



Neurologische Kasuistik

Zunehmende Sprech- und Schluckstörung Wie sicher ist die Diagnose?

Anamnese

Ein 48-jähriger Mann bemerkte erstmals vor eineinhalb Jahren eine Sprechstörung mit undeutlicher Artikulation und reduzierter Lautstärke. Die Symptome nahmen im Verlauf langsam zu. Außerdem fiel ihm auf, dass er sich gelegentlich verschluckte.

Eine stationäre neurologische Untersuchung wenige Monate nach dem Beginn der Dysarthrie ergab lediglich eine deutliche Dysarthrophonie, ein Faszikulieren der Zunge, Parästhesien an den Beinen und eine subjektiv angegebene leichte Geschmacks- und Geruchsstörung. Eine pharyngeale Schluckstudie mit digitaler Kinematografie zeigte bei flüssigem und breiig eingedicktem Bolus eine normale orale, pharyngeale und ösophageale Schluckfunktion. Eine passagere diskrete Retention im Bereich der Valleculae und der Recessus piriformes entleerte sich beim Nachschlucken komplett. Es zeigte sich eine regelrechte Hebung des Larynx-Hyoid-Komplexes und eine zeitgerechte und komplette Absenkung der Epiglottis sowie eine normale Pharynxwandkontraktion und eine unauffällige Ösophagusperistaltik.

Das Schädel-MRT war nativ und nach Kontrastmittelgabe unauffällig. Die elektrophysiologische Untersuchung ergab eine normale motorische Nervenleitgeschwindigkeit (N. peroneus und des N. tibialis) einschließlich normaler F-Wellen-Latenzen sowie eine normale sensible Nervenleitgeschwindigkeit (N. suralis). Elektromyografisch war der Befund im M. tibialis anterior links, M. quadriceps femoris, M. biceps brachii, M. trapezius und M. interosseus dorsalis I rechts unauffällig ohne Hinweise auf eine chronische oder akute Denervierung.

Auch für eine Myopathie gab es einschließlich Einzelpotenzialanalyse keine Anhaltspunkte. Lediglich in der Zungenmuskulatur waren einzelne (bei jedoch sehr schlechter Entspannung) nur fragile Faszikulationspotenziale ableitbar. Eine repetitive Stimulierung des N. accessorius und N. ulnaris links ohne und mit Vorinnervation blieb ohne pathologisches De- oder Inkrement. Die laborchemischen Untersuchungen und die lumbale Liquordiagnostik waren bis auf eine leichte CK-Erhöhung unauffällig. Die folgenden Monate erlebte der Patient, der keine Erklärung für seine Beschwerden und keine Diagnose erhielt, als quälend und beunruhigend, sodass er sich sechs Monate später ambulant in der neurologischen Praxis vorstellte.

Befund

Neurologische Untersuchung: leichte Fazialisparese beidseits mit inkompletem Mundschluss beim Backenaufblasen; deutliche Dysarthrie mit Hypoglossusparese links und Zungenfaszikulieren. Die Stimme imponierte hauchig rau mit reduzierter Sprachmelodie; im Pharynx kein Speichelsee, normale Larynxhebung beim Trockenschlucken; übrige Hirnnerven wie die Okulomotorik unauffällig; normale Kraftentwicklung der Hals- und Nacken- sowie der Extremitätenmuskulatur; Muskeleigenreflexe allseits lebhaft ohne Reflexzonenverbreiterung; Pyramidenbahnzeichen nicht auslösbar; Gang- und Standstabilisierung unauffällig; keine autonomen Funktionsstörungen; Gewicht mit 90 kg bei 180 cm Körpergröße stabil.

Psychiatrische Untersuchung: depressive Verstimmung mit Sorgen um die Krankheitsbewältigung bei erhaltener affektiver

Testen Sie Ihr Wissen!

In dieser Rubrik stellen wir Ihnen abwechselnd einen bemerkenswerten Fall aus dem psychiatrischen oder dem neurologischen Fachgebiet vor. Hätten Sie die gleiche Diagnose gestellt, dieselbe Therapie angesetzt und einen ähnlichen Verlauf erwartet? Oder hätten Sie ganz anders entschieden? Mithilfe der Fragen am Schluss jeder Kasuistik vertiefen Sie Ihr Wissen.

Die Kasuistiken der letzten Ausgaben:

NT 1/2009

Zoster – auch wenn typische Zeichen fehlen daran denken!

NT 2/2009

Schwere depressive Episode und Kleptomanie

NT 3/2009

Hände und Sprache gehorchen nicht mehr

NT 4/2009

Münchhausen-Syndrom und dissoziale Persönlichkeitsstörung

NT 5/2009

Taubheitsgefühl und Hörminderung in der Schwangerschaft

NT 6/2009

EKT-Behandlung bei katatoner Schizophrenie

Das **Online-Archiv** finden Sie auf den Homepages der Berufsverbände unter www.bvdn.de
www.neuroscout.de
www.bv-psychiater.de



Schwingungsfähigkeit; keine Hinweise auf kognitive Störung, Angst- oder wahnhaftige Störung; Antrieb und Psychomotorik normal. Elektrophysiologie: Zentralmotorische Leitungszeit zu den Händen (M. abductor pollicis) beidseits normal.

Elektrophysiologie: Elektromyografie in der linksseitigen Zungenmuskulatur: Fibrillationspotenziale und deutliche Amplitudenreduktion der Potenziale motorischer Einheiten mit verminderter Willküraktivität. Im M. deltoideus und M. biceps brachii neurogener Umbau mit erhöhter Amplitude und vermehrter Polyphasie der Potenziale motorischer Einheiten mit Übergangs- bis Interferenzmustern bei maximaler Willkürinnervation.

Laborparameter: Die CK-Werte lagen mit 412 U/l über dem Doppelten des Normalbereichs (bis 190 U/l).

Einen Monat später zunehmende Faszikulationen an Armen und Beinen linksbetont. Durch verminderte Zungenbeweglichkeit war der Transport des Speisereis im Mund und Rachenraum problematisch. Deutlicher Gewichtsverlust und vermehrtes Räuspern nach dem Essen. Neurologisch zeigte sich eine zunehmende atrophische Parese der Zungenmuskulatur links mit Faszikulationen. Inzwischen wurden außerdem an allen Extremitäten (links betont) sowie am Rumpf Faszikulationen bemerkt. Muskeleigenreflexe weiterhin lebhaft, Babinski'sches Zeichen beidseits positiv.

Eine Fiberoendoskopie bestätigte die Dysphagie mit Störung der praeroralen, oralen und pharyngealen Phase mit eingeschränkter Boluskontrolle besonders für Flüssigkeiten. Die Flüssigkeit glitt praede-gluttitiv bis tief in den Larynxeingang hinab und wurde nachfolgend aspiriert. Beim Folgeschluck kam es zu einem besseren veloglossalen Abschluss, ohne Leaking und Penetration oder Aspiration. Bei angedickter Flüssigkeit war der Schluckversuch unauffällig. Für feste und breiige Nahrung war jedoch auch der pharyngeale Transport durch die reduzierte Zungenkraft und -motilität erschwert, sodass Speisereste in den Valleculae und den Sinus piriformes verblieben. Durch Anteflexion des Kopfes konnten die Rückstände reduziert werden, die vollständige Entfernung gelang jedoch nur durch Nachtrinken.

Diagnose

Sehr wahrscheinlich handelte es sich um eine bulbäre Verlaufsform einer amyotrophen Lateralsklerose (ALS) □

AUTOR

Dr. med. Peter Franz, München

Fragen

1. Bei welcher Erkrankung ist eine Dysarthrie am wenigsten zu erwarten?

- a) Steele-Richardson-Olszewski-Syndrom
- b) kortikale rechtshemisphärische Ischämie
- c) spinobulbäre Muskelatrophie (Kennedy-Syndrom)
- d) Multi-System-Atrophie
- e) amyotrophe Lateralsklerose (ALS)

2. Welche Aussage zur Differenzialdiagnose einer Dysarthrie ist falsch?

- a) Dysarthrien können durch Störungen der Vokaltraktmuskulatur bei einer Myasthenie oder Muskeldystrophie hervorgerufen werden.
- b) Läsionen im Hirnstamm und dem Kleinhirn können zu einem inadäquaten Atmungsmuster („inspiratorisches Sprechen“) und Fluktuation von Tonhöhe und Lautstärke führen.
- c) Typisch für eine rigid-hypokinetische Dysarthrie ist eine verstärkte Stimm-lage mit erhöhter Lautstärke und reduziertem Sprechtempo.
- d) Beim Kennedy-Syndrom kommt es gehäuft zu einem Laryngospasmus.
- e) Eine ALS kann sowohl zu einer schlaffen als auch zu einer spastischen Dysarthrie führen.

3. Welche Aussage zur den Behandlungsmaßnahmen einer Dysarthrie bei bulbärer ALS ist falsch?

- a) Durch Reduzierung von Umgebungsgeräuschen (Fernseher, Gruppendiskussionen) kann die Verständlichkeit erhöht werden.
- b) Eine entspannte angepasste Sitzhaltung kann helfen, die spastische Komponente der Dysarthrie zu reduzieren.
- c) Bei rasch progredienter Verlaufsform sollten Patienten zu einem möglichst intensiven Sprech- und Artikulations-training motiviert werden.

- d) Durch den Einsatz von Vibratoren oder Eisstimulationen lässt sich kurzfristig eine verbesserte Verständlichkeit erreichen.
- e) Bei stark verminderter Sprechgeschwindigkeit sollten Kommunikationshilfen (Buchstabentafel, Wörter- oder Bildtafeln, elektronische Hilfen) eingesetzt werden.

4. Welche Empfehlung zur Ernährung bei ALS ist falsch?

- a) In der Frühphase ist das Andicken und Pürieren von Nahrung meist ausreichend.
- b) Ein ernährungsbedingter Gewichtsverlust sollte durch hochkalorische Nahrungsergänzungsmittel ausgeglichen werden.
- c) Durch Streckung des Halses nach vorne (supraglottisches Schlucken) kann die Aspirationsgefahr während des Kauens reduziert werden.
- d) Die Anlage einer PEG-Sonde sollte immer so lange wie möglich hinausgezögert werden.
- e) Eine nasogastrale Sonde führt häufig zu Ulzerationen im Nasopharynx und zu einer erhöhten oropharyngealen Sekretion.

5. Welche Aussage zum Verlauf der ALS ist richtig?

- a) Eine kognitive Störung findet sich als Begleitsymptomatik am häufigsten bei spinaler ALS.
- b) Durch die Gabe von Riluzol wird die Überlebensdauer bei spinaler ALS um sechs bis acht Monate erhöht.
- c) Die häufigste Todesursache ist eine respiratorische Insuffizienz.
- d) Etwa ein Viertel der Patienten verstirbt mit Erststichungsanfällen.
- e) Die schlechteste Prognose haben Patienten im jüngeren Lebensalter und mit spinaler Verlaufsform.

Warum diese Fallvorstellung?

Der dargestellte Fall zeigt, wie problematisch es ist, eine Diagnose in der Frühphase einer ALS zu stellen. Da es bisher keinen sicheren Biomarker für eine ALS gibt, wird sie immer noch in erster Linie klinisch diagnostiziert [Li, 1991]. Finden sich bei einem Patienten allseits gesteigerte Reflexe zusammen mit atrophische Paresen in mehreren Körperregionen und ist der Verlauf (oftmals nach fokalem Beginn) progredient, lässt sich die Diagnose rasch und sicher stellen. Durch ergänzende neuroradiologische und laborchemische Untersuchungen können die wichtigsten Differenzialdiagnosen schnell und zuverlässig ausgeschlossen werden. Dabei kann jedoch in Einzelfällen die Bildgebung (z. B. bei einer zusätzlich vorhandenen zervikalen Spinalstenose) das diagnostische Denken in eine andere Richtung lenken und damit die endgültige Diagnose verzögern [Brooks, 1999]. Waren die international anerkannten klinischen Kriterien zur Diagnose einer ALS (El-Escorial-Kriterien) noch vom klinischen Bild geprägt, wurde in die ergänzten Kriterien ein Algorithmus zum Einsatz neurophysiologischer Befunde zur Diagnostik der ALS eingearbeitet. Die Sicherheit dieser standardisierten Diagnosekriterien von el Escorial und deren Ergänzung wurde in mehreren Studien als sehr hoch bestätigt [Brooks, 2000]. So zeigte sich in einer Populationsstudie in Irland, wo alle ALS-Fälle in einem Register erfasst werden, dass in einem Zeitraum über fünf Jahre nur bei 32 von 437 Patienten (7,3 %) die Diagnose ALS im Verlauf revidiert werden musste. Die häufigste Fehldiagnose war eine multifokale motorische Neuropathie bei 22 % und eine spinobulbäre Muskelatrophie (Kennedy-Syndrom) bei 13 %. Die Zahl der Fehldiagnosen war bei spinalem Verlauf deutlich höher als bei einem bulbärem Verlauf. Abhängig von den El-Escorial-Kriterien zeigte sich, dass bei einer vorher aufgrund der standardisierten Diagnosekriterien als sicher eingestuft ALS nur in 3 % der Fälle eine Fehldiagnose gestellt wurde, 13 % fielen auf die Katego-

rie wahrscheinliche ALS und 84 % der Fehldiagnosen waren vorher nur als mögliche ALS diagnostiziert worden [Traynor, 2000]. Auf der anderen Seite ist die Zahl der falsch negativen Diagnosen, also die Zahl der Fälle in denen die Diagnose anfangs nicht gestellt werden konnte, sehr hoch. Dies bedeutet in der Praxis, dass nach den aktuellen Kriterien 22 % der Patienten mit einer pathologisch gesicherten ALS sterben, ohne eine höhere diagnostische Sicherheit als eine „mögliche ALS“ erhalten zu haben [Traynor, 2000]. Bei der Wertung elektrophysiologischer Untersuchungen haben sich die sehr strikten Kriterien als einschränkend erwiesen: So soll ein Befall eines Muskels nur anerkannt werden, wenn gleichzeitig aktive Denervierungszeichen (Fibrillationen oder positive Wellen) mit Zeichen der Re-Innervation (amplitudenerhöhte, frequenzinstabile Potenziale motorischer Einheiten mit verlängerter Dauer und vermehrte Polyphasie) gemeinsam vorliegen. In vielen betroffenen Muskeln lassen sich aber keine akuten Denervierungszeichen wie positive Wellen oder Fibrillationen ableiten. So fand de Carvalho bei 15 Patienten mit einem bulbären Beginn keine Fibrillationen oder positiven Wellen in den betroffenen Muskeln und nur bei sieben der 15 konnte er diese in den Extremitätenmuskeln ableiten [de Carvalho, 1999]. Daher forderte eine Konsensusgruppe 2008 auch eine Gleichstellung chronisch neurogener EMG-Veränderungen mit klinischen Befunden, wenn gleichzeitig Faszikulationspotenziale nachweisbar sind [de Carvalho, 2008]. Sie empfiehlt klinische und elektrophysiologische Befunde bei der ALS-Diagnose gleichberechtigt anzuerkennen und die Zusatzbezeichnung „laborgestützte ALS“ fallen zu lassen [de Carvalho, 2008]. Unterstützt wird die Aufwertung der neurophysiologischen Untersuchung auch durch eine Arbeit die nach klinischen Zeichen zur Differenzierung der verschiedenen Verlaufsformen der ALS suchte: Sie zeigte, dass die EMG-Veränderungen bei Patienten

mit anfänglicher alleiniger Schädigung des ersten Motoneurons im Median nach 3,17 Jahren nachweisbar waren und die klinischen Symptome des 2. Motoneurons erst sechs Monate später auftraten [Gordon, 2009]. In dem Bestreben, möglichst frühzeitig eine zuverlässige Differenzierung der unterschiedlich verlaufenden Motoneuronerkrankungen zu erreichen, wurde mittels Kernspintomografie auch die Wirbelsäule untersucht. Hierbei konnte jedoch lediglich für das Kennedy-Syndrom eine signifikante Atrophie im Hals- und oberen Brustmark identifiziert werden [Sperfeld, 2005].

Weiterführende Links

www.wolfgang-peter.net

Sehr persönlicher Krankheitsbericht eines ALS-Patienten. Insbesondere der Kalender der notwendigen Hilfsmittel ist für betreuende Ärzte und Angehörige hilfreich, um die entsprechenden Anträge rechtzeitig zu stellen.

www.sandraschadek.de

Zurecht mit dem Grimme Online Award ausgezeichnete Seite einer ALS-Patientin mit sehr vielen hilfreichen Links und Erfahrungsberichten.

www.lakefolks.org/cnt/de-intro.htm

Kostenlose Software für eine virtuelle Tastatur.

www.tcts.fpms.ac.be/synthesis/mbrola

Freie Software zur Generierung von Sprache aus Text in verschiedenen Sprachen. Besonders für bulbäre ALS-Patienten eine wichtige Hilfe.

www.meine-eigene-stimme.de

Dr. Eduardo Horwitz entwickelte eine Software, die es ermöglicht die Stimme eines Menschen aufzuzeichnen und als Grundlage für einen Sprachgenerator zu nutzen. Der Erhalt der eigenen Stimme, auch in einer Situation, in der die Stimme krankheitsbedingt für immer „versiegt“, ist für die Patienten und Angehörigen von unschätzbarem Wert.

1b; 2c; 3c; 4d, 5c

zu 1: Dysarthrien sind die häufigste Ursache einer neurogenen Kommunikationsstörung und bei einer Reihe von neurologischen Erkrankungen als Initialsymptom Grund für die Vorstellung bei einem Neurologen. Eine Zusammenstellung der Dysarthrieprevalenz zeigt, dass diese bei zerebrovaskulären Erkrankungen (in 15–30% der Fälle) meist nur transient auftreten. Bei schweren Schädel-Hirn-Traumata finden sich bei 30–50% dysarthrische Symptome, bei Multipler Sklerose bei 40–50% [Ziegler, 1998]. Dominierend sind jedoch die neurodegenerativen Erkrankungen wie Morbus Parkinson, Morbus Huntington, Steele-Richardson-Olszewski-Syndrom (PSP), Multisystematrophie, hier entwickelt sich in 75–90% der Fälle im Krankheitsverlauf eine Dysarthrie. Bei der amyotrophen Lateralsklerose kommt es bei fast allen Patienten (> 90%) zu einer Dysarthrie und 20–30% präsentieren sich bei der bulbären Verlaufsform mit dieser als alleinigem Erstsymptom.

Eine kortikale Repräsentation der Vokalisation wurde durch die Reizversuche von Penfield am Gyrus praecentralis in einer Region zwischen der zentralen Repräsentation der Hand und des Pharynx belegt [Penfield, 1938]. Dabei weisen neue prospektive Untersuchungen bei Hirninfarktpatienten darauf hin, dass unabhängig von der anatomischen Lokalisation linkshemisphärische Läsionen eine deutlich stärkere Beeinträchtigung der Artikulation und Sprechweise (Prosodie) als rechtshemisphärische auslösen [Urban, 2006]. Eine bei rechtshemisphärischen Prozessen veränderte Sprechweise ist daher nicht durch eine zentrale Innervationsstörung der Vokaltraktmuskulatur, sondern wahrscheinlich durch eine Änderung stimmlich-emotionaler Verhaltensmuster bedingt, wie sie auch bei depressiven Störungen auftreten.

zu 2: Aufgrund pathophysiologischer Modellvorstellungen lassen sich die bei den verschiedenen Erkrankungen auftretenden, dysarthrischen Störungen unterteilen in:

- eine schlaffe Dysarthrie (Läsion des 2. Motoneurons oder der neuromuskulären Übertragung)
- eine spastische Dysarthrie (Läsion des 1. Motoneurons)
- eine hypokinetisch-rigide Dysarthrie (Parkinson-Syndrom)
- eine ataktische Dysarthrie, bei Kleinhirnfunktionsstörungen

Dieser Einteilung können sprachtherapeutisch erfassbare Veränderungen der Stimmbildung, Artikulation, der Sprachmelodie und des -rhythmus (Prosodie) zur diagnostischen Einordnung zugeordnet werden. So ist die Stimme bei einer schlaffen Dysarthrie (Bulbärparalyse) bei erniedrigter Stimmlage eher hauchend von monotoner verlangsamter Sprechweise mit reduzierter Artikulationsschärfe. Bei einer spastischen Dysarthrie findet sich häufig eine eher gepresste Stimmqualität mit ebenfalls reduzierter Artikulationsschärfe und, bei rückverlagter Zunge, eine Hypernasalität. Die rigid-hypokinetische Dysarthrie imponiert durch eine erhöhte Stimmlage bei monotoner Sprechweise und einer normalen oder sogar beschleunigten Sprechgeschwindigkeit. Die ataktische Dysarthrie zeigt oft ein inadäquates Atmungsmuster (z. B. inspiratorisches Sprechen) und deutliche Fluktuationen von Tonhöhe und Lautstärke, die einen explosiven polternden Lauteindruck hervorrufen [Ziegler, 1998]. Bei der bulbären Verlaufsform der ALS ist die Dysarthrie mit 93% das häufigste Symptom. Fast immer wird diese auch von einer Dysphagie (86%) begleitet. Ein Faszikulieren der Zungenmuskulatur findet sich bei fast zwei Drittel (64%) der Patienten [Chen, 2005]. Dabei werden die Motoneurone des N. hypoglossus stärker als die des N. trigeminus und N. facialis befallen [DePaul, 1988]. Ein Befund, der sich auch bei klinisch bulbär nicht betroffenen Patienten mit spinalem Verlauf nachweisen lässt. Jüngste funktionelle NMR-Untersuchungen zur Aktivierung bei vertikaler Zungenbewegung fanden in einer Gruppe von bulbären ALS-Patienten eine verminderte Aktivität sowohl in den präzentral motorischen und postzentral senso-

rischen Arealen und ein vollständiges Fehlen der Aktivierung im Thalamus. Dieser Unterschied zeigte sich besonders auch im Vergleich zu einer Gruppe von Patienten mit Kennedy-Syndrom [Mohammadi, 2009]. Deshalb wird von Autoren spekuliert, dass dieser sehr deutliche Effekt spezifisch für die bulbäre ALS ist und durch einen Befall des ersten Motoneurons hervorgerufen wird und nicht Folge der Muskelatrophie ist. In diesem Zusammenhang sind auch jüngste tierexperimentelle Untersuchungen an transgenen Mäusen bedeutsam, welche ein typisches Kennedy-Syndrom durch Überrepräsentation eines Wild-Typus-Androgenrezeptors nur in den Skelettmuskeln und nicht in den Motoneuronen entwickelten [Monks, 2008]. So fanden sich auch in einer Untersuchung an Muskelbiopsien bei sechs von acht Patienten mit Kennedy-Syndrom myopathische Veränderungen mit erhöhten CK-Werten, die über den üblichen Werten bei neurogenen Störungen lagen [Soraru, 2008]. Die spinobulbäre Muskelatrophie (Kennedy-Syndrom) ist auf eine genetische Störung des Androgenrezeptorgens auf dem X-Chromosom zurückzuführen [La Spada, 1991]. Eine Kombination aus bulbärer und spinaler Motoneurondegeneration, meist mit einer proximalen In Schwäche (44%) beginnend, mit endokrinen Störungen (52% Gynäkomastie; 10% Diabetes mellitus) und eine familiäre Belastung weisen oft den Weg zu der x-chromosomal-rezessiven Erkrankung. Allerdings kann die Familienanamnese bei 26–60% fehlen [Sperfeld, 2002]. Zusätzliche Hinweise sind eine Hodenatrophie oder Oligospermie sowie ein häufig bestehender Tremor (65–80%) [Mariotti, 2000]. In Abgrenzung zur ALS finden sich beim Kennedy-Syndrom neben allseits auftretenden Faszikulationen, diese fast immer auch perioral [Sperfeld, 2002]. Die Diagnose lässt sich bei klinischem Verdacht durch Bestimmung der Triplet-Repeat-Expansion im Androgenrezeptorgen sichern und stellt eine wichtige Differenzialdiagnose zur ALS dar [Parboosing, 1997]. Frauen, die bei x-chromosomal rezes-

siven Erkrankungen meist asymptomatisch sind, können jedoch bei einem Heterozygotenstatus durch X-Inaktivierung (nach der englischen Genetikerin Mary Lyon „Lyonization“ genannt) ebenfalls meist jedoch nur leicht symptomatisch (Muskelkrämpfe in 58%) werden [Mariotti, 2000].

Während die Lebenserwartung bei Kennedy-Syndrom im Gegensatz zur ALS im Allgemeinen nicht beeinträchtigt ist, kann es in Einzelfällen mit bulbärer Symptomatik doch zu Aspirationspneumonie und damit zu einer erhöhten Mortalität kommen [Chahin, 2008]. Das Risiko für einen, bisweilen auch wiederholt auftretenden, Laryngospasmus bei fast 50% der Kennedy-Patienten scheint im Vergleich zu anderen Motoneuronerkrankungen spezifisch zu sein [Sperfeld, 2005a]. Interessant sind in diesem Zusammenhang die Hinweise auf eine Störung der Muskelfasern selbst, die den bisher angenommenen Schädigungsmechanismus durch Überexpression eines falschen Androgenrezeptors in Motoneuronen und sensorischen Neuronen sehr infrage stellen [Soraru, 2008].

zu 3: Die beeinträchtigte Kommunikation, die im Verlauf der ALS bei fast allen Patienten auftritt, dominiert bei bulbärer Verlaufsform oft bereits in der Frühphase der Erkrankung. Dabei versuchen die Patienten anfangs häufig durch eine sehr kraftvolle Stimmbildung und Artikulation die Verständigungsprobleme zu kompensieren. Diese Anstrengung führt aber häufig zusammen mit verstärkter Atemlosigkeit zu keiner Verbesserung der Verständlichkeit. Ein Sprech- und Sprachtraining kann durch bewusstes Atemtraining und Anpassung von Stimmbildung und Artikulationsverhalten helfen. Ein Sprechtraining, das Widerstands- oder isometrische Übungseinheiten, ein Stimmstärkungsprogramm oder eine Steigerung der Lautheit anstrebt, ist bei stärkerer bulbärer Symptomatik jedoch zu vermeiden, da es darunter zu einer weiteren Verschlechterung der Verständlichkeit kommen kann [Watts, 2001].

Als sehr empfindlicher Parameter hat sich die Bestimmung der Sprechrate (Worte/Minute) zur Erfassung einer bulbären Sprechstörung herausgestellt. So kommt es unterhalb einer Sprechrate von 100 Worten/Minute (Normalpersonen erreichen eine Rate von durchschnittlich 195 Worte/Minute) bei ALS-Patienten zu einem steilen Abfall der Verständlichkeit und damit zu einer deutlichen Störung der Kommunikation [Ball, 2001]. Zusätzlich wirkt sich die bei bulbärer ALS auftretende Änderung der Stimmqualität (raue behauchte oder gepresst raue Stimme) negativ aus. In den letzten Jahren zeichnet sich hier auch auf Patientenseite eine zunehmende Akzeptanz technischer Hilfen ab, sodass nach Erhebungen in den USA der Prozentsatz der Patienten, die eine Kommunikationshilfe nutzen von knapp über 70% vor 1996 auf über 95% anstieg [Beukelmann, 2007]. Diese Entwicklung ist vor dem Hintergrund, dass fast 95% der ALS-Patienten vor ihrem Tod sprechunfähig werden und damit die Kommunikation auch über Fragen der Therapieanpassung und palliativer Maßnahmen sehr erschwert wird, erfreulich [Ball, 2004], ermöglicht sie es doch mit dem Patienten auch in der letzten Lebensphase „im Gespräch“ zu bleiben, Stimmungsänderungen und behandlungsbedürftige Affektstörung leichter zu erfassen und den ärztlichen Dialog auch in der wichtigen Entscheidung über lebensverlängernde Maßnahmen direkt mit dem Patienten führen zu können [Albert, 2009]. Dies ist auch zur Beurteilung einer depressiven Störung, die nach Selbstmitteilung bei 44–75% auftritt und bei 10% zu einer schweren depressiven Episode führt, entscheidend, wenn motorische Äußerungen als Ausdruck affektiver Zustände aufgrund der zunehmenden Paresen wegfallen und bei bis zu 50% ein pathologisches Lachen oder Weinen auftritt [Rankin, 2005].

Neue Sprachgeneratoren können die Sprache des Patienten aufnehmen und so verarbeiten, dass dieser später durch den Computer mit seiner eigenen Sprache „sprechen“ kann. Zu diesem Zweck

ist es jedoch notwendig gerade bei der bulbären ALS möglichst früh im Krankheitsverlauf, wo die Beeinträchtigung noch gering ist, eine entsprechende Sprachaufnahme vorzunehmen (siehe www.meine-eigene-stimme.de).

zu 4: Da die Dysarthrie bei einer bulbären ALS fast immer mit einer Dysphagie verbunden ist, sollte neben der Gewichtskontrolle auch immer eine Kontrolle der Schluckfunktion erfolgen. Anfangs ist es oft ausreichend durch Änderung der Nahrungszubereitung (Andicken und Pürieren von Speisen) und des Essverhaltens (Nachtrinken) eine Besserung der Dysphagie zu erreichen. Oftmals ist auch ein Konsistenzwechsel innerhalb der Mahlzeit sinnvoll, sodass nach festen Speisen flüssige oder breiige zugeführt werden und das Essen durch Trinken von klarem Wasser abgeschlossen wird. Eine ernährungsbedingte Gewichtsabnahme stellt einen Risikofaktor dar. So zeigte sich die Lebensdauer bei unterernährten ALS-Patienten deutlich reduziert und das Sterberisiko siebenfach erhöht [Desport, 1999]. Bei zunehmenden Problemen sollte eine endoskopische Kontrolle des Schluckaktes erfolgen. Hierbei können Störungen beim Schlucken unterschiedlicher Konsistenzen erkannt und spezifische Therapieempfehlungen gegeben werden. Unter logopädischer Anleitung kann der Patient im Verlauf Änderungen der Schlucktechnik wie das supraglottische Schlucken („chin tuck manoeuvre“) mit Anteflexion des Kopfes zur Verhinderung einer Aspiration beim Kauen erlernen [Heffernan, 2004]. Dabei können auch stimulierende Maßnahmen (Eisstimulation) insbesondere bei spastischer Dysphagie eingesetzt werden. Eine perkutane endoskopische Gastrostomie (PEG) ist derzeit noch das Standardverfahren zur enteralen Ernährung bei ALS. Wenn bei weiterer Progredienz die orale Ernährung nicht mehr möglich ist, sollte möglichst bei noch gutem Allgemeinzustand eine PEG oder eine perkutane radiologische Gastrostomie (PRG) geplant werden, da das Risiko beim Legen steigt, wenn die Vitalkapazi-

tät unter 50% gefallen ist [Shaw, 2006]. Auch wenn die Ernährungssituation hierdurch gebessert werden kann, liegen keine Studien vor, die einen Schutz vor Aspiration oder eine Verbesserung der Lebensqualität belegen. Eine nasogastrale Sonde führt zu Reizungen und Ulzerationen im Nasen-Pharynxbereich und kann durch eine vermehrte oropharyngeale Sekretion Speichelfluss und vermehrten Husten auslösen [Heffernan, 2004].

zu 5: Untersuchungen an größeren Kollektiven zum natürlichen Verlauf der ALS zeigen, dass die mediane Überlebensdauer bei spinalem Verlauf vom Zeitpunkt der ersten Symptome bei drei bis fünf Jahren liegt. Bei der bulbären Verlaufsform ist die Zeit mit zwei bis drei Jahren deutlich kürzer [Chancellor, 1993; Logroscino, 2008]. Während in größeren klinischen Kohortenstudien die 3-Jahres-Überlebensrate bei 48% und die 5-Jahres-Überlebenszeit bei 24% liegt und immer noch ungefähr 4% länger als zehn Jahre überleben, liegen die 5-Jahres-Überlebensraten in den populationsgestützten Studien nur zwischen 4–30% [Chancellor, 1993; Testa, 2004]. Zu den wichtigsten Prognosefaktoren, die in den letzten Jahren herausgearbeitet werden konnten, zählen der klinische Typ der Motoneuronerkrankung, das Erkrankungsalter, eine kürzere Zeit bis zur Diagnosestellung und die Abnahme der anfänglichen forcierten Vitalkapazität [del Aquilla, 2003; Preux, 1996]. Von den Unterformen einer ALS hat insbesondere die progressive Muskelatrophie, die nur Zeichen einer Läsion des 2. Motoneurons mit schlaffen atrophischen Paresen aufweist, eine sehr viel bessere Prognose [Van den Berg-Vos, 2009]. Bei einer segmentalen Verteilung, die als Flail-Variante eine Diplegie der Arme oder Beine zeigt, wurde die mediane Überlebenszeit in einer großen Kohorte in London für den Befall der Arme mit 61 Monaten und der Beine mit 69 Monaten bestimmt. In der gleichen Studie wurden parallel Patienten aus Melbourne verfolgt. Hier lag die mediane Überlebensdauer für die Arme bei 66 Monaten und

für die Beine bei 71 Monaten. In der Londoner Gruppe lag die 5-Jahres-Überlebensrate bei einem Befall der Arme bei 52%, bei den Beinen bei 64%, während in der gleichen Kohorte bei spinalem Verlauf 20% und bei bulbärem Verlauf nur 8,8% fünf Jahre überlebten [Wijesekera, 2009]. Auch eine jüngste Populationsstudie aus Italien belegt die ungünstige Prognose bei bulbärem Verlauf der ALS. In dieser Untersuchung war auch eine kurze Zeit zwischen Beginn der Symptomatik und Diagnosestellung mit einer schlechteren Prognose verbunden, was Ausdruck der zur Diagnosesicherung notwendigen raschen Symptombreitung war [Zococolella, 2008]. Neueste genetische Untersuchungen an 1.821 sporadischen ALS-Fällen weisen auf einen möglichen neuen prognostisch günstigen Marker hin [Landers, 2009]. So war in dieser Studie eine verminderte Expression des Kinesin-assoziierten Proteins 3 (KIFAP3) mit einer verlängerten Überlebenszeit bei ALS korreliert. Möglicherweise könnte eine Beeinflussung der Motorproteine einen neuen therapeutischen Ansatz bieten. Neben einem rascheren Verlauf finden sich bei der bulbären ALS auch kognitive Funktionsstörungen häufiger als bei spinaler ALS [Schreiber, 2005]. Das Muster der Störungen mit reduzierter verbaler und non-verbaler Flüssigkeit und Störung der Konzeptbildung entspricht dabei einer frontotemporalen Dysfunktion und ist bereits frühzeitig nachweisbar; die kognitive Störung entwickelt sich unabhängig vom Verlauf des voranschreitenden motorischen Funktionsverlustes. Während kognitive Beeinträchtigungen bei 20–50% der Erkrankten nachweisbar sind, kommt es jedoch nur bei 3–5% zu einer Demenz [Abrahams, 1999]. Nach der Entwicklung eines Tiermodells, der transgenen ALS-Maus, wurden in den letzten Jahren eine Vielzahl von Medikamenten (> 100), mit zum Teil beeindruckender Wirkung im Tierversuch auch in klinischen Studien getestet. Für keines dieser Präparate gelang jedoch ein überzeugender Wirkungsnachweis [Übersicht Wijesekera, 2009]. So ist der-

zeit nur Riluzol, das unter anderem einen antiglutaminergen Effekt hat, zur Behandlung der ALS zugelassen. Eine Cochrane-Analyse belegt dabei eine Verlängerung der Lebenserwartung um etwa zwei bis drei Monate und eine Risikoreduktion von 9%, innerhalb von zwölf Monaten zu versterben (57% in der Placebo- und 66% in der Riluzolgruppe). Die number-needed-to-treat (NNN), um einen Todesfall über zwölf Monate zu verhindern, beträgt 11 [Miller, 2007]. Eine retrospektive Datenanalyse belegt jedoch sogar eine Verlängerung der Überlebenszeit von bis zu 20 Monaten [Traynor, 2003; Turner 2002]. In einer unlängst veröffentlichten Autopsiestudie aus Schottland wurde in einer Kohorte von 44 Patienten mit Motoneuronerkrankung in 32 von 44 Fällen (73%) eine Bronchopneumonie, in fünf Fällen eine Aspirationspneumonie (11%) und in vier Fällen eine Ateminsuffizienz (9%) als Todesursache ermittelt [Kurian, 2009]. Die Sicherheit der klinischen Diagnose wird durch die pathologisch in allen 44 Fällen bestätigte klinische Diagnose einer Motoneuronerkrankung belegt. In fünf Fällen (11%) wurde letztlich eine familiäre Motoneuronerkrankung gesichert, zwei hatten zusätzlich Alzheimer-typische Veränderungen und ein Patient Lewy-Körperchen-Veränderungen [Kurian, 2009]. Eine Studie aus Deutschland und England, welche die Terminalphase von ALS-Patienten retrospektiv untersuchte, zeigte, dass in Deutschland 82% und in England 96% an einem respiratorischen Versagen verstarben. Dabei war die Sterbephase bei 88% in Deutschland und 98% in England friedvoll [Neudert, 2001]. Über die Hälfte der Patienten verstarb dabei in beiden Ländern in ihrer eigenen Wohnung. Eine neuere Untersuchung aus Deutschland zeigt an einer kleinen Patientengruppe, dass auch ALS-Patienten die nicht-invasiv beatmet wurden, überwiegend friedlich verstarben. Patienten mit bulbärer Verlaufsform hatten jedoch häufiger Erststichungsattacken [Kühnlein, 2008].

Literatur beim Verfasser