

2.4 Motoneuronerkrankungen

S. Winter, A. C. Ludolph

■ Klassifikation

Der Begriff „Motoneuronerkrankungen“ umfasst erworbene oder hereditäre Krankheitsbilder, bei denen eine Affektion des ersten oder des zweiten Motoneurons oder beider im Vordergrund des klinischen Bildes steht. Die Krankheitsbilder sind häufig durch eine eindrucksvolle selektive Degeneration dieser beiden Systeme charakterisiert; eine Tatsache, die schon den Erstbeschreiber der amyotrophen Lateralsklerose, Jean-Marie Charcot, beeindruckte. Charcot beschrieb als erster auch die enge Korrelation von klinischen und neuropathologischen Befunden. Die Klassifikation orientiert sich an der Krankheitsdynamik, an den heute noch spärlichen Hinweisen auf die Ätiologie (sporadisch, familiär), an den molekulargenetischen Befunden sowie an den neuropathologischen und klinischen Zeichen für das Vulnerabilitätsmuster (Affektion des ersten bzw. zweiten motorischen Neurons).

Die Motoneuronerkrankungen umfassen folgende **Untergruppen**:

- **Amyotrophe Lateralsklerose (ALS):** Für die ALS ist eine rasch progrediente Degeneration der Axone der Betz-Riesenzellen in Motorkortex, Pyramidenbahn („Lateralsklerose“), bulbären Hirnnervenkernen sowie motorischen Vorderhornzellen mit konsekutiver Atrophie der Zielmuskeln („Amyotrophie“) charakteristisch.
- **Spinale Muskelatrophie (SMA):** Die spinalen Muskelatrophien umfassen eine klinisch heterogene, oft autosomal-rezessiv auftretende Gruppe von Motoneuronerkrankungen, die eine sehr unterschiedliche Progressionsrate aufweisen. Bei den spinalen Muskelatrophien bleibt der selektive Untergang motorischer Neurone auf das Vorderhorn des Rückenmarks und den Hirnstamm beschränkt. Folgen sind schlaffe, myotrophe Paresen ohne Spastik sowie eine Hypo- bzw. Areflexie.

- **Spastische Spinalparalysen:** Bei diesen zu meist autosomal-dominant vererbten Erkrankungen (hereditäre spastische Paraparese, HSP) kommt es zum alleinigen Untergang der Zellen des ersten Motoneurons (Motorkortex und Pyramidenbahn) mit konsekutiver Spastik, insbesondere der Beine. Das klinische Bild ist symmetrisch ausgeprägt – ein wichtiges Unterscheidungsmerkmal zur primären Lateralsklerose (PLS), die wie die ALS fokal beginnt.

■ Amyotrophe Lateralsklerose (ALS)

Der Erstbeschreiber der amyotrophen Lateralsklerose, der französische Neurologe **Charcot**, erkannte bereits, dass die Erkrankung durch eine rasch progressive Degeneration der Betz-Zellen im motorischen Kortex und ihrer Axone, der motorischen Vorderhornzellen sowie der bulbären Hirnnervenkern charakterisiert ist. Das Krankheitsbild führt zur respiratorischen Insuffizienz.

■ Ätiologie und Pathogenese

Die Ätiologie dieses Krankheitsbildes lag über mehr als ein Jahrhundert völlig im Dunkeln, und daher überrascht es kaum, dass – auch aufgrund der Radikalität des Krankheitsprozesses – wenig fundierte Spekulationen das Feld beherrschten.

Bedeutung der Kupfer-Zink-Superoxiddismutase. Der im Jahre 1993 publizierte Nachweis von Mutationen im Gen der zytosolären Form der Kupfer-Zink-Superoxiddismutase (Cu-Zn-SOD) bei etwa 10–15% der Patienten mit autosomal-dominant vererbter familiärer ALS ist als grundlegend für das Verständnis von Ätiologie und Pathogenese der ALS zu werten (16). Wenngleich diese Muta-

tionen nur etwa 1% aller Erkrankungen ätiologisch erklären, so stellten sie doch die Debatte um die Ätiologie der ALS das erste Mal auf eine genetische und zugleich rationale Basis. Das auf diesen Befunden basierende transgene Tiermodell produzierte dann testbare Hypothesen für die Ätiologie und vor allem die Pathogenese, nicht zuletzt aber auch für Therapieansätze bei den übrigen 99% der Patienten. Daher ist es plausibel, dass die derzeit wichtigsten Überlegungen zur Ätiopathogenese der Erkrankung auf diesem Befund basieren. Das Cu-Zn-SOD-Gen ist auf dem langen Arm von Chromosom 21 lokalisiert und kodiert ein SOD-1-Polypeptid von 153 Aminosäuren (12). Heute sind über 90 verschiedene, meist Punktmutationen bekannt. Die Cu-Zn-SOD ist ein Enzym, welches zytotoxische freie Sauerstoffradikale entgiftet und damit potenziell eine Rolle bei pathologischen Alterungsprozessen auch des Nervensystems spielt. Es ist aber heute praktisch ausgeschlossen, dass eine reduzierte Aktivität dieses Enzyms – also eine mangelnde Detoxifikation freier Sauerstoffradikale – für die Pathogenese der selektiven Vulnerabilität von Motoneuronen bedeutsam ist: Es konnte gezeigt werden, dass transgene Tiere, die zusätzlich zu ihrem eigenen Cu-Zn-SOD-Gen eine Anzahl von Kopien des menschlichen mutierten Gens tragen, umso schneller eine Degeneration von Vorderhornzellen entwickeln, je höher die Anzahl der zusätzlich insertierten Kopien des mutierten Gens ist (19). Dieses Ergebnis weist eindeutig darauf hin, dass – wie bei anderen autosomal-dominant vererbten Erkrankungen – ein toxischer Funktionszuwachs des mutierten Gens, nicht ein Funktionsverlust, die Ursache der Degeneration der Motoneuronen ist. Gestützt wird diese Schlussfolgerung durch Ergebnisse bei Tieren, bei denen das normale Cu-Zn-SOD-Gen völlig entfernt wurde („Knock-out-Tiere“): Diese entwickeln keinen signifikanten Verlust von Motoneuronen, sodass auch ein kompletter Funktionsverlust der Cu-Zn-SOD keine wesentlichen funktionellen Konsequenzen für das motorische System zu haben scheint.

Rolle freier Radikale. Es ist jedoch keineswegs ausgeschlossen, dass der Untergang der motorischen Zellen bei Trägern des mutierten Gens eine Folge einer mangelnden Entgiftung freier Radikale ist; so sind heute wichtige Kandidaten, die für den Zelltod verantwortlich sind, freie Radikale vom Typ der Peroxynitrite. Ob eine im transgenen Tiermodell, das mit Hilfe der menschlichen Cu-Zn-

SOD-Mutante geschaffen wurde, nachweisbare mitochondriale Läsion die Folge oder die Ursache einer erhöhten Belastung mit freien Radikalen ist, muss offen bleiben. Im Modell kann man jedenfalls eine Störung des Energiestoffwechsels nachweisen, und diese führt wiederum zu einer erhöhten Vulnerabilität der vorgeschädigten Zellen gegenüber exzitatorischen Neurotransmittern („indirekte Exzitotoxizität“). Als Folge dieser pathogenetischen Prozesse scheint es dann zur Ansammlung von Bestandteilen des Zytoskeletts in der Zelle – den Neurofilamenten – zu kommen.

Auftreten klinischer Symptome. Es konnte in den transgenen Tiermodellen weiterhin gezeigt werden, dass die ersten morphologisch fassbaren Läsionen schon lange Zeit vor dem Beginn der klinischen Symptomatik auftreten (beim Menschen würde dies Jahrzehnten entsprechen) und dass bereits eine große Anzahl an Motoneuronen untergegangen ist, bevor die ersten klinischen Symptome auftreten. Diese Erkenntnisse ähneln denjenigen, die bei anderen neurodegenerativen Erkrankungen gewonnen wurden; es bleibt die Frage offen, inwieweit – insbesondere mit Blick auf das Vorliegen einer langen präklinischen Phase – diese Erkenntnisse auf die häufigste, die sporadische, Form der ALS (sALS) beim Menschen übertragen werden können. Die Ätiologie der Erkrankung – jenseits der Mutationen in der Cu-Zn-SOD und im Alsin-Gen (siehe unten), also bei etwa 99% aller Patienten – ist also derzeit noch nicht bekannt. Inzwischen sind auch ein Mausmodell, das auf Änderungen im Promotor des VEGF-(Vascularendothelial-Growth-Factor-)Gens basiert, sowie ein Modell bei der gleichen Spezies, das auf Mutationen in einem Motorprotein (Dynein/Dynactin) beruht, entwickelt worden.

■ Epidemiologie

Die **Inzidenz** der ALS liegt weltweit zwischen 1,4 und 2,4/100.000 (4). Die **Prävalenz** wird auf etwa 3–8/100.000 geschätzt. Insgesamt scheinen Inzidenz und Prävalenz weltweit anzusteigen (Inzidenzen von etwa 2,5/100.000), wobei die wahrscheinlichsten Erklärungen die veränderte demographische Struktur der Bevölkerung der westlichen Industrienationen und eine verbesserte Erfassung der Patienten sind. Die epidemiologischen Zahlen sind weltweit vergleichbar, wobei eine

Ausnahme immer für Aufmerksamkeit gesorgt hat: Eine Variante der Erkrankung – der ALS-Parkinson-Demenz-Komplex (ALS/PD) unter den Chamorros auf Guam, unter den Auyu und Jakai in West-Neuguinea (Irian Jaya) und auf der Kii-Halbinsel in Japan – weist Inzidenzen von bis zu 100, in Neuguinea sogar bis zu 1000/100.000 auf. Interessanterweise tritt auch auf der Karibikinsel Guadeloupe eine vergleichbare Parkinson-Variante auf (3); es handelt sich um ein der progressiven supranukleären Blickparese (PSP) ähnliches Bild, das klinisch auch Übergänge mit Motoneuronerkrankungen zeigt. Die Befunde der bisher autoptisch untersuchten Patienten ähneln zwar hinsichtlich der häufig anzutreffenden neurofibrillären Bündel den Erkrankungen auf Guam; allerdings unterscheidet sich das biochemische Muster der Erkrankung.

Familiäre und sporadische Form. Nur 5–10% aller Patienten mit ALS weisen eine positive Familienanamnese auf; sie leiden an der autosomal-dominant vererbten familiären Form (fALS), während 90–95% der Erkrankungen sporadisch auftreten (sALS). Die Penetranz der meist dominant vererbten fALS kann variabel sein; es gibt auch rezessiv oder x-chromosomal vererbte Varianten. Eine juvenile familiäre Form der ALS wurde von Ben Hamida beschrieben (1). Diese Variante tritt vor allem in Tunesien auf, wird autosomal-rezessiv vererbt und beginnt vor dem 20. Lebensjahr. Sie unterscheidet sich durch die folgenden Gesichtspunkte von der sALS und der dominant vererbten Form der fALS: Die Erkrankung ist nur sehr langsam progredient, und die Zeichen der zentralen Läsion stehen im Mittelpunkt des klinischen Bildes, sodass Ähnlichkeiten mit der hereditären Form der spastischen Spinalparalyse existieren. Kopplungsanalysen haben gezeigt, dass das verantwortliche Gen auf Chromosom 2q33–q35 liegt. Dieses Gen enkodiert eine GTPase, deren Funktion bisher noch unbekannt ist („Alsin“).

Das Haupterkrankungsalter liegt bei der ALS nach der Mehrzahl der Statistiken zwischen 50 und 70 Jahren, wobei einschränkend gesagt werden muss, dass verlässliche Untersucher auch über ein weiteres Ansteigen im höheren Lebensalter berichten (9). Die jüngsten Patienten erkranken im Alter von 15–30 Jahren. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 56–58 Jahren; Männer sind häufiger betroffen als Frauen (Verhältnis von etwa 1,5 : 1). Das mittlere Erkrankungsalter bei der

fALS liegt mit 46 Jahren niedriger; das Geschlechterverhältnis ist ausgeglichen, die Erkrankungsdauer vergleichbar.

Risikofaktoren. Epidemiologische Studien haben eine Anzahl von Risikofaktoren beschrieben; ob häufig erwähnte, aber nicht konsistent beschriebene, Faktoren – wie Traumata, Blitzschlag, erhöhte physische Aktivität oder Quecksilber-, Blei- und Zyanidexposition – den modernen Erkenntnissen zur Pathogenese standhalten, muss die Zukunft zeigen. Ausreichend belegte Risikofaktoren bleiben Alter, männliches Geschlecht und Wohnsitz in den genannten Regionen des westlichen Pazifiks und der Karibik.

■ Klinisches Bild

— Leitsymptome

Charakteristisches Leitsymptom der ALS ist das Nebeneinander von Schädigungszeichen der Betz-Zellen („des ersten Motoneurons“) und der motorischen Vorderhornzellen („des zweiten Motoneurons“). Meist nur retrospektiv kann der Patient **typische Erstsymptome** – wie fokale (Wadenmuskeln!) oder globale Muskelkrämpfe und fokale oder generalisierte Faszikulationen, manchmal auch eine vermehrte Erschöpfbarkeit, selten einen nicht erklärbaren Gewichtsverlust – als Zeichen der Erkrankung erkennen. Etwa 10% der Erkrankten erinnern sich an Parästhesien, die in der Initialphase bemerkt wurden. Dann treten bereits **Paresen und Atrophien** auf, die bei der Mehrzahl der Betroffenen fokal beginnen, wobei im weiteren Verlauf eine kontinuierliche Ausbreitung auf benachbarte Körperregionen zu beobachten ist. Mit Auftreten der Paresen nehmen die Faszikulationen und Krämpfe ab oder verschwinden sogar. Nach eigenen Zahlen ist bei etwa 30–40% der Patienten ein Beginn der Erkrankung an den oberen Extremitäten, insbesondere an den kleinen Handmuskeln, zu beobachten; bei weiteren 30–40% treten die ersten Paresen an den Beinen auf, und bei 25% beginnen die Lähmungen an der Kau- und Schluckmuskulatur („progressive Bulbärparalyse“). Sehr selten ist ein Beginn an der Rumpfmuskulatur (2% im eigenen Patientengut), wobei dann durchaus die Symptomatik einer alveolären Hypoventilation das anfängliche klinische Bild bestimmen kann; diese bedrohliche Situation kann zu er-

heblichen differenzialdiagnostischen Schwierigkeiten führen.

Die bei **bulbärem Beginn** häufige initiale Artikulationsstörung wird eher von den Angehörigen der Patienten wahrgenommen, während die Kau- oder Schluckstörungen ein Anlass für den Patienten selbst sind, den Rat des Arztes einzuholen. Der Patient berichtet nicht selten, dass er lange vor dem Auftreten offensichtlicher Lähmungen erstmals unter Alkoholgenuß eine ungewöhnlich verwaschene Sprache oder Schluckstörungen bemerkt habe. Später führt die progressive Bulbärparalyse zu Faszikulationen sowie einer weitreichenden Atrophie und Funktionsbeeinträchtigung der Zungen-, Schlund- und Gaumenmuskulatur (Abb. 2.4.1). Das Entweichen des Speichels aus der Mundhöhle wird vom Patienten in der Regel als sehr belastend erlebt; außerdem führt die Behinderung des spontanen Schluckvorgangs zu quälenden, oft durch pharyngotrachealen Speichelfluss verursachten Hustenattacken und einem erhöhten Pneumonierisiko. Kau- und Gesichtsmuskulatur sind weniger deutlich betroffen, obwohl eine Schwäche der fazialisinnervierten Muskulatur zum ersten klinischen Eindruck bei Vorliegen einer Bulbärparalyse mit beiträgt.

Frühe Paresen an den Beinen führen zu Stürzen („Hängenbleiben“) aufgrund einer einseitigen Fußheberparese oder bei den – seltener auftretenden – initial proximalen Paresen zu Schwierigkeiten beim Aufstehen aus der Hocke oder beim Treppensteigen. In der Regel breiten sich die Läh-

mungen auch an den unteren Extremitäten von distal nach proximal aus. Leider geschieht es immer wieder, dass bei fokalem Beginn der Erkrankung an den Beinen Bandscheibenoperationen vorgenommen werden; bei Beginn an den Armen kann aufgrund des Ausfallmusters fälschlicherweise das Vorliegen einer zervikalen Myelopathie angenommen werden. Die modernen Möglichkeiten der bildgebenden Diagnostik stellen hier eine wesentliche Hilfe dar und sollten diagnostische und therapeutische Irrtümer weitestgehend ausschließen.

Faszikulationen sind in der Regel vor dem Auftreten von Lähmungen zu beobachten, werden bevorzugt an der proximalen oder rumpfnahen Muskulatur bemerkt und können durch äußere Faktoren, wie Kälte oder physische Anstrengung, provoziert werden. Im Verlauf des Krankheitsprozesses scheinen die Faszikulationen gröber zu werden, was mit dem durch Sprouting-Phänomene erklärten zunehmenden Territorium (Größe und Faserzahl) motorischer Einheiten erklärbar ist; im paretischen Muskel verschwinden sie dann fast völlig.

Reflexverhalten. Es ist pathognomisch für die ALS, dass trotz des eindeutigen Vorliegens peripherer Atrophien und Paresen die Muskeleigenreflexe lebhaft bis gesteigert auslösbar sind. Seltener und gelegentlich nur vorübergehend sowie in Frequenz und Bedeutung häufig überschätzt werden ein positives Babinski-Zeichen oder unerschöpfli-



Abb. 2.4.1 Typische Atrophie der Zungenmuskulatur bei amyotropher Lateralsklerose (ALS).

che Klone beobachtet. Auch eine spastische Tonus-erhöhung kann zum Bild gehören; bei pseudobulbärer Beteiligung findet sich regelmäßig häufiges Gähnen, auch als sehr frühes Zeichen. Eine Affekt-labilität bis hin zum pathologischen Lachen und Weinen, auch Mitbewegungen und Masseninnervationen des Gesichts sowie ein gesteigerter Mas-eterreflex oder sogar ein Masseterklonus und ein positiver Palmomentalreflex werden beobachtet. Die ALS kann klinisch lange Zeit als Vorderhorn-erkrankung imponieren, seltener ist das initial iso-lierte Vorliegen einer Affektion der zentralen Mo-torik; hier ist dann das Auftreten von Faszikulationen im Verlauf häufig wegweisend für die Diag-nose der Vorderhornbeteiligung.

Zusammenhang mit genetischen Befunden. Hin-sichtlich der Bedeutung der Mutationen im Cu-Zn-SOD-Gen ist hervorzuheben, dass sich das klinische Bild der fALS praktisch nicht von demjeni-gen der sALS unterscheidet. Die Tatsache, dass in Familien mit Mutationen im Gen für die Cu-Zn-SOD die Erkrankung bisher meist nur an den Ext-ermitäten, selten bulbär begonnen hat, bleibt bis-her unerklärt. Die Alsin-Mutation ist mit einer vergleichsweise milde verlaufenden Form der ALS mit Beginn im frühen Erwachsenenalter verknüpft; der klinische Phänotyp reicht von demje-nigen einer primären Lateralsklerose bis zu einer typischen kombinierten Degeneration des ersten und zweiten Motoneurons. Es ist bemerkenswert, dass die Funktion des Alsins derjenigen sehr nahe kommt, die man von der zweithäufigsten Ursache der hereditären spastischen Spinalparalyse kennt, dem Atlastin – es handelt sich sowohl beim Alsin als auch beim Atlastin um eine rasGTPase. Es kön-nen in der gleichen Familie Erkrankungen, bei de-nen allein eine Vorderhornzellaffektion klinisch zu erfassen ist, neben klassischen Kombinationen aus Affektion des ersten und zweiten Motoneurons auftreten.

— Akzessorische Symptome

Es gilt heute als gesichert, dass eine **Störung der Wortflüssigkeit** – unabhängig von den Zeichen der Bulbärparalyse – ein akzessorisches Symptom der Erkrankung darstellt, das jedoch hinsichtlich der Beeinträchtigung des Patienten nicht in den Vordergrund tritt (13, 18). Es ist ebenso unbestrit-ten, dass bei vielen Patienten schon in frühen Sta-

dien der Erkrankung bei detaillierter neuropsy-chologischer Untersuchung **Zeichen einer milden frontalen Demenz** nachzuweisen sind (13, 18). Im Gegensatz dazu ist bei einer Minderzahl der ALS-Patienten – etwa 5% – eine klinisch offensichtliche frontale Demenz zu beobachten. Falls die fronta-len Defizite subtil sind, so schreiten sie nicht so rasch voran wie die motorischen Paresen. Diese lange Zeit unbeachteten Befunde sind komple-mentär zu klinischen Beobachtungen, die bei eini-gen Patienten – vorwiegend mit zentraler Symp-tomatik – Stimmungsschwankungen oder eine be-merkenswerte Ausgeglichenheit bis hin zur leich-ten Euphorie beschreiben. Ob die vergleichsweise geringe Suizidrate unter ALS-Patienten diesen Be-obachtungen zugeordnet werden kann, muss of-fenbleiben. Die kürzlich berichtete hohe Anzahl von Patienten in der Terminalphase der Erkran-kung, die in Holland um Euthanasie bzw. um ein-en vom Arzt unterstützten Suizid baten, muss auch in diesem Licht diskutiert werden. Mit Hilfe der Positronenemissionstomographie (PET) konn-te bei einer Subgruppe von Patienten eine vermin-derete Glukoseutilisation im frontalen Kortex, die über den motorischen Kortex hinausgeht, nachge-wiesen werden.

Störungen der gastrointestinalen Motilität sind durch die neuropathologisch beschriebene Affektion des dorsalen Vaguskerne zu erklären. Nicht selten klagen die Patienten im Verlauf über eine besonders an den unteren Extremitäten auf-tretende – am ehesten sekundäre – **Störung der Temperaturregulation**. Sensibilitätsstörungen ge-hören zu den Ausnahmen; wenn sie auftreten, müssen sie entweder (durch die häufig auftreten-de Immobilität bedingten) sekundären lokalen Druckläsionen peripherer Nerven zugeordnet werden oder sie beschränken sich auf Defizite der Tiefensensibilität, die ihr Korrelat in einem mor-phologisch nachgewiesenen Verlust von beson-ders schnell leitenden Fasern der zentralen und peripheren Fortsätze des Spinalganglions haben. Sphinkterstörungen gehören auch in Termi-nalphasen nicht zum klinischen Bild. Die Okulomo-torik bleibt im Rahmen des Spontanverlaufs der ALS in der Regel ungestört. Bei Patienten, die aufgrund von Beatmung über eine lange Zeit die respiratori-sche Insuffizienz überlebt haben, traten jedoch komplexe supranukleäre Störungen der Okulomo-torik bis hin zur kompletten horizontalen und ver-tikalen Blickparese auf. Schon Charcot bemerkte, dass Patienten mit ALS erstaunlicherweise sehr

selten Dekubitalulzera entwickeln, obwohl sie komplett immobilisiert sind.

— Mitbeteiligung anderer Organe

Verschiedene Untersuchungen haben darauf hingewiesen, dass das Vulnerabilitätsmuster der ALS auch über das Nervensystem hinausgeht. Neben den bereits von Charcot erwähnten **Hautveränderungen**, die wahrscheinlich unter anderem durch eine veränderte Kollagenstruktur erklärbar sind (10), gibt es Hinweise auf eine **Leber- und Pankreasbeteiligung**. So wird die häufig beobachtete gestörte Glukosetoleranz bei ALS-Patienten nicht nur auf den Verlust von Muskelmasse, sondern auch auf eine gestörte endokrine Pankreasfunktion zurückgeführt.

— Verlauf und Prognose

Die Erkrankung verläuft bei der überwiegenden Mehrzahl der Patienten unaufhaltsam progredient. Dabei darf bei der klinischen Aufklärung jedoch nicht vergessen werden, dass immerhin mehr als 5% der Erkrankten länger als 10 Jahre überleben; es ist von voreiligen prognostischen Aussagen abzuraten. Die **mittlere Überlebensdauer** wird traditionell mit 3,5 Jahren nach Beginn der Symptomatik angenommen; sie ist seit neueren Statistiken auf etwa 4,5 Jahre nach Diagnosestellung angewachsen (22). Plötzliche Stillstände des Erkrankungsprozesses sind beschrieben worden. Sie sind jedoch so selten, dass sie – genauso wie „Besserungen“ – immer zu erneuten differenzialdiagnostischen Überlegungen Anlass geben sollten. Negative **prognostische Faktoren** sind bulbärer Beginn, höheres Alter und eine niedrige Vitalkapazität, während Patienten, die jung erkranken und eine vorwiegend zentrale Symptomatik oder eine hohe Vitalkapazität zeigen, eher eine günstigere Prognose aufweisen. Es ist wiederholt versucht worden, mit Hilfe der Messung der isometrischen Muskelkraft den Verlauf der Pareseentwicklung zu erfassen. Wenngleich renommierte Autoren postuliert haben, dass bei Einsatz dieser Methode ein – interindividuell unterschiedlicher – linearer Abfall der Kraft beschrieben werden kann, so ist diese Aussage – auch aufgrund der klinisch beobachteten Plateaubildungen – nicht unumstritten.

Die respiratorische Insuffizienz ist der limitierende Faktor für die Lebenserwartung der Patienten. Diese wird bei Patienten mit Bulbärparalyse häufiger durch eine Aspirationspneumonie verursacht, in der Regel kommt es aber aufgrund der zunehmenden Paresen der Atemmuskulatur nach einem initialen Abfall des pO_2 über eine Hyperventilationsphase zu einer langsam progredienten CO_2 -Narkose. Beide Komplikationen müssen unterschieden werden, da sie zu wichtigen differenzialtherapeutischen Überlegungen Anlass geben. Falls die terminale respiratorische Insuffizienz durch eine invasive Beatmung über ein Tracheostoma über Jahre behandelt wird, kommt es zur Ausbildung einer kompletten Tetraparese unter Einschluss der Okulomotorik, sodass schließlich die Kommunikationsfähigkeit des Patienten aufgrund der Deafferenzierung völlig erlischt.

Lebenserwartung. In den zurückliegenden Jahren wurde von mehreren, unabhängigen Gruppen eine Zunahme der Lebenserwartung beschrieben, die seit etwa 1996, also seit der Einführung der ersten kausal orientierten pharmakologischen Behandlung durch Riluzol, zu beobachten ist. Dieser Zuwachs an Lebenserwartung wird konstant mit etwa 12–21 Monaten angegeben (siehe oben). Diese Zahlen schließen Effekte einer Ernährung über ein Gastrostoma oder der nichtinvasiven Heimbeatmung nicht mit ein, sind aber nach übereinstimmender Auffassung nicht allein durch einen Medikamenteneffekt per se zu erklären. Vielmehr nimmt man an, dass die bessere symptomatische Behandlung und eine veränderte Zusammensetzung der Patientengruppe (mit einem größeren Anteil benignen Formen) seit Beginn der „therapeutischen Ära“ Teilursachen dieser Beobachtung sind.

— Diagnose und klinische Zusatzbefunde

Klinisches Bild und elektrophysiologische Befunde. Die Diagnose einer ALS stützt sich vor allem auf das charakteristische klinische Bild von progredienten, primär fokalen, später generalisierten amyotrophen Paresen bei gleichzeitig lebhaften Muskeleigenreflexen. Die Unterscheidung der familiären Form (fALS) von der sporadischen Form (sALS) gelingt klinisch nicht und muss sich allein auf die Dokumentation der Familienanamnese

stützen. Dabei müssen auch Varianten – wie spinale Muskelatrophien und primäre Lateralsklerosen bis hin zu motorischen Neuropathien – bei der Erhebung der Familienanamnese hinzugezogen werden (7). In der Elektromyographie als wichtigste Hilfsuntersuchung zeigen sich – häufig auch in nichtparetischen Muskelgruppen – eine pathologische Spontanaktivität vom Typ der Fibrillationspotenziale und positive scharfe Wellen sowie gelegentlich klinisch nicht auffallende Faszikulationen. Die Untersuchung bei leichter Willküraktivität offenbart verlängerte und polyphasische Potenziale motorischer Einheiten hoher Amplitude. Bei der Untersuchung unter maximaler Willkürinnervation findet sich eine deutliche neurogene Lichtung. Die Nervenleitgeschwindigkeiten sind nur minimal reduziert. In späten Stadien und bei Vorliegen massiver Atrophien führt der Verlust der spinalen Motoneurone allerdings auch zu einem ausgeprägten Verlust höherkalibriger Axone, sodass deutliche Reduktionen von Nervenleitgeschwindigkeiten gemessen werden können, ohne dass dieser Befund eine differenzialdiagnostische Bedeutung hat.

Eine Ultraschalluntersuchung kann klinisch nicht sichtbare Faszikulationen aufdecken; einen ähnlichen oder besseren Informationsgewinn erbringt die klinisch nicht immer durchgeführte **Palpation** der Muskulatur.

Die Aktivität der **Kreatinkinase (CK)** ist bei der überwiegenden Mehrzahl der Patienten erhöht; dabei ist der Grad der Erhöhung von der Muskelmasse, der körperlichen Aktivität sowie der Geschwindigkeit des Krankheitsprozesses abhängig. Falls die Aktivität der Kreatinkinase über den 4- bis 5fachen Wert erhöht ist, sollten differenzialdiagnostische Überlegungen angestellt werden.

Die Liquordiagnostik wird vor allem zum Ausschluss anderer Erkrankungen durchgeführt. Bei der ALS finden sich charakteristischerweise eine milde Schrankenstörung (Eiweißwert von bis zu 700 mg/l) sowie eine Erhöhung des neuronalen Markers Tau in frühen Phasen der Erkrankung, ansonsten aber ein unauffälliger Liquorbefund. Können oligoklonale Banden nachgewiesen werden, ist an eine Myelitis oder ein Lymphom zu denken.

Diagnosekriterien für die amyotrophe Lateralsklerose nach der „World Federation of Neurology“ (El-Escorial-Kriterien)

Formale wissenschaftliche Kriterien. Im Rahmen einer Konsensuskonferenz der „World Federation of Neurology“ wurden formale Kriterien für die Durchführung der wachsenden Anzahl an klinischen Studien bzw. für die Diagnosestellung der ALS entwickelt („Airlie House Guidelines“; 20). Ausgangspunkt der diagnostischen Kriterien sind die 1994 veröffentlichten „El-Escorial-Kriterien“ (23), die 1998 revidiert wurden (24). Es soll ausdrücklich betont werden, dass diese Kriterien für wissenschaftliche Studien bestimmt sind, also sicherstellen, dass nur ALS-Patienten für diese Studien rekrutiert werden. Daraus folgt, dass nicht erfüllte El-Escorial-Kriterien, insbesondere die Präsenz der Ausschlusskriterien, keineswegs die klinische Diagnose einer ALS ausschließen.

Die Diagnose einer ALS erfordert das **Vorhandensein** von:

- Zeichen der Läsion des zweiten Motoneurons (auch elektromyographische Befunde in klinisch normalen Muskeln),
- Zeichen der Läsion des ersten Motoneurons,
- Progredienz.

Diagnostische Kategorien sind:

- **sichere ALS:** Zeichen der Läsion des ersten Motoneurons und des zweiten Motoneurons in 3 Regionen (Regionen sind: Hirnstamm, Arme, Thorax und Rumpf, Beine);
- **wahrscheinliche ALS:** Zeichen der Läsion des ersten Motoneurons und des zweiten Motoneurons in 2 Regionen (Zeichen des ersten Motoneurons rostral zu den Zeichen des zweiten Motoneurons);
- **mögliche ALS:** Zeichen der Läsion des ersten Motoneurons und Zeichen der Läsion des zweiten Motoneurons in einer Region (z.B. bei monomelischer ALS oder progressiver Bulbärparalyse) oder Zeichen der Läsion des ersten Motoneurons in 2 oder 3 Regionen (z.B. primäre Lateralsklerose);
- **ALS-Verdacht:** Zeichen der Läsion des zweiten Motoneurons in 2 oder 3 Regionen, keine Zeichen der Läsion des ersten Motoneurons.

Die Diagnose einer ALS erfordert das **Fehlen** von:

- Gefühlsstörungen,
- Sphinkterstörungen,
- Sehstörungen,
- autonomer Dysfunktion,
- Parkinson-Syndrom,
- Alzheimer-Demenz oder
- Syndromen, die der ALS ähneln.

Die **Diagnose einer ALS** wird gestützt durch:

- Faszikulationen in einer oder mehreren Regionen,
- neurogene Veränderung bei elektromyographischen Untersuchungen,
- normale motorische und sensible Nervenleitgeschwindigkeiten (distale motorische Latenzen dürfen erhöht sein),
- Fehlen von Leitungsblöcken.

Differenzialdiagnose

Da es bisher keinen spezifischen Marker für die sporadische Form der ALS gibt, ist es wichtig, andere Erkrankungen differenzialdiagnostisch auszuschließen. Zur **Basisdiagnostik** (siehe unten), die den Zweck der optimalen medizinischen Versorgung des ALS-Patienten hat, gehören die Bestimmung der Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit und der routinemäßig erhobenen blutchemischen Parameter sowie die Durchführung einer Röntgenaufnahme der Lunge sowie eines Elektrokardiogramms. Es hat sich in großen Untersuchungen gezeigt, dass die Diagnose einer ALS dann sicher ist, wenn ein erfahrener Untersucher sowohl das **klinische Bild** als auch den **Verlauf** beurteilt.

Einzelne Differenzialdiagnosen. Es sind vor allem die folgenden Erkrankungen auszuschließen:

- **Lymphoproliferative Erkrankungen** können mit einer Motoneuronenerkrankung einhergehen, die das klinische Bild einer spinalen Muskelatrophie, einer motorischen Neuropathie und sehr selten einer primären Lateralsklerose zeigt. Bei der überwiegenden Mehrzahl der Patienten wird sich schon im Blutbild, bei der Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit oder bei der Immunelektrophorese ein Hinweis auf die Ursache der Erkrankung ergeben; man findet in der Regel einen „Autoimmunliquor“, und die Elektroneu-

rographie kann eine Demyelinisierung oder eine weitreichende Schädigung des peripheren sensiblen Systems nachweisen.

- Wie bereits oben erwähnt, sind differenzialdiagnostische Irrtümer hinsichtlich der Bandscheibenerkrankungen oder anderer **Erkrankungen der Wirbelsäule**, wie Spinalstenosen, angesichts der rasanten Entwicklung der bildgebenden Diagnostik als fast schon historisch anzusehen. Ebenso wie in der differenzialdiagnostischen Abgrenzung der Syringomyelie müssten heute fehlindizierte Operationen weitgehend vermieden werden können.
- Eine unter therapeutischen Gesichtspunkten wichtige Differenzialdiagnose stellt die **Polyomyositis** dar. Wenn auch die klinische Abgrenzung dem Erfahrenen kaum Schwierigkeiten bereitet, so stellt das Fehlen von Entzündungsparametern oder einer massiv erhöhten Aktivität der Kreatinkinase eine Quelle von Irrtümern dar. Wenn der elektromyographische Befund hier nicht hilft, bleibt die histologische Untersuchung des Muskels diagnostischer „Goldstandard“. Die differenzialdiagnostische Abgrenzung der **Einschlusskörperchenmyopathie (-myositis)** kann klinisch, auch unter Einsatz von Elektromyographie und -neurographie, problematisch sein; hier bleibt der histologische Befund, insbesondere der Nachweis von „Rimmed Vacuoles“, der „Goldstandard“.
- Die sehr seltene **spinale Muskelatrophie nach Poliointektion** kann mit Hilfe von Anamnese und Befund, insbesondere auch der Elektromyographie, abgegrenzt werden. Gleiches gilt für die ebenso seltene **multifokale motorische Neuropathie mit Leitungsblöcken**. Zum Nachweis der pathognomonischen Leitungsblöcke müssen oft extensive neurographische Untersuchungen durchgeführt werden; nicht selten wird man den pragmatischen, aus diagnostischen und therapeutischen Gründen sinnvollen Ansatz der probatorischen Immunglobulintherapie wählen. Diese Strategie wird durch Berichte gestützt, die über einen erfolgreichen Einsatz von Immunglobulinen berichten, obwohl ein elektrophysiologischer Nachweis von Leitungsblöcken nicht gelang. Ein Einsatz von Immunglobulinen bei Patienten, bei denen ein Syndrom des ersten Motoneurons vor-

liegt, ist nach der Studienlage nicht gerechtfertigt, und es ist empfehlenswert, den Effekt dieser hinsichtlich Nebenwirkungsrate und Kosten nicht zu unterschätzenden Therapie möglichst mittels quantitativer Testung der Muskelkraft immer zu objektivieren und zu kontrollieren.

- **Weitere Erkrankungen:** Eine Myelopathie nach Einsatz ionisierender Strahlen, eine Hyperthyreose, der höchst selten zu berücksichtigende Hyperparathyreoidismus, ein Hexosaminidase-A-Mangel und eine Adrenomyeloneuropathie werden allenfalls nach alleiniger Analyse des Vulnerabilitätsmusters differenzialdiagnostisch zu diskutieren sein; eine sorgfältige Erhebung der Anamnese und gegebenenfalls die entsprechenden Zusatzuntersuchungen werden an der diagnostischen Zuordnung keine Zweifel lassen. Ob Blei- und Quecksilbervergiftungen in der Differenzialdiagnose von Motoneuronerkrankungen eine Rolle spielen, wird vielfach, auch von den Autoren, ernsthaft in Zweifel gezogen.

Eine weitergehende differenzialdiagnostische Bedeutung, um mögliche Kofaktoren auszuschließen, hat die Untersuchung der Schilddrüsenfunktion sowie der Vitamin-B₁₂- (inklusive Homocystein- und Methylmalonsäure-) und Folsäurespiegel und die Durchführung der Luesdiagnostik. Zu den differenzialdiagnostisch bedeutsamen Hilfsuntersuchungen gehören die Messung der Nervenleitgeschwindigkeiten, die Elektromyographie, laborchemische Untersuchungen des Blutes und des Liquor cerebrospinalis, in Ausnahmefällen auch die Magnetresonanztomographie oder die Computertomographie und – eher selten – die Muskelbiopsie.

Therapie

Eine kausale Therapie der ALS existiert bis heute nicht. Die an der Pathogenese orientierten Therapieansätze stützen sich vor allem auf eine mögliche Störung des Glutamatmetabolismus sowie auf eine abnorme Bildung oder Anreicherung von Sauerstoffradikalen.

Neuroprotektion

Neuere Untersuchungen bei transgenen Tieren, die die menschliche Cu-Zn-SOD-Mutation tragen, und bei Menschen haben gezeigt, dass Medikamente, die in den Stoffwechsel des exzitatorischen Neurotransmitters Glutamat eingreifen, den Verlauf der ALS verzögern können, also ein neuroprotektives Potenzial aufweisen (14). Zwei große, doppelblinde, plazebokontrollierte Studien zeigten, dass durch die Gabe von 100 mg des **Glutamatantagonisten Riluzol** in einem Studienzeitraum von 18 Monaten bei nur geringgradigen Nebenwirkungen eine Lebenszeitverlängerung von 3–4 Monaten erreicht werden konnte (2, 11); die Gabe von 50 mg wies statistisch keinen Unterschied im Vergleich zu Plazebo auf. Eine höhere Tagesdosis (200 mg) war der empfohlenen Tagesdosis von 100 mg nicht überlegen. Retrospektive Analysen haben gezeigt, dass die behandelten Patienten länger in den früheren Stadien der Erkrankung verbleiben – ein indirekter Hinweis darauf, dass die Substanz auch einen Einfluss auf die Lebensqualität der Behandelten hat. Es überrascht nicht – insbesondere angesichts der Hinweise auf die Präsenz einer langen präsymptomatischen Phase bei transgenen Tieren –, dass die vorliegenden Ergebnisse zeigen, dass ein früher Einsatz des Medikaments sinnvoller ist als eine spätere Behandlung. Die retrospektive Erfassung der Überlebenszeit vor und nach der Einführung von Riluzol hat in jüngster Zeit die Erkenntnis erbracht, dass die Überlebenszeit der behandelten Patienten (je nach Studie) zwischen immerhin 12 und 21 Monaten zugenommen hat. Die möglichen Gründe hierfür sind oben bereits diskutiert worden.

Symptomatische Therapie

Speichelfluss. Hauptursachen eines vermehrten Speichelverlusts aus der Mundhöhle sind die Unfähigkeit, den produzierten Speichel (2–3 l/Tag) zu schlucken, und die Schwäche der Nackenmuskulatur. Orthopädische Interventionen (Korrektur der Kopfposition durch Unterstützung der Halsmuskulatur), krankengymnastisches Training des Lippenschlusses und eine pharmakologische Intervention durch lokal oder über Hautpflaster applizierte Anticholinergika (Atropin, Scopolamin) sind hilfreich. Die transdermale Applikation von Scopolamin ist der derzeit praktisch gängigste

Weg. Der anticholinerge Begleiteffekt der gängigen Thymoleptika führt häufig vorübergehend zu einer Reduktion der Speichelproduktion, hält jedoch meist nicht lange an. Wenn die bewährten pharmakologischen Prinzipien versagen, wird man sich zum Einsatz von Botulinumtoxin, das in die Haut über der Glandula parotis bzw. Glandula submandibularis injiziert wird, entscheiden.

Schluckstörungen. Bei zunehmender Dysphagie empfiehlt sich nach einem eingehenden Gespräch mit dem Patienten die endoskopisch geführte perkutane Anlage eines Gastrostomas. Vorübergehend kann eine nasale Magensonde verwendet werden. Die Indikation zur Gastrostomaanlage ergibt sich bei massivem Gewichtsverlust mit Dehydrierung oder dem Auftreten von Aspirationspneumonien.

Dysarthrie und Anarthrie. Aufgabe der Zusammenarbeit des Neurologen mit dem Logopäden ist nicht nur die Nutzung der Restfunktionen des Sprechapparates, sondern auch die rechtzeitige Versorgung des Patienten mit Kommunikationshilfen. Bei drohender Anarthrie sollte ein Sprechcomputer zur Verfügung gestellt werden.

Respiratorische Insuffizienz/alveoläre Hypoventilation. Die respiratorische Insuffizienz ist der begrenzende Faktor für die Lebenserwartung des ALS-Patienten. Sie wird einerseits durch die Paresen der Atemmuskulatur, andererseits durch Atelektasen und Aspirationspneumonien hervorgerufen. Durch einen ansteigenden $p\text{CO}_2$ entstehen Symptome einer beginnenden CO_2 -Narkose: nächtliche Schlafstörungen, morgendliche Kopfschmerzen, Unruhezustände, Tagesmüdigkeit und Konzentrationsstörungen. In dieser Situation wird sich der Allgemeinzustand des Kranken durch eine nichtinvasive Maskenbeatmung bessern. Ein verantwortlicher Umgang mit den therapeutischen Optionen hilft, die häufig im Notfall durchgeführten Intubationen und die resultierenden medizinisch-rechtlichen Probleme zu verhindern. Nicht selten können im Verlauf von Infektionen des oberen Respirationstrakts Attacken quälender Hyperpnoe auftreten, die durch eine frühzeitige Antibiose und bedarfsweise eine orale oder rektale Gabe von Morphinen angemessen behandelt werden können.

Krankengymnastik und Hilfsmittelversorgung. Die frühzeitige und vorausschauende Versorgung mit adäquaten Hilfsmitteln (Peronäusschiene, Stützkorsett, Rollstuhl, Halskrawatte) gehört zur sorgfältigen Betreuung von ALS-Patienten. Eine krankengymnastische Übungsbehandlung mäßiger Intensität mit dem Ziel, die Funktion des Bewegungsapparats soweit wie möglich zu erhalten und Immobilisationschäden vorzubeugen, wird empfohlen. Intensive Trainingsprogramme sind sinnlos.

Andere Symptome und Therapieansätze. Medikamentös beeinflussen Thymoleptika die Zeichen der Pseudobulbärparalyse sowie den erhöhten Speichelfluss. Nur in Ausnahmefällen werden Antispastika oder Acetylcholinesterasehemmer nützlich sein. Ein therapeutischer Effekt von – auch antioxidativen – Vitaminpräparaten in normalen oder Megadosen bleibt derzeit beim Menschen unbewiesen. Auch die Gabe von Kreatin, die vielerorts durchgeführt wird, beruht nur auf erfolgreichen Tierexperimenten; beim Menschen sind die bisherigen Studien zur Wirksamkeit des Kreatins erfolglos geblieben.

■ Spinale Muskelatrophien (SMA)

Einteilung. Die progressiven spinalen Muskelatrophien sind eine klinisch und genetisch heterogene Gruppe von Erkrankungen, die als Folge eines selektiven Untergangs motorischer Vorderhornzellen und der motorischen Kerngebiete des Hirnstamms auftreten. In diesem Abschnitt wird eine Einteilung nach klinischen Kriterien vorgenommen werden, wobei – wenn möglich – auf eine Zuordnung der klinischen Befunde zu den derzeit bekannten genetischen Befunden Wert gelegt wird. Es ist möglich, dass, wie bei der ALS, diese bisherige klinisch orientierte Einteilung in den nächsten Jahren entsprechend der neuen Befunde auf dem Gebiet der Genetik revidiert wird; entscheidend wird aber eine therapeutisch, an der Funktion der Genprodukte orientierte Sichtweise sein. Wie in der Genetik der ALS, hat sich auch bei den spinalen Muskelatrophien gezeigt, dass eine rein an einzelnen Genen orientierte Sichtweise zur Einordnung der Phänotypen nicht ausreicht; es sind vielmehr ein und demselben Gen verschiedene Phänotypen zugeordnet. Eine Einteilung der

wichtigsten Krankheitsbilder nach klinischen Kriterien in Form einer Übersicht wird im Folgenden vorgenommen:

- **Proximale spinale Muskelatrophien:**
 - SMA-I–IV (autosomal-rezessiv);
- **Nichtproximale spinale Muskelatrophien:**
 - distale spinale Muskelatrophien (autosomal-dominant/autosomal-rezessiv),
 - progressive Bulbärparalyse des Kindesalters (Fazio-Londe; autosomal-rezessiv),
 - progressive Bulbärparalyse mit Taubheit (Violetta-van-Laere; autosomal-rezessiv),
 - skapuloperoneale Formen (autosomal-dominant/autosomal-rezessiv),
 - juvenile distale segmentale Form Typ Hirayama (meist sporadisch),
 - distale SMA mit Stimmbandlähmung (autosomal-dominant),
 - distale SMA mit Myoklonusepilepsie;
- **SMA-plus-Formen:**
 - SMA plus initiale respiratorische Insuffizienz (autosomal-rezessiv),
 - SMA plus zerebelläre Hypoplasie (autosomal-rezessiv),
 - SMA plus Arthrogryposis und Frakturen (X-chromosomal, autosomal-rezessiv);
- **spinobulbäre Muskelatrophie Typ Kennedy (X-chromosomal).**

SMA-Typen. Es müssen die proximalen spinalen Muskelatrophien von den Formen mit anderen Verteilungsmustern unterschieden werden. Die akute infantile Form Werdnig-Hoffmann (SMA Typ I), die chronisch infantile Form (SMA Typ II, intermediärer Typ), die juvenile Form vom Typ Kugelberg-Welander (SMA Typ III) und die adulte Form (SMA Typ IV) gehören zur ersten Erkrankungsgruppe. Sie folgen bei Beginn in der Kindheit in der Regel einem autosomal-rezessiven Erbgang; der Phänotyp, insbesondere der Verlauf der Erkrankungen, wird durch das bisherige genetische Wissen aber nicht hinreichend erklärt. Das unterschiedliche Verteilungsmuster der Paresen differenziert die verschiedenen erblichen Formen der progressiven Bulbärparalysen sowie diverse andere klinisch beschriebene Formen von den proximalen spinalen Muskelatrophien. Der sporadisch auftretende juvenile distale Typ Hirayama befällt initial selektiv die distale Armmuskulatur. Es ist vorhersehbar, dass die nach klinischen Beobachtungen durchgeführte Einteilung bald einer neuen Gliederung nach sinnvolleren Kriterien weichen

und das eine oder andere historisch klinisch definierte Syndrom von der Liste verschwinden wird.

Das Kennedy-Syndrom (spinobulbäre Muskelatrophie, SBMA) hingegen ist durch seinen x-chromosomal-rezessiven Erbgang und einen spezifischen molekulargenetischen Befund – ein Trinukleotid-Repeat – eindeutig charakterisiert. Außerdem findet man einen eindeutigen Verteilungstyp und einen ebensolchen klinischen Verlauf, aber auch – vielleicht weniger gut durch die Genetik erklärte – akzessorische Zeichen.

Erstbeschreibung, Historie

Die proximalen spinalen Muskelatrophien sind erstmals im Jahre 1891 von dem Grazer Neurologen **Guido Werdnig** und im Jahre 1893 von dem Heidelberger Neurologen **Johann Hoffmann** beschrieben worden. **Kugelberg und Welander** erläuterten dann in den Jahren 1954 und 1956 die weniger progredienten Varianten der Erkrankung.

Morphologie und molekulare Befunde

Befallsmuster, Inzidenz. Charakteristisch ist das Vulnerabilitätsmuster der proximalen Formen der spinalen Muskelatrophien, das fast ausschließlich die Vorderhornzellen des Rückenmarks, nur selten zusätzlich die bulbären Hirnnervenkerne oder gar den kortikospinalen Trakt umfasst. Die Inzidenz der SMA beträgt mindestens 1:10.000, entsprechend einer Heterozygotenfrequenz von 1:50, und damit ist sie nach der Mukoviszidose die zweithäufigste autosomal-rezessiv vererbte Erkrankung. Die vergleichsweise aggressiv verlaufende SMA Typ I (Werdnig-Hoffmann) ist die häufigste rezessiv vererbte Variante, während die autosomal-dominante Form vergleichsweise selten ist, da sie bei weniger als 2% der Erkrankten in einem Alter unter 10 Jahren auftritt.

Genetische Befunde. Das für die autosomal-rezessiv erbliche Form der proximalen SMA verantwortliche Gen konnte auf dem langen Arm von Chromosom 5 lokalisiert werden. Die weitergehende Analyse wird durch die Duplikation eines etwa 500 kB großen Bereichs dieser Region sehr erschwert. Es wird eine zentromerische von der telomerischen Kopie unterschieden. Bei der über-

wiegenden Mehrzahl der Patienten mit einer SMA der Typen I–III treten Deletionen der telomerischen Kopie im Survival-Motoneuron-(SMN-)Gen auf. Dabei lassen sich diese häufiger bei der SMA-I als bei der SMA-II und hier wiederum häufiger als bei der SMA-III nachweisen (etwa 98% vs. 90%). Bei einigen wenigen Patienten sind auch Punktmutationen im SMN-Gen beschrieben worden. Die Deletionen betreffen in der Regel die Exons 7 und 8 der telomerischen Kopie, seltener das Exon 7 allein. Das Neuronal-Apoptosis-Inhibitor-Protein-(NAIP-)Gen befindet sich in der gleichen Region wie das SMN-Gen. Etwa $\frac{1}{3}$ der SMA-I- bis -III-Patienten weisen Deletionen im NAIP-Gen auf. Für die humangenetische Diagnostik ist die Analyse des NAIP-Gens von untergeordneter Bedeutung, da alle Patienten mit einer Deletion im Bereich des NAIP-Gens auch eine Deletion im Bereich des SMN-Gens aufweisen. Auch funktionell scheint die Bedeutung des SMN-Gens zu überwiegen. Einzelheiten des pathogenetischen Zusammenspiels beider Gene und die Funktion der Genprodukte sind bisher unbekannt. Bei Patienten, bei denen die Erkrankung im Erwachsenenalter jenseits des 30. Lebensjahrs beginnt (SMA-IV), sind nur in Einzelfällen Deletionen im SMN-Gen nachgewiesen worden. Es muss beachtet werden, dass die klinische Diagnose einer SMA vom Erwachsenentyp immer unsicher bleiben wird; bei neuropathologischen Untersuchungen wurde immer wieder über klinisch nicht erfasste Läsionen des kortikospinalen Trakts bei klinischer Diagnose einer SMA berichtet. Es ist derzeit kontrovers, ob das SMN-Gen einen Risikofaktor für die Entwicklung einer ALS darstellt.

Klinisches Bild

Individuelles Bild. Die Analyse von Krankheitsverläufen der autosomal-rezessiv vererbten spinalen Muskelatrophien zeigt, dass diese insgesamt eher ein Kontinuum als klar unterscheidbare Gruppen darstellen. Jede Klassifikation nach einer Definition von Altersgrenzen muss daher willkürlich sein. Da es immer wieder vorkommt, dass Patienten im Verlauf der Erkrankung diagnostisch neu klassifiziert werden müssen, sollten, wie bei der ALS, prognostische Aussagen für den Einzelfall nur mit größter Vorsicht getroffen werden. Es sind vielmehr Eltern und Betroffene darauf aufmerksam zu machen, dass eine individuelle Vorhersage des

Krankheitsverlaufs nicht möglich ist und Aussagen nur im Rahmen einer kontinuierlichen Betreuung gemacht werden können.

Die ersten Symptome der **Werdnig-Hoffmann-Erkrankung** (Typ I: das Kind erlernt das Sitzen nicht) können häufig bereits durch einen Mangel oder ein Fehlen von Kindsbewegungen in den letzten Monaten der Schwangerschaft bemerkt werden. Meist imponieren die Kinder im Neugeborenenalter als Floppy Infants. Der Schwerpunkt der Muskelhypotonie und -schwäche liegt, wie bei allen Formen, an den proximalen unteren Extremitäten, wobei eine Generalisierungstendenz vorliegt. Die Muskeleigenreflexe fehlen. Faszikulationen der Zungenmuskulatur und ein Tremor der Hände können beobachtet werden. Das Zwerchfell und die Muskulatur, die von den okulären Hirnnerven versorgt wird, bleiben ausgespart. Die Lebenserwartung der Kinder wird durch die Bulbärparalyse, insbesondere aber auch durch die respiratorische Insuffizienz begrenzt. Immerhin überleben aber bis etwa 8% der Patienten das 10. Lebensjahr; kognitive Einschränkungen treten nicht ein.

Patienten mit der **intermediären Form** (Typ II: die Kinder erlernen das Sitzen, das Gehen aber nicht) zeigen einen Krankheitsbeginn bis zum 18. Lebensmonat. Die Progredienz ist deutlich geringer als bei Typ-I-Patienten, die Lebenserwartung im Durchschnitt deutlich besser. Fast 90% der Patienten überleben das 10. Lebensjahr. In vielen Fällen treten Phasen fehlender oder nur sehr geringer Progredienz auf. Das klinische Ausfallsmuster der Erkrankung ist demjenigen der SMA Typ I ähnlich, da zunächst die Oberschenkel- und Beckengürtelmuskulatur und erst später die distale Muskulatur der Extremitäten erfasst wird. Zungenfaszikulationen können beobachtet werden.

Die **Kugelberg-Welander-Erkrankung** (Typ III: Erkrankungsbeginn nach Erlernen des Gehens) verläuft vergleichsweise gutartig. Das formale klinische Syndrom unterscheidet sich von demjenigen der SMA Typ I und der SMA Typ II nicht, da auch hier die ersten Symptome im Bereich des Beckengürtels und der Oberschenkelmuskulatur auftreten. Die Quadrizepspareesen sind für die Gangstörungen verantwortlich; zu Beginn der Erkrankung treten Beeinträchtigungen beim Treppensteigen oder auch Probleme beim Aufrichten aus der Hocke auf. Eine Pseudohypertrophie der Waden und eine lumbale Hyperlordose können zu diagnostischen Fehleinschätzungen in Richtung ei-

ner myogenen Erkrankung führen. Später wird die Oberarm- und Schultermuskulatur vom Krankheitsprozess mitbetroffen. Die Muskeleigenreflexe sind anfangs fokal, später generalisiert erloschen. Die Lebenserwartung der Patienten ist, wenn überhaupt, allenfalls minimal reduziert.

Wesentlich gutartiger ist der Verlauf der sehr seltenen **SMA Typ IV** mit einem Krankheitsbeginn nach dem 30. Lebensjahr. Die Lebenserwartung ist nicht reduziert, die gelegentlich auch milden Paresen der proximalen unteren Extremitäten verlaufen langsam progredient. Es ist für die zukünftige Einteilung der Erkrankung von Interesse, dass bei Patienten, die jenseits des Alters von 30 Jahren an einer SMA Typ IV erkranken, bisher nur in Einzelfällen Mutationen im SMN-Gen nachgewiesen werden konnten. Es ist daher noch nicht sicher, ob dieses Syndrom sowohl auf genetischer als auch auf klinischer, insbesondere aber neuropathologischer (siehe oben) Ebene von der ALS abgegrenzt werden kann.

■ Klinische Zusatzbefunde

Bei allen Typen der SMA kann – wie bei allen Motoneuronerkrankungen – die Kreatinkinaseaktivität im Serum geringgradig erhöht sein. Kognitive Veränderungen gehören nicht zum Bild der proximalen spinalen Muskelatrophien. Sensible Nervenleitgeschwindigkeiten sind normal, motorische Leitgeschwindigkeiten können bei schweren Manifestationsformen geringfügig reduziert sein. Die Elektromyographie zeigt eine pathologische Spontanaktivität, einen Umbau der Potenziale motorischer Einheiten sowie ein gelichtetes Interferenzmuster bei maximaler Willkürinnervation. Falls notwendigerweise durchgeführt, zeigt die Muskelbiopsie Zeichen der neurogenen Atrophie, einschließlich einer Fasertypengruppierung.

■ Diagnostik

Im Folgenden sind die vom internationalen SMA-Konsortium Bonn (1992) erstellten klinischen und laborchemischen diagnostischen Kriterien für die Diagnose einer proximalen Form der SMA zusammengestellt:

- **Positive Kriterien:**
 - symmetrische Muskelschwäche,
 - proximal stärker ausgeprägt als distal,

- Beine stärker betroffen als Arme,
- Beteiligung der Rumpf- und Interkostalmuskulatur,
- Denervierung im Elektromyogramm,
- neurogene Veränderungen in der Muskelbiopsie,
- Faszikulationen;

- **Ausschlusskriterien:**

- Beteiligung des Zentralnervensystems,
- Arthrogryposis,
- Beteiligung anderer Organe (z. B. Ohren und Augen),
- Sensibilitätsstörungen,
- Augenmuskelbeteiligung,
- deutliche Gesichtsmuskelbeteiligung,
- Erhöhung der Kreatinkinaseaktivität auf mehr als das 10fache der oberen Norm,
- motorische Nervenleitgeschwindigkeit beträgt weniger als 70% der Norm.

Diagnostische Hilfen sind die neurophysiologischen Untersuchungsmethoden, gelegentlich die Muskelbiopsie sowie die Bestimmung der Kreatinkinaseaktivität, die leicht bis mäßig erhöht sein kann. Durch die Definition des genetischen Defekts auf Chromosom 5 ist das Screening nach Deletionen, seltener Mutationen, auf diesem Gen heute das entscheidende klinisch-diagnostische Instrument geworden. Einschränkend muss festgehalten werden, dass das Fehlen einer Deletion oder Mutation im SMN-Gen eine spinale Muskelatrophie nicht ausschließt.

■ Beratung und vorgeburtliche Diagnostik

Neben der Bedeutung molekulargenetischer Befunde für die Diagnostik der SMA hat ihre Anwendung im Rahmen der pränatalen Diagnostik zentrale Bedeutung. Falls in einer Familie ein Patient mit einer SMN-Deletion identifiziert wurde, ist eine pränatale Diagnostik mit sehr großer Sicherheit (> 99%) durchführbar. Prinzipiell ist also die Präsenz einer Deletion (oder Mutation) in der betroffenen Familie Voraussetzung für diese Diagnostik. Wegen der gravierenden Konsequenz eines möglichen Schwangerschaftsabbruchs sollte diese Untersuchung ausschließlich nach einer vorangegangenen genetischen Beratung, möglichst in Kooperation zwischen Neurologen und Humangenetikern, durchgeführt werden. Die Untersuchung er-

fordert häufig die klinische und molekulargenetische Untersuchung weiterer Familienmitglieder.

■ Differenzialdiagnose

Altersabhängigkeit. Das Erkrankungsalter des Patienten beeinflusst die notwendigen differenzialdiagnostischen Überlegungen. Fällt die Erkrankung bereits postnatal auf, müssen in die Differenzialdiagnose des Floppy-Infant-Syndroms eine perinatale Hypoxie (auch als Zusatzfaktor), zerebrale Malformationen, insbesondere aber auch primär myogene Erkrankungen, wie die myotone Dystrophie, eine kongenitale Myasthenie, kongenitale Myopathien sowie Fett- und Glykogenspeichermyopathien mit eingehen. Im Adoleszenten- und Erwachsenenalter ist auch an einen Hexosaminidase-A-Mangel als Ursache für eine Erkrankung des zweiten Motoneurons zu denken, aber auch Muskeldystrophien und metabolische Myopathien müssen differenzialdiagnostisch berücksichtigt werden.

Liegen **akzessorische Symptome** bei einer neurogenen Atrophie vor, so kann eine klassische SMA nicht diagnostiziert werden (siehe oben, „Diagnostik“). Als SMA-plus-Formen werden derzeit diejenigen Erkrankungen eingeordnet, bei denen das Vulnerabilitätsmuster im Nervensystem eindeutig über die motorischen Vorderhornzellen hinausgeht und Groß- oder Kleinhirn oder andere Strukturen des Hirnstamms und des Rückenmarks mitbetroffen sind. Diese Einteilung, die aus Gründen der klaren Definition des Phänotyps eingeführt wurde, muss nach dem Auffinden der noch fehlenden Gene wahrscheinlich wieder revidiert werden. Mit Hilfe molekulargenetischer Methoden konnten bisher 3 Entitäten von der proximalen SMA abgegrenzt werden, deren verantwortliche Erbanlagen nicht auf Chromosom 5q lokalisiert sind:

- SMA mit initialer respiratorischer Insuffizienz durch Zwerchfellparese (diaphragmatische SMA) mit ausnahmslos schlechter Prognose,
- SMA mit zerebellärer Hypoplasie,
- SMA mit Arthrogryposis sowie Frakturen, die wiederum genetisch heterogen ist.

■ Therapie

Die **symptomatische Therapie** der proximalen spinalen Muskelatrophien ist eine interdisziplinäre Aufgabe, die primär die Leitung des Neurologen, eventuell auch die Hilfe des Orthopäden und des Pulmonologen erfordert.

Allgemeine Maßnahmen. Eine krankengymnastische Übungsbehandlung mit passiven und aktiven Bewegungsübungen hat besonders vor dem Hintergrund der sich entwickelnden Bindegewebsstrukturen sowie des sich entwickelnden neuromuskulären Apparats, mehr noch als bei den erwachsenen ALS-Patienten, eine besondere Priorität. Sie hilft vor allem bei schwer betroffenen Kindern, Kontrakturen und Fehlstellungen und spätere operative Eingriffe zu vermeiden. Es ist ein wichtiges sekundäres Ziel, mit Hilfe von Bewegungsübungen vorhandene Ausfälle mit Hilfe der intakten Muskulatur zu kompensieren. Zur Prävention der Skolioseentwicklung, aber auch anderer Fehlstellungen sollte frühzeitig der Rat eines Orthopäden mit Spezialkenntnissen auf pädiatrischem, aber auch auf neuromuskulärem Gebiet gesucht werden. Zur Reduktion der Gefahr einer respiratorischen Insuffizienz stehen konservative, aber auch operative Methoden zur Verfügung. Wie auch bei Motoneuronerkrankungen des Erwachsenen, müssen Hilfsmittel – wie Sitz-, Steh- und Gehhilfen, Kopfstützen oder geeignete Rollstühle – zur Verfügung gestellt werden, um Funktionen zu erhalten und die Mobilität zu verbessern. Bei Trink- und Schluckschwäche ist eine Sondenernährung zu erwägen, auch die Gastrostomie stellt eine Option dar. Die Frage der Unterstützung der respiratorischen Funktion (nichtinvasive Beatmungsformen, Heimbeatmung über Tracheostoma) muss im Rahmen einer kontinuierlichen Betreuung sowohl mit dem Patienten als auch mit seinen Angehörigen frühzeitig vor dem Hintergrund der Schwere des klinischen Bildes diskutiert werden.

■ Muskelatrophien mit nichtproximalem Verteilungsmuster

Einleitend ist eine Auswahl von SMA-Formen mit nichtproximalem Verteilungsmuster zusammengefasst. Die Diagnose dieser Formen wird klinisch,

auch mit Hilfe der Familienanamnese, gestellt, da ätiopathogenetische Faktoren bisher unbekannt sind. Eine molekulargenetische Diagnostik steht nicht zur Verfügung, obgleich die chromosomale Lokalisation für eine Form der autosomal-dominanten distalen SMA sowie der skapuloperonäalen SMA inzwischen beschrieben wurde.

■ Distale spinale Muskelatrophien

Etwa 10% aller spinalen Muskelatrophien werden dieser Gruppe zugeordnet. Obwohl das Krankheitsbild eine deutliche distale Betonung aufweist, ist die proximale Muskulatur ebenfalls betroffen. Die Diagnosestellung ist im Einzelfall schwierig und erst nach Ausschluss von Sensibilitätsstörungen mindestens 18 Monate nach Krankheitsbeginn möglich. Distale Muskelatrophien sind genetisch heterogen und können sowohl autosomal-rezessiv als auch autosomal-dominanter Vererbung folgen. Das Elektromyogramm zeigt neurogene Veränderungen und kann distale Myopathien abgrenzen. Ein distales Verteilungsmuster der Muskelatrophie liegt sowohl bei der sehr seltenen, autosomal-dominant erblichen distalen SMA mit Stimmbandlähmung als auch bei der ebenfalls sehr seltenen, genetisch wahrscheinlich heterogenen distalen SMA mit Myoklonusepilepsie vor. Unter dem Begriff „Duchenne-Aran-Muskelatrophie“ wird eine progressive spinale Muskelatrophie bezeichnet, die an einer Hand, häufig der Arbeitshand, beginnt und hier auch dominiert. Nach jahrelangem Krankheitsverlauf ist eine Generalisierung möglich. Die Eigenständigkeit des Krankheitsbildes (wie anderer ähnlicher Syndrome) ist heute zweifelhaft geworden. Aus heutiger Sicht handelt es sich in vielen Fällen um frühe Stadien einer – auch langsam progredienten – ALS oder andere Formen einer spinalen Muskelatrophie mit distal betontem Verteilungsmuster. Auf den im englischsprachigen Raum nicht gebräuchlichen Begriff der „SMA Duchenne-Aran“ wird wahrscheinlich – wie auf andere rein klinisch definierte Syndrome – zukünftig verzichtet werden können.

■ Progressive Bulbärparalyse

Es sind rasch progrediente, progressive Bulbärparalysen des Kindesalters (Fazio-Londe-Syndrom)

und des Erwachsenenalters (siehe oben), aber auch ebenso seltene, langsam progrediente Bulbärparalysen des Erwachsenenalters, oft in Kombination mit Taubheit und häufigem Befall weiterer Hirnnerven, beschrieben worden (Violetto-van-Laere-Syndrom). Kinder mit Fazio-Londe-Syndrom erkranken in der Regel im 2.–4. Lebensjahr. Im Vordergrund stehen Schwächen und Paresen der mimischen sowie der Kau-, Larynx- und Pharynxmuskulatur, sodass Dysarthrie und Dysphagie auftreten. Zudem kann es zu einer Ptosis sowie zu Paresen des N. oculomotorius und des N. abducens kommen. Allerdings muss auch hier angemerkt werden, dass die klinisch beschriebenen Fälle bei beiden Syndromen einige Fragen offen lassen; so erkrankte die erstbeschriebene Patientin mit Fazio-Londe-Syndrom im Alter von 18 Jahren, und der häufig angenommene autosomal-rezessive Erbgang ist nicht immer klar belegt. Das autosomal-rezessiv erbliche Violetto-van-Laere-Syndrom nimmt einen vergleichsweise gutartigen Verlauf über Jahrzehnte, während die beschriebenen Patienten mit Fazio-Londe-Syndrom meist innerhalb von 1–2 Jahren versterben. Auch im Erwachsenenalter treten autosomal-dominant erbliche Bulbärparalysen auf, die sich nur schwer von einer familiären amyotrophen Lateralsklerose abgrenzen lassen; auch hier müssen die Fragen der Entitäten neu überdacht werden.

■ Skapuloperonäale und verwandte Formen

Auch der Begriff der – selten beschriebenen – skapuloperonäalen Form der spinalen Muskelatrophie wird in erster Linie beschreibend und nicht im Sinne einer ätiopathogenetischen Zuordnung verwendet. Die veröffentlichten Fälle waren vorwiegend autosomal-dominant vererbt und begannen zwischen dem 30. und 50. Lebensjahr mit einer Zehen- und Fußheberschwäche, um sich dann auf die Schultergürtelmuskulatur auszubreiten. Die Lebenserwartung ist nicht reduziert. Die als „Typ Stark-Kaeser“ bezeichnete skapuloperonäale Muskelatrophie ist äußerst selten, ihre Abgrenzung von der fazioskapulohumeralen Muskeldystrophie (FSH) war lange unklar. Neueste molekulargenetische Befunde ergeben jedoch Hinweise auf deren Eigenständigkeit. Der skapulohumeroale Typ Vulpian-Bernhardt stellt lediglich eine klinische Beschreibung einer Atrophie der Schultergür-

telmuskulatur dar, bei der fraglich erscheint, ob es sich um ein eigenständiges, ätiologisch definiertes Krankheitsbild handelt.

Juvenile distale segmentale Form (Typ Hirayama)

In Asien, insbesondere auf Ceylon und in Japan, ist bei jungen Männern eine Form der spinalen Muskelatrophie (auch: benigne monomele Amyotrophie) beobachtet worden, die aufgrund ihres regional gehäuften Auftretens Beachtung verdient. Im Alter von 15–30 Jahren treten eine asymmetrische Atrophie und Schwäche der kleinen Handmuskulatur auf, die nur in Einzelfällen auch einen familiären Hintergrund zu haben scheinen. Die Erkrankung kommt nach den vorliegenden Berichten zu einem Stillstand oder ist sogar partiell reversibel. Kälteempfindlichkeit tritt auf, während Sensibilitätsstörungen fehlen. Ob die Ursache im Zervikalmark morphologisch fassbar ist, bedarf weiterer Untersuchungen.

Spinobulbäre Form der spinalen Muskelatrophie (Kennedy-Syndrom)

Das seltene Kennedy-Syndrom nimmt eine interessante Zwischenstellung ein. Einerseits gehört es genetisch, da es durch ein verlängertes CAG-Repeat auf dem X-Chromosom im Androgenrezeptor verursacht wird, wie der Morbus Huntington oder die myotone Dystrophie zu den Trinukleotidkrankungen; andererseits handelt es sich klinisch eindeutig um eine langsam progrediente Form einer spinalen Muskelatrophie, allerdings mit endokrinen Auffälligkeiten. Es kommt bei diesen endokrinen Störungen allerdings nicht zu einer testikulären Feminisierung (wie es bei einer Ausschaltung des Androgenrezeptors zu erwarten wäre), sondern zu einer regelmäßig auftretenden Gynäkomastie; seltener sind Diabetes mellitus und Hodenatrophie zu beobachten, wobei allerdings die Fertilität erhalten bleibt.

Klinisches Bild, Diagnostik. Der x-chromosomale Erbgang impliziert, dass nur Männer von der Erkrankung betroffen sind. Das erste Zeichen ist in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle eine Gynäkomastie, die meist erstmals in der Pubertät in Er-

scheinung tritt. Um das 20. Lebensjahr herum fallen dann belastungsabhängige Muskelkrämpfe, Faszikulationen sowie ein charakteristischer Haltetremor auf. Erst später werden dann Paresen und eine Amyotrophie bemerkt, die vorzugsweise symmetrisch die stammnahe Muskulatur, aber auch die kaudalen motorischen Hirnnerven befallen. Charakteristisch ist das schwere Ausmaß der bulbären Amyotrophie, vor allem im Bereich der Zungenmuskulatur, die aber meist mit überraschend geringen Funktionseinbußen des Sprech- und des Schluckvorgangs verknüpft sind. Im Gegensatz dazu führen die motorischen Behinderungen der Beine häufig dazu, dass die Betroffenen auf einen Rollstuhl angewiesen sind. Allerdings ist die Lebenserwartung kaum oder nicht herabgesetzt, da die Erkrankung nur sehr langsam progredient verläuft. Neurophysiologische Untersuchungen ergeben im Elektromyogramm sowohl neurogene als auch myogene Veränderungen, die Nervenleitgeschwindigkeiten zeigen sowohl im sensiblen System als auch motorisch den Verlust von Axonen, sodass zwar die Leitgeschwindigkeiten nicht wesentlich herabgesetzt, die Amplituden der Muskelsummenaktionspotenziale und der sensiblen Nervenaktionspotenziale jedoch deutlich reduziert sind. Letztere können sogar fehlen. Die Kreatinkinaseaktivität ist in der Regel deutlich erhöht.

Es handelt sich bei der Kennedy-Erkrankung also um eine **Multisystemerkrankung**, deren Symptomatik eindeutig über das motorische System hinausgeht. Betrachtet man das gesamte klinische Krankheitsbild, so fehlt die bei Trinukleotidkrankungen gewohnte Korrelation zwischen Repeat-Länge und Schwere des Krankheitsbildes (17). Das Kennedy-Syndrom wird nicht allzu selten mit prognostisch ernsteren Motoneuronerkrankungen verwechselt.

Spastische Spinalparalyse

Spastische Spinalparalysen können hereditär oder sporadisch auftreten. Das klinische Syndrom ist erstmals im Jahre 1880 von Strümpell beschrieben worden. Charakteristisches Merkmal ist eine langsam progrediente, symmetrische, spastische Parese der unteren Extremitäten. Häufig finden sich akzessorische Symptome. Neuropathologisch zeigen sich eine distale Degeneration des kortikospinalen Trakts (central distal axonopathy) sowie ei-

ne Degeneration der distalen zervikalen Anteile des Tractus gracilis. Seltener wurde über eine Affektion der spinozerebellären Trakte berichtet. Die hereditären spastischen Paraparesen (HSP) stellen eine genetisch heterogene Gruppe von Erkrankungen dar, bei denen autosomal-dominante, autosomal-rezessive und x-chromosomale Erbgänge beschrieben worden sind. Nachfolgend ist eine Klassifikation dieser Erkrankungen dargestellt:

- **hereditäre spastische Spinalparalyse:**
 - autosomal-dominant,
 - autosomal-rezessiv,
 - x-chromosomal;
- **sporadische spastische Spinalparalyse.**

■ Häufigkeit und Vorkommen

Rezessive Formen scheinen seltener zu sein als dominante Formen. Die Prävalenz der dominanten Formen wird in Dänemark und Norwegen mit 0,8–12,1/100.000 angegeben, ein rezessiver Erbgang wurde bei 0,1 bzw. 1,9/100.000 Einwohner beobachtet. Frauen und Männer sind bei autosomal-dominantem und autosomal-rezessivem Erbgang gleich häufig betroffen. Die Lebenserwartung ist normal.

■ Pathogenese und Genetik

Ätiologie und Pathogenese dieser Erkrankungsgruppe sind derzeit weitgehend unbekannt. Das häufigste für die Erkrankung verantwortliche Gen stellt das Spastin dar; es folgen Mutationen im Atlastin (wie das Alsin eine GTPase), während die pathogenetisch besonders interessanten Mutationen im Paraplegin nach heutigem Wissensstand eine Ausnahme zu sein scheinen. Einige weitere Genloci sind beschrieben worden, sodass geschlossen werden kann, dass die Axonopathie der langen spinalen Bahnen ein Syndrom ist, das die gemeinsame Endstrecke einer Reihe ätiologischer Faktoren darstellt.

■ Klinisches Bild

Charakteristisches Leitsymptom der Erkrankung ist die **spastische Paraparese** mit Achillessehnen- und Patellarsehnenkloni, gelegentlich auch spontan positivem Babinski-Zeichen, gekreuztem Ad-

duktorenreflex und einer Gangstörung. Der erhöhte Tonus der Mm. gastrocnemii führt zu einem charakteristischen Zehenspitzenengang: Bei einwärts gedrehten Knien werden die Fußspitzen zirkumduziert. Die Erkrankung kann in unterschiedlichem Lebensalter beginnen; einige Kinder sind nicht in der Lage, laufen zu lernen, bei anderen beginnt die Erkrankung im Adoleszentenalter mit einer gewissen Ungeschicklichkeit beim Sport, wieder andere entwickeln die Gangstörung erst im höheren Lebensalter, jenseits des 60. Lebensjahres. Je nach Beginn der Erkrankung ist der Patient dann im Laufe seines Lebens auf einen Rollstuhl angewiesen. Die Lebenserwartung ist in der Regel nicht reduziert. Bei schwerer betroffenen Patienten kommt es auch zum Auftreten einer Spastik im Bereich der oberen Extremitäten mit gesteigerten Muskeleigenreflexen, positivem Knips- und Trömmer-Reflex sowie positivem Hoffmann-Zeichen. Ganz selten sind Zeichen einer Pseudobulbärparalyse mit gesteigertem Masseterreflex, vermehrtem Gähnen und erhöhter Affektdurchlässigkeit zu beobachten. Klinisches Korrelat der Beteiligung des Tractus gracilis ist eine Störung der Tiefsensibilität, insbesondere des Vibrationsempfindens, die häufig proportional zur Spastik ist. Bei vielen Patienten kommt im Laufe der Erkrankung auch ein imperativer Harndrang hinzu, der nicht selten Anlass zu – meist unnötigen – differenzialdiagnostischen Erwägungen gibt.

Sowohl der Beginn der Erkrankung als auch das Auftreten akzessorischer Symptome kann in einzelnen Familien variieren. Die „komplizierten Formen der HSP“ weisen **akzessorische Symptome** auf. Nicht selten ist eine Mitbeteiligung der Vorderhornzellen zu beobachten, wobei die Amyotrophie eher an den Beinen als an den Armen auftritt. Zu den akzessorischen Symptomen zählen eine Neuropathie des N. opticus, eine Retinopathie, extrapyramidalmotorische Symptome, gelegentlich auch mentale Retardierung und Demenz. Ganz selten wurden Temporallappenanfälle oder Hörstörungen beschrieben. Auch nichtneurologische Symptome können zum Krankheitsbild gehören, wie z.B. Reizleitungsstörungen des Herzens, eine Erhöhung des Augeninnendrucks, hämatologische Auffälligkeiten (Differenzialdiagnose: Akanthozytose) sowie Haut- und Skelettveränderungen. Insgesamt stützt sich die Diagnose jedoch auf die Präsenz der Kernsymptomatik, nämlich der hochgradigen symmetrischen spastischen Paraparese, die bis zur Plegie gehen kann. Eine positive Familienanamnese stützt die Diagnose.

Diagnostik

Besonders bei sporadischen Erkrankungen wird die Diagnose einer spastischen Spinalparalyse eine Ausschlussdiagnose sein. Die Diagnose stützt sich vor allem auf das hochgradig charakteristische klinische Bild einer langsam progredienten, symmetrischen, spastischen Paraparese, zusammen mit einer positiven Familienanamnese. Bei einigen Patienten mit leicht ausgeprägten Symptomen kann die wiederholte klinische Untersuchung wichtig werden, um eine Progression festzustellen und auf diese Weise eine perinatale Schädigung auszuschließen. Laboruntersuchungen, die aus differenzialdiagnostischen Erwägungen durchgeführt werden, sind Vitamin-B₁₂-Spiegel (mit Homocystein- und Methylmalonsäurespiegel) im Serum, langkettige Fettsäuren im Plasma sowie HTLV-1-Antikörper. Insbesondere bei sporadisch anmutenden Erkrankungen sollten eine Magnetresonanztomographie der Neuraxis sowie eine Lumbalpunktion durchgeführt werden.

Differenzialdiagnose

Die wichtigste Differenzialdiagnose der spastischen Paraparese ist die **infantile Zerebralparese**, die als Folge einer perinatalen Hypoxie auftritt. Es muss beachtet werden, dass auch Patienten mit spastischen Spinalparalysen von perinatalen Komplikationen betroffen sein können und somit Kombinationen beider Erkrankungen möglich sind. Weiterhin müssen eine Kompression des Rückenmarks durch Tumoren oder Bandscheibenvorfälle, eine Syringomyelie, eine Neuroleues, eine Myelopathie bei Vitamin-B₁₂-Mangel oder eine Encephalomyelitis disseminata differenzialdiagnostisch beachtet werden. Die HTLV-assoziierte tropische spastische Paraparese kann aufgrund der Anamnese und des komplexeren Vulnerabilitätsmusters vermutet und mit Hilfe der Magnetresonanztomographie, serologisch und durch Liquoruntersuchungen abgegrenzt werden. Andere, seltene, außerhalb Europas auftretende Formen spastischer Paraparesen sind der menschliche Neuroleues und der Neurocassavismus, die klinisch mit der spastischen Spinalparalyse identisch sind, aber durch die Expositionsanamnese (*Lathyrus sativus*, *Manihot esculenta*) abgrenzbar werden.

Eine Abgrenzung hereditärer spastischer Paraparesen gegenüber **metabolischen Erkrankungen** ist – insbesondere bei positiver Familienanamnese und hier wiederum vor allem bei Hinweisen auf einen rezessiven oder x-chromosomalen Erbgang – eine Notwendigkeit. Die dopasensitive Dystonie (Segawa-Syndrom) kann in ihrem Initialstadium einer spastischen Paraparese ähneln; sie reagiert rasch therapeutisch auf kleine Mengen von L-Dopa. Bei x-chromosomalem Erbgang ist auch an eine Adrenoleukodystrophie – insbesondere an ihre spinale Form, die Adrenomyeloneuropathie – zu denken. Der Nachweis erhöhter Spiegel langkettiger Fettsäuren im Plasma ist diagnostisch wegweisend. An das Vorliegen eines anderen metabolischen Defekts muss beim klinischen Bild einer spastischen Paraparese vor allem immer dann gedacht werden, wenn ein autosomal-rezessiver Erbgang vorzuliegen scheint, wenn eher eine Tetraparese als eine Paraparese das klinische Bild bestimmt oder wenn die Erkrankung durch eine mentale Retardierung, eine demenzielle Entwicklung oder eine Ataxie kompliziert wird.

Therapie

Die Therapie der spastischen Spinalparalyse ist vor allem durch die adäquate Hilfsmittelversorgung und eine krankengymnastische Behandlung, die einen deutlichen positiven Einfluss haben kann, bestimmt. Bei einigen Patienten wird man versuchen, Antispastika einzusetzen, wobei deren Erfolg eher unbefriedigend ist und nicht nur durch die Möglichkeit einer Zunahme der Paresen limitiert wird. Grundlagen der Therapie der Blasenstörung sind das Führen eines Miktionskalenders und die Regelung des Miktionsverhaltens (Blasentraining). Ein Therapieversuch mit Oxybutinin (Dridase R, 2-mal 5 mg) kann unternommen werden, auch Imipramin kann hilfreich sein. Vor der genetischen Beratung steht die sorgfältige klinisch-neurologische Untersuchung auch des scheinbar asymptomatischen Familienmitglieds; man sollte auf die praktisch vollständige Penetranz der autosomal-dominanten Erkrankung hinweisen, jedoch auch auf die erhebliche interindividuelle Variabilität des Zeitpunkts des Erkrankungsbeginns, der Progression und der Ausprägung der Symptome (unter Einschluss der Blasenstörung). Größere Schwierigkeiten treten bei der Beratung von Pa-

tienten auf, die aus Familien stammen, bei denen die Symptomatik erst nach dem Reproduktionsalter auftritt.

Literatur

- Ben Hamida M, Hentati F, Ben Hamida C. Hereditary motor system diseases (chronic juvenile amyotrophic lateral sclerosis). Conditions combining a bilateral pyramidal syndrome with limb and bulbar amyotrophy. *Brain*. 1990;113:347–63.
- Bensimon G, Lacomblez L, Meininger V and the ALS/Riluzole Study Group II. A controlled trial of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis. *N Engl J Med*. 1994;330:585–91.
- Caparros-Lefebvre D, Sergeant N, Lees A, et al. Guadeloupan parkinsonism: a cluster of progressive supranuclear palsy-like tauopathy. *Brain*. 2002;125:801–11.
- Chancellor AM, Warlow CP. Adult onset motor neuron disease: worldwide mortality, incidence and distribution since 1950. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1992;55:1106–15.
- Cleveland D, Laing N, Hulse PV, Brown RH Jr. Toxic mutant in Charcot's sclerosis. *Nature*. 1995;37:342–3.
- Gurney MC, Pu H, Chiu A, et al. Motor neuron degeneration in mice that express a human CuZn superoxide dismutase mutation. *Science*. 1994;264:1773–5.
- Hanemann CO, Ludolph AC. Hereditary motor neuron disease, which is which Amyotrophic. *Lat Sci*. 2002;4:186–9.
- Hentati A, Bejaoui K, Pericak-Vance MA, et al. Linkage of recessive familial amyotrophic lateral sclerosis to chromosome 2q33–35. *Nat Gen*. 1994;7:425–8.
- Jürgens SM, Kurland LT, Okazaki H, Mulder DW. ALS in Rochester, Minnesota, 1925–1977. *Neurology*. 1980;30:463–70.
- Kolde G, Bachus R, Ludolph AC. Skin involvement in amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet*. 1996;347:1226–7.
- Lacomblez L, Bensimon G, Leigh PN, Guillet P, Meininger V for the Amyotrophic Lateral Sclerosis/Riluzole Study-Group-II. Dose ranging study of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet*. 1996;347:1425–31.
- Levanon D, Lieman-Hurwitz J, Dafni N, et al. Architecture and anatomy of the chromosomal locus in human chromosome 21 encoding the Cu/Zn superoxide dismutase. *EMBO J*. 1985;4:77–84.
- Ludolph AC, Langen KJ, Regard M, et al. Frontal lobe function in amyotrophic lateral sclerosis: a neuropsychologic and positron emission tomography study. *Acta Neurol Scand*. 1992;85:81–9.
- Ludolph AC. Animal models for motor neuron disease – research directions. *Neurology*. 1996;47(Suppl 6), 1996;6:228–32.
- Ludolph AC, Rudnik-Schöneborn S, Zerres K. Spinale Muskelatrophien In: Hopf HC, Deuschl G, Diener HC, Reichmann H, Hrsg. *Neurologie in Praxis und Klinik*, Bd. 2. Stuttgart: Thieme; 1999:142–7.
- Rosen DR, Siddique T, Patterson D, et al. Mutations in Cu/Zn superoxide dismutase gene are associated with familial amyotrophic lateral sclerosis. *Nature*. 1993;362:59–62.
- Sperfeld A, Karitzky J, Schreiber H, et al. X-linked bulbo-spinal neuropathy Kennedy: Presence of known and unknown clinical features in 35 cases. *Arch Neurol*. 2002;59:1921–6.
- Talbot PR, Goulding PJ, Lloyd JJ, Snowden JS, Neary D, Testa HJ. Inter-relation between „classic“ motor neuron disease and frontotemporal dementia: neuropsychological and single photon emission computed tomography study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1995;58:541–7.
- Wong PC, Pardo CA, Borchelt DR, et al. An adverse property of familial ALS-linked SOD1 mutation causes motor neuron disease characterized by vacuolar degeneration of mitochondria. *Neuron*. 1995;14:1105–16.
- World Federation of Neurology Research group on Neuromuscular Diseases. El Escorial World Federation of Neurology criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Sci*. 1994;124(Suppl):96–107.
- Zhao X, Alvarado D, Rainier S, et al. Mutations in a newly identified GTPase gene cause autosomal dominant hereditary spastic paraplegia. *Nat Genet*. 2001;29:326–31.
- Turner MR, Bakker M, Sham P, Shaw CE Al-Chalabi A. Prognostic modelling of therapeutic interventions in amyotrophic lateral sclerosis. *ALS*. 2002;15–21.
- Brooks B. El Escorial World Federation of Neurology criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. Subcommittee on Motor Neuron Diseases/Amyotrophic Lateral Sclerosis of the World Federation of Neurology Research Group on Neuromuscular Diseases and the El Escorial “Clinical limits of amyotrophic lateral sclerosis” workshop contributors. *J. Neurol Sci* 1994, 124;96–107.
- Swash M. Clinical features and diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. In: Brown R, Meininger V, Swash M (Hg): *Amyotrophic lateral sclerosis*. Dunitz M 2000.