxidans Edaravone ist zur Therapie der ALS in Japan, den USA, Kanada, der Schweiz und Südkorea zugelassen, ein Zulassungsantrag bei der EMA wurde zurückgezogen.
- Für den MAO-B-Inhibitor Rasagilin sowie für eine hochkalorische fettreiche Nahrungsergänzung konnten in 2 Phase-IIb-Studien in Post-hoc-Analysen positive Effekte in ALS-Patient\*innen mit rascher Krankheitsprogression gezeigt werden. Eine abschließende Bewertung steht jedoch noch aus.
- Für die spinale Muskelatrophie (SMA) mit Mutationen auf Chromosom 5q (5q-SMA) ist seit 2017 die Therapie mit dem Antisense-Oligonukleotid Nusinersen ohne Altersbeschränkung zugelassen und zeigt in ersten Verlaufsbeobachtungen bei erwachsenen SMA-Patient\*innen

krankheitsstabilisierende und/oder die Symptomatik verbessernde Effekte. Für erwachsene SMA-Patient\*innen mit 1–4 SMN2-Kopien kommt eine Therapie mit dem oralen Spleißmodulator Risdiplam infrage. Auch für einige genetische Formen der ALS befinden sich Antisense-Oligonukleotid-Therapien in einer zum Teil schon fortgeschrittenen klinischen Entwicklung.

## Die wichtigsten Empfehlungen auf einen Blick

- Riluzol (2 x 50 mg/d) verzögert den Krankheitsprozess.
- Die Ziele der symptomatischen (palliativen) Therapie sind der Erhalt der Lebensqualität und der Autonomie, eine frühzeitige Aufklärung und die Erstellung einer Patientenverfügung, unter Wahrnehmung der ärztlichen Fürsorgepflicht.
- Eine den klinischen Einschränkungen entsprechende begleitende Physiotherapie, Logopädie und Ergotherapie ist dauerhaft notwendig und sinnvoll.
- Die nicht invasive Heimbeatmung ist für die überwiegende Mehrzahl der Patient\*innen symptomatisch und lebensverlängernd wirksam. Eine frühzeitige Aufklärung der Patient\*innen und ihrer Angehörigen über diese Möglichkeit ist sinnvoll.
- Es sollte eine Pneumonieprophylaxe mit physikalischer Therapie und frühzeitiger Antibiotikatherapie bei Infektionen des respiratorischen Trakts und einer Behandlung der Sialorrhoe durchgeführt werden.
- Die perkutane endoskopische Gastrostomie (PEG), über die die Patient\*innen und ihre Angehörigen frühzeitig aufgeklärt werden sollten, verhindert das Auftreten des negativen prognostischen Faktors Katabolismus und ist wahrscheinlich – insbesondere bei Beachtung von spezifischen Ernährungsstrategien – mit einer besseren Lebensqualität und einem längeren Überleben verbunden. Erste Studien weisen auf eine Wirkung einer antikatabolen Diät bei allen ALS-Patient\*innen, besonders bei stärker progredienten Verläufen, hin.
- Eine symptomatische Therapie der Dysarthrie und anderer die Lebensqualität beeinträchtigender, krankheitsassoziierter Symptome (Hypersalivation, Verschleimung, Depression, Krämpfe, Schmerz) wird empfohlen.
- Eine adäquate Hilfsmittelversorgung zum größtmöglichen Erhalt der Autonomie und zur Vermeidung von Sekundärkomplikationen sollte frühzeitig in die Wege geleitet werden.
- Die Erstellung einer Patientenverfügung, ihre kontinuierliche Überprüfung, ein Notfallplan für die Familie und die Angehörigen und die Anbindung an ein palliatives Netzwerk werden empfohlen.
- Die Behandlung von adoleszenten und erwachsenen 5q-SMA-Patient\*innen mit Medikamenten, die die Produktion des SMN-Proteins erhöhen, ist indiziert.

# Inhalt

<b>1</b>	<b>Einführung: Geltungsbereich und Zweck der Leitlinie .....</b>	<b>7</b>
1.1	Begründung der Notwendigkeit einer Leitlinie .....	7
1.2	Ziele der Leitlinie .....	7
1.3	Patientenzielgruppe .....	7
1.4	Versorgungsbereich.....	8
1.5	Adressaten der Leitlinie.....	8
1.6	Schlüsselwörter .....	8
<b>2</b>	<b>Definition und Klassifikation.....</b>	<b>8</b>
2.1	Begriffsdefinition .....	8
2.2	Klassifikation.....	9
2.3	Aspekte, die diese Leitlinie nicht behandelt .....	10
<b>3</b>	<b>Diagnostik.....</b>	<b>10</b>
3.1	Präambel .....	10
3.2	Flussdiagramm .....	13
3.3	Diagnostik.....	13
3.4	Aufklärung über die Diagnose .....	14
<b>4</b>	<b>Therapie .....</b>	<b>15</b>
4.1	Allgemeine Empfehlungen zur Therapie .....	15
4.2	Pharmakotherapie der ALS.....	15
4.3	Symptomatische (palliative) Therapie .....	17
<b>5</b>	<b>Versorgungskoordination .....</b>	<b>33</b>
5.1	Ambulante Versorgung .....	33
5.2	Stationäre Versorgung.....	33
<b>6</b>	<b>Besonderheiten.....</b>	<b>33</b>
<b>7</b>	<b>Spinale Muskelatrophie.....</b>	<b>33</b>
<b>8</b>	<b>Finanzierung der Leitlinie .....</b>	<b>37</b>
<b>9</b>	<b>Methodik der Leitlinienentwicklung.....</b>	<b>37</b>
9.1	Zusammensetzung der Leitliniengruppe, Beteiligung von Interessengruppen .....	37
9.2	Recherche und Auswahl der wissenschaftlichen Belege .....	38
9.3	Verfahren zur Konsensbildung .....	38
<b>10</b>	<b>Erklärung von Interessen und Umgang mit Interessenkonflikten .....</b>	<b>38</b>
	<b>Literatur.....</b>	<b>40</b>



# 1 Einführung: Geltungsbereich und Zweck der Leitlinie

## 1.1 Begründung der Notwendigkeit einer Leitlinie

Die amyotrophe Lateralsklerose (ALS) ist mit einer durchschnittlichen Lebenserwartung von 2–4 Jahren eine oft rasch verlaufende Erkrankung, die vergleichsweise häufig auftritt. In Schwaben wird eine Inzidenz von 3,1/100.000 beschrieben, das heißt, dass die Wahrscheinlichkeit, an ALS zu erkranken, bei etwa 1 : 400 liegt und in der Lebenszeit von 80 Millionen Bundesbürgern etwa 200.000 Erkrankungen zu erwarten sind (Rosenbohm et al., 2017). Trotz dieser relativen Häufigkeit wird die ALS zu den „seltenen Erkrankungen“ gezählt, da die Prävalenz wegen der geringen Lebenserwartung gering ist (geschätzte 6.000–8.000 Patient\*innen in Deutschland).

Die durch Mutationen im „survival of motor neuron“ (SMN)-Gen auf Chromosom 5 verursachte spinale Muskelatrophie (SMA) ist eine autosomal-rezessiv erbliche degenerative Erkrankung mit einer Häufigkeit von ca. 1:7.000 unter Neugeborenen in Deutschland und 1:10.000 weltweit (Groen et al., 2018; Wirth et al., 2020).

Aus diesen Charakteristika folgt, dass angesichts der vergleichsweise hohen Zahl der Erkrankten und des aggressiven Verlaufs diagnostische und therapeutische Leitlinien sinnvoll sind; andererseits können aufgrund der geringen Prävalenzen und der schweren Behinderung vieler Patient\*innen nicht immer evidenzbasierte Daten generiert werden. Daher sind Leitlinien zur ALS und SMA einerseits evidenzbasiert, andererseits auch von den Erfahrungen von Expert\*innen abhängig („Expertenmeinung“).

## 1.2 Ziele der Leitlinie

Ziel dieser Leitlinie ist die Darstellung des diagnostischen, differenzialdiagnostischen und therapeutischen Vorgehens bei der Gruppe der Motoneuronerkrankungen, speziell der ALS. Wenngleich bei diesen vergleichsweise seltenen Erkrankungen (hinsichtlich der Prävalenzen) auf vielen Gebieten auf evidenzbasierte Informationen verzichtet werden muss, so sind diese Leitlinien jedoch in hohem Maße versorgungsrelevant. So kommt bei der ALS eine Vielzahl von symptomatischen und palliativen Medikamenten zur Anwendung, die aufgrund der begrenzten Studienlage im „nicht bestimmungsgemäßen Gebrauch“ („off-label“) verwendet werden.

Diese Leitlinie ist eine Fortentwicklung der Leitlinien der DGN 2003, 2005 und 2007 und 2014, nimmt die Practice Parameter der American Academy of Neurology (Miller et al., 1999; Bradley et al., 2001; Miller et al., 2009) auf und integriert die Leitlinien der EFNS Task Force (Andersen et al., 2005) sowie ihre Überarbeitung im Jahr 2012 (Andersen et al., 2012). Die Leitlinie wurde im Jahr 2021 von der unten genannten Arbeitsgruppe aktualisiert.

## 1.3 Patientenzielgruppe

Alle Patient\*innen, die an einer der Motoneuronerkrankungen, speziell der ALS und SMA, leiden. Zur Diagnostik und Therapie der SMA im Kinder-, Jugend- und Transitionsalter gibt es eine eigenständige

Leitlinie (AWMF-SMA), auf die jeweils verwiesen wird, Besonderheiten der Therapie des Erwachsenenalters sind hier ergänzt.

## **1.4 Versorgungsbereich**

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

## **1.5 Adressaten der Leitlinie**

Diese Leitlinie wendet sich an alle Neurolog\*innen; und zur Information an weitere Ärzt\*innen und Vertreter\*innen anderer Berufsgruppen (Psycholog\*innen, Sozialarbeiter\*innen, Krankengymnast\*innen, Logopäd\*innen, Ergotherapeut\*innen), die Patient\*innen mit Motoneuronerkrankungen betreuen.

## **1.6 Schlüsselwörter**

Amyotrophe Lateralsklerose, Motoneuronerkrankungen, spinale Muskelatrophie, frontotemporale Demenzen, nicht invasive Beatmung (NIV), perkutane endoskopische Gastrostomie (PEG), palliative Therapie, Hilfsmittelversorgung.

# **2 Definition und Klassifikation**

## **2.1 Begriffsdefinition**

Die amyotrophe Lateralsklerose (ALS) ist im 19. Jahrhundert als ein charakteristisches klinisches Syndrom definiert worden, das neuropathologisch traditionell durch eine Läsion des kortikospinalen Trakts, der Vorderhornzellen und der bulbären motorischen Hirnnervenkerne charakterisiert wird. Dieses Bild ist kürzlich in Teilen revidiert und differenziert worden (Braak et al., 2013; Brettschneider et al., 2013). Diese neuroanatomischen Arbeiten sind in der Zwischenzeit auch klinisch reproduziert worden und Bestandteil der zum Teil kontroversen Diskussion, inwieweit es sich bei der ALS um eine primär kortikale Erkrankung handelt (Lule et al., 2018; Gorges et al., 2020). Klinisch finden sich fokal beginnende amyotrophe Paresen als Ausdruck der Schädigung des zweiten Motoneurons und Zeichen der Läsion des ersten Motoneurons, die im Verlauf generalisieren und bei der klassischen Form nach 3–5 Jahren in die respiratorische Insuffizienz führen. Extramotorische Symptome treten bei einem hohen Prozentsatz der Patient\*innen auf, vor allem in Form von Verhaltens- und kognitiven Auffälligkeiten bis hin zur manifesten frontotemporalen Demenz (FTD) bei 5 % der Patient\*innen.



## 2.2 Klassifikation

Die ALS ist eine häufig rasch progrediente neurodegenerative Erkrankung, die als Multisystemdegeneration mit hauptsächlich motorischen Symptomen nach klinischen Kriterien in die Gruppe der motorischen Systemdegenerationen zwischen den rein motorischen Neuropathien, den spinalen Muskelatrophien und den – selteneren – überwiegenden Erkrankungen des ersten motorischen Neurons eingestuft wird. Sowohl die moderne molekulargenetische als auch die molekularpathologische Forschung lockert diese klinischen Grenzen auf. Die Affektion auch extramotorischer Hirnregionen ist mittlerweile durch neuropsychologische (Goldstein & Abrahams, 2013), elektrophysiologische (Seer et al., 2017) und neuropathologische (Braak et al., 2013) Untersuchungen sowie Bildgebungsstudien (Kassubek et al., 2014; Finegan et al., 2020) gut belegt. Die unterschiedlichen klinischen Phänotypen der ALS sind durch die bei Beginn/im Verlauf der Erkrankung betroffenen Körperregionen (bulbär/zervikal/thorakal/lumbal) sowie das Ausmaß der Affektion des oberen und unteren Motoneurons und extramotorischer Hirnareale definiert.

Klinisch ist die Erkrankung durch eine bei der Mehrzahl der Patient\*innen nachweisbare kontinuierliche Ausbreitung der Paresen (Ravits & La Spada, 2009) und ein charakteristisches Paresemuster gekennzeichnet (Ludolph et al., 2020b).

Es ist gesichert, dass etwa 5 % aller ALS-Kranken eine klinisch deutliche „frontale Demenz“ entwickeln (ALS-FTD); ansonsten scheinen subtilere Defizite in neuropsychologischen Testungen, die frontale Funktionen widerspiegeln (leichtere Verhaltensstörungen, aphasische und – selten – semantische Defizite bei bis zu 50 % der ALS-Patient\*innen (Lule et al., 2019)), weniger progredient als die Paresen. Inwieweit diese Überlappungen frühere Ergebnisse erklären oder ergänzen, die gerade bei schwer betroffenen Patient\*innen auf die relativ geringe Häufigkeit von Depressionen – trotz des schweren Krankheitsbilds – hinweisen (Lule et al., 2019), muss – noch – offen bleiben. Vor allem in frühen Erkrankungsstadien ist die Inzidenz von Depressionen jedoch gemäß der Mehrzahl der Studien erhöht (Pagnini, 2013).

Die spinale Muskelatrophie (SMA) ist in der überwiegenden Zahl der Fälle eindeutig durch den genetischen Befund zu diagnostizieren. Die 5q-SMA wird zu Geburt, im Kindes-, Jugend-, und Erwachsenenalter mit einer reinen Störung des 2. Motoneurons symptomatisch. Nur die langsamer progredienten Formen des höheren Erwachsenenalters können sich mit einer ALS in der Verlaufsform der progressiven Muskelatrophie (PMA) klinisch überschneiden.

Bei Zeichen der kombinierten Affektion bulbärer und spinaler Motoneurone ohne Zeichen der Schädigung des ersten Motoneurons muss bei männlichen Patienten auch an die x-chromosomal rezessive spinobulbäre Muskelatrophie (SBMA, Kennedy-Syndrom) gedacht werden, die durch Expansion eines Tandem-CAG-Repeat-Genabschnitts im ersten Exon des Androgenrezeptor-Gens auf Chromosom Xq11–12 (La Spada et al., 1991) verursacht wird. Hier besteht häufig neben den motorischen Symptomen auch ein Haltetremor, fast immer sind Faszikulationen zu beobachten, oft auch in der mimischen Muskulatur (Kuhlenbaumer et al., 1998). Der Androgenrezeptordefekt führt zu charakteristischen endokrinologischen Symptomen (klinisch oft wegweisende Gynäkomastie, Hodenatrophie und Oligospermie, bei 10–20 % der Patient\*innen Diabetes mellitus (Kuhlenbaumer et al., 1998)).

Eine hereditäre spastische Spinalparalyse (HSP) im mittleren bis höheren Erwachsenenalter kann mit der primären Lateralsklerose (PLS) verwechselt werden, da beide Erkrankungen zu einer progredienten Schädigung des ersten Motoneurons führen. Dabei ist die HSP eher symmetrisch, die PLS zu Beginn eher fokal ausgeprägt.

Für die ALS sind bisher nur wenige ätiologische Faktoren identifiziert worden – der wichtigste ist die Entdeckung, dass Mutationen im C9ORF72-Gen in Europa für etwa 25 % der familiären Fälle und für bis zu 10 % der „sporadischen“ Form der Erkrankung verantwortlich sind (Muller et al., 2018). Als wichtigster genetischer Risikofaktor der „sporadischen“ ALS konnten Intermediate-length-Polyglutamin-Expansions in Ataxin2-Gen identifiziert werden (Elden et al., 2010). Die Mutationen im Gen der zytosolischen Cu/Zn-Superoxiddismutase (Cu/Zn SOD) sind in Deutschland für etwa 10–15 % der autosomal-dominant vererbten Erkrankungen verantwortlich. Für die genetische Beratung wichtig sind auch die meist autosomal-dominant vererbten FUS (fused in sarcoma)- (auch bei sehr jungen Patienten nachweisbar) und TDP-43(TARDNP)-Mutationen; diese treten in Deutschland bei weniger als 5 % der Familien auf (Müller et al., 2018). Weitere seltene in den letzten Jahren entdeckte ALS auslösende Mutationen liegen in den Genen CHCD10 (Coil-Helix Domain Containing 10), NEK1 (Nima-related kinase 1) und TBK1 (tank binding kinase 1) (Bannwarth et al., 2014; Freischmidt et al., 2015; Brenner et al., 2016). Es liegt bei allen Mutationen, insbesondere bei den C9ORF72-Mutationen, keine vollständige Penetranz und nicht immer ein autosomal-dominanter Erbgang vor (Hübers et al., 2014); diese Tatsache erschwert die genetische Beratung und impliziert, dass Mutationen auch bei scheinbar sporadischen Patient\*innen auftreten können. Die Entdeckung, dass Mutationen in manchen Genen (u. a. KIF1a, SPG7, FIG1), mit unterschiedlichen neuromuskulären/neurodegenerativen Erkrankungen (ALS, hereditäre spastische Paraparesen, Charcot-Marie-Tooth-Erkrankung) assoziiert sind, unterstützt die These eines genetischen und molekularen Kontinuums (Osmanovic et al., 2017; Brenner et al., 2018; Osmanovic et al., 2020).

## 2.3 Aspekte, die diese Leitlinie nicht behandelt

Diese Leitlinie versucht, alle Aspekte dieser Krankheitsgruppe zu behandeln, und verbindet sich mit der Leitlinie zur SMA (AWMF-SMA).

# 3 Diagnostik

## 3.1 Präambel

Die Diagnose einer ALS erfolgt primär nach klinischen Kriterien. Differenzialdiagnostische Erwägungen sind vor allem in Frühstadien notwendig, wenn sich nur fokale Symptome in ein oder zwei Körperregionen finden und wenn Zeichen des ersten oder – seltener – des zweiten Motoneurons fehlen.

Die klassische ALS ist gekennzeichnet durch die Kombination von Zeichen der Schädigung des ersten und zweiten Motoneurons in einer oder mehreren Körperregionen. Dies kann je nach Lokalisation zu unterschiedlich progredienten Einschränkungen führen. Häufig sind die Defizite des ersten

Motoneurons klinisch schwierig zu erkennen, sodass eingehend nach ihnen gefahndet werden muss. Generalisierte Faszikulationen sowie Muskelkrämpfe sind charakteristisch und häufig, aber weder spezifisch noch Voraussetzung für die Diagnose. Fatigue ist ein häufiges Symptom vor allem späterer Krankheitsstadien und ist auch mit der Schlafqualität assoziiert; diese ist wiederum von Hyperkapnien abhängig. Es ist oft charakteristisch, dass nach Beginn an einer Extremität oder an der bulbären Region in angrenzenden Körperregionen Folgesymptome auftreten.

Sensibilitätsstörungen und Schmerzen gehören primär nicht zu den Symptomen einer ALS, schließen sie aber nicht aus. Meist nicht vorhanden sind Blasen- und Mastdarmstörungen; diese sind bei HSP häufig (Shribman et al., 2019).

Die revidierte Version der ALS Functional Rating Scale (ALSFRS<sub>r</sub>) ist ein leicht anzuwendender klinischer Score, der die Progression des funktionellen Defizits der Erkrankung – mit methodischen Limitationen – abbildet. Der ALSFRS<sub>r</sub> ist ein Entscheidungskriterium in der Patientenversorgung sowie ein Wirksamkeitskriterium in klinischen Studien. Dieser Score ist auch durch Patient\*innen selbst – im Sinne einer Selbstbewertung – in gedruckter Form, aber auch in einer Online-Darstellung anwendbar (Maier et al., 2012), eine Konformität der Online-Erhebung mit GCP-Richtlinien wurde bisher nicht bestätigt.

#### Klinisch werden unterschieden:

- die klassische ALS (Defizite des ersten und zweiten Motoneurons) mit bulbärem oder spinalem Beginn
- ALS mit überwiegender Affektion des ersten Motoneurons („Upper motor neuron-predominant ALS“)
- die primäre Lateralsklerose (PLS) als reines Syndrom des ersten Motoneurons, das auch allein die bulbäre Muskulatur betreffen kann (Pseudobulbärparalyse). Die Übergänge zwischen dieser und der zuletzt genannten Form sind fließend (Turner and Talbot, 2020)
- das Flail-arm-/seltener Flail-leg-(Vulpian-Bernhardt-)Syndrom, das bei den meisten Patient\*innen initial zu einer meist proximal betonten Paraparese der oberen Extremitäten (Flail-arm-Syndrom) bzw. zu einer eher distal betonten Paraparese der unteren Extremitäten (Flail-leg-Syndrom) führt, ohne dass Reflexsteigerungen auftreten
- die progressive Bulbärparalyse (PBP) mit initialer und zum Teil auch länger anhaltender isolierter Funktionsstörung des Sprech- und Schluckapparats
- die axiale Form mit primärer Hypoventilation und Rumpfschwäche
- die progressive Muskelatrophie (PMA), bei der klinisch oft zunächst kein Nachweis einer Beteiligung des ersten Motoneurons gelingt, sowie
- bei 5(–10) % der Patient\*innen eine spezifische Subform, die Merkmale frontotemporaler Demenzen (FTD), vor allem Verhaltens- und kognitive Defizite, und der ALS miteinander vereinigt, die ALS/FTD.

Falls die Diagnose ALS vermutet wird, sollte der Patient/die Patientin von einem Neurologen/einer Neurologin untersucht werden. Falls die Diagnose gestellt werden muss, ist eine frühe Aufklärung des Patienten/der Patientin und der Angehörigen notwendig. Allerdings sollten prognostische Aussagen nur mit äußerster Zurückhaltung gemacht und immer von einer Verlaufsbeobachtung abhängig gemacht werden. Dabei ist die Kenntnis von Phänotypen der Erkrankung mit meist günstigerer Prognose essenziell (v. a. primäre Lateralsklerose, „Upper motor neuron-predominant ALS“, Flail-arm-/Flail-leg-Syndrom). Das Auftreten untypischer Symptome macht eine Fehldiagnose wahrscheinlich und der Patient/die Patientin muss erneut gründlich untersucht werden. Die El-Escorial-Kriterien (in revidierter Form) (Brooks et al., 2000) sind als wissenschaftliches Hilfsmittel anzusehen; für den klinischen Gebrauch sind sie unbefriedigend. Wenn man Patient\*innen oder zuweisende Ärzt\*innen mit der Diagnose (nach den El-Escorial-Kriterien) „definitive“, „wahrscheinliche“ oder „mögliche“ ALS konfrontiert, wird es eher zur Verwirrung als zu der gewünschten diagnostischen Klarheit führen. Der Gebrauch der Kriterien sollte daher in der Praxis vermieden werden (Agosta et al., 2015).

In 2015 wurde durch die World Federation of Neurology eine Revision der El-Escorial-Kriterien angeregt, die neuere Erkenntnisse und die spezifischen Phänotypen besser integrieren soll (Ludolph et al., 2015).

Es wurde die 1+1-Regel vorgeschlagen, die beinhaltet, dass für die frühe Diagnose der ALS

- entweder die Funktion des ersten und zweiten Motoneurons an einer Extremität betroffen ist (vergleichbar mit der „möglichen ALS“ der alten El-Escorial-Kriterien)
- die Funktion des zweiten Motoneurons an zwei Extremitäten betroffen ist oder
- eine pathogene Mutation + Defizite an einer Extremität nachgewiesen werden müssen.

Voraussetzung ist der Ausschluss anderer in Frage kommender Erkrankungen wie z. B. der zervikalen Radikulomyelopathie.

Da leicht- bis höhergradige kognitive oder Verhaltenseinschränkungen bei bis zu 50 % der Fälle auftreten, sollen Demenzerkrankungen kein Ausschlusskriterium darstellen, ebenso wenig wie, v. a. in fortgeschrittenen Stadien mögliche, sensorische, okulomotorische oder Sphinkter-Defizite. Subtypen mit u. U. unterschiedlichen Prognosen (primäre Bulbärparalyse, progressive Muskelatrophie, Flail-arm-Syndrom) sollen erhalten werden. Eine hereditäre ALS liegt vor, wenn bei einem Verwandten ersten/zweiten Grades eine ALS oder FTD bekannt ist, fALS bedeutet positive Familienanamnese (ALS/FTD) über 3 Generationen und Co-Segregation der Mutation mit dem Phänotyp.

In weitgehender Übereinstimmung unter Beibehaltung der 1+1-Regel (Zeichen der Affektion des ersten und zweiten Motoneurons in einer *oder* Zeichen der Affektion des zweiten Motoneurons in zwei Körperregionen) wurde im Jahr 2020 (Shefner et al., 2020) von einer internationalen Expertengruppe die Definition einer ALS in den „Gold Coast“-Kriterien neu vereinbart und auf Stufen der Diagnosesicherheit wie „möglich“, „wahrscheinlich“, „laborgestützt wahrscheinlich“ und „definitiv“ der El-Escorial-Kriterien vollständig verzichtet. Damit ist der Begriff ALS eindeutig zu verwenden und umfasst das ganze phänotypische Spektrum.

## 3.2 Flussdiagramm

Siehe Clinical Pathway im separaten Dokument

## 3.3 Diagnostik

Eine frühe Diagnose soll mithilfe der folgenden Mittel angestrebt werden:

### 3.3.1 Obligat

- Klinisch-neurologische Untersuchung unter Kenntnis des typischen Ausbreitungs- und Paresemusters
- Elektromyographie und -neurographie (mit Leitungsblockdiagnostik bei ausschließlicher Erkrankung des zweiten Motoneurons)
- Kraniale und spinale MRT-Bildgebung falls, differenzialdiagnostisch sinnvoll (zum Beispiel bei Verdacht auf Myelopathie, polysegmentale Radikulopathie)
- Klinisch-neuropsychologische Befunderhebung (durch einen Neurologen/eine Neurologin oder Neuropsycholog\*innen, die Benutzung der deutschen Version des Edinburgh Cognitive and Behavioral ALS Screen (ECAS) wird empfohlen (Loose et al., 2016))
- Lungenfunktion (Vitalkapazität, SNIP) (Anfangsdokumentation nach Diagnosestellung), nächtliche Kapnometrie im Verlauf bei klinischen Hinweisen auf respiratorische Insuffizienz
- Körpergewicht, Body-Mass-Index (Anfangsdokumentation nach Diagnosestellung)
- Regelmäßige Erhebung des ALSFRS<sub>r</sub> Scores (an spezialisierten Zentren)

### 3.3.2 Fakultativ

- Liquoruntersuchung (Zellen, Eiweiß, Proteinelektrophorese, oligoklonale Banden, Glucose, Lactat, Neurofilamente (NfL, pNfH im Liquor und Serum))
- Je nach klinischem und neurophysiologischem Befund und daraus resultierenden möglichen Differenzialdiagnosen sollte die Labordiagnostik die Bestimmung der BSG, des CRP, ein rotes und weißes sowie ein Differenzialblutbild, GOT, GPT, des TSH, T3 und T4, Vitamin B12 (Methylmalonsäure, Homocystein), Serumeiweiß- und Immunelektrophorese, der CK, des Kreatinins, der Elektrolyte (Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Ca<sup>2+</sup>, Cl<sup>-</sup>, PO<sub>4</sub>) und des Glucosespiegels umfassen. Erweiterte Labordiagnostik in Einzelfällen: Angiotensin converting enzyme/ACE, Hexosaminidase A und B)
- Serologie bei Differenzialdiagnose einer Antikörper-vermittelten Erkrankung (z. B. ANA, anti-DNA, Anti-Hu, anti-MAG, Anti-AchR, anti-MUSK, Ak gegen K<sup>+</sup>-Kanäle, Ak gegen spannungsabhängige Ca<sup>2+</sup>-Kanäle, MUSK-, Acetylcholinrezeptor-Ak)
- Bei Demenz: VLCFA (very long chain fatty acids) im Serum, Arylsulfatase A im Serum

- Muskelbiopsie bei nicht neurogen verändertem EMG-Befund (vor allem zur Differenzialdiagnose Inclusion Body Myositis/distale Myopathie/Glykogen-Speichererkrankung Typ 4 Anderson)
- Untersuchung der Schluckfunktionen (gegebenenfalls Videoendoskopie)
- HNO-ärztliche Untersuchung (bei ausschließlich bulbärer und pseudobulbärer Manifestation, Differenzialdiagnose von Sprech- und Schluckstörungen)

### 3.3.3 Fakultative genetische Diagnostik

- Eine genetische Testung ist derzeit nur bei Patient\*innen mit positiver Familienanamnese, die Demenzen und psychiatrische Erkrankungen miteinschließt, sinnvoll, nicht aber bei der sporadischen Form der ALS.
- Bei positiver Familienanamnese wird in Deutschland zunehmend eine Paneldiagnostik durchgeführt. Damit werden jedoch C9ORF72-Mutationen nicht erfasst, für die Repeatlängenbestimmung ist die Durchführung eines Southern Blots erforderlich.
- Die genetische Testung setzt das schriftliche Einverständnis des Patienten/der Patientin nach genetischer Beratung voraus. Ein stufenweises Vorgehen profitiert von detaillierten Kenntnissen des klinischen Bilds.

Diese Empfehlungen können sich ändern, falls die Therapie mit Antisense-Oligonukleotiden erfolgreich ist. Dann wäre auch bei scheinbar sporadischen Patient\*innen die genetische Testung sinnvoll, da einerseits keine vollständige Penetranz voraussetzbar ist und andererseits De-novo-Mutationen nicht ausgeschlossen werden können sowie nicht davon ausgegangen werden kann, dass Familienanamnesen immer korrekt sind. Eine Therapie erscheint insbesondere bei C9ORF72, SOD1- und FUS-Mutationen in naher Zukunft möglich.

- Eine prädiktive Testung von asymptomatischen Mitgliedern von Familien, in denen das ALS-auslösende Gen bekannt ist, darf prinzipiell erst nach vorheriger Beratung durch einen Facharzt/eine Fachärztin für Humangenetik oder einen Neurologen/eine Neurologin mit entsprechender fachgenetischer Weiterbildung erfolgen. Eine solche Untersuchung sollte nur auf ausdrücklichen Wunsch des Patienten/der Patientin erfolgen.
- Androgenrezeptor- und SMN1-Gen bei entsprechendem klinischem Verdacht auf Kennedy-Syndrom oder 5q-SMA (Befall ausschließlich des zweiten Motoneurons).

### 3.4 Aufklärung über die Diagnose

Das Aufklärungsgespräch soll in einem persönlichen Rahmen, ggf. im Beisein der Angehörigen, ohne Zeitdruck unter Beachtung des Vorwissens aus Voruntersuchungen und dem Internet in allgemein verständlichen Worten durchgeführt werden. Die Aufklärung über die Diagnose sollte sich nach den Informationswünschen und -bedürfnissen des Patienten/der Patientin richten. Der häufig geäußerte Wunsch von Patient\*innen nach einer prognostischen Aussage erfordert Zurückhaltung, da die Krankheitsprogression nur im Längsschnitt zu beurteilen ist. Der Wunsch nach Einholen einer Zweitmeinung muss respektiert werden.

## 4 Therapie

### 4.1 Allgemeine Empfehlungen zur Therapie

Prinzipiell sollen eine kausal ausgerichtete, spezifisch pharmakologische Therapie der verschiedenen Phänotypen einer ALS sowie eine palliativ-medizinische Behandlung, einschließlich einer symptomatischen Therapie und einer angepassten Hilfsmittelversorgung, kombiniert werden. Dazu ist die aktive und zeitnahe Behandlung durch erfahrene Therapeut\*innen in einem interdisziplinären Team, aufgrund der Seltenheit der Erkrankung, in neuromuskulären Spezialambulanzen (Adressen über die Deutsche Gesellschaft für Muskelkranke (DGM) oder das Deutsche Netzwerk für Motoneuronerkrankungen (MND-Net)) anzustreben (Rooney et al., 2015). Hierdurch können sowohl die Lebensqualität (Creemers et al., 2014) als auch die Lebenserwartung (Rooney et al., 2015; Martin et al., 2017; Paipa et al., 2019) verbessert werden. Auch die Kosten der Behandlung lassen sich durch eine Verkürzung der diagnostischen Abklärung und die Vermeidung unnötiger Eingriffe und Prozeduren positiv beeinflussen (Galvin et al., 2017). Eine wichtige Rolle scheint auch die optimierte und zeitgerechte Versorgung mit einer unterstützenden Beatmung sowie mit einer PEG zu spielen (Paipa et al., 2019).

Der multidisziplinäre Ansatz beinhaltet dabei eine Behandlung durch mit dem Krankheitsbild vertraute Neurolog\*innen, Gastroenterolog\*innen, Pneumolog\*innen und Atmungsassistent\*innen, Logopäd\*innen, spezialisierte Physiotherapeut\*innen, Ergotherapeut\*innen, (Neuro-)Psycholog\*innen, eine Ernährungsberatung, aber auch z. B. durch einen Zahnarzt/eine Zahnärztin, speziell geschulte Pflegekräfte und eine optimierte Hilfsmittelversorgung.

Allerdings sollte der spezialisierte Neurologe/die spezialisierte Neurologin der Hauptansprechpartner der Patient\*innen bleiben und die Therapie koordinieren.

Unter dem Gesichtspunkt der spezialisierten Behandlung können aber auch telemedizinische Ansätze in Zukunft an Gewicht gewinnen (Hobson et al., 2019). Je nach Dynamik der Erkrankung sind Visiten alle 3 oder 6 Monate zu empfehlen.

### 4.2 Pharmakotherapie der ALS

#### 4.2.1 Krankheitsmodifizierend

Die pharmakologischen krankheitsmodifizierenden Behandlungsoptionen bei der ALS sind unbefriedigend und stellen einen wichtigen unerfüllten Bedarf in der Therapie dieser Erkrankung dar. Die Entwicklung neuer krankheitsmodifizierender Therapien hat daher eine hohe Priorität in der akademischen und industriellen Forschung.

##### Riluzol

Heute ist in Deutschland nur Riluzol als krankheitsmodifizierendes Medikament bei der ALS zugelassen. Es blockiert unter anderem spannungsabhängige Natriumkanäle, was zu einer verminderten Freisetzung von Glutamat und einer reduzierten Exzitotoxizität führt.



In einer Dosierung von 100 mg täglich konnte Riluzol in der doppelblind kontrollierten Zulassungsstudie die Überlebenswahrscheinlichkeit ohne Tracheotomie nach 12 Monaten signifikant erhöhen. In einer Cochrane-Analyse (4 unabhängige Studien eingeschlossen) zeigte die Behandlung mit Riluzol ein im Median um 3 Monate verlängertes Überleben sowie eine um 9 % höhere Wahrscheinlichkeit, das erste Krankheitsjahr zu überleben (Miller et al., 2012). Zusammengefasste Daten aus 10 klinischen ALS-Registern zeigen jedoch Hinweise auf eine mediane Lebenszeitverlängerung von bis zu 19 Monaten (Hinchcliffe & Smith, 2017; Andrews et al., 2020). Im direkten Dosisvergleich (50 mg vs. 100 mg vs. 200 mg täglich) zeigte die Gabe von 100 mg täglich das beste Profil hinsichtlich Wirkung und Risiko (Lacomblez et al., 1996). Retrospektiv analysiert, verblieben Patient\*innen mit Riluzol länger in weniger schweren Krankheitsstadien. Eine retrospektive Analyse legt eine Wirksamkeit von Riluzol auch in späten Stadien der Erkrankung nahe, wobei prospektive Analysen fehlen (Fang et al., 2018).

Der Wirkstoff ist sowohl als Tablettenformulierung (50-mg-Tbl.) als auch als Suspension (5 mg/ml) verfügbar. Letztere ist für die Gabe per os oder über eine PEG-Sonde geeignet. Riluzol ist meist gut verträglich, kann jedoch zu einer signifikanten Erhöhung von Transaminasen führen, sodass in den ersten 3 Monaten monatliche und danach vierteljährliche Kontrollen indiziert sind (Fachinformation Riluzol).

#### **Empfehlung**

Alle Patient\*innen mit einer ALS sollen mit Riluzol in einer Dosierung von 2 x 50 mg/d p. o. behandelt werden. Die Transaminasen sollten unter Riluzoltherapie regelmäßig kontrolliert werden.

#### **Edaravone**

Das Antioxidans Edaravone ist zurzeit in der EU nicht zugelassen, jedoch existieren Zulassungen in den USA, Kanada, Japan, Südkorea und der Schweiz.

Eine randomisierte placebokontrollierte Studie konnte keinen signifikanten Vorteil für das Überleben bei einer gemischten ALS-Population bei Edaravone-behandelten Patient\*innen im Vergleich zu Placebo nachweisen (Abe et al., 2014), jedoch fanden sich Hinweise auf die Wirksamkeit in einer Subpopulation, welche die Grundlage für die nachfolgende Zulassungsstudie bildete (Writing Group; Edaravone (MCI-186) ALS 19 Study Group, 2017). Placebokontrollierte, doppelblinde Studien zum Einfluss von Edaravone auf das Überleben liegen nicht vor. Die Verträglichkeit ist gut, jedoch muss auf allergische Reaktionen durch im Medikament enthaltene Bisulfite sowie auf venöse Reizungen geachtet werden.

#### **Empfehlung**

In Abwägung von Wirkung, Nebenwirkungen und Aufwand kann keine generelle Therapieempfehlung für Edaravone gegeben werden.

**Experimentelle Ansätze**

Eine Vielzahl pharmakologischer Substanzen ist gegenwärtig in unterschiedlichen Stadien klinischer Prüfungen bei der ALS (Cordts, 2020). Neben kleinmolekularen Wirkstoffen (z. B. Masitinib, Rasagilin, Ravulizumab, Arimoclomol, Phenylbutyrat/Tauroursodeoxycholsäure und zahlreiche andere) werden aktuell auch Antisense-Oligonukleotide für die Behandlung von familiären ALS-Patient\*innen mit krankheitsverursachenden Genmutationen (z. B. SOD1- oder C9ORF72-Mutationen) evaluiert.

Alle Patient\*innen mit einer ALS sollten die Möglichkeit zur Teilnahme an klinischen Studien erhalten, wenn sie die entsprechenden Einschlusskriterien erfüllen.

**Empfehlung**

Bei klinischem Verdacht auf eine ALS sollten Patient\*innen möglichst frühzeitig in einem spezialisierten Zentrum vorgestellt werden, um die Möglichkeit der Teilnahme an klinischen Studien zu evaluieren.

**4.3 Symptomatische (palliative) Therapie**

Es ist das Ziel der symptomatischen Therapie, die Beschwerden der Patient\*innen zu lindern und damit ihre Lebensqualität zu erhalten. Viele Aspekte der symptomatischen Behandlung von ALS-Patient\*innen gleichen den Prinzipien der Palliativmedizin.

**4.3.1 Ziele der symptomatischen (palliativen) Therapie**

- Erhalt der Autonomie unter Wahrnehmung der ärztlichen Fürsorgepflicht
- Erhalt der Lebensqualität
- Frühzeitige Aufklärung nach Diagnosesicherung, auch im Beisein der Angehörigen
- Beratung zu den Möglichkeiten und Grenzen der nicht invasiven und invasiven Behandlungsoptionen, insbesondere der Ernährungs- und Beatmungstherapie
- Beratung zu den Möglichkeiten und Grenzen der symptomatischen und palliativen Pharmakotherapie
- Erarbeitung und Dokumentation der individuellen Behandlungsziele unter Berücksichtigung des klinischen Syndroms, der Progressionsrate sowie der psychosozialen Ressourcen und persönlichen Wertvorstellungen
- Erarbeitung einer Patientenverfügung

**4.3.2 Krankengymnastik und Ergotherapie**

Ziel der Physiotherapie und Ergotherapie ist es, die Funktionalität und damit die Selbstständigkeit zu unterstützen, Teilhabe zu ermöglichen und Lebensqualität zu erhalten; auch die Ausdauer, die Muskelkraft und die Verbesserung des kardiovaskulären Systems können Therapieziele sein (Lui &

Byl, 2009; Merico et al., 2018a). Ein Fokus kann auch auf der Kräftigung und Dehnung der Muskulatur sowohl in betroffenen Muskelgruppen bei Paresen und Tonussteigerung als auch in nicht betroffenen Muskelgruppen zur Erhöhung der funktionellen Reserve liegen (Bello-Haas et al., 2007; de Almeida et al., 2012; Kato et al., 2018; Lunetta, 2016). Weitere Ansätze können die Schulung der Körperwahrnehmung, eine optimierte Ausschöpfung und der zielgerichtete Einsatz von Restfunktionen und Leistungsreserven, die Regulation eines erhöhten Muskeltonus sowie das Erlernen von Kompensationsmechanismen sein. Sekundär werden auch Komplikationen wie Kontrakturen und Schmerzen vermieden.

Der neurodegenerative Prozess kann durch diese Therapie nicht beeinflusst werden, anders als bei Muskelerkrankungen scheint eine Belastung im Sinne eines Krafttrainings bzw. eines zusätzlich aeroben Therapieregimes unter therapeutischer Aufsicht jedoch auch keinen negativen Effekt auf den Verlauf der Erkrankung zu haben (Bello-Haas et al., 2007; Clawson et al., 2018; van Groenestijn et al., 2019). Verschiedene Arten der Therapie (Krafttraining, aerobes Training, Ausdauertraining, Training des Bewegungsumfangs, Dehnung) zeigen in einer neueren Studie positive Effekte und werden von den Patienten gut toleriert (Clawson et al., 2018). Ein überlegener Effekt eines Krafttrainings (Bello-Haas et al., 2007) oder einer hochfrequenten Therapie (Zucchi et al., 2019a) wird vereinzelt beschrieben, andere Arbeiten empfehlen, hinsichtlich der Intensität, den submaximalen Bereich nicht zu überschreiten (Merico et al., 2018b). Grenzen eines möglichen Trainingseffekts zeigen auch die Studien zur Zwerchfellstimulation auf (McDermott et al., 2016). Die aktuellen Daten reichen demnach nicht aus, spezielle Therapieempfehlungen auszusprechen. Die Ergotherapie im Speziellen sollte bei Störung manueller Funktionen und dysexekutiven Symptomen zum Einsatz kommen. Die Behandlung der Greiffunktion erfolgt u. a. durch Kontrakturprophylaxe und Adaption und Schulung im Gebrauch von Hilfsmitteln (Arbesman & Sheard, 2013). Zudem werden Strategien im Umgang mit einem Verlust der Manualfunktion vermittelt und kognitive Trainings durchgeführt.

Weitere physiotherapeutische Maßnahmen können entsprechend den Zielsymptomen indiziert sein:

- Lymphdrainage bei Parese-assoziiertem Lymphödem
- Wärmeanwendung und manuelle Therapie zur Tonusregulation und bei Myalgien
- Colonmassage bei Obstipation
- Atemtherapie bei beginnender restriktiver Atemfunktionsstörung, ggf. unter Zuhilfenahme eines Atemmuskeltrainers

### Logopädie

Die Logopädie fokussiert in der frühen Behandlung die Dysarthrie. Im Verlauf sollten eine funktionelle Dysphagietherapie (Rogus-Pulia & Plowman, 2020) und eine Einführung und Begleitung in Maßnahmen unterstützter Kommunikation (Körner et al., 2012) erfolgen.

Bei Krankheitsprogression gewinnen soziale und palliative Aspekte der Heilmittel an Bedeutung (Wilson et al., 2016), die trotz Zunahme der funktionellen Defizite aus Patient\*innen-Perspektive mit einer hohen Zufriedenheit einhergehen (Meyer et al., 2018). Daher kann trotz des bisher fehlenden Nachweises der Überlegenheit von intensivierten Therapiemaßnahmen hinsichtlich des Überlebens

und der Krankheitsprogression (Braga et al., 2018; Zucchi et al., 2019b) bereits bei mittleren motorischen Defiziten die Behandlung hochfrequent erfolgen. Insbesondere aber sollte aus palliativmedizinischer Sicht die Frequenz der Therapie individuell an den Alltag der Patient\*innen angepasst werden.

#### Empfehlung

Die Auswahl der Heilmittel und deren Frequenz sollten sich nach dem Beschwerdebild und nach individuellen Bedürfnissen der Patient\*innen richten. Aufgrund der sich verändernden Anforderungen im Verlauf der Erkrankung sind therapeutische Erfahrungen im Umgang mit chronisch-progredienten neurologischen Erkrankungen sowie palliativen Patient\*innen von Vorteil.

### 4.3.3 Therapie der chronischen respiratorischen Insuffizienz

Die respiratorische Insuffizienz ist Folge der Muskelschwäche mit der Konsequenz der chronischen alveolären Hypoventilation. Eine akut einsetzende respiratorische Insuffizienz wird im Rahmen des Auftretens von Atelektasen (Aspiration) und Bronchopneumonien, auch als Folge von Lungenembolien, beobachtet. Es ist wichtig, die pulmonale Leistungsfähigkeit regelmäßig und vorausschauend zu untersuchen und mit den Patient\*innen über die Komplikationen frühzeitig zu sprechen, damit die medizinisch notwendigen Maßnahmen dem Wunsch der Patient\*innen entsprechen. Wiederholte Erörterungen der Thematik sind sinnvoll und notwendig. Ziele der nicht invasiven Heimbeatmung (NIV) sind sowohl Symptomverbesserung als auch Erhöhung der Lebensqualität und Lebensverlängerung (Bourke et al., 2006; Mustafa et al., 2006; Radunovic et al., 2017). Patient\*innen mit spinaler Symptomatik profitieren besser von nicht invasiver Heimbeatmung als bulbäre Patient\*innen. Bei Letzteren sind häufig Probleme mit der Maskenanpassung ein entscheidender Faktor, die eine/n erfahrene/n Arzt/Ärztin, aber auch technische Unterstützung erfordern. Eine individualisierte Anpassung der Beatmungsparameter ist sinnvoll (Vrijsen et al., 2017; O'Brien et al., 2019). Die Anlage eines Zwerchfellschrittmachers ist nicht indiziert (Gonzalez-Bermejo et al., 2016; McDermott et al., 2016).

Typische Beschwerden der chronischen Hypoventilation sind Schlafstörungen, Unruhe, morgendlicher Kopfschmerz und Tagesmüdigkeit bzw. -schläfrigkeit und im weiteren Verlauf Belastungs- und Ruhedyspnoe. Die apparative laborchemische Objektivierung erfolgt durch Bestimmung der Vitalkapazität sowie durch nächtliche Kapnometrie (Prell et al., 2016; Tilanus et al., 2017), ggf. auch Oxymetrie, Messung von SNIP (sniff nasal inspiratory pressure) und PCF (peak cough flow). Bei der Beurteilung der Kapnometrie sind auch die Leitlinien der Pneumolog\*innen zur Einstellung auf NIV hilfreich, siehe Tabelle 1 (Windisch et al., 2017).

Tabelle 1

Indikation zur Einstellung auf NIV-Beatmung (S2k-Leitlinie „Nichtinvasive und invasive Beatmung als Therapie der chronischen respiratorischen Insuffizienz – Revision 2017“):
• $\text{PaCO}_2$ am Tage $\geq 45$ mm Hg
• nächtliches $\text{PaCO}_2 \geq 45$ mmHg (Cave: suggestiv hierfür Bikarbonaterhöhung am Tage)
• nächtliches $\text{PtcCO}_2 \geq 50$ mmHg über 30 Minuten
• Normokapnie am Tag mit Anstieg des $\text{PtcCO}_2$ um $\geq 10$ mmHg in der Nacht
• rasche Abnahme der FVC $> 10$ % des Ausgangswerts bei ALS oder anderen rasch progredienten NME innerhalb von 3 Monaten

Es muss jedoch betont werden, dass bei fehlenden Studien zur Relevanz von Lungenfunktionsparametern zur Definition der Indikation einer NIV die klinische Beurteilung führt. Bei klinischen Symptomen ist ein Versuch der NIV-Einleitung immer indiziert.

Bei zäher Verschleimung sollten evtl. Mukolytika (Voraussetzung: ausreichende Flüssigkeitszufuhr), evtl. inhalative Beta-Sympathomimetika/Theophyllin bei obstruktiver Komponente eingesetzt werden.

Ein mechanischer Insufflator/Exsufflator als Hustenhilfe bei Verminderung des Hustenstoßes und bronchialer Sekretobstruktion (Sancho et al., 2017) bzw. Atemstapeltechnik (Rafiq et al., 2015) können hilfreich sein und sollten insbesondere im Fall eines respiratorischen Infekts zur Verfügung stehen. Der Patient/die Patientin muss in der Anwendung durch Pneumolog\*innen oder in der Beatmungsmedizin erfahrene Neurolog\*innen unterwiesen werden.

Bei pharyngealer und trachealer Sekretobstruktion kann eine palliative Trachealkanüle zum Sekretmanagement durch Absaugung eingesetzt werden. Eine Tracheotomie mit mechanischer Ventilation mit häuslicher Behandlungspflege kann bei Insuffizienz der nicht invasiven Ventilation erwogen werden. Hierbei ist eine strenge Indikationsstellung unter Berücksichtigung des individuellen Krankheitsverlaufs mit möglichem zunehmendem Verlust der Kommunikationsfähigkeit, des Wertegefüges und der psychosozialen Ressourcen sowie der Notwendigkeit der speziellen Anforderungen der weiteren Versorgung und assoziierten Risiken erforderlich (Spittel et al., 2021).

Im Krankheitsverlauf sollte wiederholt die Willensbildung bezüglich invasiver Beatmung thematisiert werden. Notfallintubationen ohne Aufklärung und Einwilligung sollten vermieden werden; Entwöhnung („weaning“) insbesondere auf Wunsch des Patienten/der Patientin ist nach Notfallintubationen häufig möglich.

**Empfehlung**

Die Indikation zur NIV besteht bei typischen Beschwerden der chronischen Hypoventilation oder erhöhter  $p\text{CO}_2$ -Spiegel entsprechend der S2k-Leitlinie „Nichtinvasive und invasive Beatmung als Therapie der chronischen respiratorischen Insuffizienz – Revision 2017“.

Ein Insufflator/Exsufflator sollte als Hustenhilfe bei Verminderung des Hustenstoßes und bronchialer Sekretobstruktion eingesetzt werden.

Tracheotomie und invasive Beatmung sollten unter strenger Indikationsstellung und vor allem unter Berücksichtigung des individuellen Krankheitsverlaufs, des Wertgefüges und der psychosozialen Ressourcen erfolgen.

**4.3.4 Palliative Versorgung**

Das Hinzuziehen einer spezifischen ambulanten palliativmedizinischen Versorgung ist häufig sinnvoll und indiziert, wenngleich nur wenige systematische Langzeitstudien vorliegen. Das Ausmaß des Betreuungsbedarfs ist dabei sehr individuell. Frühzeitige Gespräche und Planung sind maßgeblich für die Lebensqualität der Patient\*innen und deren Angehörigen. Diese sollte schon bei Diagnosestellung beginnen, denn gerade diese Zeit wird von den Patient\*innen und Familien als nachhaltig belastend empfunden (Flemming et al., 2020). Bisherige Studien konzentrierten sich häufig auf „end-of-life“ care (Flemming et al., 2020), obwohl beispielsweise eine ambulante palliativmedizinische Betreuung die Anzahl der Patient\*innen, die im Krankenhaus versterben, und die Liegetage auf der Intensivstation reduziert (Zwicker et al., 2019). Die Empfehlungen zur palliativmedizinischen Versorgung unterscheiden sich nicht prinzipiell von denen für onkologische Patient\*innen und es sei auf die entsprechende Leitlinie verwiesen. Diese beinhaltet auch die Notwendigkeit der Thematisierung psychischer, spiritueller und existenzieller Aspekte zur Angstreduktion, Förderung von Kontroll-/Sinn-/Hoffnungserleben und Angehörigenentlastung. Beachtenswert ist jedoch, dass Symptomanagement nur einen Teil der Betreuung in Anspruch nimmt, wohingegen Fragen/Probleme zur Pflegesituation häufig im Vordergrund stehen. Bei ambulanten Visiten müssen die Grenzen der Belastbarkeit der Patient\*innen berücksichtigt werden (Brizzi et al., 2019).

Respiratorische Probleme sind der Hauptgrund für eine stationäre Einweisung, aber nicht zwangsläufig für den Tod (Sancho et al., 2011). Dennoch stellt die terminale respiratorische Insuffizienz – je nach schon eingeleiteter Therapie – eine zum Teil große Herausforderung für Patient\*innen/Angehörige und Behandler\*innen dar.

### Empfehlung

Folgende Grundsätze sollten beachtet werden:

- frühzeitige Aufklärung über friedlichen Tod als Regelfall bei ALS-Patient\*innen (kein „Ersticken“ zu erwarten (Ilse et al., 2014))
- frühzeitige und wiederholte Absprachen bezüglich möglicher und gewünschter Therapiemöglichkeiten (NIV, IV, PEG gewünscht oder nicht gewünscht) zur Festlegung der individuellen Therapieziele und -wege
- Bekämpfung der Ursache, nur solange das Therapieziel erreichbar, ansonsten je nach Wunsch des Patienten/der Patientin rein symptomatische Therapie
- symptomatische Therapiemöglichkeiten bei Atemanstrengung:
  - Inhalation (ggfs. mit Bronchodilatoren wie Ipratropiumbromid/Salbutamol)
  - Morphintherapie (z. B. beginnend mit 2,5–5 mg alle 4 Std. p. o. oder 1–2 mg s. c./i. v., Fentanyl-Nasenspray) in Abhängigkeit von der Wirkung
  - Dosissteigerung möglich; ggf. Lorazepam/Midazolam als Anxiolytikum. Eine etwaige Atemdepression ist in Betracht zu ziehen.
  - bei Hyperventilation im Rahmen von Panikattacken z. B. Lorazepam sublingual (1 mg). Cave: Laryngospasmen als DD

### 4.3.5 Pneumonieprophylaxe

Die wichtigsten Aspekte der Pneumonieprophylaxe sind die Kontrolle der Bronchialsekretion und der möglichst gute Funktionserhalt der Atemmuskulatur. Auch die Kontrolle der Sialorrhoe trägt zur Pneumonieprophylaxe bei. Die genannten medikamentösen Therapieansätze können individuell hilfreich sein; sie sind aber schlecht untersucht.

### Empfehlung

Eine Pneumonieprophylaxe mittels der folgenden Maßnahmen ist praktisch immer in mittleren und späten Stadien der Erkrankung notwendig:

- physikalische Therapie (Atemgymnastik, Klopfmassagen)
- Reduktion der Produktion von hochviskösem Schleim unter Flüssigkeitszufuhr (ggf. Gastrostoma)
- Therapie der Sialorrhoe
- mechanischer Insufflator/ Exsufflator zur Unterstützung des Hustenstoßes (Sancho et al. 2004)



#### 4.3.6 Sialorrhoe

Die Sialorrhoe des ALS-Patienten/der ALS-Patientin ist Ausdruck der Schluckstörung. Sie ist nicht nur für den Patienten/die Patientin sozial belastend, sondern erhöht auch das Pneumonierisiko. Die Sialorrhoe gehört zu den Hauptindikationen der symptomatischen Pharmakotherapie bei der ALS. 2019 erfolgte die Zulassung von Incobotulinumtoxin A zur Behandlung der chronischen Hypersalivation (Jost et al., 2019), sodass eine Botulinumtoxinbehandlung on-label möglich ist.

Eine über ein digitales Versorgungsnetzwerk durchgeführte Registerstudie zeigt, dass weitere Medikamente und Darreichungsformen zur Symptomkontrolle der Sialorrhoe häufig Anwendung finden (Meyer et al., 2020). Die angegebenen Pharmaka sind mäßig bis gut wirksam. Wichtig ist die Titration der Dosis wegen der oft beklagten Mundtrockenheit (Young et al. 2011).

##### Empfehlung

Eine Therapie soll bei Leidensdruck sowie auch zu Pneumonieprophylaxe erfolgen.

Zur Therapie der Sialorrhoe kommen folgende Pharmaka infrage:

- Pirenzepin (50 mg; bis zu 3 x täglich)
- Ipratropiumbromid-Mundspray 0,25 % (bis 20 Hübe pro Tag)
- Scopolamin transdermales Pflaster (alle 1–3 Tage)
- Amitriptylin (beginnend mit niedriger Dosis (10–25 mg abends), ggf. steigerbar auf 25–50 mg bis zu 3 x täglich)
- Atropintropfen 1 % sublingual, 1–2 Tropfen bis zu 3 x täglich
- Incobotulinumtoxin A: z. B. Beginn mit 100 MU, verteilt auf die Glandulae submandibulares und parotidae (zulassungskonform) (ultraschallgesteuerte Injektion möglich). Bei ALS-Patient\*innen wurden 50 MU je Glandula parotidea, 25 MU je Glandula submandibularis ohne Nebenwirkungen beschrieben (Paracka et al., 2019).
- Eine zugelassene Alternative ist die fraktionierte Bestrahlung der Speicheldrüsen (7–8 Gy). Mögliche Nebenwirkungen der Bestrahlung sind Erytheme, Übelkeit und Trockenheit im Hals; selektivere Bestrahlung kann die Nebenwirkungen vermindern (Assouline et al., 2014). Eine Bestrahlung mit 7 Gy zeigte sich ähnlich effektiv wie eine niedrig dosierte Abobotulinumtoxin-A-Therapie der Gl. parotidae (Weikamp et al., 2016).

#### 4.3.7 Laryngospasmen

Laryngospasmen sind Verkrampfungen beider Stimmlippenmuskeln und gehen häufig mit einer subjektiven Atemnot einher. Sie äußern sich klassischerweise mit inspiratorischem Stridor, halten für wenige Sekunden bis maximal 2 Minuten an und können mehrfach täglich auftreten. Manche Attacken von Laryngospasmen werden von Patient\*innen als lebensbedrohlich empfunden, bislang sind jedoch keine Todesfälle in Zusammenhang mit dieser Stimmband-Dysfunktion beschrieben.

Beim Kennedy-Syndrom treten sie bei bis zu 50 % der Patient\*innen auf, während sie bei der ALS bei einem kleineren Prozentsatz der Betroffenen beobachtet werden können. Mögliche Auslöser sind gastroösophagealer Reflux, emotionale Reize, starke Geruchs- und Geschmacksempfindungen oder kalte Atemluft (Gdynia et al., 2007).

Die primäre Therapie besteht in der Aufklärung der Patient\*innen über die Harmlosigkeit sowie durch bewusste und gleichmäßige Atmung während der Attacke. Bei starkem Leidensdruck und häufigem Auftreten sollte eine medikamentöse Therapie nach folgendem Stufenschema erfolgen:

- Nicht invasive Medikation mit einem Protonenpumpeninhibitor (PPI) oder mit Prokinetika zur Stimulation des oberen Gastrointestinaltrates wie Metoclopramid oder Erythromycin.
- Invasiv-medikamentöse Option der Injektion von Botulinumtoxin entweder unter EMG-Kontrolle transkutan in die Stimmlippen durch einen in der Botulinumtoxin-Applikation erfahrenen Neurologen oder alternativ durch HNO-Ärzt\*innen auf oropharyngealem Weg in die Stimmlippen. Beides ist in einem ambulanten Setting möglich (Faham et al., 2021).

#### Empfehlung

Bei Auftreten von Laryngospasmen sollte primär eine Aufklärung über die Harmlosigkeit erfolgen. Erst bei Leidensdruck kann eine Medikation mit einem PPI oder mit Prokinetika erfolgen, in einem zweiten Schritt eine invasive Therapie mit Botulinumtoxin in die Stimmlippen.

### 4.3.8 Thromboseprophylaxe

Je nach Schweregrad der Paresen geht die ALS mit einem individuell sehr unterschiedlichem Risiko für die Entwicklung einer tiefen Venenthrombose einher und erfordert eine differenzierte Betrachtung bezüglich deren Prophylaxe, in die auch weitere spezifische Risikofaktoren einfließen. Da speziell zur ALS keine größeren Studien vorliegen (Gladman et al., 2014), kann man in Anlehnung an die aktuell erneuerte S1-Leitlinie „Thromboembolieprophylaxe bei Querschnittlähmung“ Rückschlüsse auf eine durch Immobilisation gekennzeichnete Risikogruppe schließen (Weidner et al., 2020).

Neben allgemeinen Basismaßnahmen wie ausreichender Hydrierung sowie physiotherapeutischer Mobilisierung mittels manueller und apparativer Methoden stehen an nicht medikamentösen Therapieoptionen physikalische Maßnahmen wie medizinische Kompressionsstrümpfe (MKS) und medizinische Thromboseprophylaxestrümpfe (MTPS) zur Verfügung. Diese sind zwar wirksam in der Prophylaxe einer venösen Thrombose, sind im Vergleich zu einer medikamentösen Anwendung mit Heparinen allerdings weniger effektiv und oft mit der Gefahr von Hautirritationen vergesellschaftet, und hinsichtlich der Prävention venöser Thromboembolien besteht keine Evidenz bei akut querschnittgelähmten Patient\*innen, sodass ihnen nur ein Stellenwert im Falle von Kontraindikationen für eine medikamentöse Prophylaxe zukommt (Encke et al., 2015; Weidner et al., 2020).

Als medikamentöse Therapie stehen die niedermolekularen Heparine in prophylaktischer Standarddosierung zur Verfügung (Zee et al., 2017).

Eine generelle Empfehlung für orale Vitamin-K-Antagonisten oder den Medikamenten aus der Gruppe der DOAK besteht zumindest für Querschnittspatienten nicht. Sie können als Primärprophylaxe im Rahmen einer Off-label-Anwendung bei Kontraindikationen für Heparine sowie zugelassen als Langzeitsekundärprophylaxe für die Xa-Inhibitoren Apixaban (2 x 2,5 mg) und Rivaroxaban (1 x 10 mg) in reduzierter Dosierung zum Einsatz kommen.

#### Empfehlung

Patient\*innen mit fortgeschrittener Immobilität weisen ein erhöhtes Risiko für eine Thrombose auf und sollten neben Basismaßnahmen wie Hydrierung und physiotherapeutischer Mobilisierung eine medikamentöse Prophylaxe mit niedermolekulären Heparinen erhalten. Bei Kontraindikationen kommen als off-label DOAK in reduzierter Dosierung zum Einsatz.

### 4.3.9 Behandlung von Schluckstörungen und Katabolismus

Der Ernährungszustand des ALS-Patienten/der ALS-Patientin ist ein unabhängiger Risikofaktor für das Überleben (Dupuis et al., 2011). Schluckstörungen treten bei bulbärem Beginn der ALS früh und regelhaft, aber auch bei spinalem Beginn im Verlauf häufig auf. Da 8 % die Schluckstörung nicht wahrnehmen, kann die FEES-Untersuchung für die Anpassung der logopädischen Therapie hilfreich sein (Onesti et al., 2017).

Katabolismus resultiert nicht nur aus den Schluckstörungen, sondern kann auch durch eine vermehrte Atemarbeit bei respiratorischer Insuffizienz, einen vermehrten Kalorienbedarf durch eine hypermetabole Stoffwechsellage, durch die Unfähigkeit, die oberen Extremitäten einzusetzen, oder durch Affektstörungen und Appetitverlust begründet sein. Ein vermuteter positiver Effekt einer hochkalorischen Diät auf das Überleben konnte für die Gesamtheit der ALS-Patient\*innen aktuell nicht bestätigt werden (Ludolph et al., 2020a). Allerdings zeigte eine Post-hoc-Analyse eine lebensverlängernde Wirkung in der Untergruppe der Patient\*innen mit rascher Progression. Eine Ernährungsberatung kann bei hoher Beratungsfrequenz, z. B. durch eine App, das Gewicht vorübergehend positiv beeinflussen, Daten aus einer Pilotstudie konnten jedoch keinen Einfluss auf Funktion oder Überleben zeigen (Wills et al., 2019).

Auch Dehydratation ist häufig. Ein akuter Vitamin-B1-Mangel mit der Konsequenz einer Wernicke-Enzephalopathie ist unter Mangelerkrankung beschrieben (Jesse et al., 2015). Eine erhöhte Mortalität nach PEG-Anlage wurde nicht beobachtet (Dorst et al., 2015; Fasano et al., 2017; Cui et al., 2018). Dagegen konnte in einer Studie ein Überlebensvorteil gezeigt werden (Cui et al., 2018). Eine erhöhte Kalorienzufuhr über die PEG scheint vorteilhaft zu sein (Wills et al., 2014; Dorst et al., 2015).

Single-Shot-Antibiotikatherapie und langsamer Kalorienaufbau werden zur Vermeidung von Komplikationen empfohlen. Eine frühzeitige Indikationsstellung wird empfohlen, die PEG-Anlage ist

jedoch auch bei reduzierter Atemfunktion sicher (Dorst et al., 2015). Bei Vitalkapazität unter 50 % ist die Durchführung unter Maskenbeatmung ratsam (Czell et al., 2013).

#### Empfehlung

Eine Therapieindikation besteht bei Leidensdruck, Gewichtsabnahme, Dehydratation, Aspirationsgefahr.

Die Voraussetzungen sind (rechtzeitige) Aufklärung des Patienten/der Patientin und seiner/ihrer Angehörigen sowie regelmäßige Untersuchung des Ernährungszustands.

Zunächst sollten eine Ernährungsberatung und gegebenenfalls eine Verordnung von hochkalorischer Trinknahrung sowie logopädischer Therapie erfolgen, bei Zunahme der Dysphagie/weiterem Gewichtsverlust die perkutane endoskopische Gastrostomie (PEG) unter Beachtung von präinterventioneller Antibiose, langsamem Kalorienaufbau und ggf. periinterventioneller Atemunterstützung. Eine hohe Kalorienzufuhr ist insbesondere bei rascher Progression zu empfehlen.

### 4.3.10 Dysarthrie

Die Dysarthrie ist die Ursache von Kommunikationsproblemen des ALS-Patienten/der ALS-Patientin. In der Regel nehmen ALS-Patient\*innen Angebote zur Verbesserung ihrer Kommunikationsmöglichkeiten sehr dankbar auf und der frühzeitige Einsatz verbessert die Lebensqualität bei Patient\*innen und Betreuer\*innen (Londral et al., 2015). Neben einfachen und komplexen Kommunikationshilfen (Alphabet-Tafel, Sprachausgabe-Apps auf Tablets/Mobiltelefonen bis hin zum über Augenbewegungen gesteuerten Kommunikator) wurden andere Methoden, z. B. Brain-Computer-Interface, bisher nur experimentell angewendet (Koch Fager et al., 2019). Die Tatsache, dass die ALS eine Multisystemdegeneration ist, führt im Rahmen der weiteren Krankheitsprogression zur zeitlichen Begrenzung auch der nicht verbalen Kommunikationsmöglichkeiten.

Eine randomisierte, allerdings nur 70 Tage dauernde Studie hat eine positive Wirkung von Chinidin/Dextromethorphan auf das Sprechen gezeigt (Smith et al., 2017). Dextromethorphan und Chinidin sind – auf Basis von Rezepturen – durch spezialisierte Apotheken verfügbar und können Bestandteil der spezialisierten Regelversorgung sein (Meyer et al., 2020).

#### Empfehlung

Die Indikation zur Therapie besteht v. a. bei Leidensdruck der Patient\*innen:

- Logopädie (um Restfunktionen sinnvoll einzusetzen und zu nutzen)
- Alphabet-Tafel, Sprachausgabe-Apps auf Tablets/Mobiltelefonen, Kommunikator (früher Einsatz)

### 4.3.11 Depression

Patient\*innen mit ALS haben ein höheres Risiko, an einer Depression zu leiden, auch bereits vor der Diagnose der ALS. Vor allem im ersten Jahr nach der Diagnose ist dieses Risiko deutlich erhöht (Roos et al., 2016). Auch das Risiko für Suizide ist im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung höher, v. a. in den frühen Stadien der Erkrankung (Silva-Moraes et al., 2020).

Qualitativ hochwertige kontrollierte Studien zur Wirksamkeit von pharmakologischen Interventionen bei Patient\*innen mit ALS fehlen (Gould et al., 2015; Gnanapragasam et al., 2016). Kleinere randomisierte kontrollierte Studien konnten die Wirksamkeit von Meditation und kurzfristiger psychologischer Intervention auf Depressionen bei ALS-Patient\*innen nachweisen (Diaz et al., 2016; Pagnini et al., 2017).

#### Empfehlung

Bei klinischen Hinweisen auf eine depressive Störung sollen eine Diagnostik und eine Therapie entsprechend der Nationalen Versorgungsleitlinie Unipolare Depression (Schneider et al., 2015) erfolgen. Hierbei können, je nach Schweregrad der Erkrankung, psychotherapeutische und/oder pharmakologische Therapiestrategien zur Anwendung kommen. Bei der Auswahl von Antidepressiva soll das Nebenwirkungsspektrum v. a. in Hinblick auf die Grunderkrankung Beachtung finden. So kann die anticholinerge Wirkung von trizyklischen Antidepressiva bei Sialorrhoe genutzt werden. Patient\*innen mit einem generalisierten Schmerzsyndrom können von einer Therapie mit trizyklischen Antidepressiva oder Duloxetin profitieren. Mirtazapin kann aufgrund der sedierenden und gewichtssteigernden Wirkung bei Patient\*innen mit Einschlafstörungen bzw. Gewichtsverlust von Vorteil sein.

### 4.3.12 Emotionale Labilität

Eine erhöhte Affektdurchlässigkeit („gerührt sein“) oder pathologisches Lachen/Weinen wird häufig weniger vom Patienten/von der Patientin als von den Angehörigen als beeinträchtigend wahrgenommen. An erster Stelle sollte daher ein aufklärendes Gespräch zur erhöhten Affektdurchlässigkeit stehen, das häufig eine medikamentöse Therapie unnötig macht. Serotonin-Wiederaufnahmehemmer wie Citalopram (off-label) oder Amitriptylin (off-label) sind erfahrungsgemäß (Evidenzgrad 4) zur Behandlung der emotionalen Labilität (motorischen Disinhibition) symptomreduzierend, zudem häufig ohnehin indiziert (bei Depression bzw. deren anticholinerge Wirksamkeit bei Sialorrhoe) und gemäß über eine Versorgungsplattform erhobenen Daten in häufiger Anwendung (Meyer et al., 2020). Es existiert ein Effektnachweis für die Kombination Chinidin/Dexamethorphan (Brooks et al., 2004); allerdings war die Häufigkeit von Nebenwirkungen hoch.

#### Empfehlung

Bei Leidensdruck des Patienten/der Patientin (in Einzelfällen auch der Angehörigen) sollten Serotonin-Wiederaufnahmehemmer wie Citalopram (off-label) oder Amitriptylin (off-label) oder Chinidin in Kombination mit Dextromethorphan (off-label) eingesetzt werden.

### 4.3.13 Schmerztherapie

Schmerzen sind bei der ALS ein unterdiagnostiziertes Symptom. Dabei sind Schmerzen nicht nur im Verlauf der Erkrankung als sekundäre Symptome beschrieben, sondern können auch vor Auftreten motorischer Defizite manifest werden, beispielsweise durch Crampi, Schulter- und Rückenschmerzen (Chio et al., 2017).

Die Einteilung der berichteten Schmerzen anhand ihrer Qualität ist für die entsprechende Therapie von Bedeutung. Es lassen sich neuropathische, nozizeptive und muskuloskelettale Schmerzen sowie Schmerzen im Rahmen von Komorbiditäten wie beispielsweise einer Depression klassifizieren. Somit sollte vor Beginn einer Therapie die Hauptschmerzkomponente erfasst werden und diese dann in Anlehnung an die Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Schmerzmedizin medikamentös sowie nicht medikamentös behandelt werden.

#### Empfehlung

Das Vorliegen von Schmerzen sowie deren Qualität sollte bei ALS-Patient\*innen erfasst werden. Die Therapie erfolgt nach den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Schmerzmedizin medikamentös und nicht medikamentös.

### 4.3.14 Muskelkrämpfe/Faszikulationen

Muskelkrämpfe und Faszikulationen sind häufig ein vorübergehender Teil des frühen Krankheitsbilds. Die Notwendigkeit einer Medikation richtet sich nach dem Leidensdruck (z. B. Schmerzhaftigkeit oder nächtliches Erwachen). Magnesium und Hydrierung (bei mangelhafter Flüssigkeitsaufnahme) können individuell eingesetzt werden, einen Wirksamkeitsnachweis gibt es jedoch nicht. Chininsulfat bei „idiopathischen“ Muskelkrämpfen ist effektiv, jedoch bei ALS-Patient\*innen noch nicht untersucht (El-Tawil et al., 2010). Hingegen konnte die Wirksamkeit eines anderen Na-Kanalblockers, Mexiletin, auf die Muskelkrämpfe bei ALS in einer Dosierung von 2 x 150 mg in 2 randomisierten klinischen Studien gezeigt werden (Weiss et al., 2016; Oskarsson et al., 2018). Höhere Dosierungen sind mit häufigeren Nebenwirkungen vergesellschaftet (Weiss et al., 2016). Alternativ bietet sich Ranolazin an, ebenfalls ein Na-Kanalblocker, der bislang aber nur bei Myotonien untersucht wurde (Lorusso et al., 2019).

Faszikulationen sind selten störend. Es liegen keine Studien vor, welche für irgendeine Substanz einen Effekt gezeigt hätten. Patient\*innen berichten über abnehmende Faszikulationen unter Riluzol und auch Cannabinoiden.

**Empfehlung**

Faszikulationen und Krämpfe sollten mit Magnesium, Chininsulfat, Mexiletin, Ranozalin behandelt werden, bei Wirkungslosigkeit können Cannabinoide (siehe auch Kapitel 4.3.15 „Spastik“) eine Alternative sein.

**4.3.15 Spastik**

Die Spastik ist bei Patient\*innen, die vornehmlich unter einer Läsion des ersten Motoneurons leiden, ein therapeutisches Problem, insbesondere bei Patient\*innen mit primärer Lateralsklerose. Neben Kontrakturen führt die Spastik insbesondere zu nächtlichen muskuloskelettalen Schmerzen und schmerzhaften Muskelspasmen insbesondere im Bereich der Oberschenkeladduktoren. Für Delta-9-Tetrahydrocannabinol und Cannabidiol (THC/CBD: 50:50)-Spray konnte sowohl eine Abnahme der Spastik als auch der schmerzhaften Spasmen gezeigt werden (Riva et al., 2019). Über eine digitale Versorgungsplattform erhobene Daten an ALS-Patient\*innen mit Spastik zeigten eine hohe Therapiezufriedenheit mit THC/CBD (Meyer et al., 2019). Vergleichende Untersuchungen mit anderen Antispastika wie Tizanidin oder Lioresal liegen nicht vor. Bei fokaler Spastik und Therapieresistenz kann Botulinumtoxin A versucht werden (Marvulli et al., 2019).

**Empfehlung**

Bei Leidensdruck, Gefahr von Kontrakturen und Beeinträchtigung der Hygiene könnten folgende Maßnahmen und Medikamente angewendet werden:

- physikalische Therapie
- gerätegestützte Physiotherapie, insbesondere mit einem therapeutischen Bewegungsgerät
- Antispastika, insbesondere Lioresal
- Delta-9-Tetrahydrocannabinol und Cannabidiol bei schmerzhafter Spastik und Spasmen

**4.3.16 Angst**

Die Datenlage zur Prävalenz von Angststörungen bei der ALS ist unzureichend. Kleinere Studien legen jedoch nahe, dass Angststörungen bei ALS-Patient\*innen nicht wesentlich häufiger auftreten als in vergleichbaren Kontrollgruppen (Pagnini, 2013; Grabler et al., 2018).

Qualitativ hochwertige kontrollierte Studien zur Wirksamkeit von pharmakologischen Interventionen bei Patient\*innen mit ALS fehlen. Kleinere randomisierte kontrollierte Studien konnten die Wirksamkeit von Meditation und kurzfristiger psychologischer Intervention auf Angststörungen bei ALS-Patient\*innen nachweisen (Diaz et al., 2016; Pagnini et al., 2017).



**Empfehlung**

Bei klinischen Hinweisen auf eine Angststörung sollen eine Diagnostik und eine Therapie entsprechend der AWMF-Leitlinie „Behandlung Angststörungen“ (Bandelow et al., 2014) erfolgen. Hierbei können, je nach Schweregrad der Erkrankung, psychotherapeutische und/oder pharmakologische Therapiestrategien zur Anwendung kommen. Akut können kurz wirksame Benzodiazepine (z. B. Lorazepam, Cave: Atemdepression) angewandt werden, bei chronischen Störungen kommen SSRI, SNRI und trizyklische Antidepressiva zum Einsatz. Spezielle Aspekte von Angstzuständen im Rahmen der terminalen respiratorischen Insuffizienz werden dort besprochen.

**4.3.17 Hilfsmittelversorgung**

Die Versorgung mit modernen Hilfsmitteln und Assistenztechnologie ist ein wesentliches Element der neurologischen Behandlung von Menschen mit ALS, um motorische Funktionen zu erhalten, belastende Symptome zu kontrollieren sowie die soziale Teilhabe zu unterstützen. Die möglichen Versorgungsoptionen haben sich durch neue technologische Entwicklungen erheblich ausgeweitet. Zudem sind weitere Fortschritte in diesem Bereich zu erwarten (z. B. im Bereich der assistiven Robotik). Im Allgemeinen sollte das Prinzip der vorausschauenden Versorgung angewendet werden. Dabei sollten Hilfsmittel frühzeitig initiiert werden – unter Berücksichtigung des progredienten Charakters der ALS und der Versorgungslatenzen, insbesondere bei komplexen Hilfsmitteln (Funke et al., 2018).

Die komplexe Hilfsmittelversorgung sollte bevorzugt an spezialisierten Zentren, basierend auf einem gemeinsamen Entscheidungsfindungsprozess, erfolgen, in denen eine defizitbasierte, ressourcenorientierte und individuelle Indikationsstellung gewährleistet wird (Majmudar et al., 2014). Über den Behinderungsausgleich hinausgehend, sollte bei der Indikation der Hilfsmittelversorgung die Entlastung der formellen und informellen Pflegepersonen berücksichtigt werden (Hwang et al., 2014).

Aufgrund der Komplexität der Hilfsmittelversorgung ist die Kenntnis der Kategorien und einiger Beispiele sinnvoll. Die konkrete Auswahl der Hilfsmittel ist jedoch häufig erst nach Beurteilung der Voraussetzungen (z. B. erweitertes Wohnumfeld) durch einen spezialisierten Versorger möglich. Auch sollten weitere Berufsgruppen je nach Spezialisierungsgrad in die Versorgung mit Hilfsmitteln eingebunden werden (z. B. Orthopädietechniker\*innen und Physiotherapeut\*innen bei Peroneus-orthesen). Eine scheinbare Mehrfach- oder Doppelversorgung kann durch Anwendung der Hilfsmittel in verschiedenen Lebensbereichen sinnvoll sein (z. B. Kombination unterschiedlicher Liftersysteme oder spezifische Elektrorollstühle für den Innen- oder den Außenbereich).

**Tabelle 2** Relevante Hilfsmittel-Kategorien bei der ALS-Versorgung mit Beispielen

Hilfsmittel-Kategorie	Beispiele
Mobilitätshilfen	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ zervikale Orthese bei Kopfinstabilität (Dropped-Head-Syndrom) (Baxter et al., 2016)</li> <li>▪ Peroneusorthese bei Fußheberparese; kniegelenkübergreifende Orthese bei Knieinstabilität (unter Verwendung leichter Materialien, z. B. Karbon) (Mnatsakanian et al., 2017)</li> <li>▪ Leichtgewicht-/Faltrollstuhl bei beginnenden Gangstörungen (primäres Versorgungsziel: passiver Patiententransfer)</li> <li>▪ Elektrorollstuhl mit Sonderfunktionen, insbesondere Hub-, Liege- und Stehfunktion sowie Kompatibilität mit Hilfsmitteln der Kommunikation, Umfeldsteuerung und assistiven Robotik (primäres Versorgungsziel: Mobilität, Autonomie und Teilhabe) (Ward et al., 2010)</li> <li>▪ Elektrorollstuhl für den Innenbereich („Indoor“-Rollstühle) mit Sonderfunktionen, insbesondere mit Hub-, Liege- und Stehfunktion (Versorgungsziel: Lagerung und Symptomreduktion)</li> <li>▪ Roboter-Arm (Versorgungsziel: Ausgleich manueller Funktionen)</li> <li>▪ Mahlzeitenroboter (Versorgungsziel: Autonomieerhalt beim Einnehmen von Mahlzeiten)</li> </ul>
Transferhilfen	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Liftersysteme (Patientenlifter, Standlifter, Treppen-/Deckenliftersysteme)</li> <li>▪ Treppensteiger</li> <li>▪ Rampen</li> <li>▪ Haltevorrichtungen (Griffe, Stangen etc.)</li> </ul>
Therapiehilfen	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Lagerungsorthese der Hand bei beginnender Kontrakturbildung; in Verbindung mit physikalischer Therapie und ggf. Botulinumtoxin-Behandlung</li> <li>▪ Bewegungstrainer der Arme und Beine bei peripheren Paresen und Spastik (Mobilisierung der Extremitäten, Regulierung des Muskeltonus und Primär- und Sekundärprävention von Kontrakturen, Arthrosen und Lymphödemen, Förderung der Gelenkbeweglichkeit)</li> <li>▪ Therapiegerät zur Unterstützung der Exoperistaltik bei Obstipation</li> </ul>
Wohn- und Sanitärbereich	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Pflegebett oder Pflegebett-Einlegerahmen (ggf. mit Aufstehfunktion)</li> <li>▪ Lagerungshilfen (z. B. Antidekubitus- oder Lagerungskissen, transportierende Bettlaken)</li> <li>▪ WC-Sitzerhöhung</li> <li>▪ Dusch-WC (Toiletten mit Duschfunktion)</li> <li>▪ Duschstuhl mit Sitzkantelung</li> <li>▪ Wannenlifter</li> </ul>

Hilfsmittel-Kategorie	Beispiele
Kommunikationshilfen	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ einfache Kommunikationssysteme wie Tablet-PC mit Sprachausgabe bei Dysarthrie oder Störung der manuellen Schreibfunktion</li> <li>▪ komplexe Kommunikationshilfen mit z. B. Kopf-, Kinn- und Augensteuerung zur Kommunikation, PC- und Hilfsmittelbedienung sowie Umfeldsteuerung</li> <li>▪ Personenruf-Systeme</li> </ul>
Atemhilfen	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Hustenassistent (mechanischer Insufflator/Exsufflator)</li> <li>▪ Beatmungsgerät für nicht invasive Ventilation</li> <li>▪ Beatmungsgerät für invasive Ventilation einschließlich Ersatzgeräteversorgung</li> <li>▪ Absauggeräte</li> </ul>

#### Empfehlung

Die Hilfsmittelversorgung ist ein wesentlicher Aspekt der Behandlung von Menschen mit ALS. Die Versorgung sollte vorausschauend, möglichst in spezialisierten Zentren und durch erfahrene Versorger erfolgen, um Fehl- und spätere Umversorgung zu vermeiden.

### 4.3.18 Psychosoziale Betreuung

Eine psychosoziale Betreuung als Hilfe zur Selbsthilfe sollte sowohl den Patient\*innen als auch den pflegenden Angehörigen angeboten werden. Präventives Ziel sollte es sein, eine möglichst selbstständige und selbstbestimmte Lebensweise zu unterstützen und die Lebensqualität zu verbessern oder zu erhalten.

Informationen über Selbsthilfegruppen oder Patientenorganisationen (z. B. Selbsthilfegruppen der Deutschen Gesellschaft für Muskelkranke, aber auch andere Selbsthilfeorganisationen) werden in der Regel in spezialisierten Einrichtungen wie den assoziierten ALS-Zentren des Deutschen Netzwerks für Motoneuronerkrankungen (MND-Net) zur Verfügung gestellt.

Insbesondere die Betreuung der Angehörigen ist von grundlegender Bedeutung, da diese aufgrund der steigenden Beanspruchung durch den Patient\*innen eine zunehmende Not und Belastung empfinden (Burke et al., 2015; de Wit et al., 2018). Die Belastung der Angehörigen führt wiederum zu einer weiteren maßgeblichen Einschränkung der Lebensqualität der Patient\*innen (de Wit et al., 2018).

## 5 Versorgungskoordination

### 5.1 Ambulante Versorgung

Die Diagnostik ist bevorzugt stationär oder – bei Vorhandensein der personellen und apparativen Ressourcen – auch ambulant durchzuführen. Zur Einholung einer Zweitmeinung, Prognosebestimmung, Therapieplanung sowie zur Unterstützung von Behandlungsentscheidungen und Koordination der Versorgung sollte die ambulante oder stationäre Behandlung an einem spezialisierten ALS-Zentrum erfolgen.

Es sollte eine dem Krankheitsverlauf angepasste, ggf. frühzeitige Thematisierung von Versorgungs- und Behandlungsoptionen erfolgen, die die Maßnahmen der Lebenszeitverlängerung, palliativen Symptomkontrolle und Therapiebegrenzung betreffen. Bei der Entscheidungsfindung können individuelle Behandlungsziele definiert und dokumentiert werden (Patientenverfügung, Vorsorgevollmacht).

Wenn eine allgemeine ambulante Palliativversorgung nicht hinreichend ist, kann eine spezielle ambulante Palliativversorgung mit krankheitsspezifischer Expertise zur Erleichterung der häuslichen Betreuung ergänzt werden.

### 5.2 Stationäre Versorgung

Bei komplexen Symptomen oder vital bedrohlichen Symptomen ist die stationäre Behandlung mit dem Ziel der Erfassung der beteiligten motorischen und nicht motorischen Systeme und der intensivierten Symptomkontrolle indiziert. Bei Hypoventilation und Indikation einer nicht invasiven Beatmungstherapie oder Anlage eines Tracheostomas mit nachfolgender mechanischer Ventilation ist die stationäre Behandlung in einer Klinik mit Expertise zur Einleitung einer außerklinischen Beatmung anzustreben. Auch bei der Anlage einer PEG ist die stationäre Versorgung angezeigt. Zur palliativen Symptomkontrolle therapierefraktärer Symptome ist die stationäre Behandlung auf einer – neurologisch mitbetreuten – Palliativstation oder in einem Hospiz in Betracht zu ziehen.

## 6 Besonderheiten

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

## 7 Spinale Muskelatrophie

Die 5q-assoziierte spinale Muskelatrophie (SMA) ist eine autosomal-rezessiv vererbte Degeneration der Alpha-Motoneurone im Rückenmark mit einer Häufigkeit von ca. 1 : 7.000 unter Neugeborenen in Deutschland und 1 : 10.000 weltweit mit einer Heterozygotenfrequenz von 1 : 40 bis 1 : 50 (Groen et al., 2018; Wirth et al., 2020). Bei ca. 94 % liegt eine homozygote Deletion der Exons 7 und 8 oder nur des Exons 7 des Survival Motor Neuron 1 (SMN1)-Gens auf Chromosom 5q13.2 vor. Ca. 4 % der

5q-SMA-Patient\*innen weisen eine Compound-Heterozygotie auf. Der Schweregrad der SMA korreliert in etwa mit der Anzahl der SMN2-Kopien, eines homologen Gens (Wirth et al., 2020). Betroffenen mit SMA fehlt in der Regel SMN1 und sie tragen zwischen 1 und 6 SMN2-Kopien pro Genom (Groen et al., 2018). Das SMN1-Gen erzeugt ausschließlich korrekte RNA und Protein, während das SMN2-Gen vorwiegend falsch gespleißte RNA und funktionsunfähiges Protein produziert. Das SMN-Protein ist an einer Vielzahl von zellulären Prozessen (RNA-Biogenese und -Spleißprozess, Translation, Transkription, Apoptose, Endozytose etc.) beteiligt (Groen et al., 2018; Wirth et al., 2020). Daher kommt es bei den schweren SMA 0 und SMA 1 zu einer multisystemischen Beteiligung (Gehirn, Lunge, Darm, Herz, Milz, und Knochen) (Hamilton & Gillingwater, 2013).

Die klinische Manifestation beinhaltet eine Muskelhypotonie und -atrophie in Kombination, insbesondere der proximalen und axialen Muskulatur des Beckengürtels. Nach den maximal erlangten motorischen Fähigkeiten (Niemals-Sitzen, Sitzen, Gehen) und Beginn der Erkrankung wurden die SMA-Patient\*innen ursprünglich in 5 Typen (0, 1, 2, 3 und 4) klassifiziert (Wirth et al., 2020). Krankheitsmodifizierende Therapien änderten die Klassifikation in ein Kontinuitätsspektrum, sodass die Patient\*innen nun in Non-Sitter, Sitter und Walker unterteilt werden (Groen et al., 2018; Wirth et al., 2020).

Für weitere Details zur Pathogenese und molekularen Diagnostik und sei auf die AWMF-Leitlinie SMA verwiesen (Kölbel, Müller-Felber, 2021).

## **Behandlung**

Empfehlungen zum Standard of care sind für den pädiatrischen und den Erwachsenenbereich publiziert (Finkel et al., 2018; Mercuri et al., 2018b).

## **Physiotherapie und Hilfsmittelversorgung**

Es gelten die identischen Grundsätze wie für die ALS-Therapie.

## **Skoliosen- und Kontrakturenbehandlung**

Eine Skoliose und eine thorakale Kyphose tritt nahezu bei allen SMA-Patient\*innen auf. Die Indikation für ein Korsett oder eine operative Aufrichtung muss individuell abgewogen werden. Das Tragen eines Korsetts kann die Entwicklung einer Skoliose verlangsamen, allerdings nicht verhindern (Hull et al., 2012). Ein Ziel der Versorgung mit einem Korsett ist die Verbesserung der Positionierung und damit Verbesserung der Funktion/Teilhabe. Bei erwachsenen Patienten mit ausgeprägter Skoliose ist eine Spondylodese zumeist nicht mehr indiziert.

Kontrakturen der großen Gelenke sollten, wenn möglich, konservativ behandelt werden (Physiotherapie). Eine chirurgische Intervention ist bei ausgeprägten Schmerzen, (kontrakturenbedingter) Funktionseinschränkung sowie pflegerelevanter Einschränkung zu erwägen.

## **Lungenfunktion**

Nach der Transition sind oft sowohl nicht invasive wie auch invasive Beatmungsformen notwendig. Klinische Zeichen der nächtlichen Hypoventilation müssen erfragt werden (morgendliche Kopfschmerzen, Tagesmüdigkeit, Dysthyrie, Appetit- und Leistungsminderung, vermehrte

respiratorische Infekte, nächtliches Schwitzen). Eine vermehrte Atemarbeit kann die Entwicklung einer Dystrophie begünstigen. Regelmäßig sollte die Spirometrie mit forcierter Vitalkapazität (FVC) sitzend und liegend, MIP und MEP sowie der PEF (peak expiratory flow) gemessen werden. Eine polysomnographische Untersuchung mit nächtlicher Kapnometrie wird einmal pro Jahr empfohlen. Die Versorgung mit Cough-Assist kann indiziert sein. Pulmonale Infekte und Antibiotikaeinsatz sollten dokumentiert werden (Hull et al., 2012; Finkel et al., 2018; Mercuri et al., 2018b).

### **Scores zu Verlaufsbeurteilung und Therapiemonitoring –Patientenregister**

Sitter: Als Scores für die Erfassung der Motorik der oberen Extremität sind sinnvoll: Revised Upper Limb Module (RULM), Expanded Hammersmith Functional Motor Scale for SMA (HFMSE) und MFM-32 (Glanzman et al., 2011; Vuillerot et al., 2013; Mazzone et al., 2017).

Gehfähige SMA-Patient\*innen erreichen in den motorischen Funktionsscores häufig gute, teilweise vollständige Punktzahlen. Die Erfassung der Geh- und Stehfähigkeit bzw. der Gehstrecke ist von hoher Relevanz (Dunaway Young et al., 2016). Neben dem 6-Minuten-Gehtest (6MWT) hat sich der Timed-„Up and-Go“-Test (TUG) als valide herausgestellt (Dunaway et al., 2014). Bei erheblicher Beeinträchtigung der Gehfähigkeit wird der 10-m-Gehtest auch als Ersatz für die 6-Minuten-Gehtests eingesetzt.

Motorische Scores sollten mindestens 1x/Jahr, unter medikamentöser Therapie alle 6 Monate erfasst werden und Patient\*innen unter Therapie sollten in einem lebenslangen Patientenregister erfasst sein. Validierte „patient-reported outcomes“ können ergänzend zu den in Kliniken erhobenen Scores eingesetzt werden (Osmanovic et al., 2021).

### **Medikamentöse Therapie**

#### **I. Antisense-Oligonukleotide – Nusinersen**

Seit Juni 2017 zugelassene Therapie ohne Beschränkung hinsichtlich Erkrankungsbeginn, Alter, Schweregrad oder motorischer Funktion. Diese Therapie blockiert einen intronischen splice silencer in Intron 7 der SMN2-pre-mRNA, sodass Exon 7 in der SMN2-mRNA vermehrt enthalten ist und mehr SMN-Protein produziert wird. Die Verabreichung erfolgt durch wiederholte intrathekale Injektion (4 Aufsättigungsdosen innerhalb der ersten 2 Monate, danach in 4-monatlichen Intervallen).

Die intrathekale Applikation sollte in einem neuromuskulären Zentrum mit Expertise in der Behandlung von SMA-Patient\*innen durchgeführt werden:

1. um Patient\*innen mit respiratorischer Insuffizienz sicher behandeln zu können.
  2. Die Ärzt\*innen sollten in der Durchführung einer Lumbalpunktion auch unter schwierigen Bedingungen erfahren sein.
- Die wiederholte intrathekale Applikation von Nusinersen kann eine technische Herausforderung sein (Stolte et al., 2018).
  - Eine systemische Analgosedierung ist bei Erwachsenen nicht notwendig. Eine lokale Infiltrationsanästhesie an der geplanten Punktionsstelle ist in Einzelfällen zu erwägen.

- Eine Computertomographie (CT) zur Planung und/oder Durchführung der Lumbalpunktion ist nur bei Patient\*innen mit schwierigen anatomischen Situationen (Spondylodese, ausgeprägte Skoliose) erforderlich. Eine Magnetresonanztomographie (MRT) ist bei vielen Patient\*innen wegen implantierter Metalle nicht möglich. In Ausnahmen könnten Applikationstechniken, z. B. mit Portsystemen eine Alternative sein (off-label) (Strauss et al., 2018; Hagenacker et al., 2019).
- Kontrollierte klinische Studien bei Säuglingen und Kindern zeigten Verbesserungen der motorischen Funktion, der Erfolg hängt nach den bisherigen Erkenntnissen vor allem vom Zeitpunkt der Behandlung und damit vom Krankheitsstadium ab (Finkel et al., 2017; Mercuri et al., 2018a).
- Eine altersgerechte motorische Entwicklung ist bestenfalls bei einer präsymptomatisch begonnenen Therapie möglich (De Vivo et al., 2019).
- Die Datenlage für die Langzeittherapie der Erwachsenen ist noch limitiert (Walter et al., 2019; Hagenacker et al., 2020). Eine signifikante Verbesserung der motorischen Funktion und Krankheitsstabilisierung wurde in mono- und multizentrischen Beobachtungsstudien gezeigt. Eine klinische relevante Verbesserung des HFMSE-Scores (Anstieg um > 3 Punkte) nach einem Behandlungszeitraum von 14 Monaten war bei 40 % der Patient\*innen nachweisbar, Nebenwirkungen waren v. a. punktionsassoziiert, schwere Nebenwirkungen wurden nicht beobachtet (Walter et al., 2019; Hagenacker et al., 2020). Das Patientenalter bei Therapiebeginn ist hier kein relevanter prognostischer Faktor.

## II. SMN1-Genersatztherapie – Onasemnogene-Abeparvovec

Seit der im Juni 2020 in Europa erfolgten Zulassung der Genersatztherapie Onasemnogen-Abeparvovec für Patient\*innen mit einer nachgewiesenen Mutation des SMN1-Gens und einer klinischen Diagnose einer SMA 1 (unabhängig von der Kopienzahl des SMN2-Gens, oder bei SMA-Patient\*innen mit einer Mutation des SMN1-Gens mit bis zu 3 SMN2-Kopien) kann diese Intervention unabhängig vom SMA-Typ durchgeführt werden. Eine Beschränkung von Alter und/oder Gewicht wurde bisher nicht festgelegt. Die Datenlage zu Langzeitwirkung und Sicherheit ist äußerst limitiert, die SMA-1-Patient\*innen der Zulassungsstudie (n = 13) zeigten in einer 5-jährigen Follow-up-Studie Stabilisierung oder weitere Verbesserungen bei insgesamt günstigem Sicherheitsprofil, erfasste schwere Nebenwirkungen waren v. a. respiratorische Ereignisse, das Sicherheitsprofil wurde insgesamt als günstig eingeschätzt (Mendell et al., 2021), weitere Real-World-Daten in größeren Kohorten sind sicherlich für eine endgültige Beurteilung erforderlich.

- In der Fachinformation von Onasemnogen-Abeparvovec wird ein Warnhinweis über fehlende Daten zu Obergrenze Alter (> 2 J.) und Gewicht (> 13,5 kg) gegeben.
- Onasemnogene-Abeparvovec ist nur bei AAV9-negativen Personen bzw. bei Antikörper-Konzentration < 1 : 50 wirksam. Eine AAV9-Antikörper-Bestimmung ist vor Therapiebeginn erforderlich.
- Verabreichung: Die Gesellschaft für Neuropädiatrie (GNP) hat u. a. unter Mitwirkung des Medizinisch-Wissenschaftlichen Beirats der Deutschen Gesellschaft für Muskelkranke (DGM) e. V. Handlungsempfehlungen veröffentlicht (Ziegler et al., 2020).



- Die Anwendung der Genersatztherapie der SMA sollte in spezialisierten Behandlungszentren und unter strengen Sicherheitsauflagen zur adäquaten Durchführung mit sorgfältiger Erfassung und Dokumentation von Nebenwirkungen und Verlaufsdokumentation erfolgen.

### III. RG7916 – Risdiplam

RG7916 ist ein „SMALL molecule“, ein systemisch wirksamer oraler Spleiß-Enhancer, der durch Modulierung des SMN2-Spleißens die Expression des funktionellen SMN-Proteins erhöht. 3 klinische Studien zu RG7916: SUNFISH (SMA 2 und SMA 3), FIREFISH (SMA 1) und JEWELFISH (vorbehandelte Patient\*innen mit SMA 2 und SMA 3) haben zu einer Zulassung in der EU für erwachsene SMA-Patient\*innen mit 1–4 SMN2-Kopien seit März 2021 geführt. In diesen Studien zeigte Risdiplam einen bedeutsamen klinischen Nutzen bei infantiler SMA, geringer ausgeprägt bei SMA 2 und 3 (Mendell, 2018; Ratni et al., 2018; Sturm et al., 2019).

### IV. Kombinationstherapien: SMN-abhängige Therapien

Bislang liegen keine kontrollierten Daten zu Kombinationstherapien vor. Für diese Ansätze gibt es bisher keine klare Evidenz.

## 8 Finanzierung der Leitlinie

Diese Leitlinie entstand ohne Einflussnahme oder Unterstützung durch die Industrie.

## 9 Methodik der Leitlinienentwicklung

### 9.1 Zusammensetzung der Leitliniengruppe, Beteiligung von Interessengruppen

#### Leitlinienkoordination

Bereich ALS: Prof. Dr. Albert Ludolph, Ulm, Prof. Dr. Susanne Petri, Hannover

Nicht-ALS-/MND-/SMA-Bereich: Prof. Dr. Julian Großkreutz, Lübeck

#### Mitglieder der Leitliniengruppe

Dr. Torsten Grehl (Neurologie, Alfried-Krupp-Krankenhaus, Essen)

Prof. Dr. Julian Großkreutz (Neurologie, Universitätsklinikum Schleswig- Holstein, Campus Lübeck)

Prof. Dr. Martin Hecht (Neurologie, Bezirkskrankenhaus Kaufbeuren)

Prof. Andreas Hermann (Neurologie, Universitätsmedizin Rostock)

PD Dr. Sarah Jesse (Neurologie, Universität Ulm)

Prof. Dr. Paul Lingor (Neurologie, TU München)

Prof. Dr. Wolfgang Löscher (Neurologie, Medizinische Universität Innsbruck, ÖGN)

Prof. Dr. Albert. C. Ludolph (Neurologie, Universität Ulm)

Dr. André Maier (Neurologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin)