

02

Boris Canessa ALS Stiftung Tätigkeitsbericht 2020-2024

NfL-Studie
Genetische Therapie
ALS-App
Sensortechnologie
Spezialisierte Behandlung
Neuropathologische Forschung
ALS-Podcast / Publikationen



Boris Canessa

ALS
STIFTUNG

ALS (Amyotrophe Lateralsklerose) ist eine fortschreitende, bisher unheilbare Erkrankung des motorischen Nervensystems, bei der Nervenzellen im Gehirn und Rückenmark ihre Funktion verlieren, die für die Steuerung der Muskulatur verantwortlich sind.

Symptome: Langsam fortschreitende Muskelschwäche, Lähmung und Steifigkeit der Arme und Beine, des Rumpfes, der Zunge, des Schlundes und Kehlkopfes

Auswirkungen: Zunehmende Einschränkungen beim Gehen, Stehen, Treppensteigen, Hantieren, Greifen, Tragen, Schreiben, An- und Auskleiden, Sprechen, Schlucken, Atmen und bei der Körperpflege

6.000-8.000 Menschen mit ALS in Deutschland

2.000 Neuerkrankungen an ALS pro Jahr in Deutschland

3-5 Jahre mittleres Überleben nach Symptombeginn (ohne lebensverlängernde Maßnahmen)

2 zugelassenes Medikament, das eine moderate Krankheitsverzögerung erreichen kann Behandlungsoptionen, mit denen eine Steigerung der Lebensqualität und der Überlebenszeit erreicht werden kann (z. B. Ernährungsversorgung und Beatmungstherapie)

Boris Canessa ALS Stiftung: Tätigkeitsbericht

Die Boris Canessa ALS Stiftung wurde im Jahr 2019 gegründet und hat sich in innerhalb weniger Jahre zu einer wichtigen und viel beachteten Förderstruktur für Forschung, Innovation und Öffentlichkeitsarbeit bei der Amyotrophen Lateralsklerose (ALS) entwickelt. Dabei wurde innerhalb kürzester Zeit eine Forschungsinfrastruktur geschaffen, mit der Entwicklungsvorhaben an führenden ALS-Zentren und wissenschaftlichen Teams in Deutschland ermöglicht werden. In diesem Tätigkeitsbericht werden die Aktivitäten, Ergebnisse und Erfolge der Boris Canessa ALS Stiftung der Förderperioden 2020-2024 vorgestellt.

Über diesen Tätigkeitsbericht

Dieser Tätigkeitsbericht stellt die von der Stiftung ermöglichten Forschungsprojekte und Fördervorhaben und die daraus entstandenen Publikationen vor. Über die Förderung von Forschung und Entwicklung hinaus engagiert sich die Boris Canessa ALS Stiftung (BCAS) in der Aufklärungsarbeit zur ALS. In diesem Bericht wird ein Überblick über die medialen Aktivitäten der Stiftung ermöglicht – insbesondere zur Internetseite und dem im Mai 2021 gegründeten „ALS-Podcast“, der sich in kurzer Zeit zu einer wichtigen Gesprächsplattform in der „ALS-Community“ in Deutschland entwickelt hat

Zur Stiftung

Die Boris Canessa ALS Stiftung wurde im Jahr 2019 gegründet und hat sich zum Ziel gesetzt, die Erforschung neuer Therapiestrategien und die Implementierung innovativer Behandlungsmöglichkeiten zu fördern. Dabei arbeitet die Stiftung mit führenden medizinischen und wissenschaftlichen Einrichtungen im gesamten Bundesgebiet zusammen, die auf dem Gebiet der ALS aktiv und darauf spezialisiert sind. Besonders anspruchsvolle, komplexe und international-relevante Forschungsarbeiten (bspw. das Forschungsprogramm zum Biomarker *Neurofilament Light Chain*, NfL) werden im Verbund mehrerer Einrichtungen realisiert.

In der längerfristigen Perspektive werden Projekte der ALS-Therapieforschung gefördert, um das Entstehen der ALS zu verhindern und eine Welt ganz ohne ALS zu ermöglichen.

Die Mission der Boris Canessa ALS Stiftung liegt in der Förderung innovativer Behandlungsmethoden, um kurzfristig eine verbesserte Versorgung und Lebensqualität von Menschen mit ALS zu erreichen. Mit einer mittelfristigen Zielstellung leistet die Stiftung einen gezielten Beitrag, um eine Verlangsamung des ALS-Krankheitsverlaufs zu bewirken und damit mehr Lebenszeit zu gewinnen. In der längerfristigen Perspektive werden Projekte der ALS-Therapieforschung gefördert, um das Entstehen der ALS zu verhindern und eine Welt ganz ohne ALS zu ermöglichen.

Über ALS

Die Amyotrophe Lateralsklerose (ALS) gehört zu den schwersten Erkrankungen des Menschen und zu den großen Herausforderungen im Fachgebiet der Neurologie. Menschen mit ALS erfahren im Verlauf weniger Monate fortschreitende Lähmungen – bis zur vollständigen Bewegungslosigkeit, während ihre intellektuellen Funktionen meist weitgehend erhalten bleiben.

Etwa 8.000 Menschen in Deutschland sind an ALS erkrankt. Die Amyotrophe Lateralsklerose wird jährlich bei etwa 2.000 Patientinnen und Patienten neu diagnostiziert. Die meisten von ihnen sind zwischen 50 und 70 Jahre alt. Die jüngsten Patientinnen und Patienten befinden sich in der Lebensphase zwischen 20 und 30 Jahren. Fünf Menschen in Deutschland versterben jeden Tag an den Folgen der ALS.

Die Amyotrophe Lateralsklerose gehört zu den schwersten Erkrankungen des Menschen.

Bei der ALS kommt es zu einer Schädigung von motorischen Nervenzellen (auch Motoneurone genannt). Die Motoneurone werden benötigt, um Bewegungen des Körpers bewusst zu steuern. Diese Ansteuerung beispielsweise der Arme, Beine, Hände, der Zunge als auch der Atmung wird als Willkürmotorik bezeichnet.

Im Gegensatz zur Willkürmotorik stehen Muskelaktivitäten, die Menschen nicht bewusst lenken können – wie die Verdauung oder die Herzaktivität. Diese als auch die Funktionen anderer Organe werden durch eine ALS-Erkrankung nicht beeinträchtigt.

Im Verlauf der Erkrankung kommt es in den motorischen Nervenzellen zu einer Ansammlung von natürlich vorkommenden Eiweißen (Proteinopathie). Diese ballen sich in der Zelle zusammen, was auch als Proteinaggregation bezeichnet wird. Die Zelle wird dadurch überladen und kann ihre Funktion nicht mehr ausüben.

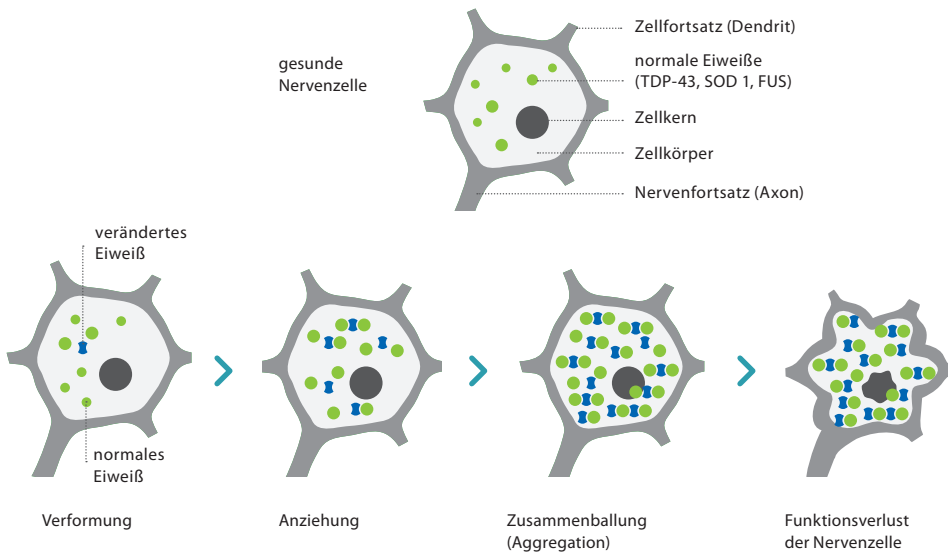


Abb. 1: Verlauf der Eiweißablagerung (Proteinopathie): Ein Grundprinzip der ALS besteht darin, dass natürlich vorkommende Eiweiße eine Strukturänderung erfahren – ihre Form ändert sich (Konformationsänderung). Durch die Verformung kommt es zu einer gegenseitigen Anziehung der Eiweiße und es entstehen Zusammenballungen (Proteinaggregate). Nach dem Schneeballprinzip verbinden sich mehr und mehr Eiweiße miteinander. In der Konsequenz ist die Nervenzelle mit Proteinaggregaten überladen und kann ihre Funktion nicht mehr ausüben. Dieser Prozess der schädlichen Eiweißablagerung wird Proteinopathie genannt.

Fünf Menschen in Deutschland versterben jeden Tag an den Folgen der ALS.

Im Verlauf weniger Jahre zeigen sich fortschreitende Lähmungen (Paresen) oder auch eine unkontrollierte Muskelanspannung (Spastik). Welche Symptome bei der betroffenen Person jeweils entstehen, hängt davon ab, in welchem Bereich des Nervensystems die Schädigungen vorliegen.

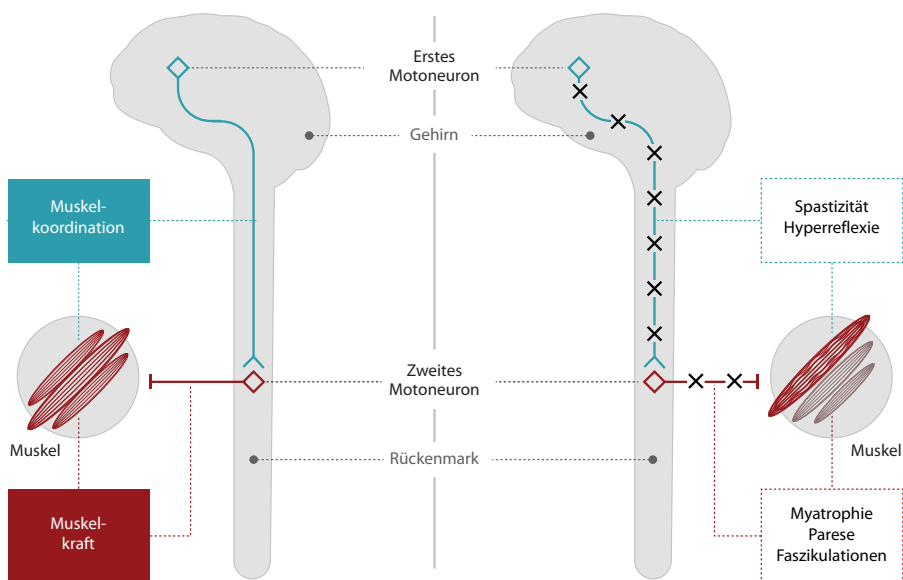


Abb. 2: Das motorische Nervensystem: Die motorischen Nervenzellen (Motoneurone), die bei der ALS im Verlauf weniger Jahre ihre Funktion verlieren, befinden sich im Gehirn und im Rückenmark. Das erste Motoneuron beginnt im Gehirn, seine Nervenfortsätze (Axone) reichen bis ins Rückenmark. Dort haben sie Kontakt mit den Nervenzellen des zweiten Motoneurons, die durch lange Nervenfortsätze mit der Muskulatur verbunden sind.

Der Bereich, der als „Erstes Motoneuron“ bezeichnet wird, beginnt im Gehirn. Dessen Nervenfortsätze (Axone) enden im Rückenmark. Das sogenannte „Zweite Motoneuron“ beginnt im Rückenmark. Es ist über lange Nervenfortsätze mit der Muskulatur verbunden. Das Erste Motoneuron und das Zweite Motoneuron kommen im Rückenmark zusammen. Bei gesunden Menschen wird über die Region im Ersten Motoneuron willentlich ein Impuls ausgelöst, der über das Zweite Motoneuron hin zum jeweiligen Muskel zur gewünschten Bewegung führt. Bei einer Schädigung kann dieser Ablauf nur noch eingeschränkt oder

nicht mehr realisiert werden. Bei Schädigungen im Ersten Motoneuron treten Lähmungen auf, bei Schädigungen im Zweiten Motoneuron kommt es zu einer unerwünschten Zunahme der Muskelspannung (Spastik).

Im Verlauf der ALS kann es zur vollständigen Lähmung der Willkürmotorik kommen. Die betroffenen Patientinnen und Patienten sind in diesem Fall vollständig auf ihr Umfeld angewiesen. Eine Kommunikation ist dann nicht mehr möglich (Locked-in-Syndrom) oder kann noch über ein Augenkommunikationssystem weitergeführt werden, sofern die Augenmuskulatur noch ansteuerbar ist.

Aus diesem Grund wird die ALS als eine der schwersten Erkrankungen des Menschen bezeichnet. Die ALS ist bisher nicht heilbar, durch eine komplexe Behandlung und Versorgung können ihre Symptome jedoch gelindert werden.

Die Stifterfamilie

Boris Canessa war im Jahr 2017 an ALS erkrankt. Zu diesem Zeitpunkt war er erst 54 Jahre alt. Die ALS-Diagnose traf einen aktiven, selbstständigen Unternehmer aus Düsseldorf, der mitten im Leben stand.

Seit 2018 wurde in Folge der ALS eine invasive Beatmung erforderlich. Hinzu kam die Herausbildung einer Frontotemporalen Lobärdegeneration (FTLD) – einer häufigen und bisher unterschätzten Begleiterkrankung der ALS. Die FTLD ist mit weiteren Einschränkungen der Kommunikationsfähigkeit verbunden. Boris Canessa ist im Jahr 2024 an den Folgen der ALS verstorben.

Die ALS-Diagnose traf einen aktiven, selbstständigen Unternehmer aus Düsseldorf, der mitten im Leben stand.

Die ALS-Erkrankung stellt einen tiefen Einschnitt in das Leben der gesamten Familie Canessa dar. Über die eigene Betroffenheit hinaus entstand der Entschluss, sich mit den eigenen Möglichkeiten zu engagieren und zusätzliche Kräfte zu mobilisieren, um die Forschung und Therapie bei der ALS voranzubringen.



*Übergabe des
Tätigkeitsbericht
2020-2022 beim Treffen
der BCAS in Düsseldorf.
Prof. Dr. Thomas Meyer,
Wissenschaftlicher
Beirat der BCAS,
Gründer und Leiter des
ALS-Zentrums an der
Charité und Claudia
Canessa, Gründerin und
Vorständin der BCAS.*

Ein wichtiges Handlungsmotiv der Familie Canessa wurde von einer amerikanischen ALS-Forschungsorganisation formuliert: „ALS ist keine unheilbare Krankheit. Sie ist eine unterfinanzierte Erkrankung“.

Diese Situation findet sich auch in Deutschland: Von der notwendigen spezialisierten medizinischen Versorgung und Behandlung werden bundesweit von den zuständigen Trägern wie beispielsweise der Krankenkassen nur etwa ein Drittel der Kosten übernommen. Die ALS-Forschung ist noch stärker unterfinanziert.

„ALS ist keine unheilbare Krankheit. Sie ist eine unterfinanzierte Erkrankung.“ Dr. Stanley Appel, MD

Prof. Dr. Thomas Meyer, Gründer und Leiter des ALS-Zentrums an der Charité, teilt diese Grundüberzeugung. Auf der Basis eines gemeinsamen Engagements im Kampf gegen die ALS arbeitet Familie Canessa mit Prof. Dr. Thomas Meyer seit dem Jahr 2017 zusammen. Daraus entstand auch das medizinisch-wissenschaftliche Konzept der Boris Canessa ALS Stiftung.

↳ **Thematisierung im ALS-Podcast**

Claudia Canessa berichtet im ALS-Podcast #5 über die Motivation der Familie zur Gründung der Boris Canessa ALS Stiftung und schildert zudem eigene Erfahrungen als Familienmitglied eines an ALS erkrankten Menschen. Über diesen QR-Code gelangen Sie direkt zum ALS-Podcast.





In einem deutschlandweiten Forschungsprojekt wird der Biomarker Neurofilament L (NfL) bei der ALS untersucht.

NfL-Studie
Genetische Therapie
ALS-App
Sensortechnologie
Spezialisierte Behandlung
Neuropathologische Forschung
ALS-Podcast / Publikationen

Biomarker-Studie zu Neurofilament Light Chain (NfL) bei der ALS

Durch Unterstützung der **Boris Canessa ALS Stiftung** wird an **19 ALS-Zentren** in Deutschland ein Forschungsprogramm zum Biomarker Neurofilament Light Chain (NfL, Neurofilament leichte Kette) durchgeführt. Die NfL-Studie ist in einer Untersuchungsgruppe von mehr als 4.000 Menschen mit ALS vorgesehen. Die Blutproben werden jeweils im Abstand von 6 Monaten abgenommen und ausgewertet. Die Biomarker-Studie wird durch die ALS-Ambulanz der Charité koordiniert und wissenschaftlich geleitet. Über den aktuellen Stand und die Zwischenergebnisse wird regelmäßig im Blog der Boris Canessa ALS Stiftung berichtet.



Warum diese Studie?

Derzeit gibt es kaum hochwirksame Therapieoption bei der ALS. Daher sind die Erforschung und die Entwicklung von weiteren Therapieformen dringend erforderlich. Biomarker übernehmen dabei eine zentrale Rolle. Sie gelten als biologische Bestimmungsgrößen, die zur Einschätzung der Diagnose, der individuellen Krankheitsprognose und der Therapieoptionen dienlich sein können. Der Wert eines Biomarkers gibt Hinweise auf Krankheitszustände und unterschiedliche Prozesse im Körper. Daher kann ein Biomarker die Diagnose bestätigen, die Prognoseeinschätzung präzisieren, aber auch die Wirksamkeit einer Therapie anzeigen. Bei der ALS wurde das Protein NfL als möglicher Biomarker identifiziert, der mit der geförderten Studie weiter erforscht wird.

Biomarker gelten als biologische Bestimmungsgrößen, die zur Einschätzung der Diagnose, der individuellen Krankheitsprognose und der Therapieoptionen dienlich sein können.

Was ist Neurofilament Light Chain (NfL)?

Das Molekül „Neurofilament light chain“ (NfL) ist ein wichtiger Bestandteil von motorischen Nervenzellen (Motoneuronen). Neurofilamente geben den Nervenzellen Struktur, stützen diese und haben zudem für die Reizleitung eine grundlegende Funktion.

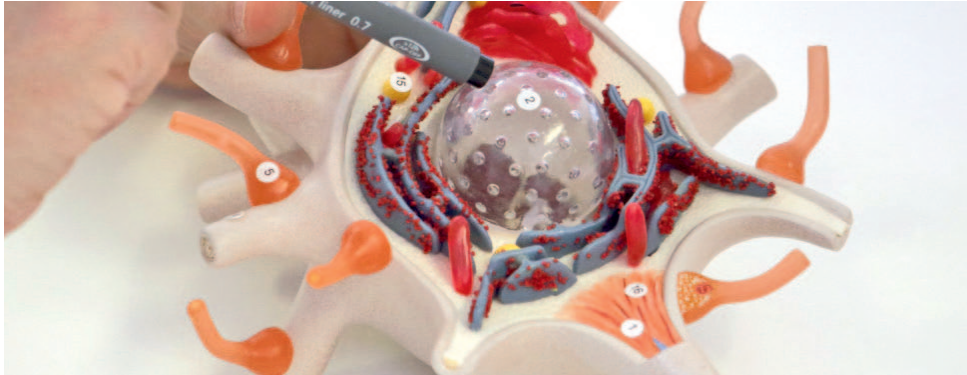


Abb. 3: Neurofilament Light Chain (NfL) im Inneren der Nervenzelle: NfL ist ein natürlicher Baustein von Nervenzellen und wird bei der ALS in die Blutbahn freigesetzt.

Bei der ALS werden überwiegend die motorischen Nervenzellen geschädigt. Im Zuge der Schädigung wird NfL im Körper freigesetzt. Über das Blutserum können die freigesetzten NfL-Moleküle mit Hilfe einer extrem empfindlichen Analysemethode – der Single Molecule Analysis-Methode (SIMOA) – gemessen werden. Bei der ALS hat sich NfL als möglicher Biomarker herausgestellt. Das Vorhaben beruht auf der Erkenntnis, dass bei ALS-Patienten eine erhöhte Konzentration des Moleküls NfL im Nervenwasser und im Blutserum vorliegt.

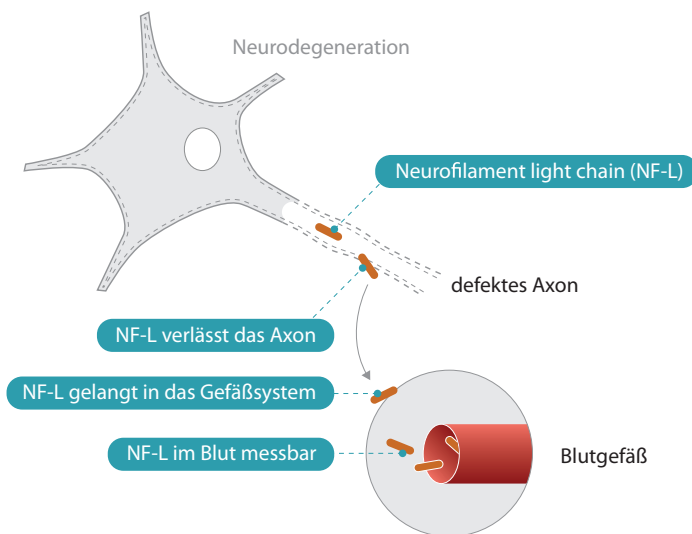


Abb. 4: Nachweis von Neurofilament Light Chain (NfL) im Blut. NfL wird im neurodegenerativen Prozess der ALS freigesetzt und wird im Blut messbar.

Trotz dieser grundsätzlichen Erkenntnisse sind zahlreiche Forschungsfragen ungeklärt. Diese Fragestellungen sollen im Forschungsprogramm zum Biomarker Neurofilament Light Chain (NfL) genauer bearbeitet werden.

Ziele der Studie

In dieser Studie soll als wesentliche Frage geklärt werden, ob durch die Bestimmung der NfL-Konzentration im Blut eine Vorhersage über den Krankheitsverlauf, die Progressionsrate oder das Ansprechen innovativer Therapieverfahren möglich ist. Durch die Einbindung von mehr als 4.000 ALS-Patientinnen und Patienten in eine wissenschaftliche Studie soll die notwendige Datenbasis für die Nutzung der NfL-Serumkonzentration als Biomarker der ALS geschaffen werden.

Durch diese Studie soll als wesentliche Frage geklärt werden, ob durch die Bestimmung der NfL-Konzentration im Blut eine Vorhersage über den Krankheitsverlauf, die Progressionsrate oder das Ansprechen innovativer Therapieverfahren möglich ist.

Durch die Studie bereits erforschte Zusammenhänge:

- Es konnte ein Zusammenhang („Korrelation“) zwischen der NfL-Konzentration im Blut und der schnelle des Krankheitsverlaufs nachgewiesen werden. Bei einem schnelleren Verlauf (höhere Progression) der ALS lässt sich eine höhere NfL-Konzentration im Blut nachweisen.
- Es konnte eine veränderte NfL-Konzentration im Krankheitsverlauf nachgewiesen werden. Die NfL-Konzentration nimmt im Verlauf der ALS wieder ab.
- Es konnte eine Korrelation zwischen der NfL-Konzentration und der ALS-Therapie nachgewiesen werden. So konnten mit Erhebung von NfL-Werten Therapieeffekte von neuen Medikamenten sowie von anderen ALS-Therapien nachgewiesen werden.
- Es gibt einen Zusammenhang zwischen den unterschiedlichen Verlaufsformen der ALS und des gemessenen NfL-Wertes.

Durch die Studie bereits erforschte Zusammenhänge:

- Besteht eine Korrelation zwischen der NfL-Konzentration und der Beatmungstherapie: Lässt sich mit einer frühzeitigen Einleitung einer Beatmungstherapie die Degeneration (Verlust von Nervenzellen) reduzieren, indem eine Reduktion des NfL-Wertes im Blut nachgewiesen wird. Besteht eine Korrelation zwischen der NfL-Konzentration und der Ernährungstherapie: Lässt sich mit einer hochkalorischen speziellen Ernährungstherapie eine Reduktion des NfL-Wertes im Blut erreichen.

Dank der NfL Studie ist international die umfangreichste Datenbank zum Biomarker NfL bei der ALS entstanden. Dieses NfL-ALS-Repository (Referenzdatenbank) wächst weiterhin und dient als wertvolle Quelle für andere akademische Einrichtungen, Fachverbände und Industriepartner.

„Neurofilamente in Liquor und Serum sind in den letzten Jahren zum wichtigsten ALS-Biomarker geworden. Eine genauere Kenntnis des NfL-Serumwertes wird die klinische ALS-Forschung erheblich voranbringen.“
Prof. Dr. Susanne Petri, Leiterin des ALS-Zentrums an der Medizinischen Hochschule Hannover

„ALS Patienten haben einen ganz unterschiedlichen Krankheitsverlauf. Unsere Arbeit zeigt, dass kognitive Unversehrtheit einen Schutzfaktor gegen Hirngewebsuntergang bei der ALS darstellt.“ Prof. Dr. Dr. Andreas Hermann, Studienleiter am ALS-Zentrum der Universitätsmedizin Rostock

Ergebnisse & Erfolg der Studie

Etablierung der SIMOA-Methode zur NfL-Analyse in Deutschland

Die SIMOA-Methode wurde an der Charité erfolgreich etabliert und eine Service-Architektur zur NfL-Analyse für alle teilnehmenden ALS-Zentren erfolgreich aufgebaut.



Abb. 5: SIMOA-Analysegerät zur Bestimmung der NfL-Konzentration, ermöglicht durch die Boris Canessa ALS Stiftung: Bedienung des Gerätes durch eine wissenschaftliche Projektmitarbeiterin. Für die Bestimmung der NfL-Konzentration wird die Single Molecule Analysis-Methode (SIMOA) eingesetzt.

Die NfL-Studie ist derzeit das umfassendste wissenschaftliche Vorhaben der ALS-Forschung in Deutschland. Es handelt sich um die umfangreichste Studie in Bezug auf die teilnehmenden Studienzentren und der integrierten Patientinnen und Patienten. Die personelle Ausstattung des Projektmanagements und NfL-Analyseteams sowie die Projektförderung an den beteiligten ALS-Zentren in Deutschland wurden durch Mittel der Stiftung ermöglicht.

Die NfL-Studie ist derzeit das umfassendste wissenschaftliche Vorhaben der ALS-Forschung in Deutschland.

Das Forschungsprojekt wird an insgesamt 19 ALS-Zentren in Deutschland durchgeführt.



Abb. 6: Übersicht der teilnehmenden und für die Teilnahme geplanten NfL-Studienzentren.
 19 ALS-Zentren nehmen derzeit an der Studie teil. In Planung ist die Integration weiterer Ambulanzen, die zum Studienerfolg beitragen können.

Derzeit konnten mehr als 4.000 Patienten in die NfL-Studie eingeschlossen werden. Die hohe Patientenzahl ist als ein großer Erfolg des Projektmanagements und der gesamten Studienorganisation zu werten. Zugleich zeigt die hohe Anzahl der teilnehmenden Patienten das Interesse der Betroffenen an der NfL-Analyse an und ist Ausdruck des Engagements der teilnehmenden Studienzentren. Aufgrund dieses Interesses und der individuellen Relevanz des NfL-Wertes wurde die Entscheidung getroffen, die NfL-Analyse weiteren Menschen mit ALS zur Verfügung zu stellen.

Von den 4.127 Patienten wurden insgesamt 9.457 Blutproben analysiert. Damit ist die von der Boris Canessa ALS Stiftung ermöglichte NfL-Studie die weltweit umfangreichste NfL-Forschung bei der ALS in Bezug auf die Anzahl der teilnehmenden Patienten und durchgeführten Analysen.

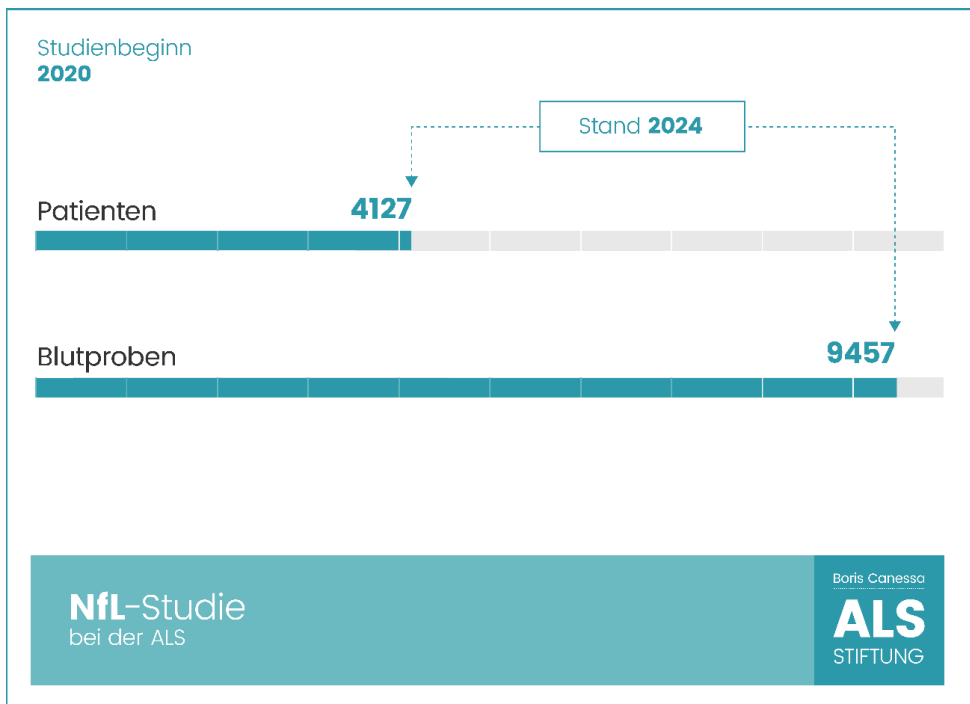


Abb. 7: Status der NfL-Studie. Mit 4.127 teilnehmenden Patienten ist die NfL-Studie der Boris Canessa ALS Stiftung die weltweit umfangreichste NfL-Forschung bei der ALS.

Die von der Boris Canessa ALS Stiftung ermöglichte NfL-Studie ist die weltweit umfangreichste NfL-Forschung bei der ALS – in Bezug auf die Anzahl der teilnehmenden Patienten und durchgeführten Analysen.

Digitale Bereitstellung der NfL-Werte über eine Studiensoftware sowie die „ALS-App“ und Patientenportal

Um die Studiendaten effizient zu erheben und auszuwerten, wurde ab Mai 2021 an den teilnehmenden Studienzentren eine Studiensoftware implementiert (Studiensoftware StudioMED+). Damit werden alle Daten und Dokumente der NfL-Studie sicher und zentral digital verarbeitet. Seit Oktober 2021 wird teilnehmenden ALS-Patienten ermöglicht, auch zwischen zwei Behandlungsterminen im jeweiligen ALS-Zentrum ihren aktuell gemessenen NfL-Wert zu erfahren. Hierfür kann die „ALS-App“ heruntergeladen und genutzt werden. Voraussetzung ist die Registrierung und Einverständniserklärung zum Erhalt des Wertes über diese digitalen Wege. Die ärztliche Beratung und individuelle Einordnung des NfL-Wertes bleibt grundlegend und davon unberührt. Im Arzt-Patienten-Gespräch in den ALS-Zentren wird den Patientinnen und Patienten ihr jeweiliger NfL-Wert vor dem Hintergrund der individuellen Verlaufskriterien und Therapiemaßnahmen erläutert und interpretiert. Offene Fragen werden fachkundig beantwortet.

Nachgewiesener Zusammenhang („Korrelation“) zwischen der NfL-Konzentration im Blut und der Dynamik des Krankheitsverlauf

Bei der ALS sind schnelle, mittlere und langsamere Verläufe möglich. Daher besteht ein medizinisches Interesse an einem Biomarker, der mit dem individuellen Krankheitsverlauf korreliert und als prognostischer Marker der ALS dient. In der NfL-ALS-Studie wurde belegt, dass ein enger Zusammenhang zwischen der NfL-Konzentration im Blut (Serumkonzentration, sNfL) und der Krankheitsprogression besteht: Patientinnen und Patienten mit einer hohen ALS-Progression haben deutlich erhöhte sNfL-Werte, während Betroffene mit einem langsamen und/oder langen ALS-Verlauf eine geringere sNfL-Erhöhung aufweisen. Die sNfL-Konzentration im Blut ist damit – neben anderen wichtigen Faktoren (wie Körpergewicht, Atemkraft und Hustenstoß) – einer von mehreren Prognosefaktoren für den zu erwartenden Krankheitsverlauf.

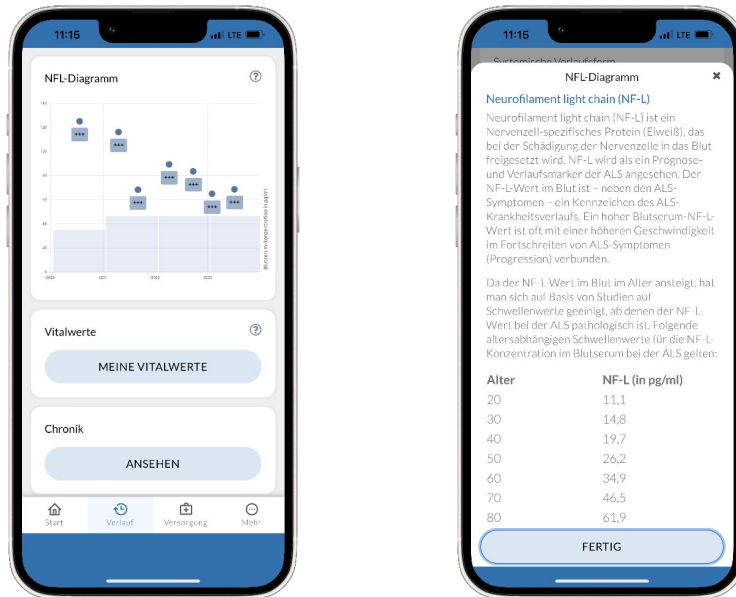


Abb. 8: Ansicht des NfL-Analyseergebnisses über die „ALS-App“. Durch eine digitale Vernetzung der Studienplattform mit der „ALS-App“ kann auf Wunsch der Betroffenen (und mit einer schriftlichen Einwilligung) eine schnellere Mitteilung der NfL-Analyseergebnisse und ein Überblick der eigenen NfL-Werte im Krankheitsverlauf erreicht werden.

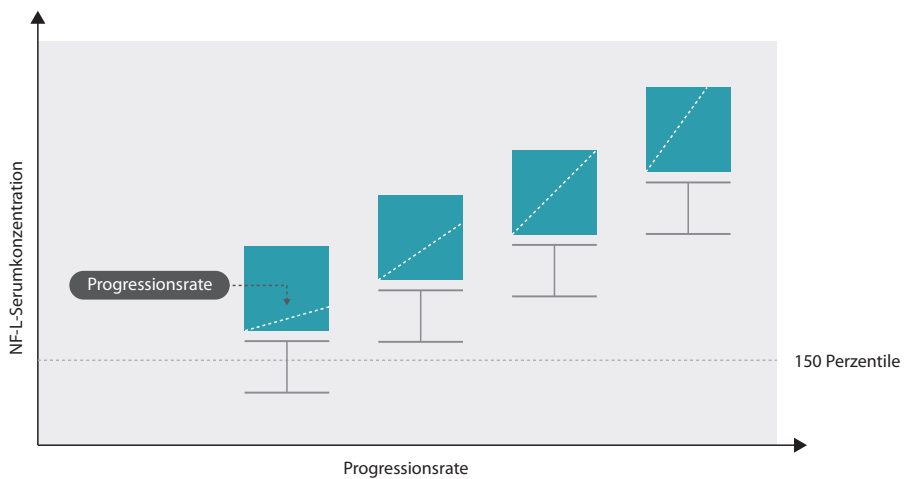


Abb. 9: Zusammenhang zwischen der NfL-Konzentration im Blut (Serumkonzentration, sNfL) und der Krankheitsprogression. Bei Patienten mit hoher ALS-Progression sind deutlich erhöhte sNfL-Werte messbar.

Nachgewiesene Korrelation zwischen der NfL-Konzentration im Blut und der Krankheitsdauer

Bei der ALS sind typische, lange und sehr lange Krankheitsverläufe möglich. Daher besteht ein medizinisches Interesse an einem Biomarker, der mit dem individuellen Krankheitsverlauf korreliert und als prognostischer Marker der ALS dient. In der NfL-ALS-Studie wurde belegt, dass NfL-Konzentration im Verlauf der ALS wieder abnimmt: Patientinnen und Patienten mit langer (5-10 Jahre) oder sehr langer ALS-Dauer (>10 Jahre) weisen einen signifikant niedrigeren NfL-Wert auf als Patienten und Patientinnen mit einer typischer ALS-Verlaufsdauer von <5 Jahren. Außerdem wurden bei Patienten mit invasiver Beatmungstherapie (Beatmung mittels eines Tracheostoma) abnehmende NfL-Werte in Korrelation mit der Dauer der Beatmungstherapie nachgewiesen.

→ **Publikation in der Fachzeitschrift „European Journal of Neurology“**
Ergebnisse zur Dynamik des Krankheitsverlaufes und zur Krankheitsdauer wurden im Juni 2023 publiziert.



Nachgewiesene Korrelation zwischen der NfL-Konzentration im Blut und der ALS-Therapie

Bei Menschen mit ALS und Mutationen im Superoxiddismutase (SOD1)-Gen (SOD1-ALS) steht seit Februar 2022 das Medikament Tofersen im Rahmen eines Härtefallprogramms zur Verfügung. In einer ersten wissenschaftlichen Analyse wurden sechs Patienten mit einer Tofersen-Behandlungszeit von 5 bis 7 Monaten wissenschaftlich ausgewertet. Die Ergebnisse zeigen, dass die Tofersen-Therapie bei allen sechs behandelten Patienten zu einer raschen und deutlichen Abnahme des Biomarkers NfL führte, und stützen den therapeutischen Effekt von Tofersen sowie die Eignung von NfL als Therapiemarker der ALS.

In einer weiteren wissenschaftlichen Analyse wurden sechzehn SOD1-ALS-Patienten, die mindestens 6 Monate lang Tofersen erhielten, ausgewertet. Die Daten aus dieser Auswertung unterstützen das klinische und NfL-Ansprechen auf Tofersen bei SOD1-ALS. Erhobene „Patient Reported Outcomes“ deuten zudem darauf hin, dass die Patienten die Behandlung mit Tofersen in der klinischen Praxis positiv bewerten.

Eine weitere Untersuchung betraf die Wirksamkeit von Tofersen bei einer spezifischen SOD1-Mutation, die in Deutschland besonders häufig vorkommt (SOD1-D91A) und in zwei Variante auftreten kann. Bisher war unbekannt, ob Tofersen in beiden genetischen Varianten (homozygote oder heterozygote D91A) ein Therapieeffekt durch Tofersen nachweisbar ist und die Behandlung mit diesem Medikament in beiden Varianten gerechtfertigt ist.

Zur Klärung dieser Frage wurde der klinische Krankheitsverlauf und NfL-Konzentrationen von 11 Patienten mit D91A-Mutationen untersucht, die bis zu 16 Monate lang mit Tofersen behandelt wurden. In den Ergebnissen zeigte sich, dass die beide SOD1-D91A-Varianten auf das Medikament ansprechen, wobei die Effektgröße bei der heterozygoten Variante reduziert war. Die Ergebnisse sind relevant für die Entscheidungsfindung bezüglich der Behandlung mit Tofersen, die Patientenberatung und die Einbeziehung von Patienten mit bestimmten SOD1-Varianten in Arzneimittelstudien.

Die Eignung von NfL im Sinne eines therapeutischen Markers kann für die Identifikation der therapeutischen Wirksamkeit von Medikamenten und anderen Behandlungsverfahren von großem Nutzen sein, da sich innovative Medikamente in der Entwicklung befinden. Mit Hilfe geeigneter Biomarker lässt sich deren therapeutisches Potenzial schneller als in den bisherigen Studienmethoden nachweisen.

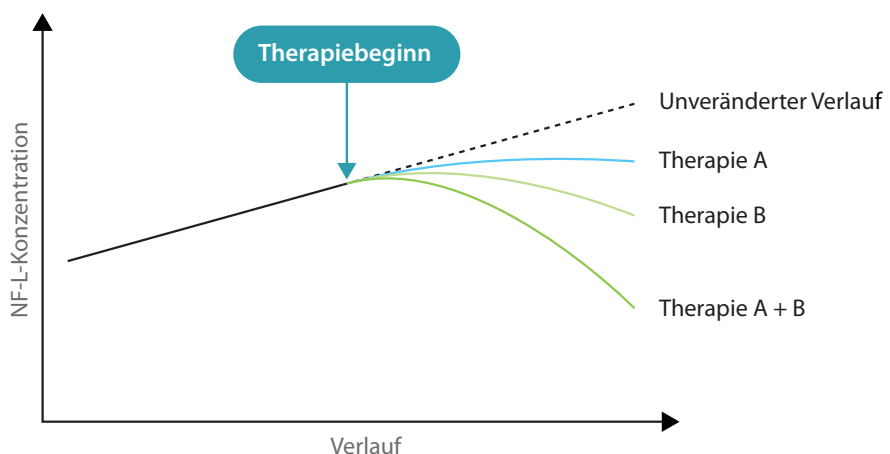


Abb. 10: Nutzbarkeit von NfL als Therapiemarker. Eine wirksame Therapie führt zu einer Verminderung der NfL-Konzentration im Blut. NfL zeigt an, dass die Therapie A eine geringere Wirksamkeit im Vergleich zur Therapie B aufweist. Die kombinierte Therapie mit dem Medikament A und B führt zu einer noch besseren Wirksamkeit, die sich mit einer weiteren Abnahme von NfL darstellt.

→ **Publikation in der Fachzeitschrift „Muscle & Nerve“**

Die Ergebnisse der ersten Analyse wurden im Juni 2023 in einer US-amerikanischen Fachzeitschrift publiziert. Es handelt sich hierbei um die erste publizierte Analyse von Tofersen in der klinischen Anwendung – nach den veröffentlichten Daten der Phase 3-Studie.



→ **Publikation in der Fachzeitschrift „Communications Medicine“**

Die Ergebnisse der Auswertung von 11 Patienten hinsichtlich der Tofersen-Therapie bei unterschiedlichen SOD1-Varianten wurden im Juli 2024 publiziert.



→ **Publikation in der Fachzeitschrift „Muscle & Nerve“**

Die Ergebnisse der Auswertung von 16 Patienten wurden im September 2024 publiziert.



Nachgewiesener Zusammenhang zwischen den unterschiedlichen Verlaufsfornen der ALS und des gemessenen NfL-Wertes.

NfL-Werte sind signifikant unterschiedlich bei den verschiedenen Phänotypen der ALS und sollten als unabhängige Störfaktoren für NfL-Analysen in ALS-Studien und der klinischen Praxis anerkannt werden.

Die robuste Korrelation von NfL mit Progression und Überleben über alle Phänotypen hinweg und seine Stabilität im Längsschnitt unterstreichen den Wert von NfL als prognostischer Biomarker bei ALS.

Bei 2.949 ALS-Patienten in 16 ALS-Zentren in Deutschland und Österreich wurden klinische Merkmale und sNfL untersucht. Die Phänotypen wurden mit der sNfL, der Progression und dem Überleben korreliert. In der Untersuchung konnte gezeigt werden, dass die verschiedenen ALS-Phänotypen eine starke Auswirkung auf die ALS-Progression, aber auch den NfL-Wert haben. So hat der bulbäre Phänotyp einen besonders starken Einfluss auf die NfL-Erhöhung, während anderen Phänotypen (z. B. Flail-Arm und Flail-Leg-Phänotypen) einen geringeren Effekt auf den NfL-Wert haben. Weiterhin konnte nachgewiesen werden, dass Phänotypen mit einem Überwiegen von Spastik oder Muskelatrophie (ALS-Varianten mit überwiegenderen Symptomen des ersten/zweiten Motoneurons) mit einer deutlich geringeren NfL-Erhöhung verbunden sind. Die Ergebnisse dieser Studie haben große Implikationen für die zukünftige Gestaltung von klinischen Studien.

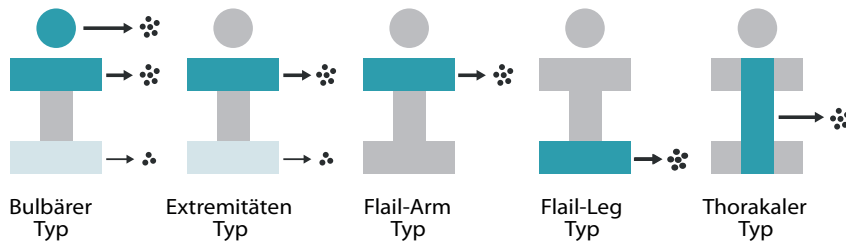


Abb. 11: NfL Werte der verschiedenen Phänotypen der ALS NfL-Werte sind unterschiedlich bei den verschiedenen Phänotypen der ALS. Der NfL-Wert dem bulbären Phänotyp ist besonders erhöht, während anderen Phänotypen (z. B. Flail-Arm und Flail-Leg-Phänotypen) einen geringeren Effekt auf den NfL-Wert haben.

➔ **Publikation in der Fachzeitschrift „European Journal of Neurology“**

Die Ergebnisse zum NfL-Wert bei verschiedenen Phänotypen der ALS wurden im September 2024 publiziert.



Nutzen der Förderung

Nutzen für Menschen mit ALS

Die NfL-Studie ist mit einem unmittelbaren Nutzen für die teilnehmenden Patientinnen und Patienten verbunden: Sie können auf Wunsch ihre individuellen NfL-Werte im Krankheitsverlauf erfahren. Der Biomarker dient der Diagnosesicherung und Einschätzung der eigenen Krankheitsprogression. Der Einsatz dieses Biomarkers könnte zudem eine präzisere Prognoseabschätzung und damit spezifischere Beratung jedes einzelnen Patienten ermöglichen. Dies kann für die weitere Lebensplanung einen entscheidenden Gewinn bedeuten. Auch eine Verkürzung und Verbesserung klinischer Studien und damit raschere Medikamentenentwicklung ist für alle Patientinnen und Patienten ein wichtiges Anliegen.

„Dieses Projekt hat einen hohen Stellenwert für Patienten mit ALS. Sollte sich NfL als ein sicherer Marker für Diagnose und Verlauf der Erkrankung herausstellen, so wird er zukünftig bei der Diagnosestellung, aber auch bei der Behandlung und Entwicklung neuer Therapien eine sehr große Rolle spielen“. PD Dr. René Günther, Leiter der ALS-Spezialambulanz am Universitätsklinikum Dresden

Nutzen für die geförderten ALS-Zentren

Durch die Bereitstellung einer gemeinsamen Infrastruktur (zentrale SIMOA-Analyse, Logistik, Biobank und Studiensoftware) wird die bestehende wissenschaftliche Zusammenarbeit der ALS-Zentren gestärkt und die ALS-Forschung in Deutschland befördert. Mit dem NfL-Vorhaben wird den Zentren ermöglicht, den NfL-Biomarker mit in ihr diagnostisches Angebot aufzunehmen.

Die NfL-Studie stellt eine wichtige Stärkung der Vernetzung von ALS-Zentren in der klinischen ALS-Forschung dar. Nur durch die Verfügbarkeit ausreichender Personal- und Sachmittel kann die Sammlung und Analyse großer sorgfältig dokumentierter klinischer Datensätze in Kombination mit methodisch genau standardisierten und gemäß dem neuesten Stand der Technik durchgeführten Laboruntersuchungen zum Erfolg gebracht werden.

Das NfL-Projekt hat das Potenzial, die Effizienz und Geschwindigkeit klinischer Studien zu revolutionieren.

Nutzen für die „ALS-Community“

Mit der Etablierung des Biomarkers NfL als Diagnostik-, Prognose- und Therapiemarker erfährt die ALS-Forschung einen erheblichen Entwicklungsschub. Durch das Projekt ist eine deutliche Beschleunigung der klinischen Forschung in der Entwicklung neuer Therapieoptionen zu erwarten. Die Bestimmung von sNfL kann dazu beitragen, therapeutische Effekte von innovativen Medikamenten frühzeitiger zu erkennen und damit die Dauer von klinischen Studien zu reduzieren.

Das NfL-Projekt hat das Potenzial, die Effizienz und Geschwindigkeit klinischer Studien zu revolutionieren und die Entwicklung neuer Medikamente zu beschleunigen.

↳ Thematisierung im ALS-Podcast

Dieses Forschungsvorhaben wird auch im ALS-Podcast #2 (NfL-Studie bei der Amyotrophen Lateralsklerose (ALS)) vorgestellt.



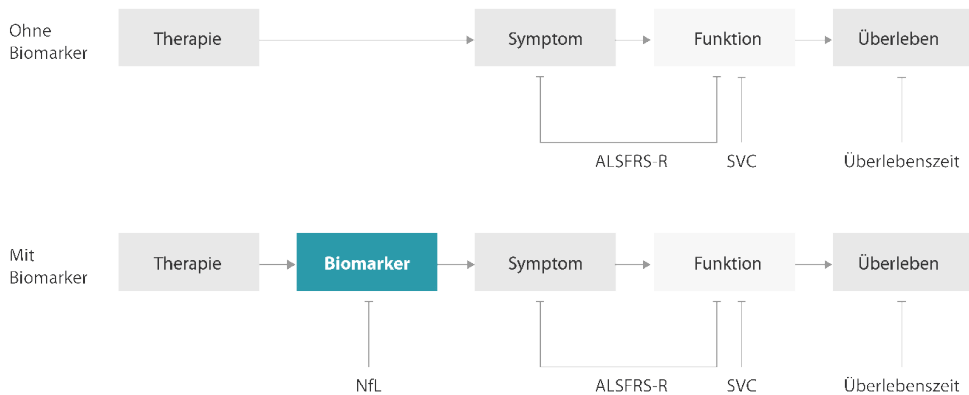


Abb. 12: Nutzen des Biomarker NfL zur Verkürzung von Studien.

Bestätigte Hypothesen des Forschungsprojekts führten bereits zu einer verbesserten Leitlinie, die es ALS-Patientinnen und -Patienten ermöglicht, vom Einsatz von NfL als Biomarker zu profitieren.

Ergebnisse von verringerten NfL-Werten bei Patienten mit einer Tofersen-Behandlung ließen Rückschlüsse auf die Wirksamkeit von Tofersen zu, welche auch für Zulassungsbehörden (FDA, EMA) von Medikamenten von entscheidender Bedeutung sein können. Das Medikament Tofersen erhielt am 23. Februar 2024 eine Zulassungsempfehlung durch die EMA.

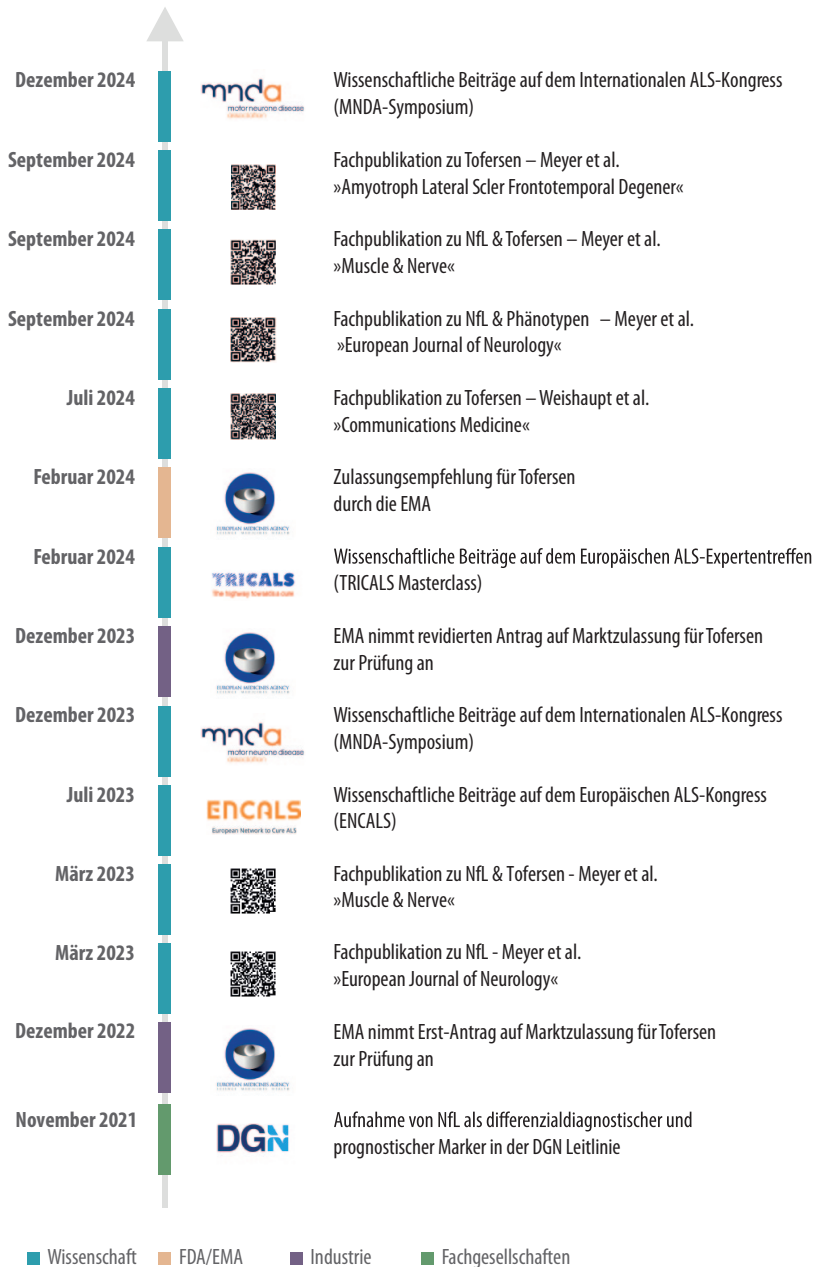


Abb. 13: Nutzen des Biomarker NfL zur Verkürzung von Studien. Die in Fachzeitschriften publizierten Ergebnisse der NfL-Studie haben eine wissenschaftliche Bedeutung bezüglich der Validität des Biomarkers. Der Biomarker NfL wurde als sinnvoller differenzialdiagnostischer und prognostischer Marker in die Leitlinien der ALS von der Fachgesellschaft der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) aufgenommen. Die Aufnahme in die ALS-Leitlinien ist die Voraussetzung für die Überführung der NfL-Analyse in die Routinediagnostik. Eine weitere Verwendung liegt bei internationalen Unternehmen, die in der Zukunft die Verwendung von NfL als Kriterium der Wirksamkeit eines Medikamentes anstreben. Im gleichen Zusammenhang sind die Ergebnisse der NfL-Studie für die Zulassungsbehörden von Medikamenten von entscheidender Bedeutung (FDA, EMA). Damit erhalten die Ergebnisse der NfL-Studie auf verschiedenen gesellschaftlichen Ebenen eine erhebliche Relevanz. TRICALS = Treatment Research Initiative to Cure ALS, EMA = Europäische Arzneimittel-Agentur, FDA = Food and Drug Administration

Ausblick



Insgesamt sollen weitere NfL-Tests bei Betroffenen durchgeführt und analysiert werden, um Langzeitdaten zu erheben und die Aussagefähigkeit des Biomarkers NfL in allen Krankheitsphasen der ALS zu ermitteln. Die Ergebnisse dieser Studie werden weiterhin dazu beitragen, den Biomarker NfL wissenschaftlich zu etablieren. Die Studie wird zudem wichtige Einblicke in Krankheitsmechanismen und Verlaufsformen erlauben.

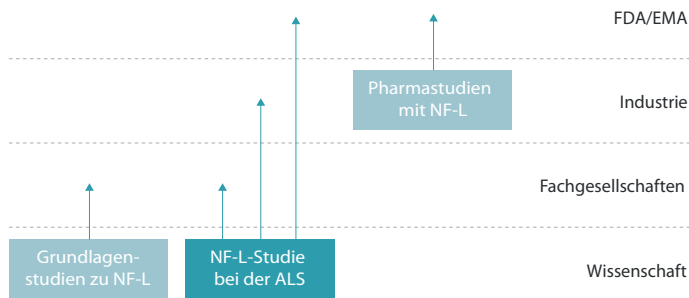


Abb. 14: Gesellschaftliche Relevanz der NfL-Studie. Die Ergebnisse der NfL-Studie haben eine wissenschaftliche Bedeutung, um die Validität des Biomarkers zu ermitteln. Diese Ergebnisse sind für die Leitlinien zur Diagnose und Prognosestellung der ALS von Fachgesellschaften (z. B. Deutsche Gesellschaft für Neurologie) von entscheidender Relevanz. Die Aufnahme in die Leitlinien von Fachgesellschaften ist die Voraussetzung für die Überführung der NfL-Analyse in die Routinediagnostik. Eine weitere Verwendung liegt bei internationalen Unternehmen, die in der Zukunft die Verwendung von NfL als Kriterium der Wirksamkeit eines Medikamentes anstreben. Im gleichen Zusammenhang sind die Ergebnisse der NfL-Studie für die Zulassungsbehörden von Medikamenten von entscheidender Bedeutung (FDA, EMA). Damit erhalten die Ergebnisse der NfL-Studie auf verschiedenen gesellschaftlichen Ebenen eine erhebliche Relevanz.

In einer längerfristigen Perspektive soll NfL dazu genutzt werden, den Verlauf der ALS eindeutiger vorherzusagen und die Wirksamkeit neuer Therapien exakter und früher bestimmen zu können. Neben der Veröffentlichung der Ergebnisse in den Fachzeitschriften wurden die Erkenntnisse aus der NfL Studie auch auf den ALS-Kongressen dem Fachpublikum zur Verfügung gestellt.

Internationales Symposium on ALS and MND



ENCALS Meeting



TRICALS Masterclass



Die Studie wird fortgesetzt, um Langzeitdaten zu erheben und die Aussagefähigkeit des Biomarkers in allen Krankheitsphasen der ALS zu ermitteln.



Dieses Programm schafft die Infrastruktur für eine strukturierte genetische Analyse an verschiedenen ALS-Zentren in Deutschland.

NfL-Studie
Genetische Therapie
ALS-App
Sensortechnologie
Spezialisierte Behandlung
Neuropathologische Forschung
ALS-Podcast / Publikationen

Genetische Therapie

Eine erste hochwirksame Therapie der ALS, die bei genetischen Veränderungen ansetzt, befindet sich bereits in klinischer Anwendung. Die Einführung genetischer Therapieverfahren bei der ALS ist Gegenstand dieses Förderprojektes.

Hintergrund

Mutationen in ALS-Genen können zu einer Häufung der ALS innerhalb einer Familie führen (familiäre ALS, F-ALS). Auch bei ALS-Patienten, bei denen bisher keine Familienmitglieder an ALS erkrankt waren (sporadische ALS, S-ALS), können genetische Varianten vorkommen. Bei der F-ALS konnten bei etwa 50 % aller Patienten krankheitsverursachende Mutationen nachgewiesen werden, die überwiegend in den Genen SOD1, C9orf72, FUS und TARDBP lokalisiert sind. Bei der S-ALS wurden Mutationen bei etwa 10 % aller untersuchten Patientinnen und Patienten identifiziert.

Auch bei ALS-Patienten, bei denen bisher keine Familiengeschichte einer ALS vorliegt, können genetische Mutationen vorkommen.

Insgesamt ist bei etwa 12 % aller Menschen mit ALS von einer genetischen Mutation auszugehen. In Deutschland wird das Mutationsscreening in ALS-assoziierten Genen bisher überwiegend Patientinnen und Patienten mit einer gesicherten familiären ALS (F-ALS) ermöglicht. Bei Menschen mit ALS ohne Familiengeschichte einer ALS (sporadische ALS, S-ALS) wurden bisher keine systematischen Analysen zu genetischen Varianten durchgeführt. Daher ist bei den meisten Betroffenen unbekannt, ob eine genetische Mutation vorhanden ist.

ALS-Genetik allgemein

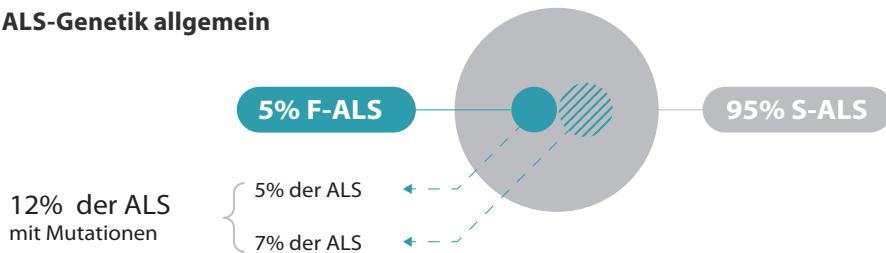


Abb. 15: Häufigkeit genetischer Veränderungen bei der ALS. Bei der übergroßen Mehrheit der Betroffenen (95 %) mit einer sporadischen ALS (S-ALS) liegen keine Informationen über eine ALS-Vorerkrankung bei einem anderen Familienmitglied vor. Bei etwa 5 % aller ALS-Patienten ist von einer familiären ALS (F-ALS) auszugehen, d.h. es liegt eine Vererbung innerhalb einer Familie vor. Obgleich S-ALS-Patienten keine Familiengeschichte der ALS aufweisen, können auch bei etwa 10 % der S-ALS-Patienten genetische Veränderungen auftreten. Diese Veränderungen werden zumeist im Rahmen von Forschungsprojekten identifiziert. Mit einer gezielten genetischen Diagnostik sind bei etwa 12 % der Menschen mit ALS Gen-Mutationen nachweisbar.

Der Nachweis von genetischen Veränderungen in ALS-Genen hat eine therapeutische Relevanz. Ein erstes genetisches Medikament gegen Mutationen im SOD1-Gen – Tofersen des Biotech-Unternehmens Biogen – steht seit Anfang 2022 im Rahmen eines Härtefallprogramms zur Verfügung und wurde im Februar 2024 von der europäischen Arzneimittelbehörde EMA in Amsterdam (European Medicines Agency) für die Zulassung in der Europäischen Union (EU) empfohlen. Weitere genetische Medikamente befinden sich in der Entwicklung.

Aufgrund der bestehenden und entstehenden Therapieoptionen besteht ein sprunghafter Anstieg im Bedarf genetischer Beratung und Analysen. Die Ergebnisse von genetischen Untersuchungen können für die Patienten, aber auch für genetisch-verwandte Familienmitglieder, von erheblicher Bedeutung sein. Der Nachweis von genetischen Mutationen kann einerseits eine Behandlungsoptionen mit einem genetischen Medikament bedeuten, aber andererseits ein genetisches Risiko für die eigenen Nachkommen oder andere Familienmitglieder darstellen. Aufgrund dieser Dualität von Therapieoptionen und psychosozialer Belastungen, die sich aus genetischen Analyseergebnissen ergeben, ist ein genetisches Informations- und Entscheidungsmanagement erforderlich.

Der Nachweis von genetischen Veränderungen in ALS-Genen hat eine therapeutische Relevanz. Tofersen – ein Medikament gegen Mutationen im SOD1-gen – wurde für die Zulassung in der EU empfohlen. Weitere genetische Medikamente befinden sich in der Entwicklung.

Zielstellung

Durch die Förderung der Boris Canessa ALS Stiftung wird ein Informations- und Entscheidungsmanagement prototypisiert, das eine stufenweise genetische Beratung und die kompetente Entscheidungsfindung zur Durchführung einer genetischen Analyse und die abgestufte Information über das genetische Risiko umfasst. Das Konzept beinhaltet die Optionen einer umfänglichen Beratung, aber auch das Recht auf „Nichtwissen“ über eigene genetische Risiken sowie die Möglichkeit einer begrenzten Information von genetischen Analyseergebnissen: für den Fall, dass eine therapeutische Relevanz der genetischen Analyseergebnisse besteht.

Aufgrund der Gleichzeitigkeit von Chance und möglicher psychosozialer Belastungen, die sich aus einem positiven genetischen Befund ergeben können, ist ein genetisches Informations- und Entscheidungsmanagement erforderlich.

Mit der Verfügbarkeit des Medikamentes Tofersen, das bei Patienten mit einer Mutation im SOD1-Gen eingesetzt werden kann, wurde das Konzept erweitert. Patienten, bei denen eine Mutation im SOD-Gen identifiziert wurde, werden systematisch in die Behandlung mit Tofersen überführt.

Ergebnisse

Mit der Förderung wurde eine personelle und medizinisch-wissenschaftlichen Struktur geschaffen, die eine intensivierete genetische Analyse bei ALS-Patienten und zugleich ein genetisches Risiko-Management ermöglicht. Dabei wurde ein genetisches Informations- und Entscheidungsmanagement entwickelt, das eine führende Rolle in der Einführung von genetischer Therapie bei der ALS ermöglicht. Mit dem genetischen Medikament Tofersen, das spezifisch bei SOD1-Mutationen wirksam ist, wird laut gegenwärtiger Studienlage der Krankheitsverlauf der ALS entscheidend beeinflusst. Für Tofersen konnten die bisherigen Studien eine Verminderung der Erkrankungsprogression zeigen.

Neben dem therapeutischen Potenzial, das sich aus dem Nachweis von genetischen Mutationen ergibt, sind zugleich die möglichen Belastungen zu berücksichtigen, die mit dem Wissen um eine genetische Veränderung verbunden sind. Im Mittelpunkt der psychosozialen Belastung steht das Risiko oder die Tatsache, dass auch weitere genetisch verbundene Familienmitglieder Mutationen in ALS-Genen aufweisen oder die Mutation in einem ALS-Gen auf eigene Nachkommen übertragen wurde. Die Abwägung zwischen der potenziellen psychosozialen Belastung gegenüber dem persönlichen Nutzen ist auf individueller Ebene nach einem mehrstufigen Beratungs- und Entscheidungsprozess zu treffen, der durch die Projektförderung strukturell entwickelt und personell ausgestattet wurde.

Die Risiko-Nutzen-Abwägung wird durch eine umfassende ärztliche Aufklärung und durch eine differenzierte Information vorgenommen. Aufgrund der individuellen Konstellation mit medizinischen, humangenetischen und psychosozialen Faktoren ist davon auszugehen, dass differenzierte Entscheidungen zur Veranlassung von molekulargenetischen Untersuchungen und der Mitteilung der genetischen Analyseergebnisse getroffen werden.

Das Risiko-Management zur Reduktion psychosozialer Belastungssituationen wird in den folgenden Stufen realisiert:

Schritt 1 – Informierte Einwilligung zur genetischen Untersuchung: Die angebotene genetische Beratung befasst sich mit der potenziellen medizinischen, psychologischen und sozialen Belastung, die mit einer pathogenen genetischen Mutation in den untersuchten Genen SOD1, C9orf72, FUS und TARDBP verbunden sein kann.

Schritt 2 – Entscheidung über die abgestufte Mitteilung der genetischen Analyseergebnisse: Die Studienteilnehmer werden aufgefordert, zwischen verschiedenen Abstufungen über die Mitteilung der genetischen Analyseergebnisse zu entscheiden (z. B. Mitteilung der genetischen Analyseergebnisse nur bei therapeutischer Relevanz).

Entscheidung über die Mitteilung der Ergebnisse meiner genetischen Diagnostik

Zur Mitteilung der genetischen Diagnostik treffe ich – aus der Auswahl der verschiedenen Mitteilungsoptionen – durch **Ankreuzen** die folgende Mitteilungsoption aus:

Ich wünsche die Mitteilung **aller** genetischen Ergebnisse

Ich wünsche die Mitteilung der genetischen Ergebnisse, wenn eine **therapeutische Relevanz** besteht

Unterschrift der Patientin/des Patienten


Ort, Datum _____ Unterschrift  _____

Abb. 16: Individuelle Entscheidungsfindung zur Mitteilung von genetischen Ergebnissen. Vor der genetischen Testung erfolgt eine umfangreiche Aufklärung und genetische Beratung. Dabei ist eine Entscheidung notwendig, inwieweit die Mitteilung genetischer Studienergebnisse gewünscht ist. So ist es grundsätzlich möglich, sich über alle genetischen Ergebnisse informieren zu lassen (Option 1), oder nur dann, wenn eine therapeutische Relevanz vorliegt (Option 2).

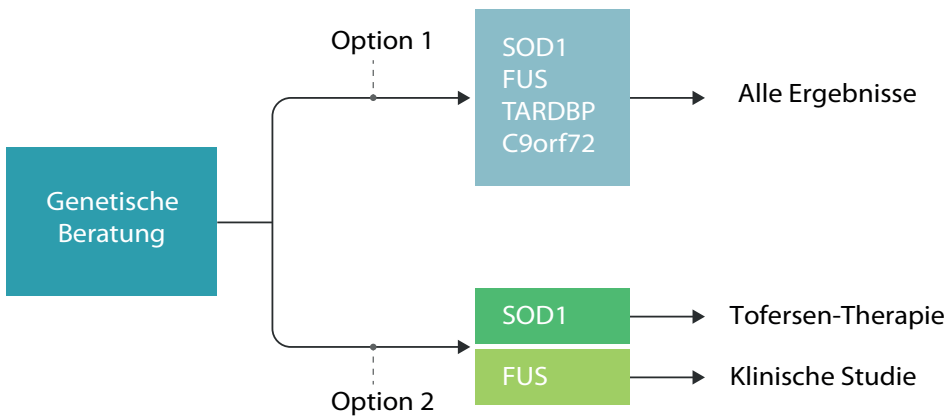


Abb. 17: Individuelle Optionen über die Mitteilung der Ergebnisse der genetischen Diagnostik. Die Option 1 umfasst die Mitteilung aller genetischer Ergebnisse und die Option 2 die Mitteilung der genetischen Ergebnisse, wenn eine therapeutische Relevanz vorliegt.

Schritt 3 – Genetische Beratung vor Durchführung der genetischen Untersuchung:

Alle Patientinnen und Patienten, die für eine Mitteilung genetischer Analyseergebnisse eingewilligt haben, erhalten eine genetische Beratung. Sie enthält Informationen über die zu erwartenden genetischen Analyseergebnisse und über die möglichen genetischen Risiken für Verwandte ersten und zweiten Grades, die sich aus dem Vorliegen einer pathogenen Variante (Mutation) ergeben können. Die Beratung wird vom Studienarzt angeboten und durchgeführt, der durch das Förderprojekt finanziert wird. In bestimmten Konstellationen, insbesondere bei Kenntnis weiterer Familienmitglieder mit einer ALS und damit der verbundenen Annahme einer F-ALS, wird die zusätzliche genetische Beratung bei einem Facharzt oder einer Fachärztin für Humangenetik empfohlen und veranlasst.



Abb. 18: Genetische Analyse. Die molekulargenetische Analyse von ALS-Ursachengenen ist komplex und kostenintensiv. Die Untersuchung ist in spezialisierten Laboren und Instituten möglich. Neben der technischen Realisierung ist eine spezialisierte Kompetenz zur Interpretation und Kommunikation der genetischen Ergebnisse erforderlich.

Schritt 4 – Genetische Beratung bei Mitteilung der genetischen Analyseergebnisse:

ALS-Patienten, die eine entsprechende Einwilligung erteilt haben, erhalten eine Mitteilung der genetischen Analyseergebnisse und gleichzeitig eine persönliche genetische Beratung des Befundes. Die genetische Beratung beinhaltet Ausführungen zum potenziellen individuellen Nutzen, wenn die Mutation in einem Gen vorliegt, für das eine genetische Therapie zugelassen ist oder in klinischen Studien untersucht wird. Die Beratung enthält zudem Ausführungen über die möglichen genetischen Risiken für Verwandte ersten und zweiten Grades, die sich aus pathogenen Mutationen ergeben können.

Schritt 5: Genetische Therapie bei Patienten mit einer Mutation im SOD1-Gen mit Tofersen: Tofersen gehört zur Gruppe neuartiger Medikamente der „Antisense-Oligonukleotide“ (ASO). Es handelt sich um synthetisch hergestellte DNA-Bausteine (Oligonukleotide), die der Vervielfältigung (Transkription) der schädlichen SOD1-Mutationen entgegenwirken. Es ist das erste Medikament gegen eine genetische Form der ALS (SOD1-ALS) und damit als medizinisch-wissenschaftlicher Durchbruch zu betrachten.

Patientinnen und Patienten mit SOD1-Mutationen können mit dem Medikament Tofersen behandelt werden.



Abb. 19: Im März 2022 wurde in der ALS-Ambulanz der Charité erstmalig eine genetische Therapie bei einer ALS-Patientin mit einer Mutation im SOD1-Gen durchgeführt. Die Therapie bestand aus einer Injektion von Tofersen. Die Gabe des Medikamentes erfolgte in das Nervenwasser (Liquor) durch eine Lumbalpunktion.

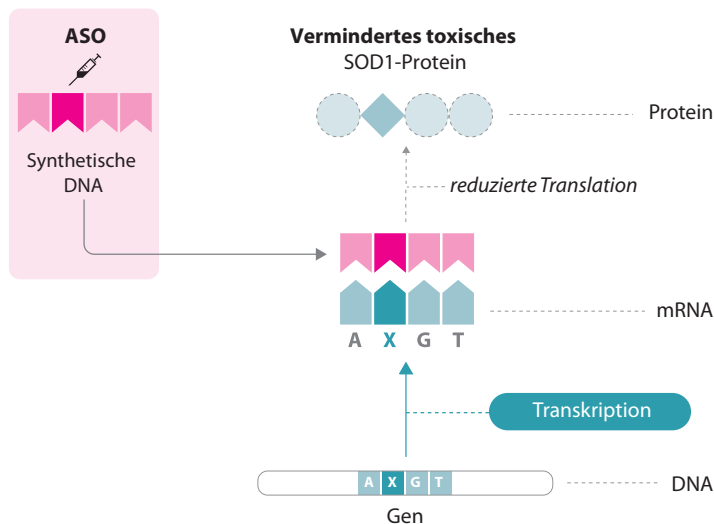


Abb. 20: Prinzip von genetischer Therapie bei der ALS. Ein Gen enthält die „Produktionsanleitung“ für die Bildung eines Eiweißes (Protein). Auf dem Weg vom Gen zum Protein (Translation) muss eine Abschrift (Transkript) des Gens hergestellt werden. Dieser Zwischenschritt wird durch die Antisense-Oligonukleotid-(ASO)-Strategie ausgenutzt. ASO sind synthetisch hergestellte Abfolgen weniger (wenige = oligo) DNA-Bausteine (Nukleotide), die auf eine „Abwehr“ schädlicher genetischer Veränderungen (Mutationen) abzielen.

Häufigkeiten Genetischer Mutationen

In dem Projekt zur Beschreibung genetischer Varianten bei der ALS (ID-ALS) wurde eine genetische Analyse von 1.935 Patienten realisiert. Bei 13 % der Patienten (253 Patienten) zeigte sich eine genetische Mutation. Bei 2,6 % der getesteten Patienten zeigte sich eine SOD1-ALS.

Untersuchungsgruppe	Genetische ALS, gesamt	SOD1-Mutation	FUS-Mutation	TARDBP-Mutation	C9orf72-Mutation
1.935 (100 %)	253 (13 %)	50 (2,6 %)	21 (1,1 %)	29 (1,5 %)	153 (7,9 %)

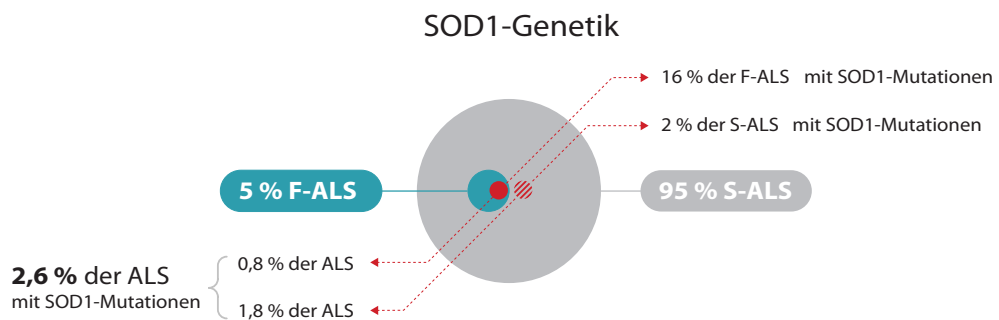


Abb. 21: Häufigkeit von SOD1-Mutationen bei der ALS. Bei etwa 16 % aller Betroffenen mit einer familiären ALS (F-ALS) liegen Mutationen im SOD1-Gen vor. Obgleich S-ALS-Patienten keine Familiengeschichte der ALS aufweisen, können auch bei etwa 2 % der S-ALS-Patienten genetische Veränderungen im SOD1-Gen auftreten. Insgesamt ist davon auszugehen, dass bei etwa 2,6 % aller Menschen mit ALS Mutationen im SOD1-Gen nachweisbar sind. Diese Patienten kommen für eine Therapie mit Tofersen in Frage.

Etablierung des ALS-Genetikprogramms

Bis Februar 2024 erfolgte die genetische Analyse im Rahmen der multizentrischen ID-ALS-Studie, die an 18 ALS-Zentren in Deutschland unter Leitung der Charité mit dem folgenden Titel durchgeführt wurde: „Klinische Charakteristika, Krankheitsverlauf, medizinische Versorgung und Häufigkeit genetischer Varianten in den Genen SOD1, C9orf72, FUS und TARDBP bei Patienten mit sporadischer und familiärer Amyotropher Lateralsklerose“. Seit März 2024 erfolgt das Informations- und Entscheidungsmanagement für die stufenweise genetische Beratung und die Entscheidungsfindung zur Durchführung einer genetischen Analyse über das ALS-Genetikprogramm.

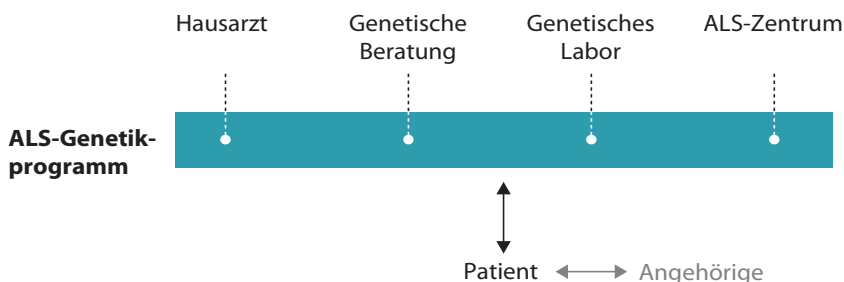


Abb. 22: Das ALS-Genetikprogramm. Für ALS-Betroffene, die nicht in einer ALS-Ambulanz in Betreuung sind oder keinen direkten Zugang zu einem Labor für ALS-Genetik finden, wird eine organisatorische Unterstützung für die genetische Diagnostik durch das ALS-Genetikprogramm geleistet.

Das ALS-Genetikprogramm ist mit der NfL-Biomarkerforschung vernetzt. Dabei wird die Eignung von NfL für die Identifikation der therapeutischen Wirksamkeit von Medikamenten im Sinne eines therapeutischen Markers untersucht. Die Verknüpfung der Biomarker- und der genetischen Therapieforschung ist dabei von besonderem Interesse und hat das Potenzial, Synergieeffekte zwischen beiden Strukturen zu schaffen.

Mit dem ALS-Genetikprogramm wurde – komplementär zu den bestehenden Strukturen der spezialisierten ALS-Behandlung und der klinischen Forschung – ein Schwerpunkt der genetischen ALS-Therapieforschung entwickelt. Mit dem Programm wird die Identifikation von genetischen Varianten bei Patienten mit ALS unterstützt und damit die Behandlung von Menschen mit ALS mit dem Medikament Tofersen ermöglicht.

Durch die ID-ALS-Studie und dem ALS-Genetikprogramm konnten bislang 62 Patienten mit einer genetischen Mutation im SOD1-Gen identifiziert werden (Stand 10-2024). In die Behandlung mit Tofersen konnten 36 Patienten systematisch überführt werden.

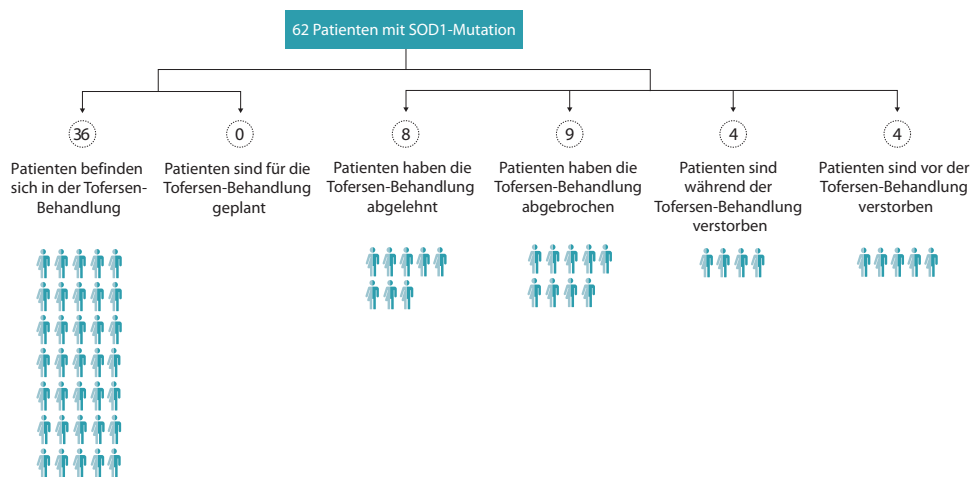


Abb. 23: Überführung in die Tofersen-Therapie bei Patienten mit einer SOD1-Mutation. Patienten mit einer Mutation im SOD1-Gen werden im Rahmen des ALS-Genetikprogramms in die Überführung zur möglichen Therapie mit Tofersen unterstützt.



Abb. 24: Genetische Therapie mit dem Medikament Tofersen. Seit Juli 2024 erfolgt die genetische Therapie mit dem Medikament Tofersen über das Tofersen-Programm.

Das Tofersen-Programm

Bislang liegen nur wenige wissenschaftliche Daten über die Wirksamkeit von Tofersen vor. Daher besteht ein erhebliches, wissenschaftliches Interesse an strukturierten Daten, die bei der Tofersen-Therapie entstehen.

Das Tofersen-Programm umfasst die genetische Therapieforschung zu Tofersen, um die Wirksamkeit von Tofersen weiter zu erforschen.

Bei Patienten mit Tofersen-Therapie werden während der Behandlung in der spezialärztlichen Ambulanz verschiedene klinische und laborchemische Daten erfasst. Außerdem wird im Rahmen der monatlichen Tofersen-Gabe eine strukturierte Befragung des subjektiven Erlebens von Therapieeffekten durchgeführt. Über die ALS-App erfolgt zusätzlich die kontinuierliche Erfassung der ALS-Funktionskala in der selbsterklärenden Version (ALSFRS-R-SE).

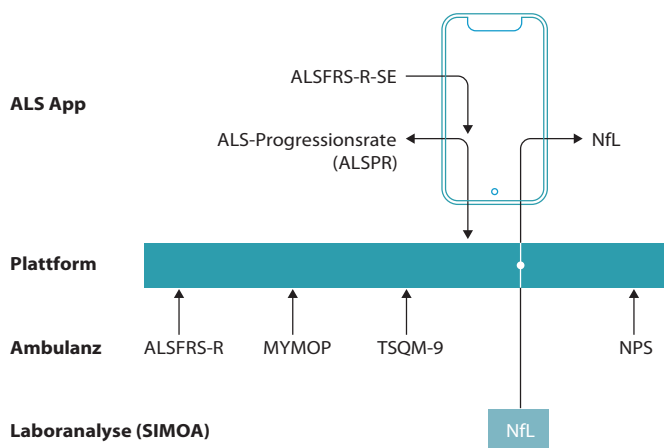


Abb. 25: Das Tofersen-Programm. Im Rahmen des Tofersen-Programms werden in der Ambulanz während der Tofersen-Behandlung klinische und laborchemische Daten erfasst (ALSFRS-R, NfL) und eine strukturierte Befragung des subjektiven Erlebens von Therapieeffekten (MYMOP, TSQM-9, NPS) durchgeführt. Über die ALS-App realisieren Patienten die Selbstbewertung ihres Erkrankungsverlaufs über die ALSFRS-R-SE.

Die wöchentliche Erfassung der neuen selbsterklärenden ALSFRS-R-SE durch die Patienten selbst, liefert eine bis dahin kaum gekannte Datenqualität in Bezug auf Datendichte.

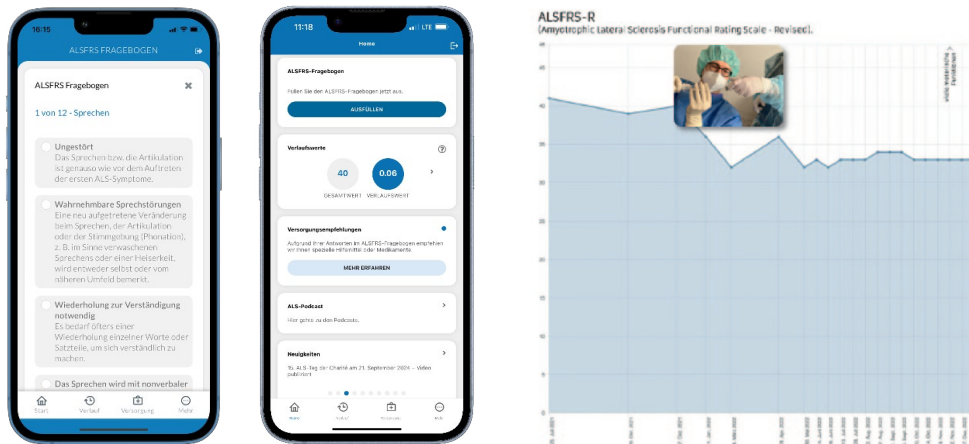


Abb. 26: Selbstbewertung des ALS-Verlaufes während der Tofersen-Therapie eines individuellen Patienten auf der ALS-App. Die Daten wurden mit der ALS-Funktionsskala (ALSFRS-R-SE) durch Selbstbewertung über die ALS-App wöchentlich erhoben.

Im März 2023 wurde eine Zwischenauswertung von sechs Patienten vorgenommen, die eine Tofersen-Therapie von 6 Monaten aufwiesen. Die Ergebnisse dieser ersten Analyse wurden in der US-amerikanischen Fachzeitschrift „Muscle & Nerve“ publiziert. In dieser Publikation wurde gezeigt, dass die Tofersen-Therapie bei allen sechs behandelten Patienten zu einer raschen und deutlichen Abnahme des Biomarkers Neurofilament light chain (NfL) führte.

Damit konnten die Ergebnisse aus der internationalen Phase 3-Studie zu Tofersen (VALOR Study) reproduziert und erweitert werden. Neben der Bestätigung der bisherigen Studiendaten wurde nachgewiesen, dass auch Betroffenen mit besonderen Verläufen (sehr langsamer Verlauf oder mit besonders hoher Progression) – die auf Grund der Einschlusskriterien bei der VALOR Study nicht einbezogen wurden – ebenfalls eine rasche NfL-Reduktion zeigten. Insgesamt stützen die Ergebnisse den therapeutischen Effekt von Tofersen und die Eignung von NfL als Therapiemarker der ALS. Die Analyse entstand durch eine Zusammenarbeit der ALS-Ambulanz der Charité sowie den ALS-Zentren in Bonn, Hannover, Dresden, Mannheim und Münster.

↪ **Publikation in der Fachzeitschrift „Muscle & Nerve“**

Die Ergebnisse der ersten Analyse von Tofersen in der klinischen Anwendung wurden im Juni 2023 publiziert. Es handelt sich hierbei um die erste publizierte Analyse von Tofersen in der klinischen Anwendung – nach den veröffentlichten Daten der Phase 3-Studie.



Die Publikation in der Zeitschrift „Muscle & Nerve“ hat eine erhebliche wissenschaftliche Aufmerksamkeit erzeugt, verzeichnete bisher mehr als 13.000 „full text views“ und stand im Erscheinungsjahr auf Platz 3 der meistgelesenen Artikel der genannten Zeitschrift. Das Interesse an dieser Publikation ist begründet, da es sich um die erste wissenschaftliche Auswertung der Therapie in der klinischen Praxis gehandelt hat.

Auch im weiteren Verlauf des Berichtszeitraumes wurden weitere Tofersen-Behandlungsdaten systematisch erfasst und im Januar 2024 zur Publikation eingereicht. Dabei handelt es sich um Daten von 16 Patienten, die eine Therapie über einen Zeitraum von 6-18 Monaten erhalten haben. Mit diesen Daten konnte eine Verlangsamung der ALS anhand der ALS-Funktionsskala (ALSFRS-R), der Atemkapazität und mit dem Biomarker NfL gezeigt werden. Auch diese Langzeitdaten sind für die ALS-Behandlungszentren, medizinische Fachgesellschaften, Ausgeber von Behandlungsleitlinien, regulatorische Institutionen sowie die Kostenträger von großem Interesse.

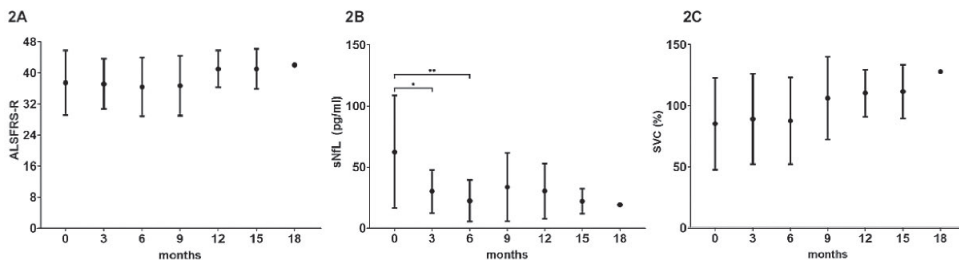


Abb. 27: Wirksamkeit von Tofersen im Verlauf der Therapie. Untersuchung der therapeutischen Wirksamkeit von Tofersen anhand der ALS-Funktionsskala (ALSFRS-R), der Atemkapazität (SVC) und mit dem Biomarker Neurofilament light chain im Serum (sNFL) während der Behandlung mit Tofersen. Eine geringere Abnahme der ALSFRS-R und der SVC zeigt eine reduzierte Krankheitsgeschwindigkeit und Stabilisierung der ALS. Die Abnahme des Biomarkers NfL zeigt einen verringerten Verlust von Nervenzellen.

➔ **Publikation in der Fachzeitschrift „Muscle & Nerve“**

Die Ergebnisse der Auswertung von 16 Patienten wurden im September 2024 in der Fachzeitschrift „Muscle & Nerve“ publiziert.



In einer weiteren Untersuchung wurde die Wirksamkeit von Tofersen bei einer spezifischen SOD1-Mutation analysiert, die in Deutschland besonders häufig vorkommt (SOD1-D91A) und in zwei Variante auftreten kann. Bisher war unbekannt, ob Tofersen in beiden genetischen Varianten (homozygote oder heterozygote D91A) ein Therapieeffekt durch Tofersen nachweisbar ist und die Behandlung mit diesem Medikament in beiden Varianten gerechtfertigt ist. Zur Klärung dieser Frage wurde der klinische Krankheitsverlauf und NfL-Konzentrationen von 11 Patienten mit D91A-Mutationen untersucht, die bis zu 16 Monate lang mit Tofersen behandelt wurden. In den Ergebnissen zeigte sich, dass die beide SOD1-D91A-Varianten auf das Medikament ansprechen, wobei die Effektgröße bei der heterozygoten Variante reduziert war. Die Ergebnisse sind relevant für die Entscheidungsfindung bezüglich der Behandlung mit Tofersen, die Patientenberatung und die Einbeziehung von Patienten mit bestimmten SOD1-Varianten in Arzneimittelstudien.

→ **Publikation in der Fachzeitschrift „Communications Medicine“**

Die Ergebnisse der Auswertung von 11 Patienten hinsichtlich der Tofersen-Therapie bei unterschiedlichen SOD1-Varianten wurden im Juli 2024 publiziert.



Nutzen der Förderung

Nutzen für Menschen mit ALS

Das Projekt leistet einen wichtigen Beitrag, dass mehr Menschen mit ALS Zugang zu einer genetischen Analyse erhalten. Das Vorhaben hat besondere Relevanz erhalten, da seit März 2022 das Härtefallprogramm mit dem Medikament Tofersen in Deutschland zur Verfügung steht. Patientinnen und Patienten mit SOD1-Mutationen erhalten den Zugang zu einem „Härtefallprogramm“ (auch „Expanded Access Program“ genannt). In diesem Programm konnte das erste genetische ALS-Medikament bereits vor der formalen Zulassung eingesetzt werden. Zudem erhöht sich die Relevanz, da die Zulassung des Medikamentes Tofersen – des amerikanischen Arzneimittelhersteller Biogen – in der Europäischen Union im Februar 2024 durch die Europäische Arzneimittelbehörde (EMA) befürwortet wurde.

Auch wenn Verwandte keine Studienteilnehmer sind, kann sich für sie ein potenzieller Nutzen aus den Studienergebnissen ihres an ALS erkrankten Angehörigen ergeben. Zeigt sich bei dem Verwandten mit ALS eine relevante Genmutation, so kann das Familienmitglied ohne ALS-Symptome nach einer genetischen Beratung ebenfalls eine Gendiagnostik erwägen. Auf diesem Weg kann es zum Nachweis einer genetischen Mutation bei Verwandten kommen, der wiederum von therapeutischer Relevanz sein kann.

Nutzen für ALS-Zentren

An der ALS-Ambulanz der Charité sowie anderen ALS-Zentren in Deutschland wird die Infrastruktur einer systematischen genetischen Analyse – insbesondere bei Patientinnen und Patienten ohne positive Familienanamnese (sporadische ALS) – gestärkt. Das gilt in besonderer Weise für ALS-Zentren, die bisher über keinen genetischen Arbeitsschwerpunkt verfügten und auf eine externe Unterstützung zur Schaffung der genetischen Teststrukturen angewiesen waren. Zudem sind Strukturen geschaffen, die die ALS-Zentren bei der Überführung von Patientinnen und Patienten mit einer Mutation im SOD1-Gen in die genetische Therapie unterstützen.

Nutzen für die „ALS-Community“

Die erhaltenen Ergebnisse leisten einen wichtigen Beitrag, um die Entwicklung neuartiger oder individualisierter genetischer Therapien zu befördern und die Herausforderungen beim Eintritt in die gentherapeutische Ära der ALS zu bewältigen. Das an der Charité entstehende genetische Informations- und Entscheidungsmanagement ist für die gesamte ALS-Community, insbesondere für andere ALS-Zentren in Deutschland, von Bedeutung, um – im Sinne von Wissens- und Technologietransfer – eigene lokale Strukturen zu entwickeln.

Ausblick



Mit dem Projekt sollen Kooperationen mit genetischen Arbeitsgruppen und Biotech-Unternehmen vorbereitet werden – insbesondere mit etablierten Unternehmen, aber auch mit „Start-ups“ der forschenden Arzneimittelhersteller, die genetische Medikamente bei der ALS in ihrer Produkt-„Pipeline“ aufweisen. Mit den laufenden klinischen Studien zu genetischen Medikamenten und der zu erwartenden Zulassung von genetischen Therapieoptionen ist von dem Beginn einer „Gentherapie-Ära“ bei der ALS auszugehen.

↳ Thematisierung im ALS-Podcast

Dieses Forschungsvorhaben wird auch im ALS-Podcast #13 (Genetische Testung) vorgestellt. Die Bedeutung genetischer Faktoren bei der ALS sowie deren Relevanz für zukünftige Therapien wird zudem in den Folgen des ALS-Podcasts #4 (Genetik der ALS), #8 (ALS-Genen), #19 (Leben mit ALS und Tofersen), #35 (Therapieerfolge bei FUS-ALS) sowie dem Podcast #37 (C9orf72) ausführlicher besprochen.



Die Digitalisierung klinischer Studien ermöglicht mit höherer Effizienz Studienergebnisse in kürzerer Zeit.

NfL-Studie
Genetische Therapie
ALS-App
Sensortechnologie
Spezialisierte Behandlung
Neuropathologische Forschung
ALS-Podcast / Publikationen

Die ALS-App

Menschen mit ALS benötigen eine spezialisierte Behandlung und nehmen an klinischer Forschung teil. Dazu nehmen die Betroffenen entsprechende Termine in spezialisierten ALS-Ambulanzen im Abstand von 3 bis 4 Monaten wahr. Die kritische Phase ist die Zeit zwischen den Terminen. An dieser Stelle setzt die **ALS-App** an. Für die Aufrechterhaltung des Kontaktes zwischen den Visiten vor Ort wurde im Februar 2020 die „ALS-App“ entwickelt. Über die Schnittstelle der „ALS-App“ erhalten Menschen mit ALS die Möglichkeit, (mindestens) einmal im Monat ihre Symptome und die Veränderung ihres Krankheitsverlaufes an das ALS-Team in der Spezialambulanz sowie die Koordinatoren des Versorgungsportals „Ambulanzpartner“ mitzuteilen. Durch die Förderung der Boris Canessa ALS Stiftung wird der Nutzen der ALS-App für eine bessere Versorgung und die Teilnahme der Betroffenen an klinischer Forschung von zu Hause aus systematisch ausgewertet.

Die kritische Phase der ALS-Behandlung ist die Zeit zwischen den ambulanten Terminen in spezialisierten Ambulanzen. An dieser Stelle setzt die ALS-App an.

Hintergrund

Ein wichtiger Schritt zur digitalen Unterstützung von spezialisierter Behandlung und klinischer Forschung war die Entwicklung der ALS-App, deren Kernfunktionen in der Erfassung der ALS-Funktionsskala (ALS Functional Rating Scale; ALSFRS) und der Verbesserung der Versorgung besteht. Menschen mit ALS werden gebeten, sich selbst bezüglich ihrer körperlichen Funktionalität einzuschätzen: Zu ihrer Atmung, ihrer Feinmotorik, weiteren verbliebenen motorischen Fähigkeiten als auch zum Sprechen und Schlucken. Die digitale Erhebung und Übermittlung von ALSFRS-Daten ist für die rasche und gezielte Versorgung sowie zur Erhebung von Forschungsdaten von zu Hause aus von hoher Bedeutung. Die Digitalisierung klinischer Studien bietet die Chance, in kürzerer Zeit und mit höherer Effizienz Studienergebnisse zu erhalten.

Die »ALS-App«
Forschung & Versorgung
von zu Hause

Die ALS-App dient der mobilen Unterstützung von Forschung und Versorgung für Menschen mit Amyotropher Lateralsklerose (ALS).

Ambulanzpartner.

Mit der Nutzung der ALS-App leisten Sie einen Beitrag zur ALS-Forschung - gleichzeitig unterstützen Sie Ihre eigene Versorgung.

- **Monatliche Dokumentation der ALS-Funktionskala (ALSFRS-R)**
- **Anzeige des Biomarkers NFL mit »NFL-Diagramm«** (bei Studienreife)
- **Mitteilung von Hilfsmittelbedarf** (mit größerem Hilfsmittelkatalog)
- **Übersicht der koordinierten Hilfsmittel** (»Meine Hilfsmittel«)
- **Scan-Funktion** für Dokumente (z.B. für Arztbriefe, Rezepte und Einwilligungserklärungen)
- **Foto-Funktion** für Darstellung des eigenen Wohnumfeldes

(z. B. für Treppen, Türschwellen, Eingangsbereiche und Sanitäreinrichtungen)

- **»Meine Vitalwerte«** im zeitlichen Verlauf als Diagramm und Tabelle
- **Eingabe der Vitalwerte** wie Größe und Gewicht, Vitalkapazität der Lunge und Hustenspitzenstöße; erfolgt durch Sie selbst oder unser Datenmanagement

1 Registrieren bei Ambulanzpartner

Für die vollständige Nutzung der ALS-App registrieren Sie sich kostenlos bei Ambulanzpartner

<https://www.ambulanzpartner.de/registration>

Ambulanzpartner.

2 ALS-App herunterladen

Google Play App Store

Abb. 28: Infokarte zur ALS-App für Patienten. Die Infokarte zur ALS-App erklärt Patienten den Nutzen und die wichtigsten Funktionen der App. Die ALS-App steht für Menschen mit ALS kostenlos im Apple App Store und bei Google Play zum Herunterladen bereit.

Ein wichtiger Schritt zur digitalen Unterstützung von spezialisierter Behandlung und klinischer Forschung war die Entwicklung der ALS-App, deren Kernfunktion in der Erfassung der ALS-Funktionskala besteht.

Zielstellung

Über die ALS-App ist es möglich geworden, den Krankheitsverlauf auf Basis der zuhause erhobenen ALSFRS zu erfassen. In diesem Projekt soll die Methode der digitalen Erfassung der ALS-Funktionskala bei einer größeren Zahl von Patientinnen und Patienten ausgewertet werden. Dieses Vorhaben dient dazu, die ALS-App als Methode der Telemedizin zu etablieren und in der wissenschaftlichen Öffentlichkeit zu publizieren. Damit soll der Standort Deutschland im Bereich der digitalen Medizin bei der ALS gestärkt und eine internationale Spitzenposition (gemeinsam mit Anwendungen aus den USA) erreicht werden.

Ergebnisse und aktueller Stand

Die „ALS-App“ wurde im Februar 2020 fertiggestellt. Auch im internationalen Maßstab nimmt die ALS-App eine führende Rolle ein – sie ist derzeit einzige Smartphone-Applikation, die eine digitale Erfassung des ALSFRS ermöglicht und über die gängigen App-Plattformen (Google Play und Apple App Store) verfügbar ist. Menschen mit ALS, die sich in einem der ALS-Zentren in Behandlung befinden, wurden eingeladen, an der digitalen Erfassung der ALS-FRS teilzunehmen.

An der digitalen Bewertung des Krankheitsverlaufs über die ALSFRS mit Nutzung der ALS-App nehmen aktuell mehr als 1.000 ALS-Patientinnen und Patienten von 22 deutschen ALS-Zentren teil. Die ALS-Funktionsskala wurde bislang 13.640-mal über die ALS-App ausgefüllt (Stand November 2024).



Abb. 29: ALS-Zentren in Deutschland, die an dem Projekt zur digitalen Erfassung der ALS-Funktionsskala teilnehmen.

Einführung der ALSFRS-R-SE

Im Mai 2022 wurde die ALSFRS-R-SE – eine selbsterklärende Version der ALS-Funktionskala für Patienten und professionelle Nutzer – in die ALS-App integriert. Die ALSFRS-R-SE ermöglicht die Verwendung einer einzigen Skala sowohl während der Ambulanzbesuche als auch durch die Patienten selbst, ohne dass eine umfangreiche Schulung erforderlich ist.

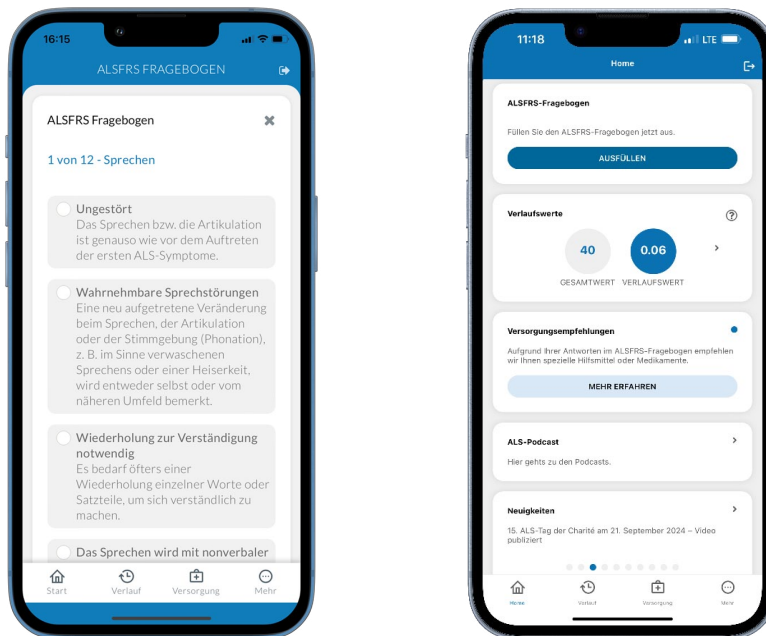


Abb. 30: Die ALS-Funktionskala (ALSFRS-R-SE) auf der ALS-App. Die ALSFRS-R-SE ist eine selbsterklärende Version der ALS-Funktionskala für Patienten und professionelle Nutzer. Die Skala umfasst insgesamt 12 Fragen zu typischen Symptomen und motorischen Defiziten der ALS die ALS die (hier: Frage 1 zu möglichen Einschränkungen des Sprechens). Der zeitliche Aufwand liegt bei etwa 10 Minuten. Jede Frage hat eine eigene Seite mit jeweils 5 Antwortoptionen. Aus den Antworten wird sowohl ein Gesamt- als auch ein Verlaufswert errechnet. Beide werden übersichtlich auf der Startseite angezeigt.

→ Publikation in der Fachzeitschrift „Neurological Research and Practice“

In einem mehrstufigen Konsensfindungsprozess haben 18 klinische ALS-Experten aus dem deutschen ALS/MND-Netzwerk die ALSFRS-R in ihrer aktuellen Form analysiert und eine angepasste, kommentierte und überarbeitete Skala erstellt.



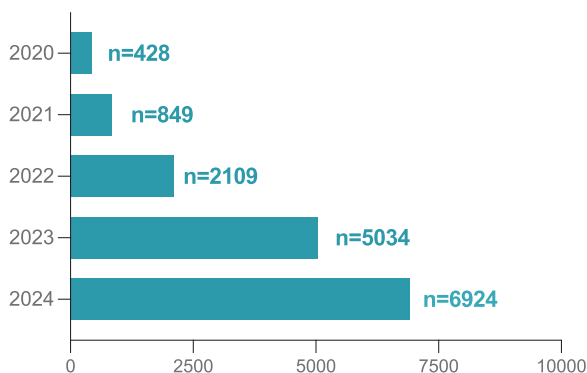


Abb. 31: Anzahl an „Online-Ratings“ mithilfe der ALS-App. Durch die ALS-App kann der Krankheitsverlauf anhand der ALS-Funktionsskala (ALSFRS-R) häufiger erfasst werden. Seit Einführung der ALS-App im Februar 2020 bewerten jedes Jahr zunehmend mehr Patienten ihren Erkrankungsverlauf und führen zudem häufiger Bewertungen durch.

Durch die Etablierung der Online-Erhebung der ALS-Funktionsskala über die ALS-App konnte die umfangreichste Erfahrung mit der digitalen Erfassung von ALS-Daten im internationalen Maßstab geschaffen werden. Auf Basis der hohen Zahl von Teilnehmerinnen und Teilnehmern und der verbindlichen Daten ergibt sich ein sehr gutes Instrument für die Entwicklung neuer Versorgungsformen und Therapien.

Die klinische Forschung bei der ALS, insbesondere das Design von Medikamentenstudien, beruht auf einer Auswertung der ALS-Funktionsskala (ALSFRS-R). Neue Medikamente werden daran gemessen, ob sie zu einer Verlangsamung des Krankheitsverlaufes anhand der ALSFRS-R führen. Vor diesem Hintergrund sind Vergleichsdaten für forschende Biotech- und Pharmaunternehmen sowie Zulassungsbehörden in den USA (FDA) und Europa (EMA) von entscheidender Bedeutung. Die Vergleichsdaten setzen eine breite Datenbasis voraus, die durch eine digitale Erfassung von klinischen Daten der ALSFRS-R gestärkt werden kann. Weiterhin trägt die häufige Erhebung der ALSFRS-R dazu bei, die Datenqualität durch eine Steigerung der Datendichte zu erhöhen. Mit der gleichen Intention wird in den USA die Online-Bewertung der ALSFRS-R von dem NEALS-Consortium (ALS@Home-Plattform) vorangetrieben.

Daten der ALS-App sind für forschende Biotech- und Pharmaunternehmen sowie Zulassungsbehörden in den USA (FDA) und Europa (EMA) von entscheidender Bedeutung.

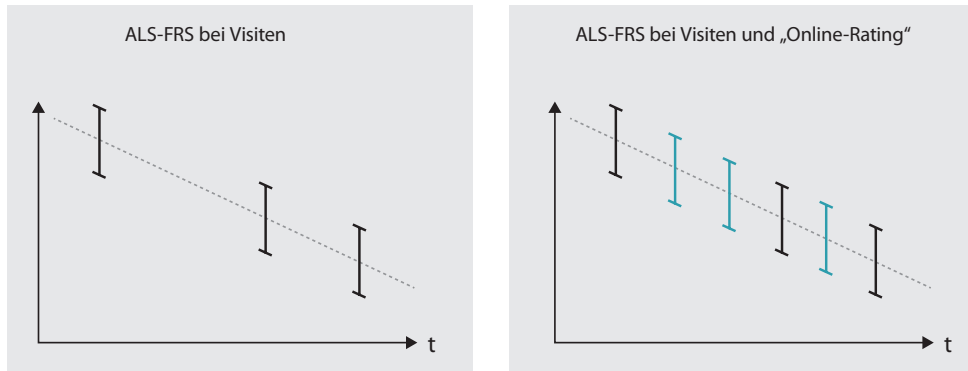


Abb. 32: Verbesserte Erfassung des Krankheitsverlaufes durch „Online-Rating“ mithilfe der ALS-App. Während der ambulanten Behandlung in einem ALS-Zentrum wird der Krankheitsverlauf anhand der ALS-Funktionsskala (ALSFRS-R) erfasst. Die Daten werden für die Behandlungsentscheidungen, aber auch für die klinische Forschung genutzt. Durch das „Online-Rating“ (digitale Erfassung der ALSFRS-R) über die ALS-App kann eine erhöhte „Datendichte“ erreicht werden. In grün werden (rechts im Bild) die zusätzlichen Daten dargestellt, die über die ALS-App gewonnen werden.

Im Projektverlauf wurde das Nutzungsverhalten durch Menschen mit ALS untersucht. Dabei wurde ein Vergleich bezüglich der Häufigkeit in der Erfassung des Krankheitsverlaufes hergestellt. Im Durchschnitt wurde zu 4,1 Zeitpunkten im Jahr die ALS-Funktionsskala während einer ambulanten Visite erhoben („Vor-Ort“). Mithilfe einer digitalen Erfassung zu Hause (über einen Computer oder die ALS-App) wurden 9,6-mal im Jahr die Daten zur ALS-Funktionsskala dokumentiert. Auf diese Weise konnte eine Verdopplung der Datendichte zur ALSFRS-R erreicht werden. Eine detaillierte Betrachtung der digitalen Erfassung zeigte noch einen interessanten Unterschied: Mit der ALS-App konnte die Anzahl der ALS-FRS-R-Daten auf 14,6 Bewertungen pro Jahr gesteigert werden. Auf diese Weise wurde mithilfe der ALS-App mehr als einmal pro Monat der Krankheitsverlauf von Menschen mit ALS erfasst. Insgesamt konnte mit dieser Studie erstmalig nachgewiesen werden, dass mit der Nutzung eines Computers eine verbesserte Erfassung des Krankheitsverlaufes erreicht werden kann. Darüber hinaus wurde gezeigt, dass die mobile Applikation die Bereitschaft zur Datenbereitstellung weiter gesteigert hat. Diese Ergebnisse unterstützen das Konzept einer digitalen Erfassung des Krankheitsverlaufes über mobile Applikationen (ALS-App).

→ **Publikation in der Fachzeitschrift „Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration“**

Die Ergebnisse dieser umfassenden Studie mit einer Beteiligung von 620 ALS-Patienten mit digitaler Erfassung der ALS-Funktionsskala wurden in einer internationalen neurologischen Fachzeitschrift publiziert und damit für die wissenschaftliche Öffentlichkeit zugänglich gemacht.



Die Digitalisierung klinischer Studien bietet die Chance, in kürzerer Zeit und mit höherer Effizienz Studienergebnisse zu erhalten.

Neue Funktionen der ALS-App

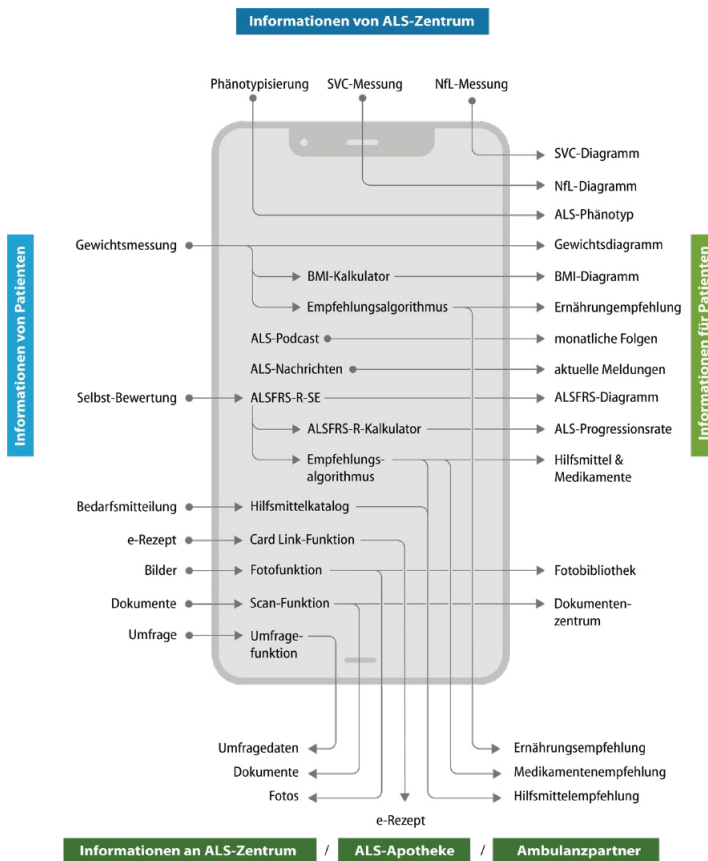


Abb. 33: Funktionen und Nutzen der ALS-App. Seit Einführung der ALS-App im Februar 2020 haben sich die Möglichkeiten der Nutzung und des Nutzens stetig erweitert. Neben der Bewertung des Krankheitsverlaufs anhand der ALS-Funktionsskala (ALSFRS-R) bietet die ALS-App eine Vielzahl weiterer Funktionen für Patienten, ALS-Zentren und Versorgungspartner.

Mitteilung des individuellen Versorgungsbedarfs: „Bedarfsmitteilung“

Über die ALS-App stehen Patientinnen und Patienten mit Koordinatoren in einem Versorgungsnetzwerk in digitaler Verbindung. Dabei können sie über die Auswahlfunktion auf der ALS-App persönliche Bedarfe für erforderliche Hilfsmittel, Ernährungshilfen oder Medikamente mitteilen und „melden“. Für die Mitteilung von notwendigen Hilfsmitteln stehen die Kategorien des Produktverzeichnis für die Hilfsmittelversorgung (z. B. von Mobilitäts-, Transfer- und Kommunikationshilfen) zur Verfügung. Für die Anforderung von bereits verordneten Medikamenten, deren „Vorrat zur Neige geht“, gibt es eine eigene Funktion innerhalb der ALS-App. Nach der Mitteilung des Bedarfs über die ALS-App werden die Betroffenen von einer Koordinatorin oder einem Koordinator kontaktiert, um die weiteren Schritte für die Versorgung mit dem Hilfsmittel, der Ernährung oder Medikamenten zu planen. Durch die Integration in die mobile Applikation wird ein niedrigschwelliger Zugang zur Versorgung unterstützt. Die Akzeptanz und das Nutzungsverhalten dieser neuen Funktion werden innerhalb des Projektes der digitalen Medizin analysiert, ausgewertet und publiziert.

Über die ALS-App stehen die Betroffenen mit Koordinatoren in einem Versorgungsnetzwerk in digitaler Verbindung.

Die Funktion „Meine Hilfsmittel“ bietet einen Überblick über die aktuelle und zurückliegende Versorgung mit Hilfsmitteln. Eine Filterfunktion bietet die Möglichkeit, alle Hilfsmittel nach Stand der Versorgungsprozesse (Status), Hilfsmittelkategorie und Datum des Versorgungsprozesses herauszusuchen. In den Details werden unter anderem der Bearbeitungsstand der Versorgung und das versorgende Sanitätshaus angezeigt.

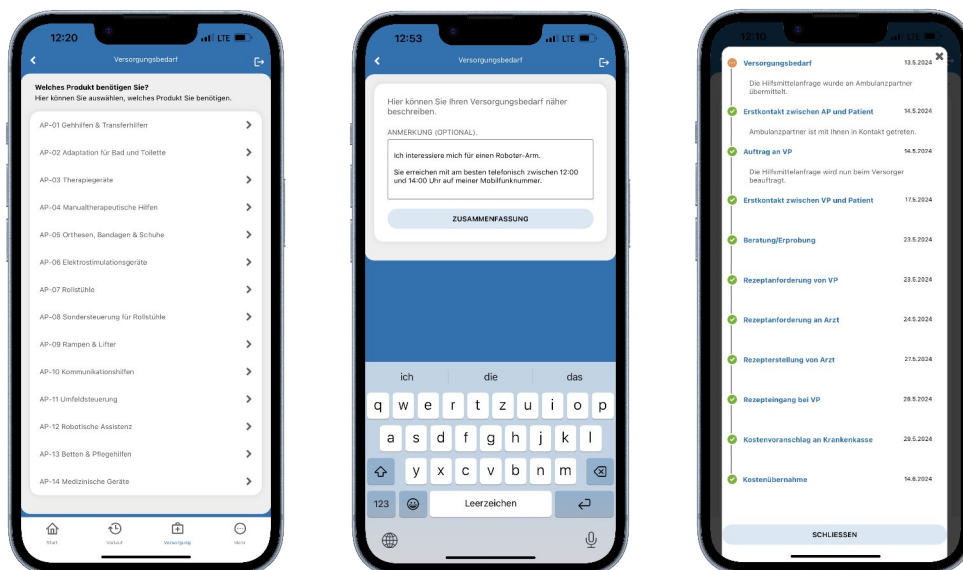


Abb. 34: Mitteilung von Hilfsmittelbedarfen und Verfolgung des Versorgungsstatus über die ALS-App. Über die Funktion „Neue Versorgungsanfrage“ können Nutzer den Bedarf für ein Hilfsmittel über ein Produktverzeichnis (linkes Bild) ihren Koordinatorinnen mitteilen. In einem Freitextfeld können weitere Informationen mitgeteilt werden (mittleres Bild). Die Funktion „Meine Hilfsmittel“ bietet einen Überblick über die aktuelle und zurückliegende Versorgung mit Hilfsmitteln und ermöglicht die Hilfsmittelversorgung in Statusanzeigen in Echtzeit zu verfolgen (rechtes Bild).

Übermittlung von Dokumenten und Fotos

Mit der Scan- und Upload-Funktion können Nutzer der ALS-App Dokumente (z. B. Arztbriefe, Bewilligungs- und Ablehnungsbescheide der Krankenkasse, Zuzahlungsbefreiungen, u.a.) mit der App scannen und in Ihr Patientenkonto hochladen. Alle an der Versorgung des Patienten beteiligten Personen können diese Dokumente einsehen. Die neue Funktion verbessert die spezialisierte Versorgung mit Hilfs- und Heilmitteln, Ernährungsprodukten oder Medikamenten von zu Hause. Für eine spezialisiertere Versorgung von Hilfsmitteln können Patienten auch Fotos von Ihrem Wohnumfeld im Vorfeld einer notwendigen Versorgung an das Sanitätshaus senden.

Scannen und Hochladen von Rezepten für Medikamente

Mit der Scan- und Upload-Funktion können Nutzer der ALS-App den Ausdruck des E-Rezepts oder weiterhin das klassische (Papier-) Rezept mit der App scannen und in Ihr Patientenkonto hochladen. Der Scan des Rezepts wird dann für die Versorgung mit dem Medikament von

einer Apotheke im ALS-Apothekenprogramm genutzt. Darüber hinaus bietet die App auch die Möglichkeit, einen Beratungsbedarf für eine neurologische Medikation mitzuteilen. Der Nutzer wird dann zum nächstmöglichen Zeitpunkt durch eine auf ALS spezialisierte Apotheke kontaktiert und beraten. Die neue Funktion verbessert die spezialisierte Versorgung mit Medikamenten von zu Hause.

Empfehlungsalgorithmus für Hilfsmittel und Medikamente

Die Digitalisierung der ALSFRS-R bildet die Basis für eine Algorithmen-Entwicklung in der Versorgung mit Hilfsmitteln, Heilmitteln und Medikamenten sowie der Initiierung von Beatmungs- und Ernährungstherapie. Durch Versorgungsalgorithmen sollen Patientinnen und Patienten eine bedarfsgerechtere und besser abgestimmte Versorgung erhalten.

Mit der digitalen Erfassung der ALSFRS-R entstehen Daten- und Wissens Elemente (z. B. Verlust des Sprechens), die in einen medizinischen Entscheidungs- und Versorgungsalgorithmus (z. B. für eine Kommunikationshilfe) einfließen. Dadurch sollen präzise Versorgungs-Algorithmen bereitgestellt und die Entscheidungsfindung von spezialisierter Versorgung unterstützt werden (clinical decision support system, CDSS). Das dahinterliegende Ziel besteht darin, dass Patientinnen und Patienten mit ALS eine bedarfsgerechte und abgestimmte Versorgung erhalten.

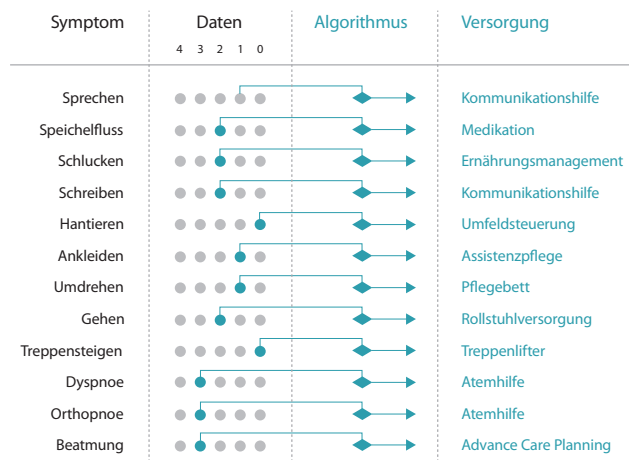


Abb. 35: Algorithmen durch die digitale Erhebung der ALS-Funktionsskala (ALSFRS-R) über die ALS-App. Die ALSFRS-R erfasst zwölf typische Symptome und Defizite bei der ALS. Ausgewählte Datenpunkte (z.B. der Verlust des Sprechens oder des Laufens) sind Entscheidungskriterien für eine konkrete Versorgung (zum Beispiel für ein Kommunikationssystem oder für eine Rollstuhlversorgung). Damit trägt die Selbstbewertung der ALSFRS-R über die ALS-App zu einer „Steuerung“ der eigenen Versorgung bei.

Die zusätzlichen Daten, die über die ALS-App gewonnen werden, verbessern die Entscheidungsgrundlage für die situationsgerechte Hilfsmittelversorgung, Beatmungs- und Ernährungstherapie.

Umfragefunktion

Über die neue Umfragefunktion der ALS-App können Patienten an Befragungen von zuhause teilnehmen. Ergebnisse von Umfragen werden ausgewertet und in Internationalen Fachzeitschrift für ALS publiziert sowie auf Kongressen präsentiert und damit der Öffentlichkeit zur Verfügung gestellt. Patienten erhalten die Ergebnisse über einen Newsletter. Über die neue Umfragefunktion können auch gezielt Umfragen von einzelnen ALS-Zentren an Patienten geschickt werden. Die erhaltenen Umfragedaten werden dann dem jeweiligen ALS-Zentrum zur Verfügung gestellt.

Push-Nachrichten mit Erinnerungs- oder Informationsfunktion

Die ALS-App kann, wenn die Patienten eingewilligt haben, kurze Nachrichten auf das Smartphone versenden. Diese Nachrichten unterstützen dabei, anstehende Selbstbewertungen über die digitale Ausfüllfunktion der ALS-Funktionsskala rechtzeitig vorzunehmen. Zudem erhalten die Nutzerinnen und Nutzer auf Wunsch über diese Funktion ein Update zu ihren Versorgungsprozessen mit Hilfsmitteln.

ALS-Nachrichten und ALS-Podcast

Für eine einfache und strukturierte Information über Neuigkeiten zur ALS enthält die ALS-App einen automatischen Nachrichtenverlauf auf der Startseite der App. Die wesentlichen Inhalte des Nachrichtenverlaufs kommen von der Webseite der ALS-Ambulanz der Charité. Der Nachrichtenverlauf gibt Patienten die Möglichkeit, bestimmte Themen schnell nachzulesen oder zu vertiefen. Neben aktuellen Nachrichten ist der ALS-Podcast in die ALS-App integriert. Der Podcast stellt Menschen mit ALS und ihren Angehörigen sowie anderen Betroffenen und Interessierten aktuelle Informationen zur Amyotrophen Lateralsklerose (ALS) zur Verfügung. Prof. Dr. Thomas Meyer diskutiert gemeinsam mit Gästen wichtige und drängende Fragen zur Erforschung und Behandlung sowie zum Leben mit der ALS.

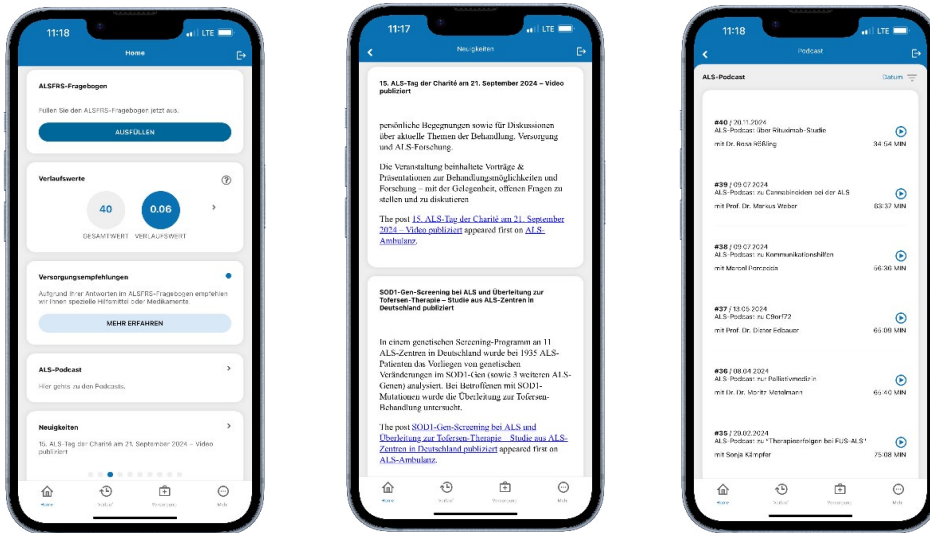


Abb. 36: ALS-Nachrichten und den ALS-Podcast auf der ALS-App verfolgen. Über die Startseite der ALS-App gelangen Patienten zu den aktuellen Neuigkeiten zur ALS und zum ALS-Podcast (linkes Bild). Mit der Funktion „ALS-Nachrichten“ können Nutzer aktuelle Nachrichten von Experten lesen (mittleres Bild). Alle Folgen des ALS-Podcast sind in der ALS-App aufgelistet und können über die ALS-App abgespielt und angehört werden.

Nutzen der Förderung

Nutzen für Menschen mit ALS

Menschen mit ALS werden mithilfe der ALS-App in die Lage versetzt, mit ihrem Mobiltelefon (und damit niedrigschwellig) den persönlichen Krankheitsverlauf über die digitale ALS-Funktionskala selbstständig zu erfassen, Versorgungsbedarfe zu melden, Dokumente zu teilen sowie aktuelle Neuigkeiten zur ALS zu erhalten. Die Ergebnisse der Online-Selbstbewertung werden über eine digitale Plattform an die behandelnden ALS-Ambulanzen weitergeleitet und auch Koordinatoren in einem Versorgungsnetzwerk zur Verfügung gestellt. Die digital erfassten Daten der ALSFRS-R gehen in die ärztliche Entscheidung für die Behandlung mit Hilfsmitteln, Medikamenten sowie der Beatmungs- und Ernährungsversorgung ein. Damit trägt die Nutzung der ALS-App zu einer zeitnahen und individualisierten Behandlung und Versorgung bei.

Nutzen für ALS-Zentren

Üblicherweise erfolgt die Erfassung der ALSFRS-R alle 3 bis 4 Monate während der ambulanten Visite. Durch die digitale Selbstbewertung der ALSFRS-R werden weitere Erhebungszeitpunkte (Datenpunkte) – zusätzlich zur Erfassung während der ambulanten Visite – generiert. Diese zusätzlichen Daten verbessern die Entscheidungsgrundlage für die situationsgerechte Hilfsmittelversorgung, Beatmungs- und Ernährungstherapie sowie der Medikamentenversorgung.

In dem Patienten über die ALS-App aktuelle Versorgungs- und Beratungsbedarfe mitteilen können und über die Scan- und Upload-Funktion Dokumente teilen können erfahren die ALS-Zentren eine Entlastung.

Nutzen für die „ALS-Community“

Die ALSFRS ist der hauptsächliche Endpunkt für sämtliche klinische Studien im internationalen Maßstab. Durch die digitale Erfassung von ALSFRS-R-SE wird die Datenbasis für die klinische Forschung verbessert. Durch die ALS-App tragen auch Patientinnen und Patienten zur klinischen Forschung bei, die sonst nicht an klinischen Studien teilnehmen könnten. So können Menschen mit ALS in großer Distanz zu einem ALS-Zentrum die ALS-Forschung unterstützen, indem ihr Online-Rating von zuhause aus realisiert wird und Umfragen beantwortet werden (Forschung von zuhause aus). Durch das Projekt wurde die umfangreichste digitale ALS-Datenbasis zum ALSFRS-R in Europa geschaffen. Die Ergebnisse wurden in der Internationalen Fachzeitschrift für ALS publiziert sowie auf verschiedenen Kongressen präsentiert und damit der Öffentlichkeit zur Verfügung gestellt.

Ausblick



Die ALS-App bedeutet eine Unterstützung von klinischer Forschung als auch Therapiestudien. In weiteren Projektabschnitten soll die ALS-App in klinischen Studien zu neuen Medikamenten und anderen Therapien integriert werden. Auf diese Weise soll die App dazu beitragen, klinische Forschung zu beschleunigen und effektiver zu gestalten.

ALS-Teams aus Frankreich, Österreich, Dänemark und Tschechien interessieren sich für die Einführung der ALS-App in ihren Ländern und die ALSFRS-R-SE-Skala in den entsprechenden Sprachen zu nutzen. So sollen gemeinsame Forschungsprojekte zwischen den Ländern in vereinfachter und standardisierter Weise möglich werden.

Die CardLink-Software soll in die ALS-App integriert werden, sodass es möglich ist, ein E-Rezept mithilfe des Mobiltelefons, der ALS-App und der Gesundheitskarte in der ALS-Apotheke einzulösen.

→ Thematisierung im ALS-Podcast

Prof. Dr. Christoph Münch berichtet im ALS-Podcast #7 über die Entstehung und Funktionen der ALS-App. Darüber hinaus beschreibt er aktuelle Forschungsprojekte, die über die ALS-App realisiert werden.





Innovative Sensortechnologie generiert medizinisch relevante Daten – in den Alltag integriert und ergänzend zu Behandlungsterminen.

NfL-Studie
Genetische Therapie
ALS-App
Sensortechnologie
Spezialisierte Behandlung
Neuropathologische Forschung
ALS-Podcast / Publikationen

Sensortechnologie bei der ALS

Menschen mit ALS erfahren im Laufe ihrer Erkrankung fortschreitende motorische Einschränkungen, die bisher durch eine neurologische Untersuchung und durch die ALS-Funktionsskala (ALSFRS-R) erfasst werden. Diese Untersuchungen sind recht „grob“ und widerspiegeln nur bedingt das Fortschreiten der ALS-bedingten motorischen Einschränkungen. Hinzukommt, dass die neurologische Untersuchung als auch die Erhebung der ALS-Funktionsskala Schwankungen unterworfen sind, da sie durch die subjektive Einschätzung der Untersucher und Patienten beeinflusst werden.

An dieser Stelle setzt ein Forschungsvorhaben mit Sensortechnologie an, das von der Boris Canessa ALS Stiftung gefördert wird. Mit Nutzung von Sensortechnologie soll eine „stufenlose“ und genauere Erfassung des Erkrankungsverlaufes erreicht werden. Konzeptionell soll damit eine individuellere Einschätzung der Lebenssituation der Betroffenen ermöglicht, aber auch ein früheres Erkennen von Therapieeffekten neuer Medikamente technologisch unterstützt werden. Die Analyse des Sprechens, der Mimik und der manuellen Funktionen sind dabei von entscheidender Bedeutung.

Mit Nutzung von Sensortechnologie soll eine „stufenlose“ und genauere Erfassung des Erkrankungsverlaufes erreicht werden. Damit kann eine individuelle Einschätzung von Symptomen, aber auch ein früheres Erkennen von Therapieeffekten neuer Medikamente erreicht werden.

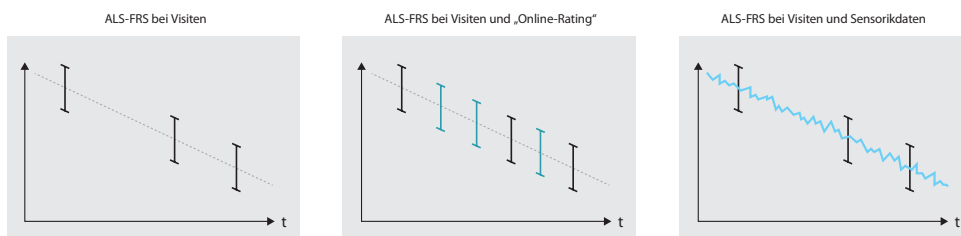


Abb. 37: „Stufenlose“ Aufzeichnung der motorischen Funktionen durch Sensortechnologie. Durch Sensoren (rechts) gelingt eine genauere, stufenlose und hochfrequente Erfassung der motorischen Funktionen im Vergleich zur neurologischen Untersuchung in Visiten (links) und der ALS-Funktionsskala (Mitte).

Zielstellung

Die objektive Messung von motorischen Funktionen durch Sensortechnik ist eine bisher noch unzureichend untersuchte Methode, um bereits geringe Veränderungen im Krankheitsverlauf zu erfassen. Die frühzeitige und objektive Messung von Veränderungen des Sprechens, der Gesichtsmuskulatur und der Handmotorik soll durch verschiedene Sensoren erforscht und ihre Eignung für zukünftige Medikamentenstudien geprüft werden. In einer längeren Perspektive könnten Sensoren dazu beitragen, die Notwendigkeit von Behandlungsmaßnahmen, insbesondere von Hilfsmitteln, zuverlässig und früh zu erfassen.

Die frühzeitige und objektive Messung von Veränderungen des Sprechens, der Gesichtsmuskulatur und der Handmotorik soll durch verschiedene Sensoren erforscht werden.

Ergebnisse

In der bisherigen medizinischen Praxis werden die motorischen Einschränkungen von Menschen mit ALS durch die ALS-Funktionsskala (ALSFRS-R) ermittelt. Dabei werden in einem kurzen Interview insgesamt 12 Fragen gestellt – mit jeweils 5 vorgegebenen Antwortmöglichkeiten, die von einer vollen Funktion (vier Punkte) bis zu einem Verlust der motorischen Fähigkeit reichen. Der ALSFRS-Fragebogen ist jedoch ein relativ unscharfes Instrument zur Erkennung von Krankheitsveränderungen, da die Erhebung in großen Abständen (3-4 Monate) stattfindet. Eine weitere Einschränkung der Funktionsskala besteht darin, dass sie von der subjektiven Einschätzung der Untersucher oder der Patienten abhängig ist. Mit der digitalen Analyse der Sprache und Mimik sowie durch die sensorische Messung der Handfunktion könnte eine gleichwertige oder sogar bessere Methode zur Erfassung des Krankheitsverlaufs zur Verfügung stehen.

Sensorische Erfassung des Sprechens und der Gesichtsmotorik

Zur sensorischen Messung der Sprache und der Motorik im Gesichtsbereich wurde eine Software-Applikation des amerikanischen Startups Modality.ai in die ALS-App integriert. Eine „Session“ (Sitzung) zur Erfassung der Sprache und Mimik über die ALS-App dauert etwa 5 bis 10 Minuten. Dabei gibt die Analysesoftware ein kurzes standardisiertes Programm mit Fragen und Antworten, Stimm- und Leseübungen und freiem Sprechen vor.

Während des Sprechens erfassen die Kamera und das Mikrofon des Smartphones die Bewegungen der Gesichtsmuskulatur. Das Programm vergleicht die Veränderungen von Sprache und Mimik zwischen den Sitzungen. Zu jeder Veränderung gibt es eine Einschätzung, wie stark die Beeinträchtigung ist. Durch Unterstützung der Boris Canessa ALS Stiftung wurde in einer Gruppe von 30 ALS-Patienten die technische Methode in einem Modellprojekt etabliert. Dabei wurden die Aufwendungen für ein wissenschaftliches Projektmanagement und die Integration der amerikanischen Software in die ALS-App gefördert.

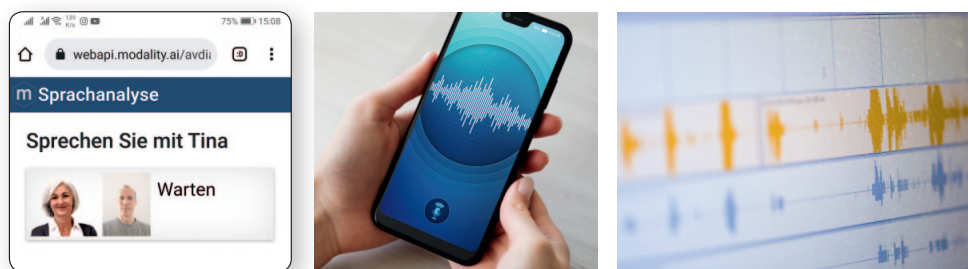


Abb. 38: Sensorische Erfassung des Sprechens und der Mimik. Dabei werden Patienten gebeten, ihre Kamera im Smartphone zu aktivieren und nach einem bestimmten Ablauf vorgegebene Texte vorzulesen. Bei dieser Übung werden das Sprechen und die Funktionen der Gesichtsmotorik aufgezeichnet und durch eine spezielle Software analysiert. Dabei lassen sich minimale Veränderungen der Mimik und des Sprechens während des Krankheitsverlaufes feststellen und quantifizieren.

Zur sensorischen Messung der Sprache wurde eine Software-Applikation in die ALS-App integriert. Eine „Session“ zur Erfassung der Sprache über das eigene Smartphone dauert etwa 5 bis 10 Minuten.

In diesem Forschungsvorhaben wird untersucht, inwieweit die Sensorik die Veränderungen mit größerer Genauigkeit nachweisen kann als es durch die etablierten klinischen Untersuchungsmethoden möglich ist. Neben der Genauigkeit der Methode wird auch untersucht, ob die Sensortechnologie eine größere Unabhängigkeit von subjektiver Wahrnehmung oder ärztlicher Interpretation ermöglicht und damit eine höhere „Objektivität“ aufweist. Die Messbarkeit und eben jene Objektivierbarkeit von Veränderungen im Krankheitsverlauf sind für die Ermittlung der Therapieeffekte von neuen Medikamenten (z. B. vom neuen genetischen Medikament Tofersen und Studienmedikamenten) sowie von anderen ALS-Therapien (z. B. der hochkalorischen Ernährungstherapie oder der nicht-invasiven/invasiven Beatmung) von starkem Interesse.

Sensorische Erfassung der Handmotorik

Bei der ALS ist die ALS-Funktionsskala (ALSFRS-R) das etablierte Verfahren zur Bewertung der manuellen motorischen Funktion. Zwei Fragen der ALSFRS-R dokumentieren die motorischen Funktionen der Hand, in denen das Hantieren mit Besteck und das Halten eines Stiftes erfragt wird. Aufgrund der begrenzten 5-stufigen Skala zur Bewertung der motorischen Funktionen verfügt die ALSFRS-R jedoch möglicherweise nicht über die notwendige Sensibilität, um subtilere, aber klinisch bedeutsame Veränderungen zu erkennen. Zur objektiveren Erfassung der Handfunktion wurde der ALS-Stift („ALS-Pen“) entwickelt, mit dem die motorischen Fähigkeiten zum Halten eines Stiftes und andere manuelle Funktionen erfasst werden können. Die Erfassung kleinerer Veränderungen in der motorischen Funktion ist sowohl für klinische Studien als auch für die klinische Praxis von wesentlicher Bedeutung.

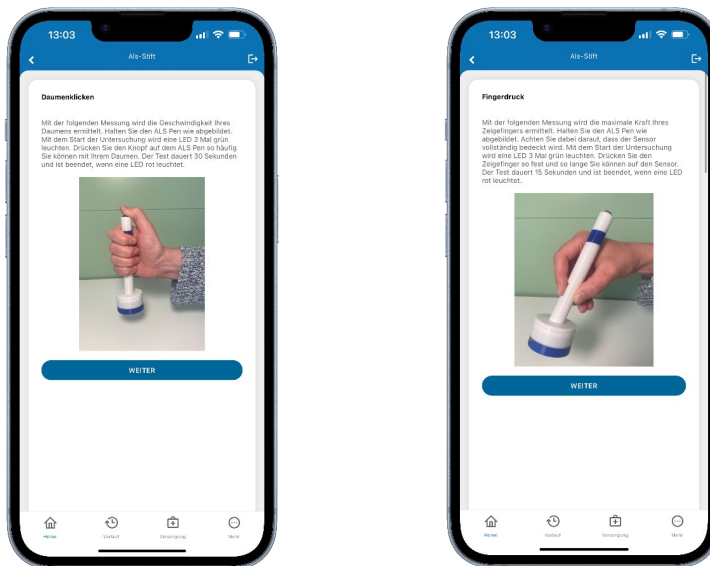


Abb. 39: Der ALS-Stift mit den Funktionen „Fingerdruck“ und „Daumenklicken“. Durch einen Drucksensor am Schaft des Stiftes wird die maximale Kraft des Zeigefingers ermittelt (linkes Bild). Mit einem Bewegungssensor am Druckknopf des Stiftes wird die Häufigkeit und Geschwindigkeit einer Druckbewegung gemessen (rechtes Bild). Auf diese Weise werden zwei motorische Funktionen differenziert: Kraft und Geschwindigkeit bei der Durchführung von manuellen Funktionen.

Entwicklung und Funktion des „ALS-Pen“

Der „ALS-Pen“ wurde in einem iterativen Prozess als 3D-gedrucktes Gerät im Modell eines Stiftes entworfen, den der Patient wie einen Stift in der Hand hält. Der „ALS-Pen“ nutzt Sensortechnologie, um zwei Dimensionen der manuellen Funktionen zu bewerten, nämlich die maximale Kraft, die der Zeigefinger ausübt, und die Geschwindigkeit der Fingerbewegung des Daumens. Der Zeigefingerdruck wird auf einer Skala von 0 bis 25 bewertet. Die Anzahl der Daumenkontakte wird für 15 Sekunden lang gemessen und aufgezeichnet. Der ALS-Stift war über Bluetooth mit der ALS-App verbunden.

Zur objektiveren Erfassung der Handfunktion wurde der „ALS-Pen“ entwickelt, mit dem die motorischen Fähigkeiten zum Halten eines Stiftes gemessen und quantifiziert werden.

In einer Machbarkeitsstudie wurden 15 Menschen mit ALS gebeten, ein kurzes Untersuchungsprotokoll zu durchlaufen, in dem die zwei Handbewegungen am Stift getätigt wurden. Alle Teilnehmer führten die Messungen des „Fingerdruck“ und des „Daumenklicken“ mit dem ALS-Stift durch. In der Übung „Fingerdruck“ wird der Zeigefinger mit einer maximalen Intensität an den Schaft gedrückt (und vom Sensor an der Fingerkuppe aufgezeichnet). In der zweiten Übung „Daumenklicken“ werden die Studienpatienten gebeten, die Drucktaste des Stiftes mit dem Daumen so oft und so schnell wie möglich in einem Messzeitraum von insgesamt 20 Sekunden zu betätigen. Beide Übungen sind bei der ALS typischerweise beeinträchtigt und werden durch die Testung am Sensorikstift auf systematische Weise erfasst. Jede Messung erfolgte dreimal. Zusätzlich erfolgte eine Selbsteinschätzung mit dem ALSFRS-R-SE in der ALS-App durch die Patienten.

Die Ergebnisse dieser ersten Studie zeigen, dass der ALS-Stift eine sensorgestützte Bewertung der manuellen Motorik bei der ALS ermöglicht. Die mit dem „ALS-Pen“ gemessene Leistung der Patienten stimmte mit der Beeinträchtigung der manuellen Funktionen, die mit dem ALSFRS-R erfasst wurden, überein.

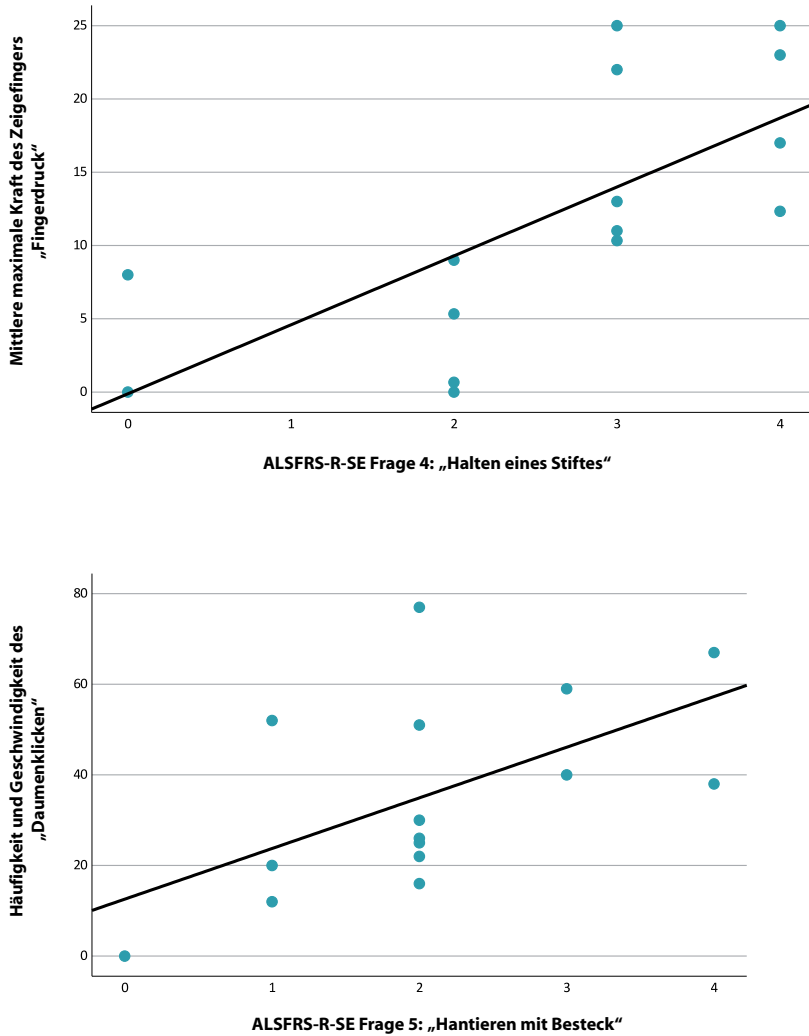


Abb. 40: Der Korrelation (Übereinstimmung) der sensorgestützten Bewertung und der Bewertung mittels der ALSFRS-R-SE. Der maximale Fingerdruck stimmt mit den Werten der ALSFRS-R aus der Frage 4 „Halten eines Stiftes“ überein (linkes Bild). Die Häufigkeit und Geschwindigkeit der Druckbewegung stimmte mit den Werten der ALSFRS-R aus der Frage 5 „Hantieren mit Besteck“ überein (rechtes Bild).

Die ersten Ergebnisse des „ALS-Pens“ unterstreichen das Potenzial der sensorbasierten Technologie, manuelle Funktionen granular und präzise zu erfassen – komplementär zum ALSFRS-R.

Nutzen der Förderung

Nutzen für Menschen mit ALS

Nach Abschluss dieses Entwicklungsprojektes wird die Nutzung des eigenen Smartphones (oder des Sensorikstiftes) eine wertvolle Ergänzung sein, den Krankheitsverlauf zu dokumentieren und vor allem dem ALS-Team sowie den Versorgungskordinatoren mitzuteilen. Der Aufwand für diese Mitteilungen, die bisher über die ALS-Funktionskala erfolgen, wird aus Betroffenen-Perspektive geringer, da die Sensoriktechnologie diese Aufgabe „automatisch“ realisieren kann. Ein weiterer Nutzen kann entstehen, wenn die Sensorikdaten den Koordinatorinnen und Koordinatoren mitgeteilt werden: Wenn die Sensorikdaten eine Verschlechterung im Krankheitsverlauf (z. B. Verlust des Sprechens) anzeigen, können die Koordinatoren eine Unterstützungsmaßnahme (z. B. Versorgung mit einer Kommunikationshilfe) veranlassen.

Die Nutzung des eigenen Smartphones oder des Sensorikstiftes ist eine wertvolle Ergänzung, den Krankheitsverlauf „objektiv“ zu dokumentieren und dem ALS-Team mitzuteilen.

Nutzen für ALS-Zentren

Das Vorhaben befindet sich noch in der Phase der Prototyp-Entwicklung und noch nicht in der regulären Anwendung an ALS-Zentren. In einer längerfristigen Perspektive werden die Sensorikdaten eine genauere und automatisch generierte Information über den Gesundheitszustand der Patientinnen und Patienten zwischen den Visiterminen liefern, der bisher für die ALS-Zentren weitgehend verborgen ist. Ein großer Vorteil könnte durch die sensorische Erfassung des Sprechens und der Gesichtsmotorik entstehen, da sie sehr niedrigschwellig unter Nutzung des eigenen Smartphones der Betroffenen generiert wird. Diese Daten sind für ALS-Patientinnen und -Patienten von Nutzen, um zuverlässiger als bisher den Effekt von Medikamenten abschätzen zu können. Dabei werden mehrere Medikamente eingesetzt, um die Sprechfunktion zu verbessern oder den unerwünschten Speichelfluss zu reduzieren. In der gegenwärtigen Praxis werden die Patientinnen und Patienten im Abstand von 3-4 Monaten retrospektiv befragt, inwieweit das zuvor verabreichte

Medikament hilfreich war. Die Sensorik könnte in der Zukunft eine Ergänzung sein, neben dem subjektiven Erleben zum Medikamenteneffekt auch eine objektive Information über die Veränderung (Verbesserung) des Sprechens zu erhalten. Neben der Therapiekontrolle von Medikamenten werden die Sensorikdaten eine Unterstützung sein, bereits frühzeitig motorische Defizite zu erkennen und den Versorgungsprozess mit Hilfsmitteln oder anderen Unterstützungsmaßnahmen zeitnah und gezielt zu veranlassen.

Nutzen für die „ALS-Community“

Mit einer längerfristigen Perspektive wird die Einführung von Sensoren einen wesentlichen Beitrag leisten, um klinische Studien effektiver und schneller zu gestalten. In der gegenwärtigen Praxis klinischer Studien werden Studienpatientinnen und -patienten im Abstand von mehreren Wochen untersucht und anhand körperlicher Merkmale (neurologischer Untersuchungsbefund, Atemfunktion, Gewicht) der therapeutische Effekt von Studienmedikamenten ermittelt. Mit der Einführung von Sensortechnologie soll (neben dem Biomarker NfL und der ALS-App) eine empfindliche und objektive Messung von geringsten motorischen Veränderungen bei der ALS ermöglicht werden. So ist davon auszugehen, dass über Sensoren bestimmte motorische Veränderungen bereits vor der Wahrnehmung durch Patientinnen und Patienten selbst (oder durch die ärztliche Untersuchung) erfasst werden können (z. B. bei diskreten Veränderungen des Sprechens, die über die Analysesoftware am Smartphone aufgezeichnet und objektiviert werden). Dieses Vorhaben zur Sensortechnologie ist ein wichtiger Baustein, um mit einer geringeren Patientenzahl und einer kürzeren Studiendauer die Wirksamkeit neuer Medikamente zu testen und damit den medizinischen Fortschritt bei der ALS zu beschleunigen.

Mit einer längerfristigen Perspektive wird die Einführung von Sensoren einen wesentlichen Beitrag leisten, um klinische Studien effektiver und schneller zu gestalten.

Ausblick



Die Einführung von Sensortechnologie erscheint momentan etwas „futuristisch“ und ist mit einer längerfristigen Perspektive zu betrachten. Die sensorische Erfassung von Daten bei der ALS entspricht einer grundsätzlichen Entwicklung in der Medizin, dass gezielte Informationen über den Gesundheitszustand über Sensoren ermittelt und an Ärztinnen und Ärzte sowie Versorger gesendet werden. So ist es bereits heute bei Patienten mit Diabetes mellitus üblich, dass der Blutzucker über Sensoren automatisch gemessen, den Betroffenen sichtbar gemacht und vor allem mit dem Diabeteszentrum „geteilt“ wird, um die weitere Therapie zu planen. Auch bei Patienten mit Herzerkrankungen ist die häusliche Ausstattung mit EKG-Sensoren üblich geworden. Noch niedrigschwelliger ist der Trend bei elektronischen Uhren (z. B. Apple Watch), die im Alltag wichtige Daten zum Herzrhythmus und der Herzfrequenz aufzeichnen. Mit dem grundsätzlichen Verständnis einer positiven Nutzung von moderner Technologie wird Sensortechnologie bei der ALS entwickelt. Das Projekt zielt darauf ab, auch bei Menschen mit ALS über die Einführung verschiedener Sensoren, die motorische Funktionen abbilden, detaillierte Informationen über motorische Defizite zu erhalten. Damit sind die Daten aus der Sensortechnologie eine wertvolle Ergänzung zur neurologischen Untersuchung und der Messung des Biomarkers NFL (während der Visiten) sowie der Erhebung der ALS-Funktionsskala (über die ALS-App). Diese Daten sind für Behandlungsentscheidungen, aber auch für die effektivere Realisierung klinischer Studien und damit für die schnellere Entdeckung neuer Medikamente von Bedeutung.

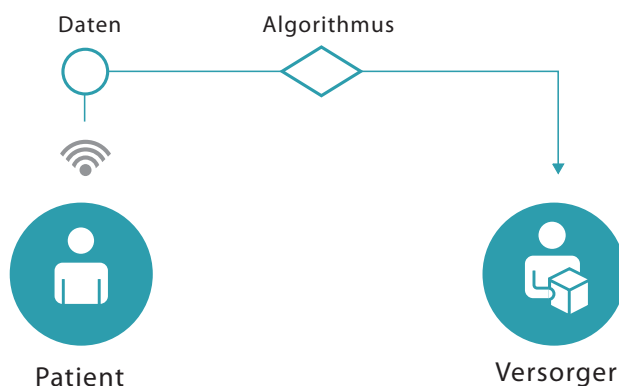


Abb. 41: Perspektivische Nutzung von Sensorikdaten für eine gezielte Versorgung. Über Sensoren werden automatische Informationen über die motorischen Funktionen des Sprechens, der Handbewegungen und der Mobilität generiert und mit dem Versorgungsnetzwerk geteilt. Damit wird eine frühzeitige, gezielte und individuelle Versorgung mit Hilfsmitteln und anderen Behandlungsmaßnahmen unterstützt.



Die spezialisierte Behandlung durch ein multiprofessionelles Team spielt eine wesentliche Rolle für Menschen mit ALS.

NfL-Studie
Genetische Therapie
ALS-App
Sensortechnologie
Spezialisierte Behandlung
Neuropathologische Forschung
ALS-Podcast / Publikationen

Versorgung von Menschen mit ALS in einem multiprofessionellen Team

Aufgrund der Schwere und Komplexität der ALS reicht die alleinige Versorgung in einer „regulären“ Arztpraxis nicht aus. Im Konzept der spezialisierten Behandlung ist ein multiprofessionelles Team tätig, das über die notwendigen Erfahrungen und Expertisen in der ALS-Therapie verfügt und zugleich eine unabdingbare psychosoziale Kompetenz in der Betreuung von Menschen mit ALS mitbringt.

Aufgrund der Schwere und Komplexität der ALS reicht die alleinige Versorgung in einer „regulären“ Arztpraxis nicht aus.

Die Finanzierung der spezialisierten Behandlung durch ein multiprofessionelles Team wird von den gesetzlichen und privaten Krankenversicherungen nicht kostendeckend finanziert. Weniger als 50 % der realen Kosten werden von den Kassen übernommen. Die Finanzierungslücke muss derzeit durch Spenden und andere Drittmittel geschlossen werden.



Abb. 42: Begrüßung einer Patientin durch eine Mitarbeiterin des ALS-Teams.

Ziel der Förderung

Durch die Förderung wird die Tätigkeit von Fachärztinnen und Fachärzten sowie spezialisierten medizinischen Fachangestellten oder Pflegefachkräften an der ALS-Ambulanz der Charité und ihre Arbeit in einem ALS-Team ermöglicht.

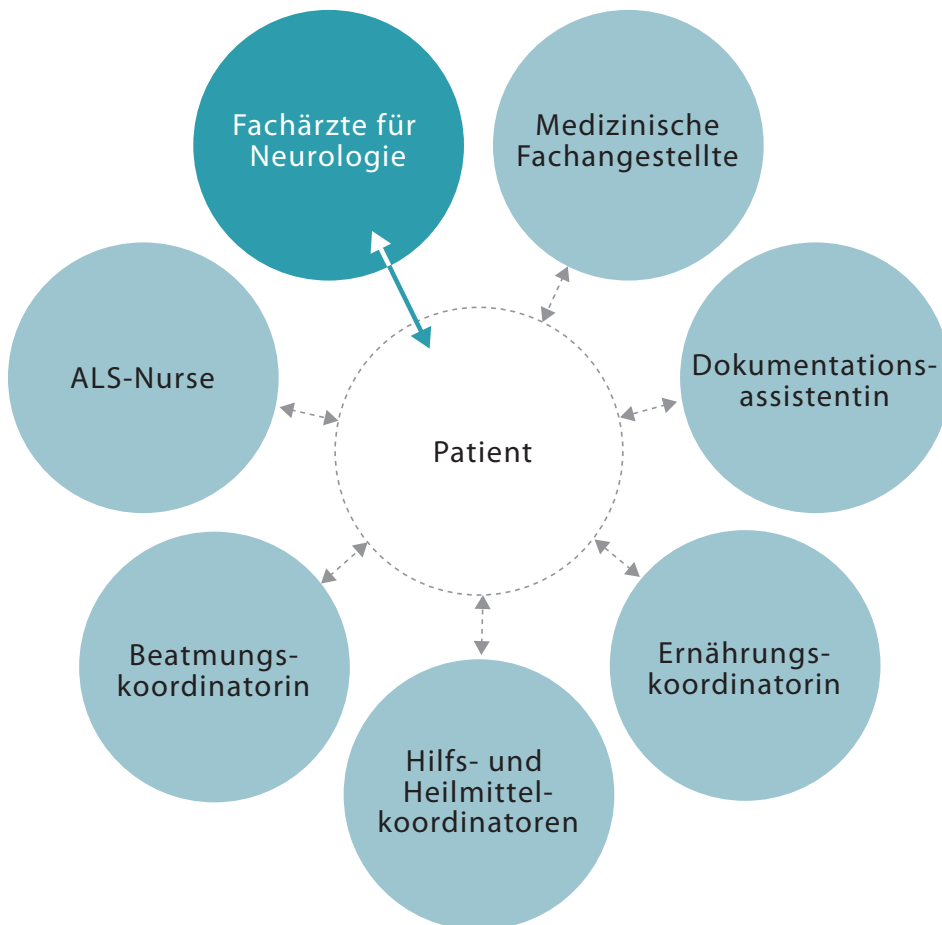


Abb. 43: Spezialisierte Behandlung durch ein multiprofessionelles ALS-Team. Die besondere Versorgung ist Team-Arbeit: Neben dem spezialisierten Facharzt für Neurologie sind auch die anderen Team-Mitglieder auf die ALS spezialisiert.

Umsetzung und aktueller Status

Menschen mit ALS erhalten im Abstand von 3 bis 4 Monaten eine Untersuchung und Beratung von Fachärztinnen und Fachärzten für Neurologie, die über eine medizinisch-wissenschaftliche Spezialisierung zur ALS und psychosoziale Kompetenzen in der Versorgung von Schwerstkranken verfügen.

Die Finanzierung der spezialisierten Behandlung durch ein multiprofessionelles Team wird von den gesetzlichen und privaten Krankenversicherungen nicht kostendeckend übernommen.

Durch die spezialärztliche Behandlung erhalten die Patientinnen und Patienten eine individuelle Prognoseabschätzung und Versorgungsplanung („Advance Care Planning“). Dabei werden im Dialog die persönlichen Behandlungsziele definiert und die individuellen Wertvorstellungen der Betroffenen berücksichtigt und dokumentiert. Durch Untersuchungen und Messungen im Krankheitsverlauf werden notwendige Behandlungen in den definierten ALS-Versorgungsmodulen erkannt und frühzeitig veranlasst.



Abb. 44: ALS-Neurologe im Patienten-Gespräch zur Erklärung der ALS



Abb. 45: ALS-Neurologe bei der Untersuchung eines Patienten



Abb. 46: ALS-Neurologin im Patienten-Gespräch zur Versorgungsoption mit cannabishaltigen Medikamenten

Menschen mit ALS (und ihre Angehörigen) benötigen eine intensive Unterstützung. Durch ihre eingeschränkte Bewegungs- und Kommunikationsfähigkeit ist eine persönliche Hilfe bei der Vorbereitung von Untersuchungen (Entkleiden, Ankleiden, geeignete Lagerung) und die Durchführung von verschiedenen Messungen notwendig (Atmungsparameter, Gewichtsmessungen, Erhebung von Skalen). Hier unterstützt eine „ALS-Nurse“ – eine auf die ALS spezialisierte Pflegefachkraft oder medizinische Angestellte.

Die „ALS-Nurse“ stellt eine unmittelbare Unterstützung und Assistenz während des Ambulanzbesuches und zwischen den Terminen dar.

Die „ALS-Nurse“ befragt zudem die Patientinnen und Patienten nach den aktuellen Beschwerden und Veränderungen, die seit dem letzten Ambulanzbesuch entstanden sind und bereitet damit das Arztgespräch vor. Auch zwischen den Ambulanzterminen hält die „ALS-Nurse“ den Kontakt zu den Betroffenen und ihren Familien: per Telefon oder E-Mail. Die „ALS-Nurse“ stellt eine unmittelbare Unterstützung und Assistenz während des Ambulanzbesuches und zwischen den Terminen dar.

Die Versorgungsqualität wird durch den niedrigschwelligen Kontakt und unmittelbare Fürsorge erhöht. Die psychosoziale Betreuung der Betroffenen und ihrer Angehörigen wird gestärkt.



Abb. 47: ALS-Nurse im Patienten-Gespräch zur Studienberatung

Nutzen der Förderung

Nutzen für teilnehmende Patientinnen und Patienten

Durch die spezialisierte Behandlung in einem ALS-Team erhalten die Patientinnen und Patienten eine Versorgung, die wesentlich über die Standards der „Regelversorgung“ in einer regulären neurologischen Arztpraxis hinausgeht.

Die Strukturen der spezialisierten ALS-Behandlung können als Basis für den Aufbau weiterer spezialisierter ALS-Zentren in Deutschland gelten.

Nutzen für das ALS-Zentrum der Charité

Durch die Förderung kann in der ALS-Ambulanz der Charité die Unterfinanzierung einer spezialisierten Behandlung kompensiert und ein höchstmöglicher Qualitätsstandard der Versorgung gewährleistet werden.

Nutzen für den Fortschritt bei der ALS

Das Förderprogramm trägt zum Erhalt eines spezialisierten ALS-Zentrums mit einem multiprofessionellen ALS-Team in Deutschland bei. Die Strukturen der spezialisierten ALS-Behandlung können als Erfahrung und Basis für den Aufbau weiterer spezialisierter ALS-Zentren in Deutschland gelten. Zugleich entstehen gesundheitsökonomische Daten über die Kosten und deren notwendige Finanzierung, um eine spezialisierte Behandlung bei der ALS in einem ALS-Zentrum zu gewährleisten.

Ausblick



Durch die Förderung wird das Konzept der spezialisierten Behandlung weiterentwickelt. Mittel- bis längerfristig ist die Überführung dieses Konzepts in Selektivverträge geplant, die mit den wichtigsten gesetzlichen und privaten Kostenträgern (Krankenversicherungen) abgeschlossen werden können. Die Errungenschaften der Förderung haben daher Modellcharakter und sind als Voraussetzung für zukünftige Leistungen der gesetzlichen Krankenkassen zu verstehen.

↳ Thematisierung im ALS-Podcast

Verschiedene Themen der spezialisierten Versorgung und Behandlung werden in unterschiedlichen ALS-Podcast-Folgen zur „Therapie & Versorgung“ sowie zu „Erfahrungen von Angehörigen und Patienten“ thematisiert und besprochen.



Die Differenzierung der ALS auf pathologischer Ebene ist elementar, um in der Zukunft verschiedene Therapiestrategien bei der ALS zu entwickeln.

NfL-Studie
Genetische Therapie
ALS-App
Sensortechnologie
Spezialisierte Behandlung
Neuropathologische Forschung
ALS-Podcast / Publikationen

Neuropathologische Forschung

Die ALS ist durch schädliche Ablagerungen von bestimmten Proteinen („Proteinaggregate“) im Inneren von motorischen Nervenzellen (Motoneuronen) charakterisiert. Dabei wurde das Protein TDP-43 als wesentlicher Bestandteil der Proteinablagerungen identifiziert. Im Gewebe von verstorbenen Menschen mit ALS lassen sich bei über 90 % aller Betroffenen schädliche Ablagerungen (Aggregate) von TDP-43 nachweisen. Andere Proteinablagerungen beinhalten SOD1 oder FUS. Es gilt als wahrscheinlich, dass die Ablagerungen von TDP-43, SOD1 und FUS zum Krankheitsprozess der ALS beitragen. Zukünftige Therapiestrategien zielen darauf ab, diese Proteinaggregate zu verhindern oder zu reduzieren.

Bei Menschen mit ALS lassen sich bei über 90 % aller Betroffenen schädliche Ablagerungen des Proteins TDP-43 nachweisen.

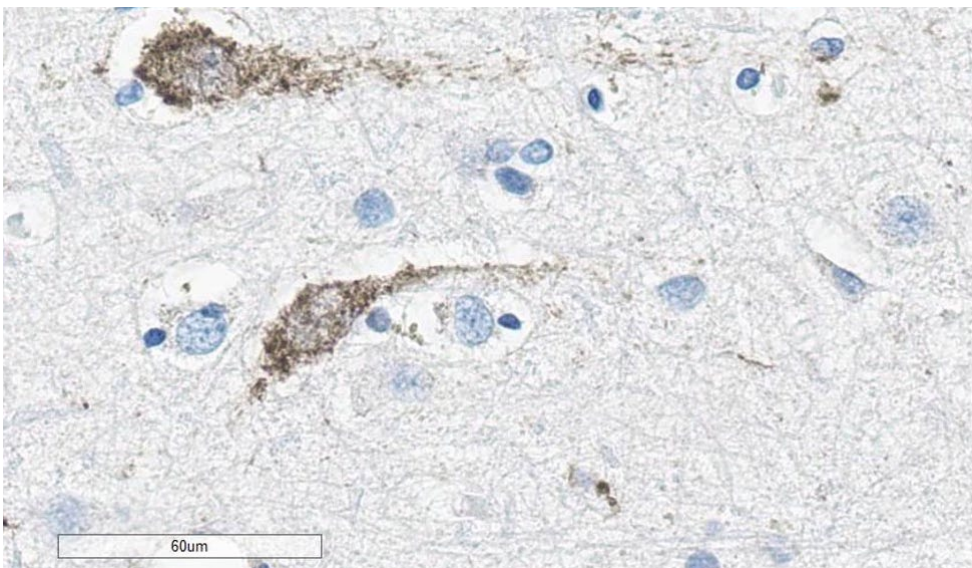


Abb. 48: Motorische Nervenzelle (Motoneuron) im Gehirn eines ALS-Patienten. Die schädliche Ablagerung von TDP-43 ist in Form der braunen Flecken innerhalb der Nervenzellen erkennbar.

Zielstellung

In einem Vorhaben der pathologischen Grundlagenforschung wurde die Ablagerung von TDP-43 bei verschiedenen Verläufen der ALS untersucht, die sich in Bezug auf die Prognose und Überlebenszeit unterscheiden. Dabei wurde auf Ebene der morphologischen und molekularen Prozesse geforscht, welche Verbindungen zwischen der Ablagerung von TDP-43 mit dem klinischen Krankheitsverlauf bestehen. Das Herstellen dieses Zusammenhangs (Korrelation) ist für die Eignung von TDP-43 als Zielstruktur („target“) zukünftiger ALS-Therapien von entscheidender Bedeutung.

Zukünftige Therapiestrategien bei der ALS zielen darauf ab, Proteinablagerungen von TDP-43 zu verhindern oder zu reduzieren.

Durchführung & Ergebnisse

An der Charité besteht ein Institut für Neuropathologie, das sich auf die Erforschung von molekularen und morphologischen Veränderungen des Gehirns bei neurodegenerativen Erkrankungen spezialisiert hat. Zugleich ist an der Charité ein ALS-Zentrum vorhanden, in dem mehr als 700 Menschen mit ALS in Behandlung sind. In dieser Konstellation entstand die Möglichkeit, ein umfangreiches Projekt zur neuropathologischen Forschung zu realisieren.

Der Förderschwerpunkt in diesem neuropathologischen Forschungsprojekt liegt daher in der Analyse von Gewebe von Verstorbenen, die zu Lebzeiten ihr Einverständnis zur Entnahme und der Verwahrung von Gewebe für die Forschung der Biobank des Instituts für Neuropathologie der Charité gegeben haben. Im Verlauf des Projektes (Stand November 2024) haben insgesamt 120 Menschen mit ALS einer Entnahme von Gewebe nach dem Tode zugestimmt. Diese Überlassung von Gewebeproben nach dem Tode wird als „Post-mortale Gewebespende“ bezeichnet.

Im Gewebe von verstorbenen Patienten wurde eine morphologische und molekulare Analyse des Gewebes von Gehirn und Rückenmark sowie Muskulatur vorgenommen. Dabei wurde mit der Methode der „Immunhistochemie“ (Anfärbung des Gewebes mit Antikörpern) die Ablagerung von TDP-43 auf Ebene der Zelle in verschiedenen Verlaufsformen der ALS untersucht.

So ist eine spezielle Variante der ALS (Progressive Muskelatrophie, PMA) bekannt, die durch eine weitgehende Begrenzung der Erkrankung auf das Rückenmark (Degeneration des zweiten motorischen Neurons) und durch einen langsamen Verlauf der ALS gekennzeichnet ist. Im Projektverlauf ist es gelungen, mehrere Gewebeproben einer PMA und dabei das Verteilungsmuster von TDP-43 zu analysieren. Dabei konnte gezeigt werden, dass bei einem Teil der Patientinnen und Patienten mit einer PMA das Gehirn keine oder eine nur sehr geringe Ablagerung von TDP-43 aufzeigt. Damit wird die Annahme (Hypothese) unterstützt, dass bei der ALS (und deren Varianten) eine sehr unterschiedliche Betroffenheit von Gehirn und Rückenmark vorliegen kann und möglicherweise verschiedene „Typen“ der ALS abzugrenzen sind. Die Differenzierung der ALS auf den Ebenen des klinischen Verlaufes, aber auch auf pathologischer Ebene, ist elementar, um in der Zukunft verschiedene Therapiestrategien für die jeweiligen Krankheitsmechanismen zu entwickeln. Eine Publikation dieser Forschungsergebnisse befindet sich in Vorbereitung.

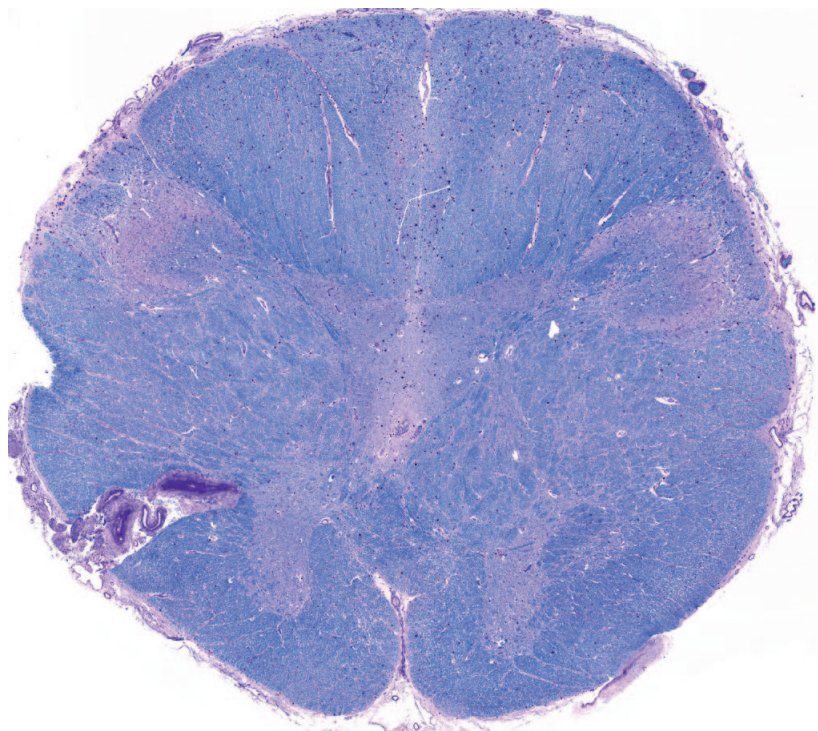


Abb. 49: Überblick über den gesamten Querschnitt durch das Rückenmark eines ALS-Patienten.

Die Differenzierung der ALS auf pathologischer Ebene ist elementar, um in der Zukunft verschiedene Therapiestrategien für unterschiedliche Krankheitsmechanismen der ALS zu entwickeln.

In einem weiteren Projektteil wird analysiert, ob Hirnregionen, die keine motorischen Funktionen ausüben, dennoch Ablagerungen von TDP-43 und anderen Proteinen aufweisen. Diese Forschung wird getätigt, um das seltene Entstehen einer Demenz (frontotemporale Demenz, FTD) im Zusammenhang (in Kombination mit der ALS) besser zu verstehen. In diesem Zusammenhang ist der molekulare Mechanismus der Ausbreitung von TDP-43 auf Regionen des nicht-motorischen Nervensystems von Interesse.



Abb. 50: Neuropathologische Forschung bei der ALS. Moderne Forschung in der Neuropathologie verbindet die Untersuchung des Gewebes von Patientinnen und Patienten mit modernen molekularbiologischen Methoden.

In dem pathologischen Forschungsprojekt wird ein bisher unzureichend verstandenes Phänomen untersucht: die Augenmotorik bei der ALS. Grundsätzlich ist die ALS eine Lähmungserkrankung, die den gesamten Körper berührt, aber die Augenmotorik „auspart“. Zugleich wurde erkennbar, dass bei einem Teil der Betroffenen eine Lähmung der Augenmuskulatur im späten Krankheitsverlauf auftreten kann. Vor allem Patientinnen und Patienten mit einer Langzeitbeatmung erfahren zu über 50 % eine Lähmung der Augenmuskulatur mit erheblichen Auswirkungen auf die Kommunikationsfähigkeit. Auch bei Patientinnen und Patienten mit einer begleitenden frontotemporalen Demenz (FTD) ist eine häufige Beteiligung der Augenmuskulatur bekannt. In dem pathologischen Projekt wird analysiert, ob ein molekularer Zusammenhang zwischen der Ablagerung von TDP-43 in motorischen Nervenzellen und der Lähmung der Augenmuskulatur besteht. Die Augenmotorik wird im Hirnstamm gesteuert, der mit diesem Projekt in Bezug auf die Ablagerung von TDP-43 besonders erforscht wird. Im bisherigen Projektverlauf konnten mehrere Patientinnen und Patienten identifiziert werden, die eine Lähmung von Augenmotorik aufweisen.

In einem gesonderten Projekt wird untersucht, ob TDP-43 auch in der Haut auf molekularer Ebene nachweisbar ist. Diese Frage ist für die perspektivische Durchführung einer Hautanalyse für die Sicherung der Diagnose von Bedeutung. Sollte der Nachweis von TDP-43 in der Haut gelingen, so stünde mit der Hautbiopsie eine Methode zur Sicherung der Diagnose bereits im frühen Verlauf der Erkrankung zur Verfügung.

„Ein Ziel liegt darin, dass in Zukunft möglicherweise nur eine kleine Hautstanze benötigt wird, um genauer bestimmen zu können, zu welcher ALS-Gruppe welcher Patient gehört und welche Therapien für ihn oder sie wahrscheinlich am besten geeignet sind.“ Dr. Helena Radbruch, Fachärztin für Neuropathologie und ALS-Forscherin an der Charité



Abb. 51: Neuropathologische Forschung bei der ALS. Auch in der Gegenwart der modernen pathologischen Forschung ist die Mikroskopie von Gewebe zentrales Werkzeug der wissenschaftlichen Analyse.



Abb. 52: Bearbeitung von neuropathologischen Gewebeproben. Die Untersuchung von menschlichen Gewebeproben ist zu einem wichtigen Instrument der neurowissenschaftlichen ALS-Forschung geworden.

Nutzen der Förderung

Nutzen für Patientinnen und Patienten

Menschen mit ALS haben zu einem Teil das Bedürfnis, die Forschung zu unterstützen und – mit Blick auf zukünftige Generationen – einen Beitrag zu leisten, eine wirksame oder Therapie oder sogar eine Heilung zu ermöglichen. Die Bereitstellung von Gewebe des Gehirns, des Rückenmarks und der Muskulatur zum Zwecke der Forschung ist eine persönliche und wertvolle Entscheidung, die von einer bemerkenswerten Anzahl von Menschen mit ALS getroffen wird. Bei der postmortalen Gewebespende entsteht ein individueller Nutzen, der psychologisch, sozial und altruistisch zu verstehen ist.

Nutzen für die ALS-Zentren

Die ALS-Zentren erhalten einen Nutzen durch die wissenschaftlichen Ergebnisse, die mehrere offene Forschungsfragen berühren. Die Verbindung von spezialisierter Versorgung, klinischer Forschung sowie Grundlagenforschung ist ein zentrales Anliegen von spezialisierten Ambulanzen. Mit der neuropathologischen Forschung wird die Verbindung zur Grundlagenforschung auf besondere Weise hergestellt.

Nutzen für die „ALS-Community“

Die neuropathologische Forschung ist für die gesamte ALS-Community von Nutzen, da ein Grundprinzip der ALS – die schädliche Ablagerung von TDP-43 – erforscht wird. Mit dieser Forschung wird eine Vernetzung zu weltweiten Aktivitäten hergestellt, die in internationalen Laboren auf eine Aufklärung der molekularen Veränderungen bei der ALS abzielen. Neben der genetischen Forschung ist die Ermittlung der pathologischen Rolle von TDP-43 ein entscheidendes Element. Die Aufklärung dieser pathologischen Mechanismen setzt die Untersuchung des Gewebes von verstorbenen Patientinnen und Patienten in Verbindung mit modernsten molekularbiologischen Methoden voraus.

Ausblick



Mit einer langfristigen Perspektive ist die Grundlagenforschung zu TDP-43 – neben der genetischen Forschung – der Schlüssel für eine hochwirksame Therapie. Der Ansatz bei TDP-43 ist von besonderer Relevanz, da über 90 % aller Betroffenen eine schädliche Ablagerung dieses Proteins aufweisen. Damit ist der strategische Ansatz bei der Proteinablagerung für die Gesamtheit der Betroffenen von therapeutischer Relevanz. Insgesamt ist bei der genetischen Therapie mit einem kurzfristigen Erfolg zunächst bei einer kleineren Anzahl der Betroffenen auszugehen, während der Ansatz bei TDP-43 eine längere Forschungsarbeit benötigt, die jedoch für eine größere Zahl der Patientinnen und Patienten von Relevanz sein wird.

↳ Thematisierung im ALS-Podcast

Dr. Helena Radbruch berichtet im ALS-Podcast #12 über das von der Boris Canessa ALS Stiftung geförderte neuropathologische Forschungsprojekt und gibt einen Überblick zum Erkenntnisstand beim Protein TDP-43 als auch den generellen Abläufen in der Neuropathologie.



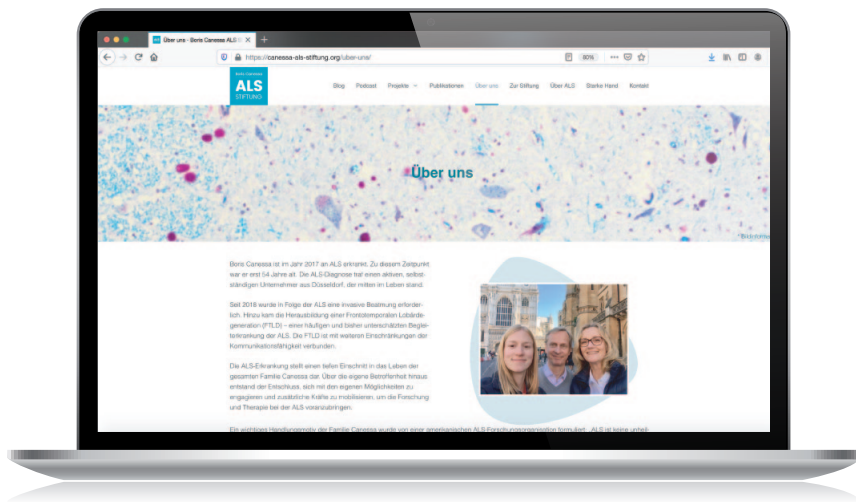


Die Stiftung fördert einen deutschlandweit viel beachteten ALS-Podcast. Darüber hinaus ermöglicht sie Publikationen zu den Forschungsprojekten und verfügt über eine eigene Website.

NfL-Studie
Genetische Therapie
ALS-App
Sensortechnologie
Spezialisierte Behandlung
Neuropathologische Forschung
ALS-Podcast / Publikationen

Die Website der Stiftung

Die **Boris Canessa ALS Stiftung** hat seit Juni 2020 eine eigene Website. Menschen mit ALS und ihre Angehörigen, interessierte Laien und medizinisches Fachpersonal erhalten über diese Plattform einen Überblick zu allen wichtigen Punkten, die die Arbeit der Stiftung ausmachen.



So stellt sich Familie Canessa über eine eigene Unterseite „**Über uns**“ kurz persönlich vor. In diesem Kontext wird zudem geschildert, aus welchen Erfahrungen und welcher Motivation heraus die Stiftung gegründet wurde.

Im Bereich „**Über ALS**“ werden grundlegende Informationen über die Erkrankung vermittelt. Userinnen und User können sich hier unter anderem über die Häufigkeit des Auftretens in der Bevölkerung, die Symptome, den Krankheitsmechanismus sowie andere wichtige Aspekte der ALS informieren. Über einen eigenen FAQ-Bereich werden häufig gestellte Fragen beantwortet.

Menschen mit ALS und ihre Angehörigen, interessierte Laien und medizinisches Fachpersonal erhalten über diese Plattform einen Überblick zu allen wichtigen Punkten, die die Arbeit der Stiftung ausmachen.



Die Unterseite **„Zur Stiftung“** gibt einen Überblick über die Ziele und die Mission der Boris Canessa ALS Stiftung. Auch die hinter allen Projekten liegende Strategie wird transparent dargelegt.

Über **„Projekte“** werden die aktuell fünf grundlegenden Forschungsbereiche dargestellt, die von der Boris Canessa ALS Stiftung gefördert werden. Dort können Interessierte sich auch über die einzelnen Forschungsvorhaben innerhalb dieser Schwerpunkte informieren.

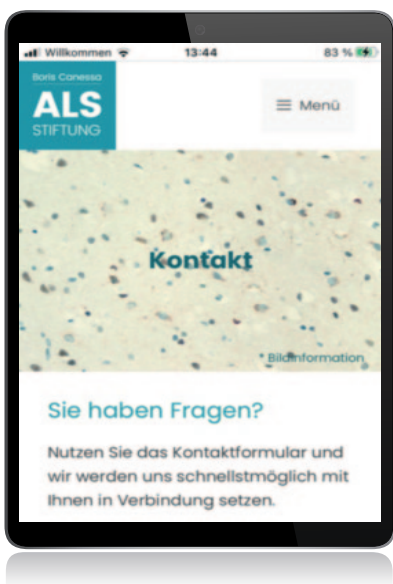
Im **„Blog“** veröffentlicht die Stiftung in regelmäßigen Abständen News zu den aktuellen Fortschritten der Projekte als auch aus der erweiterten ALS-Forschungslandschaft.

Im Bereich **„Publikationen“** befinden sich alle wissenschaftlichen Veröffentlichungen zu den von der Boris Canessa ALS Stiftung finanzierten Projekten. Zunächst werden der Titel und die Autorinnen und Autoren sowie andere grundlegende Informationen aufgeführt. Über einen Downloadlink kann zudem die vollständige Publikation im Original heruntergeladen werden.

Unter „**Podcast**“ können alle Folgen des von der Stiftung finanzierten ALS-Podcasts angehört werden. Diese Schnittstelle ist direkt mit einer der größten Podcast-Plattformen verlinkt. Selbstverständlich ist der Podcast auch auf allen großen Podcast-Plattformen direkt abrufbar.

Die Website der Boris Canessa ALS Stiftung wird fortlaufend aktualisiert. Es lohnt sich daher, regelmäßig reinzuschauen.

Zudem wird über „**Starke Hand**“ auf ein Projekt von Stella Canessa verlinkt: Die Website „Starke Hand“ ermöglicht Angehörigen und Freundinnen und Freunden von schwer erkrankten Menschen die gegenseitige Vernetzung. Indem Betroffene schneller andere in ähnlichen Situationen finden und sich mit ihnen austauschen können, ist ein größeres Verstehen und eine stärkere Basis für wechselseitigen Rat und Unterstützung möglich.



Selbstverständlich können Interessierte auch Kontakt zur Stiftung aufnehmen. Über ein eigenes Kontaktformular unter „**Kontakt**“ können Fragen gestellt und Anregungen aufgenommen werden. Die Anliegen werden jeweils individuell beantwortet.

Die Website der Boris Canessa ALS Stiftung wird fortlaufend aktualisiert. Es lohnt sich daher, regelmäßig reinzuschauen.

canessa-als-stiftung.org



Der ALS-Podcast

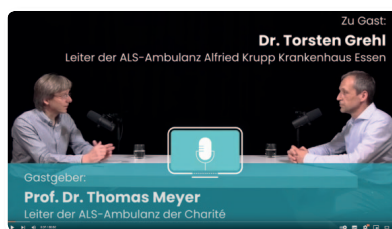
Der **ALS-Podcast** ist das erste Angebot in Deutschland, das Menschen mit ALS und ihren Angehörigen sowie anderen Betroffenen und Interessierten Orientierung in der Komplexität der Erkrankung, ihrer Erforschung und Behandlung bietet. Durch die direkte Einbindung von Menschen mit ALS und ihre Angehörigen werden zudem Perspektiven, Ansätze und Erfahrungswerte der ALS-Community miteinander diskutiert und geteilt.



Prof. Dr. Thomas Meyer und Dr. Dr. Susanne Spittel in der ersten Folge des ALS-Podcasts

Prof. Dr. Thomas Meyer, Leiter der ALS-Ambulanz der Charité, diskutiert auf dieser Gesprächsplattform gemeinsam mit Gästen wichtige und drängende Fragen. Durch die Einbeziehung von Expertinnen und Experten aus allen wegweisenden Bereichen – Forschung, Entwicklung, Behandlung und der Perspektive von Menschen, die mit ALS oder mit Menschen mit ALS leben – werden sowohl der aktuelle Stand als auch neue Perspektiven anschaulich aufgezeigt. Dies betrifft beispielsweise in Entwicklung befindliche Medikamente, innovative Hilfsmittel, neueste Forschungsergebnisse, Möglichkeiten der Teilnahme an Studien und konkrete Hilfestellungen im Umgang mit der Erkrankung.

Der ALS-Podcast ist das erste Angebot in Deutschland, das Orientierung in der Komplexität der Erkrankung, ihrer Erforschung und Behandlung bietet.



Über die Plattform YouTube steht der Podcast auch als Video zur Verfügung.

Seit der Veröffentlichung der ersten Podcast-Folge am 1. Juni 2021 wurden bereits 42 Folgen produziert und veröffentlicht. Die bis November 2024 veröffentlichten Podcast-Folgen wurden insgesamt über 120.000 Mal abgespielt. Die gesamte Wiedergabezeit belief sich auf mehr als 25.000 Stunden.

Top 5



- #6 Varianten der ALS
- #27 Prognosefaktoren bei der ALS
- #19 Leben mit ALS & Tofersen
- #21 ALS-Therapieforschung
- #26 Angehörigenperspektive

Der ALS-Podcast ist über alle gängigen Audio-Podcast-Plattformen abrufbar und wird sowohl innerhalb der ALS-Community als auch durch die fachlichen Experten mit großem Interesse aufgenommen.

Die Podcast-Folgen im Überblick

Diagnose

- | | | |
|------------|--|------------------------------------|
| #4 | 15. Juni 2021
Grundlagen der Genetik | <i>Prof. Dr. Thomas Meyer</i> |
| #9 | 11. Dezember 2021
Elektrophysiologische Diagnostik und Forschung | <i>Prof. Dr. Susanne Petri</i> |
| #10 | 14. Dezember 2021
MRT & Präzisionsmedizin | <i>Prof. Dr. Julian Großkreutz</i> |
| #14 | 28. Februar 2022
ALS & Huntington | <i>PD Dr. Patrick Weydt</i> |

Prognose und Krankheitsverlauf

- | | | |
|------------|--|----------------------------|
| #1 | 1. Juni 2021
Das Molekül „NF-L“ – ein erster Biomarker bei der ALS | Prof. Dr. Thomas Meyer |
| #6 | 2. September 2021
Varianten der ALS | Prof. Dr. Thomas Meyer |
| #8 | 22. November 2021
ALS-Genen | Prof. Dr. Jochen Weishaupt |
| #15 | 11. APRIL 2022
ALS & FTD | PD Dr. Péter Körtvélyessy |
| #27 | 2. MAI 2023
Prognosefaktoren bei der ALS | Prof. Dr. Thomas Meyer |

Die Podcast-Folgen im Überblick

Therapie & Versorgung

#7	13. Oktober 2021 ALS-App	<i>Prof. Dr. Christoph Münch</i>
#16	4. MAI 2022 Hustenschwäche und Hustenassistentz	<i>Dr. Dagmar Kettemann</i>
#20	31. August 2022 Robotischen Assistentz	<i>Dr. André Maier</i>
#22	16. November 2022 Atemhilfen	<i>Ansgar Schütz</i>
#23	10. Januar 2023 Symptomatische ALS-Medikamente	<i>Prof. Dr. Thomas Meyer</i>
#24	7. Februar 2023 Koordinierte Versorgung	<i>Anja Weiß</i>
#25	28. Februar 2022 Physiotherapie bei der ALS	<i>Marijo Županović</i>
#28	12. Juni 2023 Katabolismus & Ernährungstherapie	<i>Prof. Dr. Johannes Dorst</i>
#30	25. September 2023 Orthesen	<i>Benedikt Preisler</i>
#31	27. November 2023 DMC & SiALS	<i>Prof. Dr. Thomas Meyer</i>
#32	4. Dezember 2023 Nichtinvasiven Beatmung	<i>Prof. Dr. Matthias Boentert</i>
#38	8. April 2024 Palliativmedizin	<i>Dr. Dr. Moritz Metelmann</i>

26.06.2024
#38 Kommunikationshilfen Marcel Porcedda

07.07.2024
#39 Cannabinoide bei der ALS Prof. Dr. Markus Weber

ALS-Forschung

1. Juni 2021
#2 NF-L-Studie bei der Amyotrophen Lateralsklerose (ALS) – Hintergrund & aktueller Stand Prof. Dr. Thomas Meyer

1. Juni 2021
#3 Therapiestudien bei der ALS – ein „Update“ Prof. Dr. Thomas Meyer

18. Januar 2022
#12 Neuropathologische Forschung Dr. Helena Radbruch

2. Februar 2022
#13 Genetische Testung Prof. Dr. Thomas Meyer

14. Juni 2022
#17 Proteinablagerungen bei der ALS Dr. Christopher Secker

14. Juni 2022
#18 EARLY-ALS & TEAR-ALS Prof. Dr. Paul Lingor

4. Oktober 2022
#21 ALS-Therapieforschung Prof. Dr. Albert Ludolph

25. September 2023
#29 Stammzellen Prof. Dr. Dr. Andreas Hermann

12. Mai 2024
#37 C9orf72 Prof. Dr. Dieter Edbauer

14. August 2024

#40 Rituximab-Studie bei der ALS

Dr. Rosa Rößling

Erfahrungen von Angehörigen und Patienten

11. August 2021

#5 Dialog mit Claudia Canessa, Gründerin und Stifterin der Boris Canessa ALS Stiftung

Claudia Canessa

1. August 2022

#19 Leben mit ALS & Tofersen

Elke Schröter

7. APRIL 2023

#26 Angehörigenperspektive

Ines Langs

3. Januar 2024

#33 Offenen Fragen zur ALS

Patrick Großmann

29. Februar 2024

#35 Therapieerfolge bei FUS-ALS

Sonja & Anna Kämpfer

15. September 2024

#41 Offene Fragen zur ALS

Patrick Großmann

19. Oktober 2024

#42 ALS & Herbst

Peter Kurth

Sie finden alle Folgen auf den Übersichtsseiten bei Spotify und YouTube.



Spotify



YouTube

Publikationen



SOD1 gene screening in ALS – frequency of mutations, patients' attitudes to genetic information and transition to tofersen treatment in a multi-center program.

Meyer T, Schumann P, Grehl T, Weyen U, Petri S, Rödiger A, Steinbach R, Grosskreutz J, Bernsen S, Weydt P, Wolf J, Günther R, Vidovic M, Baum P, Metelmann M, Weishaupt JH, Streubel B, Kasper DC, Koc Y, Kettemann D, Norden J, Schmitt P, Walter B, Münch C, Spittel S, Maier A, Körtvélyessy P.

Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener. 2024 Sep 13;1-10. doi: 10.1080/21678421.2024.2401131.



Clinical and patient-reported outcomes and neurofilament response during tofersen treatment in SOD1-related ALS-A multi-center observational study over 18 months.



Meyer T, Schumann P, Weydt P, Petri S, Weishaupt JH, Weyen U, Koch JC, Günther R, Regensburger M, Boentert M, Wiesenfarth M, Koc Y, Kolzarek F, Kettemann D, Norden J, Bernsen S, Elmas Z, Conrad J, Valkadinov I, Vidovic M, Dorst J, Ludolph AC, Hesebeck-Brinckmann J, Spittel S, Münch C, Maier A, Körtvélyessy P.

Muscle Nerve. 2024 Sep;70(3):333-345. doi: 10.1002/mus.28182.



Serum neurofilament light chain in distinct phenotypes of amyotrophic lateral sclerosis: A longitudinal, multicenter study.

Meyer T, Dreger M, Grehl T, Weyen U, Kettemann D, Weydt P, Günther R, Lingor P, Petri S, Koch JC, Großkreutz J, Rödiger A, Baum P, Hermann A, Prudlo J, Boentert M, Weishaupt JH, Löscher WN, Dorst J, Koc Y, Bernsen S, Cordts I, Vidovic M, Steinbach R, Metelmann M, Kleinveld VE, Norden J, Ludolph A, Walter B, Schumann P, Münch C, Körtvélyessy P, Maier A.

Eur J Neurol. 2024 Sep;31(9):e16379. doi: 10.1111/ene.16379.



User expectations and experiences of an assistive robotic arm in amyotrophic lateral sclerosis: a multicenter observational study.

Spittel S, Meyer T, Weyen U, Grehl T, Weydt P, Steinbach R, Petri S, Baum P, Metelmann M, Sperfeld AD, Kettemann D, Norden J, Rödiger A, Ilse B, Grosskreutz J, Hildebrandt B, Walter B, Münch C, Maier A.

Neurol Res Pract. 2024 Aug 23;6(1):42. doi: 10.1186/s42466-024-00342-3.





Tofersen decreases neurofilament levels supporting the pathogenesis of the SOD1 p.D91A variant in amyotrophic lateral sclerosis patients.

Weishaupt JH, Körtvélyessy P, Schumann P, Valkadinov I, Weyen U, Hesebeck-Brinckmann J, Weishaupt K, Endres M, Andersen PM, Regensburger M, Dreger M, Koch JC, Conrad J, Meyer T.
Commun Med (Lond). 2024 Jul 25;4(1):150. doi: 10.1038/s43856-024-00573-0.



Neurofilament light-chain response during therapy with anti-sense oligonucleotide tofersen in SOD1-related ALS: Treatment experience in clinical practice.

Meyer T, Schumann P, Weydt P, Petri S, Koc Y, Spittel S, Bernsen S, Günther R, Weishaupt JH, Dreger M, Kolzarek F, Kettemann D, Norden J, Boentert M, Vidovic M, Meisel C, Münch C, Maier A, Körtvélyessy P.
Muscle Nerve. 2023 Jun;67(6):515-521. doi: 10.1002/mus.27818.



Performance of serum neurofilament light chain in a wide spectrum of clinical courses of amyotrophic lateral sclerosis-a cross-sectional multicenter study.

Meyer T, Salkic E, Grehl T, Weyen U, Kettemann D, Weydt P, Günther R, Lingor P, Koch JC, Petri S, Hermann A, Prudlo J, Großkreutz J, Baum P, Boentert M, Metelmann M, Norden J, Cordts I, Weishaupt JH, Dorst J, Ludolph A, Koc Y, Walter B, Münch C, Spittel S, Dreger M, Maier A, Körtvélyessy P.
Eur J Neurol. 2023 Jun;30(6):1600-1610. doi: 10.1111/ene.15773.



ALSFERS-R-SE: an adapted, annotated, and self-explanatory version of the revised amyotrophic lateral sclerosis functional rating scale.

Maier A, Boentert M, Reilich P, Witzel S, Petri S, Großkreutz J, Metelmann M, Lingor P, Cordts I, Dorst J, Zeller D, Günther R, Hagenacker T, Grehl T, Spittel S, Schuster J, Ludolph A, Meyer T; MND-NET consensus group.
Neurol Res Pract. 2022 Dec 15;4(1):60. doi: 10.1186/s42466-022-00224-6.





Remote digital assessment of amyotrophic lateral sclerosis functional rating scale - a multicenter observational study.

Meyer T, Spittel S, Grehl T, Weyen U, Steinbach R, Kettemann D, Petri S, Weydt P, Günther R, Baum P, Schlapakow E, Koch JC, Boentert M, Wolf J, Grosskreutz J, Rödiger A, Ilse B, Metelmann M, Norden J, Koc RY, Körtvélyessy P, Riitano A, Walter B, Hildebrandt B, Schaudinn F, Münch C, Maier A. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener.* 2023 May;24(3-4):175-184. doi: 10.1080/21678421.2022.2104649.



Use and subjective experience of the impact of motor-assisted movement exercisers in people with amyotrophic lateral sclerosis: a multicenter observational study.

Maier A, Gaudlitz M, Grehl T, Weyen U, Steinbach R, Grosskreutz J, Rödiger A, Koch JC, Lengenfeld T, Weydt P, Günther R, Wolf J, Baum P, Metelmann M, Dorst J, Ludolph AC, Kettemann D, Norden J, Koc RY, Walter B, Hildebrandt B, Münch C, Meyer T, Spittel S. *Sci Rep.* 2022 Jun 10;12(1):9657. doi: 10.1038/s41598-022-13761-6.



Non-invasive and tracheostomy invasive ventilation in amyotrophic lateral sclerosis: Utilization and survival rates in a cohort study over 12 years in Germany

Susanne Spittel, André Maier, Dagmar Kettemann, Bertram Walter, Birgit Koch, Kerstin Krause, Jenny Norden, Christoph Münch, Thomas Meyer *Medium: European Journal of Neurology, November 2020* doi 10.1111/ene.14647



Symptomatic pharmacotherapy in ALS: data analysis from a platform-based medication management programme

Thomas Meyer, Dagmar Kettemann, André Maier, Torsten Grehl, Ute Weyen, Julian Grosskreutz, Robert Steinbach, Jenny Norden, Annette George, Andreas Hermann, René Guenther, Susanne Petri, Olivia Schreiber-Katz, Johannes Dorst, Albert C Ludolph, Bertram Walter, Christoph Münch, Susanne Spittel *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 21 April 2020 doi 10.1136/jnnp-2020-322938





Real world experience of patients with amyotrophic lateral sclerosis (ALS) in the treatment of spasticity using tetrahydrocannabinol:cannabidiol (THC:CBD)

Thomas Meyer , Andreas Funke, Christoph Münch, Dagmar Kettemann, André Maier, Bertram Walter, Annett Thomas and Susanne Spittel

BMC Neurol. 7. September 2019 ;19(1):222

doi 10.1186/s12883-019 1443 y



Impressum

Boris Canessa ALS Stiftung
c/o HFO GmbH
Breite Straße 31
40213 Düsseldorf
Deutschland

<https://canessa-als-stiftung.org>

Redaktion: Prof. Dr. Thomas Meyer, Dr. Dr. Susanne Spittel

Design, Satz & Layout: Stefan Pigur, pigurdesign

Druck: Christian & Cornelius Rüss GbR

Abbildungen: Meyer et al. 2024 - Abb. 27, Kai Bornhöft – Abb. 3, 5, 19, 24, 42, 44, 45, 46, 47, 51, 52; Ambulanzpartner – Bild S. 6, Abb. 8, 26, 28, 30, 31, 34, 36, 38 (links), 39, 40; Institut für Neuropathologie der Charité – Abb. 48, 49; Adobe & shutterstock – Abb. 18, Artem Mazunov Abb. 38 (rechts), Wright Studio Abb. 38 (mittig), tilialucida Abb. 50; Boris Canessa ALS Stiftung – Bilder S. 82, 83, 84, 85, 86; Grafiken von Sachar Niemczyk, farblich angepasst von pigurdesign – Abb. 1, 2, 6, 7, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 20, 21, 22, 23, 25, 29, 32, 33, 35, 37, 41, 43