

Screening von Kognitions- und Verhaltensänderungen bei der Amyotrophen Lateralsklerose

Christian Burkhardt, Christoph Neuwirth, Markus Weber

Muskelzentrum/ALS Clinic, Kantonsspital St. Gallen

Hintergrund

Die Amyotrophe Lateralsklerose (ALS) ist die häufigste Motoneuronenerkrankung beim Erwachsenen. Sie führt durch Degeneration des ersten und zweiten motorischen Neurons zu fortschreitenden Lähmungen. In den letzten beiden Dekaden änderte sich die Wahrnehmung der Erkrankung radikal. Neben Paresen und Spastik sind kognitive Defizite und Verhaltensänderungen als häufige Symptome dieser Multisystem-Erkrankung akzeptiert, wenn auch gegenwärtig noch nicht in den Diagnosekriterien verankert. Auf Basis von genetischen (z.B. *c9orf72*-Expansion) und histomorphologischen (z.B. mit TDP-43-positiven Einschlüssen im ZNS) Gemeinsamkeiten konnte die Brücke zwischen der ALS und der fronto-temporalen Demenz (FTD) geschlossen werden [1]. Beide Erkrankungen bilden somit ein Kontinuum mit variabler phänotypischer Präsentation. Frontotemporale Störungen der ALS decken ein breites klinisches Spektrum von Symptomen ab. Einige Patienten weisen lediglich in kognitiven Teilbereichen Defizite (kognitive Beeinträchtigungen, ALS-ci) auf. Ebenso werden isolierte Verhaltensänderungen (Verhaltensstörungen, ALS-bi) beobachtet, und einige Patienten präsentieren ein Mischbild aus beiden Bereichen. Nur eine Minderheit der ALS-Patienten (5–15%) erfüllt die Kriterien einer «ausgewachsenen» ALS-FTD. Für ALS-ci schwanken die Prozentangaben von 15–60% [2].

Die Defizite bei der ALS-ci liegen meist in der Wortflüssigkeit (*fluency*), Beeinträchtigung von exekutiven Funktionen, eingeschränkten Fähigkeiten zur Planung und Bearbeitung von Problemstellungen, Aufmerksamkeits- und Konzentrationsstörungen sowie dem Multitasking. Bei der ALS-bi reicht das Spektrum von geringfügigen, kaum wahrnehmbaren Verhaltensänderungen mit wenig Einfluss auf das tägliche Leben bis hin zu Verhaltensauffälligkeiten einer frontalen Demenz. Hier sind sowohl Minussymptome wie Apathie, Interessenverlust, Verlust an Empathie und sozial-

emotionalen Beziehungen als auch Plusssymptome wie Reizbarkeit und eine unzureichende Impulskontrolle zu nennen. Faktoren, welche die grosse Heterogenität der Symptompräsentation dieses Kontinuums der ALS-FTD in der Literatur erklären, liegen zum einen in den unterschiedlichen Erkrankungsstadien der Patienten, der hohen genetischen Variabilität sowie der sehr unterschiedlichen diagnostischen Testbatterien, die zur Detektion der fronto-temporalen Defizite eingesetzt werden. Die bisher gängigen neuropsychologischen Tests zur Untersuchung fronto-temporaler Funktionen bei ALS wurden nicht eigens für die ALS-Erkrankten entwickelt und weisen dadurch keine Anpassung an die besonderen, körperlichen Einschränkungen dieser Patienten, vor allem in späten Krankheitsstadien, auf. Die Durchführung und Auswertung wird hierdurch erschwert oder gar verunmöglicht. Oftmals werden mit diesen Tests nur einzelne kognitive Teilbereiche geprüft, was bei der Heterogenität der Patienten zu einer unzureichenden Empfindlichkeit des Screeningtools führen kann. Fronto-temporale Dysfunktionen können in nahezu allen Bereichen des täglichen Lebens des Patienten bei Interaktion mit Angehörigen und medizinischem Personal sowie bei Entscheidungsprozessen Relevanz zeigen und die Lebensqualität von Patienten und Angehörigen beeinträchtigen. Zudem stellt eine FTD einen Risikofaktor für ein verkürztes Überleben dar. So ist zum Beispiel die Adaptation an die fortschreitenden körperlichen Einschränkungen sowie die Fähigkeit zu Problemlösungen vermindert. Patienten stossen rasch an die Grenzen ihrer Ressourcen bei der Anwendung von Kommunikations-, Ernährungs- und Beatmungshilfen. Bereits das Wissen und Verständnis der Angehörigen und Pflegenden um die kognitiven Defizite als Teil der Erkrankung entlastet und hilft, den Alltag besser zu bewältigen. Mit dem ECAS (*Edinburgh Cognitive and Behavioural ALS Screen*) wurde kürzlich von Abrahams et al. [3] ein schnell und einfach anwendbares klinisches Screening-Tool zur Aufdeckung von fronto-tempora-



Christian Burkhardt

len Auffälligkeiten bei ALS-Patienten entwickelt, das auch in fortgeschrittenen Krankheitsstadien mit motorischen Einschränkungen anwendbar ist. Seine Sensitivität und Spezifität ist vergleichbar mit einer detaillierten neuropsychologischen Testung.

Zielsetzung und Hypothese

Das Ziel der vorliegenden Studie war es, eine Version des ECAS im Schweizer Hochdeutsch für den klinischen Gebrauch zu validieren. Es handelt sich hierbei um eine Übersetzung ins schweizerische Deutsch. Es liegt auch eine hochdeutsche Version des ECAS vor, die sich etwas von dieser unterscheidet. Die Studienergebnisse sind Teil einer bereits publizierten Untersuchung einer multinationalen Kooperation zur Harmonisierung und Standardisierung von Biomarkern bei ALS [4].

Methodik

Die Studie wurde bei Einverständnis der Teilnehmer nach Prüfung der Ethikkommission des Kantons St.Gallen in Einklang mit den ethischen Standards der Helsinki-Deklaration von 1964 durchgeführt. Die englische Version des ECAS wurde durch ein zertifiziertes Übersetzungsbüro ins Schweizer Hochdeutsch übersetzt. Zur Prüfung der Stimmigkeit der Übersetzung erfolgte eine Rückübersetzung durch eine zweisprachige Linguistin ins Englische und ein Vergleich zur Ursprungsversion. Der ECAS (Abb. 1) beinhaltet neben einem ALS-spezifischen Abschnitt (exekutive Funktionen, Wortflüssigkeit, Sprache und soziale Kognition) einen nicht-ALS-spezifischen Abschnitt (Gedächtnis, visuell-räumliches Verständnis) zur Abgrenzung von anderen Demenzformen. Zusätzlich beinhaltet der ECAS die Befragung von engen Bezugspersonen bezüglich Verhaltensänderungen in fünf charakteristischen Kompetenzbereichen (Enthemmung, Apathie, Empathie, Stereotypien, Hyperoralität) und für psychotische Symptome [3]. Der ECAS kann entweder in einer schriftlichen oder mündlichen Version erfolgen, um den Einfluss von motorischen Handicaps auf das Testergebnis zu minimieren. Bei 40 Patienten mit Diagnose einer ALS gemäss den revidierten El-Escorial-Kriterien wurde der ECAS angewandt. Diese Ergebnisse wurden mit jenen von 49 gesunden Kontrollpersonen zur Festlegung der Grenzwerte (zwei Standardabweichungen unterhalb des Mittelwerts der Kontrollen) verglichen. Wir definieren vier Untergruppen für die Cut-off-Werte in Bezug auf Alter und Ausbildung, da beide Parameter einen grossen Einfluss auf Leistungen in kognitiven Tests haben (Tab. 1). Vierunddreissig enge Bezugspersonen wurden hinsichtlich Verhaltensänderungen der Patienten befragt. Die Untersuchung erfolgte durch einen Neurologen oder eine nicht-neuropsychologisch ausgebildete *Study Nurse*. Die Testdauer betrug im Durchschnitt 25 Minuten.

Ergebnisse

Die Basischarakteristika der Patienten und Kontrollen sind in Tabelle 2 aufgeführt. ALS-Patienten wiesen vor allem in den Bereichen der exekutiven Funktionen und der Sprache Einschränkungen gegenüber gesunden Kontrollpersonen auf. Auffälligkeiten der Wortflüssigkeit waren seltener nachweisbar. Jedoch zeigten einige ALS-Patienten auch in nicht-ALS-spezifischen Bereichen wie Gedächtnis Veränderungen im Vergleich zu den Kontrollprobanden. Insgesamt konnten bei 7/40 Patienten in einem oder mehreren Bereichen kognitive Defizite nachgewiesen werden. Weitaus häufiger, bei 17/34 Patienten, wurden durch die Angehöriger

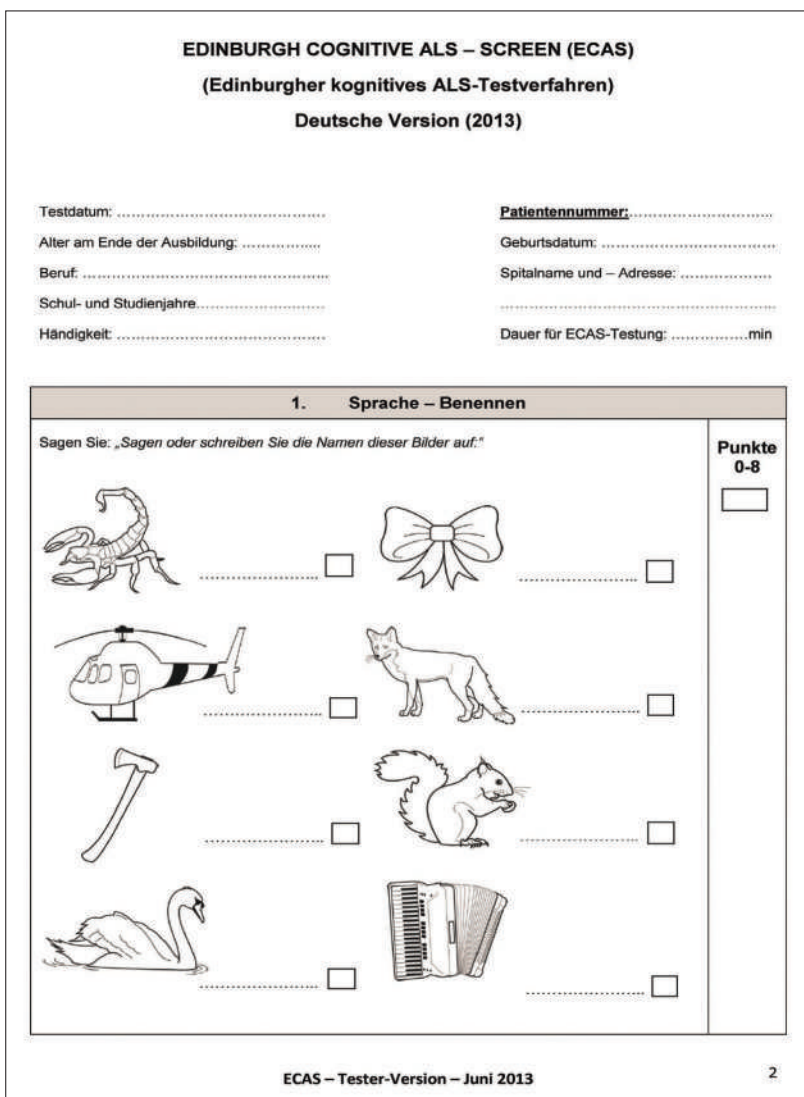


Abbildung 1: Beispielseite des Edinburger kognitiven ALS-Testverfahrens (ECAS). Nachdruck mit freundlicher Genehmigung von Professor Sharon Abrahams, Chair of Neuropsychology & Consultant Clinical Neuropsychologist, Edinburgh.

Tabelle 1: Alters- und Bildungs-korrigierte Cut-off-Werte der schweizerdeutschen ECAS-Version.

	Maximum	Geringe Bildung, ≤11 Jahre		Hohe Bildung, >11 Jahre	
		Alter ≤60 Jahre	Alter >60 Jahre	Alter ≤60 Jahre	Alter >60 Jahre
Exekutive Funktion	48	14,8	23,4	28,8	22,6
Sprache	28	19,3	20,3	25,3	23,9
Wortfluss	24	18,2	8,7	16,0	10,7
ALS-spezifische Funktionen	100	66,3	58,6	74,3	60,9
Gedächtnis	24	4,7	6,9	13,3	10,4
Visuospatial	12	10,1	11,2	12,0	10,7
Nicht-ALS-spezifische Funktionen	36	18,5	18,6	25,3	21,6
ECAS-Gesamtwert	136	96,2	79,5	101,6	85,6

Maximum: maximal erreichbarer Punktwert des ECAS, eines Subscores (nicht-ALS-spezifisch, ALS-spezifisch) oder einer Subdomäne (exekutive Funktion, Sprache, Wortfluss, Gedächtnis, visuospatiale Funktion).

Tabelle 2: Basischarakteristika der Studienteilnehmer.

Charakteristika	ALS Patienten n = 40			Gesunde Kontrollen n = 49		
	Mittelwerte/Häufigkeiten	SD	Bandbreite	Mittelwerte/Häufigkeiten	SD	Bandbreite
Alter in Jahren	61,2	10,1	38–77	60,7	14,6	26–83
Ausbildungszeit in Jahren	14,6	3,38	8–23	12,8	2,1	9–18
Testdauer in Minuten	26,2	6,4	18–40	23,4	3,9	17–30
ALSFRS-R	32,4	8,8	11,46			
Symptombeginn	32 spinal / 8 bulbär					
Krankheitsdauer in Monaten	47,7	29,2	7–134			
NIV	8/40 (20%)					
PEG	6/40 (15%)					

ALSFRS-R: revidierte ALS-functional-rating scale (maximal 48 Punkte), NIV: Nutzung einer nicht-invasiven Beatmung, PEG: Nutzung einer percutanen endoskopischen Gastrostomie, SD: Standardabweichung.

gen Verhaltensänderungen des Patienten im Vergleich zu früheren Verhaltensmustern angegeben. Führend waren hierbei Apathie und Trägheit, gefolgt von einem Verlust an Mitgefühl und Einfühlungsvermögen, Entemmungszeichen und seltener Stereotypen sowie Hyperoralität. Psychotische Veränderungen entwickelten 3/34 Patienten in Form von Misstrauen und Verfolgungsgefühlen oder wahnhaften Überzeugungen. Bei 3/34 Patienten fand sich eine Kombination aus kognitiven Störungen und Verhaltensauffälligkeiten. Die detaillierten kognitiven Auffälligkeiten und Verhaltensveränderungen sind in Abbildung 2 dargestellt.

Schlussfolgerungen und Ausblicke

Vergleichbar mit der schottischen Pilotarbeit von Abrahams et al. [3], zeigen etwa 20% der ALS-Patienten kognitive Defizite im ECAS, vor allen im Bereich Sprache und exekutive Funktionen. Ähnlich häufig wie in unserer Arbeit werden in der Literatur durch Angehörige in ca. 50% Verhaltensänderung berichtet. Entgegen bisherigen Testbatterien war der ECAS in fortgeschrittenen Krankheitsstadien problemlos anwendbar und scheint somit für Testungen auch bei Patienten mit motorischen Einschränkungen geeignet. Die Überset-

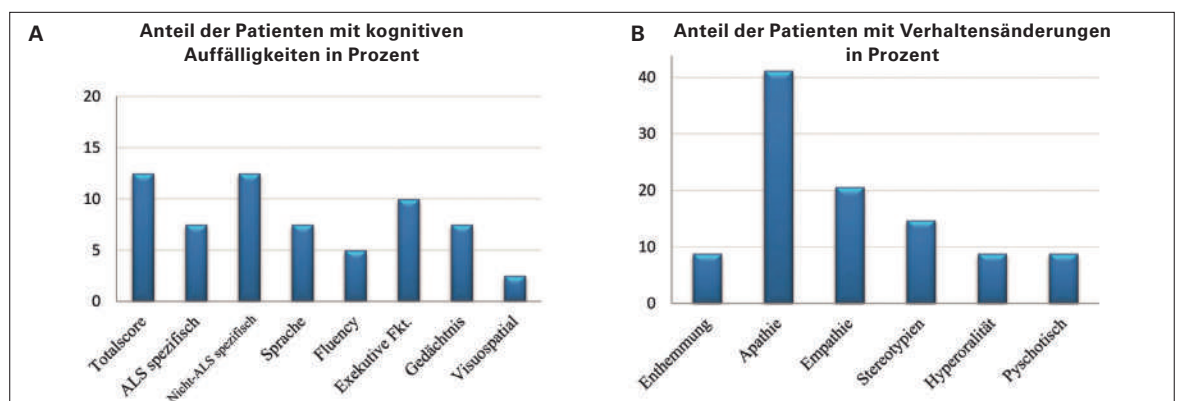


Abbildung 2: Detaillierte Auflistung der kognitiven Auffälligkeiten und Verhaltensveränderungen der Studienpopulation.

zung des ECAS ins Schweizer Hochdeutsch stellt damit ein schnelles und einfaches Werkzeug zur Aufdeckung von fronto-temporalen Dysfunktionen bei ALS dar. Bei Nachweis fronto-temporaler Defizite sollten entsprechende patientenorientierte, massgeschneiderte Programme in einem multidisziplinären Setting entwickelt werden, um den Patienten und ihren Angehörigen Hilfen anbieten zu können. Insbesondere benötigen diese eine Unterstützung bei therapeutischen Entscheidungsprozessen, da die daraus resultierenden Konsequenzen vom Patienten nicht immer eingeordnet werden können (z.B. Auswahl aus einer limitierten Anzahl von Alternativen, Meiden impulsiver Entscheidungen und ausführliche Information über Konsequenzen). Eine revidierte ECAS-Version mit entsprechenden Cut-off-Werten ist unter <http://ecas.network> verfügbar.

Korrespondenz:
Christian Burkhardt
Muskelzentrum/ALS Clinic
Kantonsspital St. Gallen
Greithstrasse 20
CH-9007 St. Gallen
[christian.burkhardt\[at\]
kssg.ch](mailto:christian.burkhardt[at]kssg.ch)

Verdankungen

Wir bedanken uns bei den beteiligten Study Nurses: Bea Goldman und Ursula Schneider. Wir möchten uns bei unseren ALS-Patienten und ihren Bezugspersonen sowie den gesunden Kontrollprobanden für die Teilnahme an der Studie bedanken. Zudem Bedanken wir uns für

die Unterstützung von Sharon Abrahams, Thomas Bak und Dorothee Lulé bei der Ausarbeitung der schweizerdeutschen Übersetzung und bei Maren Carbon für die Hilfe bei der Rückübersetzung. Diese Studie ist Teil eines EU-geförderten Joint Programme – Neurodegenerative Disease Research (JPND SNF-Nr. SNF 31ND30_141622 (SOPHIA)) und wird unterstützt durch den Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung.

Disclosure statement

This work was supported by the Swiss ALS Foundation and the EU Joint Programme – Neurodegenerative Disease Research (JPND) projects (grant number SNF 31ND30_141622 (SOPHIA)). The authors report no disclosures with the submitted manuscript.

Literatur

- 1 Ng AS, Rademakers R, Miller BL. Frontotemporal dementia: a bridge between dementia and neuromuscular disease. *Ann N Y Acad Sci*; 1338;71–93.
- 2 Ringholz GM, Appel SH, Bradshaw M, Cooke NA, Mosnik DM, Schulz PE. Prevalence and patterns of cognitive impairment in sporadic ALS. *Neurology*; 65;586–90.
- 3 Abrahams S, Newton J, Niven E, Foley J, Bak TH. Screening for cognition and behaviour changes in ALS. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener*; 15;9–14.
- 4 Lule D, Burkhardt C, Abdulla S, Bohm S, Kollwe K, Uttner I, et al. The Edinburgh Cognitive and Behavioural Amyotrophic Lateral Sclerosis Screen: A cross-sectional comparison of established screening tools in a German-Swiss population. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener*; 16;16–23.