МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ’Я УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО «ДЕРЖАВНИЙ ЕКСПЕРТНИЙ ЦЕНТР
МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ’Я УКРАЇНИ»

ЗАХВОРЮВАННЯ МОТОНЕЙРОНІВ

КЛІНІЧНА НАСТАНОВА, ЗАСНОВАНА НА ДОКАЗАХ

2026

Зміст

Склад мультидисциплінарної робочої групи 3
Перелік скорочень 6
Передмова мультидисциплінарної робочої групи 7
Найважливіші рекомендації одним поглядом 11
1 Вступ: сфера застосування та мета настанови 11
2 Визначення та класифікація 13
2.1 Визначення терміна 13
2.2 Класифікація 13
2.3 Аспекти, які ця Настанова не розглядає 15
3 Діагностика 15
3.1 Преамбула 15
3.2 Блок-схема 18
3.3 Діагностика 18
3.4 Інформування про діагноз 20
4 Терапія 20
4.1 Загальні рекомендації щодо терапії 20
4.2 Фармакотерапія БАС 21
4.3 Симптоматична (паліативна) терапія 23
5 Координація ведення пацієнтів 40
5.1 Амбулаторне ведення 40
5.2 Стаціонарне лікування 40
6 Особливості 41
7 Спинальна м’язова атрофія 41
8 Фінансування Настанови 45
9 Методика розроблення Настанови 45
9.1 Склад Групи з розроблення керівних принципів, участь зацікавлених сторін 45
9.2 Пошук і відбір наукових доказів 46
9.3 Процедура формування консенсусу 46
10 Декларація інтересів і врегулювання конфлікту інтересів 46
Оцінка поданих інтересів 46
Література 47

Склад мультидисциплінарної робочої групи

ДЕМЧЕНКО Аліна Вікторівна	заступник директора з організаційно-методичної роботи Навчально-наукового медичного центру «Університетська клініка» Запорізького державного медико-фармацевтичного університету, голова робочої групи;
КОПЧАК Оксана Олегівна	завідувач кафедри неврології, психіатрії та фізичної реабілітації приватного вищого навчального закладу «Київський медичний університет», заступник голови робочої групи (за згодою);
КАЛЬБУС Олександр Іванович	завідувач кафедри неврології Дніпровського державного медичного університету;
ЛИЧКО Володимир Станіславович	в.о. завідувача кафедри нейрохірургії та неврології з курсами психіатрії, наркології, медичної психології, професійних хвороб Навчально-наукового медичного інституту Сумського державного університету (за згодою);
ПАШКОВСЬКИЙ Валерій Мелетійович	завідувач кафедри нервових хвороб, психіатрії та медичної психології Буковинського державного медичного університету;
МАНЬКОВСЬКИЙ Дмитро Станіславович	завідувач відділення кардіоневрології державного некомерційного підприємства «Інститут серця Міністерства охорони здоров'я України», член групи експертів Міністерства охорони здоров'я України за напрямком «Неврологічна та нейрохірургічна допомога»;
НЕГРІЧ Тетяна Іванівна	завідувач кафедри неврології державного некомерційного підприємства «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького»;
ШКРОБОТ Світлана Іванівна	завідувач кафедри неврології та нейрохірургії Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України;
МІЩЕНКО Тамара Сергіївна	завідувач кафедри неврології, психіатрії та наркології Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна (за згодою);
ЧЕРНЕНКО Максим Євгенович	завідувач відділу аутоімунних і дегенеративних захворювань нервової системи державної установи «Інститут неврології, психіатрії та наркології імені П.В. Волошина Національної академії медичних наук України» (за згодою);

ПИЛИПЕНКО Максим Миколайович	завідувач відділенням анестезіології та інтенсивної терапії №2 державної установи «Інститут нейрохірургії ім. акад. А. П. Ромоданова Національної академії медичних наук України» (за згодою);
ДУДУКІНА Світлана Олександрівна	лікар-анестезіолог відділення анестезіології з ліжками для інтенсивної терапії № 2, завідувач науковим центром комунального некомерційного товариства «Дніпропетровська обласна клінічна лікарня ім. І. І. Мечникова» Дніпропетровської обласної ради» (за згодою);
ХІМІОН Людмила Вікторівна	завідувач кафедри терапії, сімейної медицини, гематології і трансфузіології Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л.Шупика;
СОЛОНОВИЧ Олександр Сергійович	завідувач відділу функціональної діагностики державної установи «Інститут нейрохірургії ім. акад. А. П. Ромоданова Національної академії медичних наук України» (за згодою);
МАРКОВА Маріанна Владиславівна	завідувач кафедри сексології, психотерапії та медичної психології Харківського національного медичного університету;
МАКСИМОВА Зоя Володимирівна	медичний директор Благодійного фонду «СВОЇ» Центр паліативної допомоги (за згодою).

Залучені спеціалісти:

СЕМЕРЯК Орест Михайлович	завідувач відділення аутоімунних та нейродегенеративних захворювань нервової системи державного некомерційного товариства «Львівський національний медичний університет імені Д.Галицького», керівник референтного центру нервово-м'язових захворювань Міністерства охорони здоров'я України (за згодою).

Методичний супровід та інформаційне забезпечення

ГУЛЕНКО Оксана Іванівна	директор Департаменту стандартів у сфері охорони здоров'я ДП «Державний експертний центр МОЗ України», заступник голови робочої групи з методологічного супроводу.

Електронну версію документа можна завантажити з Переліку (Реєстру) медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги, що розміщений на сайті Державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України» (https://www.dec.gov.ua/cat_mtd/galuzevi-standarti-ta-klinichni-nastanovi/).

Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України є членом

Guidelines International Network

(Міжнародна мережа настанов)

Рецензенти:

Волошина Наталія Петрівна	провідний науковий співробітник відділу аутоімунних і дегенеративних захворювань нервової системи, центр розсіяного склерозу державної установи «Інститут неврології, психіатрії та наркології імені П.В. Волошина Національної академії медичних наук України», д.мед.н., професор, Заслужений діяч науки і техніки;
Соколова Лариса Іванівна	професор кафедри неврології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, д.мед.н., професор.

Перегляд клінічної настанови заплановано на 2031 рік.

Перелік скорочень

БАС	бічний аміотрофічний склероз
ВМН	верхній мотонейрон
ЕМГ	Електроміографія
ІПП	інгібітор протонної помпи
КН	клінічна настанова
ЛСД	лобово-скронева деменція
НІВЛ	неінвазивна вентиляція легень
НМН	нижній мотонейрон
ПЛС	первинний латеральний склероз
ПМА	прогресуюча м’язова атрофія
ПОАК	прямих оральних антикоагулянтів
СБМА	спінобульбарна м’язова атрофія
СІЗЗС	селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну.
СІЗЗСН	селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну та норадреналіну
СМА	спінальна м’язова атрофія
СССП	спадкова спастична спінальна параплегія
ЧЕГ	черезшкірна ендоскопічна гастростомія
ALS	аміотрофічний латеральний склероз
ALSFRSr	шкала функціональної оцінки БАС (ALS Functional Rating Scale)
DGN	Німецьке товариство з неврології
NfL	нейрофіламентний
pNfH	фосфорильований важкий ланцюг
SMN	ген виживання мотонейронів

Передмова мультидисциплінарної робочої групи

Ця клінічна настанова (КН) розроблена відповідно до Методики розробки та впровадження медичних стандартів медичної та реабілітаційної допомоги на засадах доказової медицини, затвердженої наказом Міністерства охорони здоров'я України від 28 вересня 2012 року № 751 «Про створення та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної та реабілітаційної допомоги в системі Міністерства охорони здоров'я України», зареєстрованим в Міністерстві юстиції України 29 листопада 2012 року за №2001/22313 (зі змінами) та адаптована для системи охорони здоров'я України на основі ***Ludolph A., Petri S., Grosskreutz J. et al., Motoneuronerkrankungen, S1-Leitlinie, 2021, in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie.****, що була обрана мультидисциплінарною робочою групою як приклад найкращої практики надання медичної допомоги дорослим пацієнтам із захворюванням мотонейронів, та ґрунтується на даних доказової медицини стосовно ефективності та безпеки діагностичних, лікувальних втручань, фармакотерапії та організаційних принципів її надання. Клінічна настанова була обрана на основі об'єктивних критеріїв оцінки з використанням Опитувальника з експертизи та оцінки настанов AGREE II.*

Адаптація КН передбачає внесення до незмінного тексту оригінальних рекомендацій «Коментарів робочої групи», у яких відображено можливість реалізації положень прототипу в умовах системи охорони здоров'яУкраїни, доступність діагностичних та лікувальних втручань, наявність державної реєстрації лікарських засобів, що зазначені в КН та відповідність чинній нормативно-правовій базі щодо організації медичної допомоги. Повний текст КН доступний за посиланням https://register.awmf.org/assets/guidelines/030-001l_S1_Motoneuronerkrankungen_2021-11.pdf.

Ця КН є рекомендаційним документом, що відображає принципи найкращої медичної практики, і не повинна розглядатися як обов'язковий стандарт медичної допомоги. Дотримання положень КН не гарантує успішного лікування в кожному окремому випадку її не можна розглядати, як посібник, що включає усі необхідні методи лікування або, навпаки, виключає інші. Остаточне рішення щодо вибору діагностичної тактики, лікування або плану спостереження приймає лікар з урахуванням клінічної ситуації, потреб пацієнта, а також можливостей для проведення заходів діагностики і лікування у конкретному закладі охорони здоров'я. КН не скасовує індивідуальної відповідальності лікаря за прийняття клінічних рішень, особливостей перебігу захворювання та наявних ресурсів закладу охорони здоров'я. Медичний працівник також несе відповідальність за перевірку актуальності інформації щодо застосування лікарських засобів і медичних виробів відповідно до чинного законодавства України.

КН «Захворювання мотонейронів. Керівні принципи діагностики та лікування» має на меті допомогти лікарю та пацієнту в ухваленні раціонального рішення щодо ведення пацієнта з урахуванням клінічного

варіанту, є інформаційною підтримкою для підвищення якості клінічної практики на основі доступних до цього часу доказів ефективності застосування певних медичних технологій, ліків та організаційних ресурсів медичної допомоги.

Цей рекомендаційний документ з найкращої медичної практики призначений, насамперед, для практикуючих лікарів, які надають як первинну, так і спеціалізовану медичну допомогу.

Motoneuronerkrankungen, S1-Leitlinie, 2021, in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie

Застереження: Ми не несемо відповідальності за помилки в рекомендаціях DGN e. V.

Медично-наукові настанови Німецького товариства з неврології (DGN)e.V. є систематично розробленими допоміжними матеріалами для лікарів при прийнятті рішень у специфічних клінічних ситуаціях. Вони ґрунтуються на актуальних наукових знаннях та практично перевірених процедурах, сприяють підвищенню безпеки у медицині, а також мають враховувати економічні аспекти. «Настанови» не мають юридичної обов'язковості для лікарів; вирішальним завжди залишається медичне оцінювання конкретного випадку обстеження або лікування. Тому настанови не мають – у разі відхилень – підстав для виникнення відповідальності, а також – у разі їх дотримання – не звільняють від відповідальності.

Члени кожної робочої групи з розроблення настанов, Робоче об'єднання наукових медичних товариств e.V. та наукові медичні товариства, організовані в його складі, такі як DGN, з максимальною ретельністю формулюють і публікують настанови професійних товариств – проте вони не можуть нести юридичну відповідальність за правильність їх змісту. Особливо при зазначенні дозування лікарських засобів або певних активних речовин слід завжди враховувати вказівки виробників у фахових інформаційних матеріалах та інструкціях для пацієнта, а також індивідуальне співвідношення користі та ризиків для пацієнта і його захворювань у кожному конкретному випадку, яке має оцінювати лікар! Звільнення від відповідальності особливо стосується настанов, термін дії яких минув.

Версія 1
Номер версії AWMF:9.0
Повністю переглянуто:13 серпня 2021 року Дійсно до:12 серпня 2026 року
Розділ: Дегенеративні захворювання
Вказівка для цитування
Ludolph A., Petri S., Grosskreutz J. et al., Мотонейронні захворювання, Керівні принципи S1,2021, у: Німецьке товариство з неврології (ред.), Керівні принципи діагностики та терапії в неврології. Онлайн: www.dgn.org/leitlinien

Що нового?

● Останні результати досліджень підтверджують існування генетично, молекулярно-патологічно та патофізіологічно перекривного спектра дегенеративних мотонейронних захворювань, асоційованих з агрегацією специфічних білків (TDP-43, SOD1, FUS), спадкових спастичних спінальних параплегій (ССПП), спінобульбарної м'язової атрофії (СБМА) та спінальної м'язової атрофії (СМА).

● Визнано тісний зв’язок бічного аміотрофічного склерозу (БАС) з лобово-скроневими деменціями (ЛСД), що має діагностичне та потенційно терапевтичне значення.

● Клінічні фенотипи БАС (первинний латеральний склероз, синдром Flail-arm/Flail-leg, прогресивна м’язова атрофія, прогресивний бульбарний параліч, БАС/ЛСД) є частиною спектра захворювання.

● Існує класифікація за нейропатологічними критеріями на підформи («стадії Бретшнайдера-Браака»), яка, подібно до хвороби Паркінсона та хвороби Альцгеймера, репрезентує стадійну класифікацію in vivo. Ці стадії були і надалі підтверджуються нейровізуалізаційними, електрофізіологічними та клінічними дослідженнями, однак залишаються предметом інтенсивних дискусій і наразі не мають практичного застосування в клінічній практиці. Ці стадії не визначають преклінічної (доклінічної) — залежно від бажаного стилю фази при БАС.

● Визначення нейрофіламентів, зокрема легких ланцюгів нейрофіламентнів (NfL) у сироватці та фосфорильованого важкого ланцюга (pNfH) у ліквор і, хоча і не є специфічним для БАС, є доцільним як диференціально-діагностичний та прогностичний маркер.

● Неінвазивна домашня вентиляція легень подовжує життя, полегшує симптоми і, відповідно, підвищує якість життя (особливо у пацієнтів із первинно аксіальною симптоматикою).

● Ймовірно, що встановлення перкутанної ендоскопічної гастростомії (ПЕГ) – особливо з урахуванням специфічних харчових стратегій – пов’язане зі зменшенням катаболізму, покращенням якості життя та подовженням виживання.

● Визнано значення належної паліативної терапії та забезпечення засобами допомоги.

● Внутрішньовенне введення антиоксиданту едаравону схвалене для терапії БАС у Японії, США, Канаді, Швейцарії та Південній Кореї; заяву на отримання дозволу в ЕМА було відкликано.

● Для інгібітора МАО-В разагіліну, а також для висококалорійної харчової добавки з підвищеним вмістом жирів у двох дослідженнях фази IIb у пост-хок аналізах були продемонстровані позитивні ефекти у пацієнтів з БАС із швидким прогресуванням захворювання. Остаточна оцінка, однак, ще не проведена.

● Для лікування СМА з мутаціями на хромосомі 5q (5q-SMA) терапія антисенсовим олігонуклеотидом нусінерсеном була схвалена без вікових обмежень з 2017 року та сприяє стабілізації перебігу захворювання та/або має покращувальний вплив на симптоми .у початкових дослідженнях за участю дорослих пацієнтів із СМА. Для дорослих пацієнтів із СМА з 1–4 копіями SMN2 терапія пероральним модулятором сплайсингу різдипламом є варіантом. Антисенсова олігонуклеотидна терапія також перебуває на стадії просунутих клінічних розробок для деяких генетичних форм БАС.

Найважливіші рекомендації одним поглядом

- Рилузол (2 × 50 мг/день) уповільнює перебіг захворювання.
- Метою симптоматичної (паліативної) терапії є збереження якості життя та автономії, своєчасне інформування і складання волевиявлення пацієнта з урахуванням лікарського обов'язку піклування.
- Відповідно до клінічних обмежень, супровідна фізіотерапія, логопедія та ерготерапія є постійно необхідними й доцільними.
- Неінвазивна домашня вентиляція є симптоматично ефективною та продовжує життя переважної більшості пацієнтів. Доцільним є своєчасне інформування пацієнтів та їхніх родичів про цю можливість.
- Слід проводити профілактику пневмонії із застосуванням фізичної терапії та ранньої антибіотикотерапії при інфекціях дихальних шляхів, а також забезпечувати лікування сіалореї.
- Перкутанна ендоскопічна гастростомія (ПЕГ), про яку пацієнтів та їхніх родичів слід інформувати на ранній стадії, запобігає виникненню негативного прогностичного фактора – катаболізму та, ймовірно, — особливо з урахуванням специфічних харчових стратегій — асоціюється з кращою якістю життя та тривалішим виживанням, особливо за умови дотримання певних стратегій харчування. Перші дослідження свідчать про ефективність антикатаболічної дієти у всіх пацієнтів з БАС, особливо при більш швидко прогресуючих формах перебігу захворювання
- Рекомендовано симптоматичну терапію дизартрії та інших асоційованих із захворюванням симптомів, що погіршують якість життя (гіперсалівація, скупчення мокротиння, депресія, судоми, біль).
- Адекватне забезпечення допоміжними засобами з метою максимально можливого збереження автономії та запобігання вторинним ускладненням слід розпочинати на ранньому етапі.
- Рекомендується складання волевиявлення пацієнта, його регулярний перегляд, розробка плану дій на випадок невідкладних станів для сім'ї та родичів, а також приєднання до паліативної мережі.
- Лікування підлітків і дорослих пацієнтів з 5q-СМА препаратами, які підвищують вироблення білка SMN, є показаним.

1 Вступ: сфера застосування та мета настанови

1.1 Обґрунтування необхідності настанови

БАС є захворюванням із середньою очікуваною тривалістю життя 2–4 роки, що часто має швидкий перебіг і зустрічається відносно часто. У Швабії повідомляється про рівень захворюваності 3,1/100 000, що означає, що ймовірність розвитку БАС становить приблизно 1 : 400, і що протягом життя серед 80 мільйонів населення очікується близько 200 000 випадків захворювання (Rosenbohm et al., 2017). Попри цю відносну частоту, БАС відноситься до «рідкісних захворювань», оскільки через низьку очікувану тривалість життя його поширеність залишається невисокою (за оцінками, 6000–8000 пацієнтів у Німеччині).

СМА, що спричинена мутаціями в гені «survival of motor neuron» (SMN) на хромосомі 5, є аутосомно-рецесивним спадковим дегенеративним захворюванням із поширеністю приблизно 1:7000 серед новонароджених у Німеччині та 1:10000 у світі (Groen et al., 2018; Wirth et al., 2020).

З огляду на ці характеристики, враховуючи відносно велику кількість пацієнтів та агресивний перебіг захворювання, доцільним є впровадження діагностичних і терапевтичних керівних принципів; з іншого боку, через низьку поширеність і тяжку інвалідизацію багатьох пацієнтів не завжди можливо отримати дані, що базуються на доказах. Тому настанови щодо БАС і СМА, з одного боку, є доказовими, а з іншого — залежать також від досвіду експертів («експертна думка»).

1.2 Мета настанови

Метою цієї настанови є представлення діагностичного, диференційно-діагностичного та терапевтичного підходу до групи захворювань мотонейронів, зокрема БАС.

Хоча при цих порівняно рідкісних захворюваннях (з огляду на їхню поширеність) у багатьох сферах доводиться обходитися без доказової інформації, ці настанови мають високу значущість для медичної допомоги. Так, при БАС застосовується велика кількість симптоматичних і паліативних лікарських засобів, які через обмежену доказову базу використовуються “поза показаннями” («off-label»).

Ця настанова є подальшим розвитком настанов DGN 2003, 2005, 2007 та 2014 років, враховує клінічні настанови Американської академії неврології (Miller та співавт., 1999; Bradley та співавт., 2001; Miller та співавт., 2009) та інтегрує настанови робочої групи EFNS (Andersen та співавт., 2005), а також їх перегляд 2012 року (Andersen та співавт., 2012). Настанову було оновлено у 2021 році зазначеною нижче робочою групою.

1.3 Цільова група пацієнтів

Усі пацієнти, які страждають на одне із захворювань мотонейронів, зокрема БАС та СМА. Для діагностики та лікування СМА у дитячому, підлітковому та перехідному віці існує окрема настанова (AWMF-SMA), на яку в кожному випадку робиться посилання; у цьому документі додатково наведено особливості терапії у дорослому віці.

1.4 Сфера застосування

Ця настанова стосується як стаціонарного, так і амбулаторного ведення пацієнтів та включає принципи діагностики, диференційної діагностики (включно з ранньою діагностикою), фармакологічної, симптоматичної, а також паліативної терапії. Вона також охоплює принципи забезпечення пацієнтів допоміжними засобами.

1.5 Користувачі настанови

Рекомендації призначені для неврологів; а також для інформування інших лікарів і представників суміжних професій (психологів, соціальних працівників, фізіотерапевтів, логопедів, ерготерапевтів), які надають допомогу пацієнтам із захворюваннями мотонейронів.

1.6 Ключові слова

Бічний аміотрофічний склероз, захворювання мотонейронів, спінальна м'язова атрофія, лобово-скронева деменція, неінвазивна вентиляція легень, перкутанна ендоскопічна гастростомія, паліативна терапія, забезпечення допоміжними засобами.

2 Визначення та класифікація

2.1 Визначення терміна

БАС був описаний у XIX столітті як характерний клінічний синдром, який нейропатологічно традиційно визначається ураженням кортикоспінального тракту, клітин передніх рогів спинного мозку та бульбарних ядер моторних черепних нервів. Ці уявлення нещодавно частково переглянуті та деталізовані (Braak et al., 2013; Brettschneider et al.,, 2013). Ці нейроанатомічні дані згодом були відтворені й у клінічних дослідженнях і стали частиною частково дискусійного питання про те, чи є БАС первинно кортикальним захворюванням (Lulé та співавт., 2018; Gorges та співавт., 2020). Клінічно спостерігаються фокально початкові атрофічні парези як прояв ураження нижнього мотонейрона та ознаки ураження верхнього мотонейрона, які з часом генералізуються і при класичній формі через 3–5 років призводять до розвитку дихальної недостатності. Немоторні симптоми виникають у значної частки пацієнтів, насамперед у вигляді поведінкових і когнітивних порушень, аж до маніфестної ЛСД приблизно у 5 % пацієнтів.

2.2 Класифікація

БАС є часто швидко прогресуючим нейродегенеративним захворюванням, яке визначається як мультиситемна дегенерація з переважно моторними симптомами. За клінічними критеріями класифікується як моторна системна дегенерація, що займає проміжне місце між суто моторними нейропатіями, спінальними м'язовими атрофіями та – рідше –захворюваннями з переважним ураженням верхнього мотонейрона. Як сучасні молекулярно-генетичні, так і молекулярно-патологічні дослідження розширюють ці клінічні межі. Ураження також екстрамоторних ділянок головного мозку нині добре підтверджено нейропсихологічними (Goldstein&Abrahams, 2013), електрофізіологічними (Seer et al., 2017) і нейропатологічними (Braak et al., 2013) дослідженнями, а також візуалізаційними методами (Kassubek et al., 2014; Finegan et al., 2020).

Коментар робочої групи: *Під час адаптації цієї клінічної настанови робочою групою були враховані особливості термінології та клінічної практики, що застосовуються в Україні. Зокрема, у німецьких рекомендаціях використовується термінологія "ураження першого і другого мотонейрона", тоді як в українській клінічній практиці традиційно вживається формулювання "ураження верхнього та нижнього мотонейрона". З метою забезпечення уніфікації медичної документації, відповідності національним підходам та коректності фахового перекладу в українській версії адаптованої клінічної настанови застосовано термін "верхній та нижній мотонейрон".*

Різні клінічні фенотипи БАС визначаються ураженням на початку або з перебігом захворювання певних ділянок тіла (бульбарний/цервікальний/торакальний/люмбальний), а також ступенем ураження верхнього і нижнього мотонейрона та екстрамоторних зон головного мозку.

Клінічно захворювання характеризується у більшості пацієнтів наявністю прогресуючого наростання парезів (Ravits&LaSpada,2009) та характерною картиною парезу (Ludolph et al., 2020b).

Достовірно встановлено, що близько у 5% усіх пацієнтів із БАС розвивається клінічно виражена «фронтальна деменція» (БАС-ФД). В інших випадках, менш виражені дефіцити при нейропсихологічному тестуванні, що відображають фронтальні функції (легкі поведінкові розлади, афазичні та — рідко — семантичні дефіцити до 50% пацієнтів з БАС (Lule et al., 2019)), прогресують менш виражено, ніж парези. Якою мірою ці перекриття пояснюють або доповнюють попередні результати, які саме у тяжкохворих пацієнтів вказують на відносно невисоку частоту депресій — попри тяжкий клінічний перебіг — (Lule et al., 2019), залишається — наразі відкритим. Особливо на ранніх стадіях захворювання частота депресій, згідно з більшістю досліджень, підвищена (Pagnini, 2013).

СМА у переважній більшості випадків однозначно діагностується на підставі генетичного висновку - 5q-СМА проявляється при народженні, у дитячому, підлітковому та дорослому віці з ізольованим ураженням нижнього мотонейрону симптоматично. Лише повільно прогресуючі форми у старшому віці можуть клінічно перетинатися з БАС у формі прогресуючої м'язової атрофії (ПМА).

За наявності ознак поєднаного ураження бульбарних і спінальних мотонейронів без ознак ураження першого мотонейрона у чоловіків необхідно також враховувати можливість Х-зчепленої рецесивної спінобульбарної м'язової атрофії (СБМА, синдром Кеннеді), яка викликана експансією тандемного CAG-повтору у першому екзоні гена андрогенового рецептора на хромо-сомі Xq11–12 (LaSpada et al., 1991). Поряд із моторними симптомами тут часто спостерігається також тремор спокою, майже завжди відзначаються фасцикуляції, нерідко — і в мімічній мускулатурі (Kuhlenbaumer et al., 1998).

Дефект андрогенового рецептора призводить до характерних ендокринологічних симптомів (клінічно зазвичай визначальними є гінекомастія, атрофія яєчок та олігоспермія; у 10–20 % пацієнтів — цукровий діабет (Kuhlenbaumer et al., 1998)).

У середньому та літньому віці СССП може бути сплутана з первинним латеральним склерозом (ПЛС), оскільки обидва захворювання призводять до прогресуючого ураження першого мотонейрона. При цьому для СССП більш характерна симетричність ураження, тоді як ПЛС на початку переважно має фокальний характер проявів.

Для БАС наразі ідентифіковано лише кілька етіологічних факторів — найважливішим є те, що мутації у гені C9ORF72 в Європі відповідають приблизно за 25% сімейних випадків і до 10% «спорадичних» форм захворювання (Müller et al., 2018). Як найважливіший генетичний фактор ризику «спорадичної» БАС було ідентифіковано Polyglutamin-Expansionen проміжної довжини в гені Ataxin2 (Elden et al., 2010). Мутації у гені цитозольної Cu/Zn-супероксидди-смутази (Cu/ZnSOD) у Німеччині зумовлюють приблизно 10–15 % аутосомно-домінантно успадкованих захворювань. Для генетичного консультування важливими є також зазвичай аутосомно-домінантно успадковані мутації FUS (fusedinsarcoma) (можуть бути виявлені навіть у дуже молодих пацієнтів) та TDP-43 (TARDNP)-мутації. У Німеччині вони виявляються менш ніж у 5% сімей (Müller et al., 2018). Інші рідкісні мутації, що зумовлюють БАС і були виявлені протягом останніх років, локалізуються в генах CHCD10 (Coil-Helix Domain Containing 10), NEK1 (Nima-relatedkinase 1) та TBK1 (tankbindingkinase 1) (Bannwarth et al., 2014; Freischmidt et al., 2015; Brenner et al., 2016). Жодна з цих мутацій, зокрема мутації C9ORF72, не характеризується повною пенетрантністю чи завжди аутосомно-домінантним типом успадкування (Hübers et al., 2014). Ця обставина ускладнює генетичне консультування та свідчить про те, що мутації можуть виникати навіть у на перший погляд спорадичних пацієнтів. Виявили, що мутації в окремих генах (зокрема KIF1a, SPG7, FIG1) асоціюються з різними нервово-м’язовими чи нейродегенеративними захворюваннями (БАС, спадкові спастичні парези, хвороба Шарко-Марі-Тута), що підтверджує гіпотезу про наявність генетичного та молекулярного континууму (Osmanovic et al., 2017; Brenner et al., 2018; Osmanovic et al., 2020).

2.3 Аспекти, які ця Настанова не розглядає

Ці рекомендації прагнуть охопити всі аспекти цієї групи захворювань та пов’язані з рекомендаціями щодо СМА (AWMF-SMA).

3 Діагностика

3.1 Преамбула

Діагноз БАС встановлюють передусім згідно клінічних критеріїв. Диференційно-діагностичні підходи є особливо важливими на ранніх стадіях, коли спостерігаються лише фокальні симптоми в одній або двох ділянках тіла

й відсутні ознаки ураження верхнього або рідше нижнього мотонейрона.

Класичний БАС характеризується поєднанням ознак ураження першого і другого мотонейронів в одній або кількох ділянках тіла. Це може призводити до різного ступеня вираженості прогресуючих обмежень залежно від локалізації. Ознаки ураження верхнього мотонейрона клінічно часто важко виявити, тому слід цілеспрямовано їх шукати.

Генералізовані фасцикуляції та м'язові судоми є характерними і часто зустрічаються, проте вони не є ані специфічними, не є обов'язковими для встановлення діагнозу. Патологічна втомлюваність є частим симптомом, особливо на пізніх стадіях захворювання, та також асоціюється з якістю сну. Вона, у свою чергу, залежить від гіперкапнії. Часто характерним є, що після початку ураження однієї кінцівки або довгастого мозку у суміжних ділянках тіла розвиваються подальші симптоми.

Порушення чутливості та біль не належать до первинних симптомів БАС, однак їх наявність не виключає захворювання.

Зазвичай не спостерігаються порушення функції сечового міхура та прямої кишки. Ці розлади часто зустрічаються при СССП (Shribman et al., 2019).

Переглянута версія Шкали функціональної оцінки БАС (ALS Functional Rating Scale (ALSFRS-R)) є простим у застосуванні клінічним інструментом, що відображає прогресування функціонального дефіциту при захворюванні з методологічними обмеженнями. ALSFRS-R є інструментом прийняття рішень у веденні пацієнтів, а також критерієм ефективності у клінічних дослідженнях. Ця шкала може також застосовуватися самими пацієнтами у форматі самооцінювання, як у паперовому вигляді, так і в онлайн-форматі (Maier et al., 2012), проте відповідність онлайн-збору даних вимогам GCP наразі не підтверджена.

Клінічно розрізняють**:**

- Класичний БАС (Defizite des ersten und zweiten Motoneurons) (ознаки ураження верхнього та нижнього мотонейронів) з бульбарним або спінальним дебютом.
- БАС з переважним ураженням верхнього мотонейрона.
- ПЛС, як ізольований синдром верхнього мотонейрона, що також може самостійно уражати бульбарну мускулатуру (псевдобульбарний параліч). Межі між зазначеними формами є умовними, що відображає клінічний континуум та значну гетерогенність фенотипів БАС (Turner and Talbot, 2020).
- Синдром, рідше синдром flail-leg, які часто називають варіантом Вульпіана-Бернара, у більшості пацієнтів спочатку призводять переважно до проксимально вираженого парапарезу верхніх кінцівок (синдром flail-arm) або до переважно дистального парапарезу нижніх кінцівок (синдром flail-leg), без підвищення рефлексів.
- Прогресивний бульбарний параліч із початковим, а подекуди й тривалим ізольованим порушенням функції мовленнєвого та ковтального апаратів.

● Аксіальна форма з первинною гіповентиляцією та слабкістю м’язів тулуба.

● ПМА, при якій клінічно часто спочатку не вдається виявити залучення першого мотонейрона, а також у 5–10% пацієнтів спостерігається специфічна підформа, що поєднує ознаки ЛСД, переважно поведінкові та когнітивні розлади, і БАС – так звана БАС/ЛСД.

У разі підозри на діагноз БАС пацієнт повинен бути обстежений лікарем-неврологом. У разі встановлення діагнозу необхідне раннє інформування пацієнта та членів родини. Формування прогнозу захворювання потребує зваженого підходу та має базуватися виключно на результатах тривалого моніторингу клінічної динаміки у конкретного пацієнта. Під час встановлення діагнозу слід враховувати існування варіантів БАС із відносно сприятливим прогнозом. До них належать фенотипи з ізольованим або переважним ураженням верхнього мотонейрона, а також сегментарні форми (синдроми "flail-arm" та "flail-leg"). Виникнення атипових симптомів підвищує ймовірність хибного діагнозу, тож пацієнта потрібно повторно ретельно обстежити. Переглянуті критерії El Escorial (Brooks et al., 2000) призначені переважно для стандартизації вибірок у клінічних дослідженнях; їх застосування у реальній клінічній практиці обмежене через низьку чутливість на ранніх стадіях захворювання (Agosta et al., 2015).

У 2015 році Всесвітньою федерацією неврології було ініційовано перегляд критеріїв El Escorial, який мав би краще інтегрувати новітні наукові дані та специфічні фенотипи (Ludolph et al., 2015).

Було запропоновано правило 1+1, яке означає, що для ранньої діагностики БАС:

● або порушена функція верхнього та нижнього мотонейронів на одній кінцівці (аналогічно до «можливого БАС» за старими критеріями El Escorial);

● або порушена функція нижнього мотонейрона на двох кінцівках;

● підтверджується наявність патогенної мутації в поєднанні з дефіцитом в одній кінцівці.

Обов’язковою умовою є виключення інших можливих захворювань, наприклад, цервікальної радикуломієлопатії.

Оскільки когнітивні чи поведінкові порушення від легкого до тяжкого ступеня спостерігаються з частотою до 50% випадків, наявність деменції не повинна бути критерієм виключення, так само як і, особливо на пізніх стадіях, можливі сенсорні, окуломоторні чи сфінктерні дефіцити.

Слід зберігати виділення підтипів з потенційно різними прогнозами (первинний бульбарний параліч, прогресуюча м’язова атрофія, синдром flail-arm). Генетично обумовлений БАС діагностується, якщо у члена сім’ї першого або другого ступеня спорідненості наявний БАС або ЛСД; fALS означає позитивний сімейний анамнез (БАС/ЛСД) протягом трьох поколінь та ко-сегрегацію мутації з фенотипом.

Відповідно до сучасних критеріїв Gold Coast (Shefner et al., 2020), підхід до діагностики БАС було радикально спрощено. Міжнародна експертна група

повністю відмовилася від застарілих рівнів діагностичної впевненості («можливий», «ймовірний» або «достовірний» БАС), що використовувалися в критеріях El Escorial. Натомість запроваджено єдине визначення захворювання, яке базується на поєднанні ознак ураження верхнього та нижнього мотонейронів.

3.2 Блок-схема

Див. клінічний маршрут у окремому документі.

3.3 Діагностика

Раннє встановлення діагнозу слід здійснювати за допомогою таких засобів:

3.3.1 Обов'язково

- Клініко-неврологічне обстеження з урахуванням типового патерну поширення симптомів і парезів.
- Електроміографія (ЕМГ) та нейрографія.
- Краніальна та спінальна МРТ-візуалізація, якщо це доцільно для диференційної діагностики (наприклад, при підозрі на мієлопатію, полісегментарну радикулопатію).
- Клініко-нейропсихологічне тестування (проводиться неврологом або нейропсихологом; рекомендовано використання німецької версії Edinburgh Cognitive and Behavioral ALS Screen (ECAS) (Loose et al., 2016)).
- Функція легень (життєва ємність легень, SNIP) (первинна документація після встановлення діагнозу), нічна капнометрія у динаміці за наявності клінічних ознак респіраторної недостатності.
- Маса тіла, індекс маси тіла (первинна документація після встановлення діагнозу).
- Регулярне оцінювання за шкалою ALSFRS-R (у спеціалізованих центрах).

Коментар робочої групи: *в Україні використовуються терміни голчаста електроміографія та стимуляційна електронейроміографія (дослідження проведення по нервах).*

3.3.2 Додаткові обстеження

- Дослідження ліквору (цитоз, білок, протеїноелектрофорез, олігоклональні смуги, глюкоза, лактат, нейрофіламенти (NfL, pNfH у ліквері та сироватці)).
- Залежно від клінічної та нейрофізіологічної картини, а також зумовлених нею можливих диференційних діагнозів, лабораторна діагностика має включати визначення ШОЕ, СРБ, загальний та розгорнутий аналіз крові, показники АСТ, АЛТ, ТТГ, Т3 та Т4, вітамін В12 (метилмалонова кислота, гомоцистеїн), електрофорез білків сироватки крові та імуноелектрофорез, КФК, креатинін, електроліти (Na+, K+, Ca2+, Cl-, PO4) та рівень глюкози.
- Розширена лабораторна діагностика в окремих випадках:

ангіотензинперетворюючий фермент/АПФ, гексозамінідаза А і В).

- Серологічні дослідження при диференційному діагнозі антитіл-опосередкованого захворювання (наприклад, ANA, анти-DNA, Anti-Hu, anti-MAG, Anti-AchR, anti-MUSK, антитіла до K+-каналів, антитіла до потенціалзалежних Ca+-каналів, MUSK-, антитіла до ацетилхолінових рецепторів).
- У разі деменції: Very Long Chain Fatty Acids VLCFA (довголанцюгові жирні кислоти) у сироватці, арилсульфатаза А у сироватці.
- М'язова біопсія за відсутності нейрогенних змін згідно результатів ЕМГ (насамперед для диференційного діагнозу міозиту з включеннями, дистальної міопатії, хвороби накопичення глікогену типу 4 Андерсона).
- Дослідження функцій ковтання (за необхідності – відеоендоскопія).
- ЛОР-обстеження (у разі виключно бульбарної або псевдобульбарної маніфестації, для диференційної діагностики порушень мовлення та порушення ковтання).

3.3.3 Факультативна генетична діагностика

Генетичне тестування наразі доцільне лише пацієнтам із позитивним сімейним анамнезом, що включає деменцію та психічні розлади, але не для спорадичної форми БАС.

За наявності позитивного сімейного анамнезу в Німеччині все частіше застосовується панельна діагностика. Однак при цьому мутації C9ORF72 не виявляються; для визначення довжини повторів необхідне проведення Southern Blot.

Генетичне тестування можливе лише за наявності письмової згоди пацієнта після проведення генетичної консультації. Покроковий підхід вигідний при наявності детальних знань клінічної картини.

Ці рекомендації можуть бути змінені у разі успішної терапії антисенсовими олігонуклеотидидами. У такому випадку генетичне тестування також буде доцільним для пацієнтів, які, здавалося б, мають спорадичні випадки, оскільки не можна припустити повну пенетрантність, не можна виключити de novo мутації, а сімейний анамнез не завжди можна вважати достовірним. Терапія є перспективною насамперед при мутаціях C9ORF7 2, SOD1 та FUS у найближчому майбутньому.

Прогностичне тестування безсимптомних членів сімей, у яких відомий ген, що викликає БАС, слід, в принципі, проводити лише після попередньої консультації з лікарем-генетиком або неврологом із відповідною фаховою підготовкою з генетики. Таке обстеження має проводитися лише за прямим бажанням пацієнта/пацієнтки.

Аналіз на андрогеновий рецептор та ген SMN1 доцільно проводити за наявності відповідної клінічної підозри на синдром Кеннеді або 5q-спінальну м'язову атрофію (ураження виключно другого мотонейрона).

3.4 Інформування про діагноз

Інформування про діагноз повинно здійснюватися особисто, за необхідності у присутності родичів, без обмежень у часі, з урахуванням попередньої обізнаності, отриманої під час попередніх обстежень та з інтернету, зрозумілою для пацієнта мовою. Пояснення діагнозу має бути адаптоване до інформаційних бажань та потреб пацієнта. Поширене бажання пацієнтів отримати прогностичну оцінку вимагає стриманості, оскільки прогресування захворювання можна оцінити лише у динаміці. Бажання отримати другу думку слід поважати.

4 Терапія

4.1 Загальні рекомендації щодо терапії

У принципі, слід поєднувати причинно орієнтовану, специфічно фармакологічну терапію різних фенотипів БАС та паліативну медичну допомогу, включаючи симптоматичну терапію й адаптоване забезпечення засобами допомоги. З цією метою, з огляду на рідкісність захворювання, слід прагнути до активного й своєчасного лікування досвідченими терапевтами в складі міждисциплінарної команди у спеціалізованих нейром'язових амбулаторіях (адреси можна отримати через Deutsche Gesellschaftfür Muskelkranke (DGM) або Deutsches Netzwerk für Motoneuronerkrankungen (MND-Net)) (Rooney et al., 2015). Це дозволяє покращити як якість життя (Creemersetal., 2014), так і очікувану тривалість життя (Rooney et al., 2015; Martin et al., 2017; Paipa et al., 2019). Вартість лікування також може зменшуватися шляхом скорочення строків діагностичної експертизи та запобігання зайвим втручанням і процедурам (Galvin et al., 2017). Важливу роль, ймовірно, відіграє також оптимізоване й своєчасне забезпечення підтримувальною вентиляцією, а також ПЕГ (Paipa et al., 2019).

Мультидисциплінарний підхід включає лікування з участю неврологів, гастроентерологів, пульмонологів та асистентів з дихання, логопедів, спеціалізованих фізіотерапевтів, ерготерапевтів, (нейро-)психологів, дієтологічної служби, а також, наприклад, стоматологів, спеціально підготовленого медичного персоналу й оптимізоване забезпечення засобами допомоги.

Втім, основним контактним фахівцем для пацієнтів має залишатися спеціалізований невролог, який координує терапію.

З огляду на спеціалізоване лікування, телемедичні підходи також можуть у майбутньому набувати більшого значення (Hobson et al., 2019). Залежно від динаміки перебігу захворювання рекомендовано проводити візити кожні 3 або 6 місяців.

Коментар робочої групи: *На сьогодні в Україні відсутня мережа спеціалізованих нейром'язових амбулаторій та центрів, аналогічних Deutsche Gesellschaft für Muskelkranke (DGM) або Deutsches Netzwerk für Motoneuronerkrankungen (MND-Net) у Німеччині. У зв'язку з цим діагностика, лікування та подальше ведення пацієнтів із БАС здійснюється*

мультидисциплінарною командою фахівців у закладах охорони здоров'я, що надають спеціалізовану медичну допомогу пацієнтам із БАС та у референтних центрах з питань рідкісних (орфанних) захворювань за напрямом нервово-м'язові захворювання".

4.2 Фармакотерапія БАС

4.2.1 Хворобомодифікуюча терапія

Фармакологічні хворобомодифікуючі варіанти лікування при БАС залишаються незадовільними та становлять важливу незакриту потребу в терапії цього захворювання. Розробка нових хворобомодифікуючих терапій, відповідно, є одним із головних пріоритетів академічних і промислових досліджень.

Рилузол

На сьогодні в Німеччині лише рилузол схвалено як хворобомодифікуючий лікарський засіб для лікування БАС. Зокрема, він блокує потенціалзалежні натрієві канали, що призводить до зниження вивільнення глутамату та зменшення екзайтотоксичності. У дозуванні 100 мг на добу рилузол у подвійно сліпому контрольованому реєстраційному дослідженні достовірно підвищував ймовірність виживання без трахеотомії через 12 місяців. У Cochrane-аналізі (включено 4 незалежні дослідження) лікування рилузолом продемонструвало медіанне подовження виживаності на 3 місяці, а також на 9% вищу ймовірність пережити перший рік захворювання (Miller et al., 2012). Однак узагальнені дані з 10 клінічних реєстрів БАС демонструють ознаки медіанного подовження тривалості життя до 19 місяців (Hinchcliffe&Smith, 2017; Andrews et al., 2020). За прямого порівняння доз (50 мг vs.100 мг vs.200 мг на добу) застосування 100 мг на добу продемонструвало найкращий профіль щодо ефективності та ризику (Lacomblez et al., 1996). Ретроспективний аналіз показав, що пацієнти, які отримували рилузол, триваліше перебували на менш тяжких стадіях захворювання. Також ретроспективний аналіз свідчить про ефективність рилузолу на пізніх стадіях захворювання, хоча перспективні аналізи відсутні (Fang et al., 2018).

Діюча речовина доступна як у формі таблеток (50 мг), так і у вигляді суспензії (5 мг/мл). Останній спосіб підходить для застосування перорально або через ПЕГ-зонд. Рилузол здебільшого добре переноситься, однак може призводити до значного підвищення трансаміназ, тому впродовж перших трьох місяців рекомендований щомісячний контроль, а надалі – щоквартальний (інформація для медичного застосування рилузолу).

Коментар робочої групи: *в Україні на момент розроблення КН лікарський засіб з міжнародною непатентованою назвою рилузол у вигляді суспензії (5 мг/мл) не зареєстровано. Для застосування доступна пероральна (таблетована) форма лікарського засобу рилузол з дозуванням 50 мг.*

Рекомендація

Усім пацієнтам з БАС слід призначати рилузол у дозуванні 2х50 мг/добу перорально. Під час терапії рилузолом трансамінази слід регулярно контролювати.

Едаравон

Антиоксидант едаравон наразі не зареєстрований у ЄС, однак має реєстрацію в США, Канаді, Японії, Південній Кореї та Швейцарії.

Рандомізоване дослідження з плацебо-контролем не виявило суттєвої переваги щодо виживаності у змішаній популяції Пацієнтів із БАС, які отримували едаравон порівняно з плацебо (Abe et al., 2014), однак було отримано свідчення ефективності в підгрупі, яка стала підставою для наступного реєстраційного дослідження (Writing Group; Edaravone (MCI-186) ALS19 Study Group,2017). Плацебо-контрольовані, подвійно сліпі дослідження щодо впливу едаравону на виживаність відсутні. Препарат добре переноситься, проте слід звертати увагу на алергічні реакції, зумовлені бісульфітами, що містяться у препараті, а також на венозні подразнення.

Коментар робочої групи: *на момент розроблення КН лікарський засіб з міжнародною непатентованою назвою едаравон зареєстрований в Україні для застосування у пацієнтів із БАС. Наявні клінічні дослідження не надають переконливих доказів ефективності едаравону щодо клінічно значущих результатів лікування пацієнтів із БАС. Необхідні подальші незалежні багатоцентрові рандомізовані клінічні дослідження. Тому рішення щодо призначення едаравону слід приймати індивідуально з урахуванням клінічних характеристик пацієнта, очікуваної користі та потенційних ризиків.*

Рекомендація

З огляду на ефективність, побічні ефекти та складність застосування загальна терапевтична рекомендація щодо едаравону не може бути надана.

Експериментальні підходи

Низка фармакологічних субстанцій наразі перебуває на різних стадіях клінічних випробувань при БАС (Cordts, 2020). Окрім малих молекулярних сполук (наприклад, маситиніб, разагілін, равулізумаб, арімокломол, фенілбутират/тауроурсодезоксихолева кислота та багато інших), наразі також оцінюються антисенсові олігонуклеотиди для лікування сімейних пацієнтів з БАС з патологічними генетичними мутаціями (наприклад, мутації SOD1 або мутації C9ORF72).

Усі пацієнти з БАС мають отримати можливість брати участь у клінічних дослідженнях, за умови відповідності необхідним критеріям включення.

Рекомендація

За наявності клінічної підозри на БАС пацієнтів слід якомога раніше

направляти до спеціалізованого центру для оцінки можливості участі у клінічних дослідженнях.

Коментар робочої групи: *на момент розроблення цієї клінічної настанови лікарські засоби з міжнародною непатентованою назвою маситиніб, арімокломол, фенілбутират натрію та таурурсодезоксихолева кислота в Україні не зареєстровані.*

4.3 Симптоматична (паліативна) терапія

Метою симптоматичної терапії є полегшення скарг пацієнтів і, таким чином, збереження їхньої якості життя. Багато аспектів симптоматичної терапії пацієнтів з БАС відповідають принципам паліативної медицини.

4.3.1 Цілі симптоматичної (паліативної) терапії

- Збереження автономії з урахуванням лікарської дбайливості.
- Збереження якості життя.
- Раннє інформування після встановлення діагнозу, також у присутності членів родини
- Консультування щодо можливостей і меж неінвазивних та інвазивних методів лікування, зокрема харчової та респіраторної терапії.
- Консультування щодо можливостей і меж симптоматичної та паліативної фармакотерапії.
- Визначення та документування індивідуальних цілей лікування з урахуванням клінічного синдрому, швидкості прогресування, а також психосоціальних ресурсів і особистих цінностей.
- Розроблення волевиявлення пацієнта.

4.3.2 Фізична терапія та ерготерапія

Метою фізіотерапії та ерготерапії є підтримка функціональної спроможності та, відповідно, самостійності, забезпечення соціальної активності та збереження якості життя; також цілями терапії можуть бути підвищення витривалості, м’язової сили та покращення функції серцево-судинної системи (Lui& Byl, 2009; Merico et al., 2018a). Особливу увагу також можна приділяти зміцненню та розтягненню м’язів, як в уражених м’язових групах при парезах і підвищеному м’язовому тонусі, так і в неуражених м’язових групах для підвищення функціонального резерву (Bello-Haas et al., 2007; deAlmeida et al., 2012; Kato et al., 2018; Lunetta, 2016). Додатковими підходами можуть бути навчання усвідомленню власного тіла, оптимізоване використання та цілеспрямоване залучення збережених функцій і наявних функціональних резервів, регуляція підвищеного м’язового тонусу, а також залучення компенсаторних механізмів. Вторинно можна також запобігати таким ускладненням, як контрактури та біль.

Нейродегенеративний процес не може бути зупинений цією терапією, однак, на відміну від м'язових захворювань, фізичне навантаження у вигляді силового тренування або додаткового аеробного терапевтичного режиму під

наглядом також не має негативного впливу на перебіг захворювання (Bello-Haas et al., 2007; Clawson et al., 2018; van Groenestijn et al., 2019). Різні види терапії (силове тренування, аеробне тренування, тренування витривалості, тренування обсягу рухів, розтягнення) за даними новітнього дослідження демонструють позитивні ефекти та добре переносяться пацієнтами (Clawson et al., 2018). Переважний ефект силового тренування (Bello-Haas et al., 2007) або високоінтенсивної терапії (Zucchi et al., 2019a) описується окремо, тоді як інші дослідження щодо інтенсивності рекомендують не перевищувати субмаксимальний рівень (Merico et al., 2018b). Межі можливого тренувального ефекту також демонструються у дослідженнях присвячених стимуляції діафрагми (McDermott et al., 2016). На підставі наявних на цей час даних недостатньо підстав для формування спеціальних терапевтичних рекомендацій. Ерготерапія, зокрема, має застосовуватися при порушеннях функції кисті та дисекзекутивних симптомах. Корекція хапальної функції здійснюється, зокрема, шляхом профілактики контрактур, а також адаптації й навчання користуванню допоміжними засобами (Arbesman&Sheard, 2013). Крім того, проводяться навчання стратегіям подолання втрати мануальної функції та когнітивні тренування.

Додаткові фізіотерапевтичні заходи можуть бути показані відповідно до цільових симптомів:

- Лімфодренаж - при лімфадемі, асоційованій з парезом.
- Теплові процедури та мануальна терапія - для регуляції тонусу м’язів і при міалгіях.
- Масаж товстої кишки - при закрепі.
- Дихальна терапія при початкових ознаках рестриктивної дихальної недостатності, за необхідності із залученням тренажера для дихальних м’язів.

Логопедична терапія

Логопедична терапія на ранньому етапі лікування фокусується на дизартрії. У подальшому слід проводити функціональну терапію дисфагії (Rogus-Pulia&Plowman, 2020) та впроваджувати й супроводжувати заходи підтримувальної комунікації (Körner et al., 2012).

При прогресуванні захворювання соціальні й паліативні засоби лікування набувають більшого значення (Wilson et al., 2016), які, попри зростання функціональних дефіцитів, із погляду пацієнтів асоціюються з покращенням якості життя (Meyer et al., 2018). Тому, незважаючи на відсутність наразі доказів переваги інтенсивних терапевтичних заходів щодо виживаності та прогресування захворювання (Braga et al., 2018; Zucchi et al., 2019b), лікування може здійснюватися з високою частотою вже при помірних моторних дефіцитах. Однак з точки зору паліативної медицини частота терапії повинна бути індивідуально адаптованою до повсякденного життя пацієнтів.

Рекомендація

Вибір засобів та їх частота повинні базуватися на симптомах та індивідуальних потребах пацієнтів. З огляду на зміну потреб протягом

перебігу захворювання, перевагою є терапевтичний досвід у лікуванні хронічних прогресуючих неврологічних захворювань, а також паліативних пацієнтів.

4.3.3 Терапія хронічної респіраторної недостатності

Респіраторна недостатність є наслідком м'язової слабкості, що призводить до хронічної альвеолярної гіповентиляції. Гостро виникаюча респіраторна недостатність спостерігається при розвитку ателектазів (аспірація) та бронхопневмоній, а також внаслідок легеневих емболій. Важливо регулярно та завчасно досліджувати функцію легень, а також заздалегідь обговорювати з пацієнтами можливі ускладнення, щоб медично необхідні заходи відповідали побажанням пацієнтів. Повторне обговорення цієї теми є доцільним і необхідним. Метою неінвазивної домашньої вентиляції легень є як поліпшення симптомів, так і підвищення якості життя та подовження тривалості життя (Bourke et al., 2006; Mustfa et al., 2006; Radunovic et al., 2017). Пацієнти із спінальними симптомами отримують більше користі від неінвазивної домашньої вентиляції легень, ніж пацієнти з бульбарними симптомами. В останніх часто виникають проблеми з підбором маски, які вимагають участі досвідченого лікаря, а також технічної підтримки. Індивідуалізоване налаштування параметрів вентиляції є доцільним (Vrijsen et al., 2017; O'Brien et al., 2019). Встановлення діафрагмального стимулятора не показано (Gonzalez-Bermejo et al., 2016; McDermott et al., 2016).

Типові симптоми хронічної гіповентиляції включають порушення сну, неспокій, ранковий головний біль та денну втому або сонливість, а на пізніх стадіях – задишку при фізичному навантаженні та у стані спокою. Лабораторна оцінка проводиться шляхом визначення життєвої ємності легень та нічної капнометрії (Prell et al., 2016; Tilanus et al., 2017), можливо, також оксиметрії, вимірювання SNIP (тиску вдиху при вдиху) та PCF (пікового кашльового потоку). При оцінці капнометрії також корисними є рекомендації пульмонологів щодо початку неінвазивної вентиляції легень; див. таблицю 1 (Windisch et al., 2017).

Таблиця 1

Показання для переходу на НІВЛ **(**настанова **S2k** «Неінвазивна та інвазивна вентиляція як терапія хронічної респіраторної недостатності – редакція 2017»**):**
● PaCO2 вдень ≥45mmHg
● Нічний PaCO2≥45mmHg(Зверніть увагу: на це вказує підвищення рівня бікарбонату протягом дня)
● Нічний PtcCO2≥50mmHg протягом 30 хвилин
● Нормокапнія вдень зі збільшенням PtcCO2на ≥10mmHg у нічний час

- Швидке зниження FVC>10% від початкового значення при БАС або інших швидко прогресуючих захворюваннях мотонейронів протягом 3 місяців

Проте слід підкреслити, що за відсутності досліджень щодо релевантності параметрів функції легень для визначення показань до неінвазивної вентиляції легень (НІВЛ), клінічна оцінка є вирішальним фактором. Спроба розпочати НІВЛ завжди показана за наявності клінічних симптомів.

У разі в'язкого слизоутворення за необхідності слід застосовувати муколітики (за умови достатнього надходження рідини), за потреби інгаляційні бета-симпатоміметики або теофілін У випадках густого слизу слід розглянути питання про призначення муколітиків (за умови забезпечення достатнього споживання рідини), а також можна використовувати інгаляційні бета-симпатоміметики/теофілін при наявності обструктивного компоненту.

Механічний інсуфлятор/ексуфлятор як засіб від кашлю у випадках зниженої сили кашлю та обструкції бронхіального секрету (Sancho et al., 2017) або техніка дихання з накладанням дихальних шляхів (Rafiq et al., 2015) може бути корисною та має бути доступною, особливо у випадку респіраторної інфекції. Пацієнта повинні проінструктувати щодо його використання пульмонологи або неврологи, які мають досвід у респіраторній медицині.

При фарингеальній та трахеальній обструкції секретом для менеджменту секрету шляхом аспірації може застосовуватися паліативна трахеостомічна канюля. Трахеотомія з механічною вентиляцією легень та подальшим домашнім доглядом може розглядатися у разі неефективності неінвазивної вентиляції. При цьому необхідне суворе визначення показань з урахуванням індивідуального перебігу захворювання, можливого прогресуючого порушення комунікативної здатності, системи цінностей пацієнта та психосоціальних ресурсів, а також потреби у спеціалізованому подальшому догляді й пов'язаних із цим ризиків (Spittel et al., 2021).

Упродовж перебігу захворювання слід регулярно обговорювати з пацієнтом питання формування волевиявлення щодо проведення інвазивної вентиляції легень. Необхідно уникати невідкладної інтубації без належного інформування та отримання згоди пацієнта. Відлучення від апарату штучної вентиляції легень («weaning»), особливо за бажанням пацієнта, після невідкладної інтубації часто є можливим.

Рекомендація

Показання до НІВЛ існують у випадках типових симптомів хронічної гіповентиляції або підвищеного рівня pCO_2, згідно з рекомендаціями S2k «Неінвазивна та інвазивна вентиляція легень як терапія хронічної дихальної недостатності – редакція 2017 року».

Інсуфлятор/ексуфлятор слід застосовувати як допоміжний засіб при кашлі у разі зниження кашльового поштовху та обструкції бронхіальним секретом.

Трахеотомію та інвазивну вентиляцію легень слід проводити за суворими

показаннями та, перш за все, з урахуванням індивідуального перебігу захворювання, цінностей пацієнта та його психосоціальних ресурсів.

Коментар робочої групи: *Критерії ініціації НІВЛ наведено членами МРГ з рекомендацій European Academy of Neurology (EAN) guideline on the management of amyotrophic lateral sclerosis in collaboration with European Reference Network for Neuromuscular Diseases (ERN EURO-NMD) https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11235832/.*

Для ініціації НІВЛ достатньо відповідності хоча б одному з критеріїв у наступних групах:

1. Клінічні симптоми *(суб'єктивні скарги пацієнта):*

ортопное (задишка, що посилюється в положенні лежачи);

задишка (диспное) під час мінімального фізичного навантаження або у спокої;

ознаки нічної гіповентиляції та порушення сну: ранішні головні болі, денна сонливість, часті нічні пробудження, відчуття розбитості після сну, зниження концентрації уваги.

2. Клінічні ознаки *(об'єктивні дані огляду):*

участь допоміжних дихальних м'язів у акті дихання;

парадоксальний рух черевної стінки під час дихання;

тахіпное (стійке збільшення частоти дихальних рухів);

ослаблення кашльового поштовху та утруднене відходження мокротиння.

3. Лабораторні та функціональні критерії:

форсована життєва ємність легень < 50% від належної (або < 80% за наявності чітких симптомів задишки);

швидке або значне зниження життєвої ємності легень під час динамічного спостереження пацієнта (навіть якщо абсолютне значення ще > 50%);

Сніф-тест (Sniff Nasal Inspiratory Pressure — SNIP) < 40 см H_2O;

максимальний інспіраторний тиск < - 60 см H_2O;

денна або нічна гіперкапнія: парціальний тиск вуглекислого газу в артеріальній чи капілярній крові $PaCO_2 \geq 45$ мм рт. ст. удень або ≥ 50 мм рт. ст. уночі;

нічна десатурація: патологічні зміни за даними нічної оксиметрії чи поліграфії (наприклад, $SpO_2 < 90\%$ протягом понад 5% часу сну).

Бульбарний синдром НЕ є протипоказанням*: слід призначати НІВЛ незалежно від наявності чи тяжкості бульбарних порушень (порушення ковтання, мовлення), проте слід врахувати, що такі пацієнти потребують ретельнішого підбору масок та режимів.*

Стан респіраторної функції пацієнта та доцільність початку НІВЛ повинні ***оцінюватися МДК кожні 3–6 місяців****.*

4.3.4 Паліативна допомога

Залучення спеціалізованої амбулаторної паліативної медичної допомоги часто є доцільним і необхідним, незважаючи на обмежену кількість систематичних довгострокових досліджень. Обсяг потреби у догляді при цьому є вкрай індивідуальним. Раннє обговорення та планування мають ключове значення для якості життя пацієнтів та їхніх родичів. Це слід починати вже під час встановлення діагнозу, оскільки саме цей період пацієнти та їхні сім'ї часто сприймають як особливо обтяжливий (Flemming et al.,2020). Попередні дослідження здебільшого зосереджувалися на паліативній допомозі наприкінці життя (Flemming et al.,2020), хоча, наприклад, амбулаторна паліативна медична допомога знижує кількість пацієнтів, які помирають у лікарні, а також тривалість перебування у відділенні інтенсивної терапії (Zwicker et al., 2019). Рекомендації щодо паліативної медичної допомоги принципово не відрізняються від рекомендацій для онкологічних Пацієнтів; слід звернутися до відповідних Керівних принципів. Вони також передбачають необхідність обговорення психологічних, духовних та екзистенційних аспектів з метою зниження тривожності, сприяння поверненню відчуття контролю, сенсу, надії та полегшення тягаря для родичів.

Варто, однак, зазначити, що контроль симптомів становить лише частину допомоги, тоді як питання й проблеми, пов'язані з доглядом, часто є першочерговими. Під час амбулаторних візитів необхідно враховувати очікуваний прогноз життя пацієнтів (Brizzi et al., 2019).

Респіраторні проблеми є основною причиною госпіталізації, але не обов'язково причиною смерті (Sancho et al., 2011). Однак термінальна респіраторна недостатність — залежно від уже започаткованої терапії — часто становить значну проблему для пацієнтів, їхніх родичів і медичних працівників.

Рекомендація

Слід дотримуватися таких основних принципів:

- завчасне інформування про ймовірність спокійної смерті як типовий перебіг у пацієнтів з БАС (очікування «задихання» відсутнє) (Ilse et al.,2014)
- завчасне та повторне погодження можливих і бажаних терапевтичних опцій (НІВЛ, ІВЛ, ПЕГ бажані чи небажані) для визначення індивідуальних цілей і шляхів терапії
- Боротьба з причиною — лише доки досяжна мета терапії; в іншому випадку — за бажанням пацієнта/пацієнтки виключно симптоматична терапія.
- Симптоматичні можливості терапії при дихальній недостатності:

- інгаляція (за необхідності з бронходилататорами, такими як іпратропіум бромід/сальбутамол) - морфінотерапія (наприклад, починаючи з 2,5–5 мг кожні 4 години р.о. або 1–2 мг s.c./i.v., фентаніловий назальний спрей) залежно від ефекту;

- можливе підвищення дози; за необхідності лоразепам/мідазолам як

анксіолітик. Слід враховувати можливе пригнічення дихання.

- при гіпервентиляції при виникненні панічних атак, наприклад, лоразепам сублінгвально (1 мг). Застереження: Ларингоспазми як диференціальний діагноз.

Коментар робочої групи: *на момент розроблення цієї клінічної настанови лікарський засіб із міжнародною непатентованою назвою фентаніл у формі назального спрею в Україні не зареєстрований.*

4.3.5 Профілактика пневмонії

Ключовими аспектами профілактики пневмонії є контроль бронхіальної секреції та максимально можливе збереження функції дихальної мускулатури. Контроль сіалореї також сприяє профілактиці пневмонії. Зазначені медикаментозні підходи до терапії можуть бути індивідуально кори-сними; однак вони недостатньо вивчені.

Рекомендація

Профілактика пневмонії за допомогою наведених нижче заходів практично завжди необхідна на середніх і пізніх стадіях захворювання:

- Фізична терапія (проведення дихальної гімнастики, перкусійного масажу грудної клітки).
- Зменшення утворення високов'язкого мокротиння за умови забезпечення достатнього споживання рідини, за потреби - через гастростому).
- Терапія сіалореї.
- Механічний інсуфлятор/ексуфлятор для стимулювання кашльового поштовху (Sancho et al., 2004).

4.3.6 Сіалорея

Сіалорея у пацієнтів із БАС є проявом порушення ковтання. Вона не лише створює соціальні труднощі для пацієнта, а й підвищує ризик розвитку пневмонії. Сіалорея належить до основних показань для симптоматичної фармакотерапії при БАС.

У 2019 році Інкоботулотоксин А був офіційно схвалений для лікування хронічної гіперсалівації (Jost et al., 2019), що дає змогу проводити лікування ботулотоксином згідно з показаннями.

Дослідження реєстру, проведене через цифрову мережу медичного забезпечення, засвідчує, що для контролю симптомів сіалореї часто застосовують також інші лікарські засоби в різних формах введення (Meyer et al., 2020). Зазначені препарати мають помірну або добру ефективність. Важливим є титрування дози у зв’язку з частими скаргами на сухість у роті (Young et al., 2011).

Рекомендація

Терапія повинна здійснюватися при наявності страждання пацієнта, а також з метою профілактики пневмонії.

До терапії сіалореї можуть застосовуватись такі лікарські засоби:

- Пірензепін (50 мг; до 3 разів на добу)
- Іпратропію бромід, спрей для ротової порожнини 0,25%(до 20 натискань на добу)
- Скополамін, трансдермальний пластир (кожні 1–3 дні)
- Амітриптилін (починаючи з низької дози (10–25 мг на ніч), за потреби доза може бути збільшена до 25–50 мг до 3 разів на добу)
- Атропінові краплі 1% сублінгвально,1–2 краплі до 3 разів на день.
- Інкоботулотоксин А: наприклад, початкова доза 100 МО, розподілена між піднижньощелепними та привушними залозами (відповідно до клінічних показань) (можлива ін'єкція під ультразвуковим контролем). У пацієнтів з БАС застосовували по 50 МО на кожну привушну залозу, по 25 МО на кожну піднижньощелепну залозу при цьому суттєвих побічних ефектів не спостерігалось (Paracka et al., 2019).
- Затвердженою альтернативою є фракціоноване опромінення слинних залоз (7–8 Гр). Можливі побічні ефекти опромінення: еритема, нудота та сухість у горлі; більш селективне опромінення може зменшити побічні ефекти (Assouline et al., 2014). Опромінення з дозою 7 Гр було подібно ефективним до низькодозованої терапії або ботулотоксином - А для привушних залоз (Weikamp et al., 2016).

Коментар робочої групи: *міжнародна непатентована назва лікарського засобу інкоботулотоксин А та абоботулотоксин А - ботулінічний токсин типу А (Botulinum toxin);*

на момент розроблення цієї клінічної настанови лікарські засоби із міжнародними непатентованими назвами скополамін та - пірензепін в Україні не зареєстровані, атропін зареєстрований тільки у лікарських формах очні краплі та розчин для ін'єкцій.

4.3.7 Ларингоспазми

Ларингоспазми — це повторні епізоди раптового мимовільного скорочення м’язів гортані з транзиторним змиканням голосових складок і розвитком епізодів утрудненого дихання та відчуття задишки. Вони зазвичай проявляються інспіраторним стридором, тривають від кількох секунд до максимум 2 хвилин та можуть виникати кілька разів на добу. Деякі напади ларингоспазму пацієнти сприймають як такі, що загрожують життю, проте наразі летальних випадків у зв’язку з цією дисфункцією голосових зв’язок не описано.

При синдромі Кеннеді вони спостерігаються у до 50% пацієнтів, тоді як при БАС їх можна виявити у меншої частки хворих. Можливими тригерами є гастроезофагеальний рефлюкс, емоційні стимули, сильні запахові й смакові відчуття або холодне повітря для дихання (Gdynia et al., 2007).

Первинна терапія полягає в інформуванні пацієнтів про відсутність шкоди, а також у свідомому та рівномірному диханні під час нападу. У разі вираженого страждання та частого виникнення слід проводити медикаментозну терапію за таким поетапним алгоритмом:

- Неінвазивна медикаментозна терапія із застосуванням інгібітора протонної помпи (ІПП) або прокінетиків для стимуляції верхнього відділу шлунково-кишкового тракту, таких як метоклопрамід чи еритроміцин.
- Інвазивно-медикаментозна опція ін'єкції ботулотоксину або під контролем ЕМГ черезшкірно у голосові зв'язки досвідченим у застосуванні ботулотоксину неврологом, або, як альтернатива, лікарем-отоларингологом орофарингеальним шляхом у голосові зв'язки. Обидва підходи можливі в амбулаторних умовах (Faham et al., 2021).

Рекомендація

У разі виникнення ларингоспазмів першочергово слід провести інформування про їхню безпечність. Лише при вираженому стражданні пацієнта може бути призначена медикація із застосуванням ІПП або прокінетиків, а на другому етапі — інвазивна терапія ботулотоксином у голосові зв'язки.

4.3.8 Профілактика тромбозу

Залежно від ступеня тяжкості парезів, БАС супроводжується індивідуально дуже різним ризиком розвитку глибокого венозного тромбозу та вимагає диференційованого підходу до його профілактики, з урахуванням додаткових специфічних факторів ризику. Оскільки щодо БАС не існує великих досліджень (Gladman et al., 2014), можна, з урахуванням нещодавно оновленої настанови S1 «Профілактика тромбоемболії при поперечному паралічі», зробити висновки стосовно групи ризику, що характеризується іммобілізацією (Weidner et al., 2020).

Окрім загальних базових заходів, таких як достатня гідратація та фізіотерапевтична мобілізація за допомогою ручних і апаратних методів, серед немедикаментозних варіантів терапії доступні фізичні заходи, зокрема медичні компресійні панчохи (МКС) та медичні панчохи для профілактики тромбозу (МТПС). Вони є ефективними у профілактиці венозного тромбозу, проте у порівнянні з медикаментозним застосуванням гепаринів менш дієві й часто асоціюються з ризиком подразнення шкіри. У пацієнтів із гострим поперечним паралічем, переконливі докази ефективності цих методів відсутні, тому вони можуть розглядатися лише як альтернативний варіант у разі наявності протипоказань до медикаментозної профілактики (Encke et al., 2015; Weidner et al., 2020).

Як медикаментозна терапія доступні низькомолекулярні гепарини у стандартному профілактичному дозуванні (Zee et al., 2017). Загальна рекомендація щодо застосування пероральних антагоністів вітаміну К або

препаратів із групи DOAK для пацієнтів зі спінальною патологією щонайменше наразі відсутня. Вони можуть застосовуватися як первинна профілактика у межах оф-лейбл використання при наявності протипоказань до гепаринів, а також дозволені як довготривала вторинна профілактика для Ха-інгібіторів: Апіксабан (2х2,5 мг) та Ривароксабан (1х10 мг) у зниженому дозуванні.

Рекомендація

Пацієнти з вираженою іммобільністю мають підвищений ризик розвитку тромбозу та, окрім базових заходів, таких як гідратація та фізіотерапевтична мобілізація, повинні отримувати медикаментозну профілактику із застосуванням низькомолекулярних гепаринів. У разі наявності протипоказань застосовуються DOAK поза зареєстрованими показаннями у зниженому дозуванні.

4.3.9 Лікування порушень ковтання та катаболізму

Харчовий статус пацієнтів з БАС є незалежним фактором ризику для виживання (Dupuis et al., 2011). Порушення ковтання при бульбарному початку БАС виникають рано й закономірно, але також часто зустрічаються і при спінальному початку у подальшому перебігу. Оскільки 8% не відчувають порушення ковтання, ендоскопічне до слідження ковтання (FEES) може бути корисним для адаптації логопедичної терапії (Onesti et al., 2017).

Катаболізм обумовлений не лише порушеннями ковтання, але також може бути спричинений підвищеною роботою дихання при респіраторній недостатності, збільшеною потребою в калоріях внаслідок гіперметаболічного стану обміну речовин, неможливістю використання верхніх кінцівок, а також афективними розладами та втратою апетиту. На цей час припущення щодо позитивного впливу висококалорійної дієти на виживаність у загальній популяції пацієнтів з БАС підтвердити не вдалося (Ludolph et al., 2020a). Водночас пост-хок аналіз показав подовження тривалості життя в підгрупі пацієнтів зі швидким прогресуванням захворювання. Дієтичне консультування при високій частоті обстежень, наприклад, за допомогою застосунку, може тимчасово позитивно впливати на масу тіла, проте дані пілотного дослідження не продемонстрували впливу на функціональний стан чи виживаність (Wills et al., 2019).

Також у цих пацієнтів часто спостерігається дегідратація. Гостра недостатність вітаміну B1 з розвитком енцефалопатії Верніке описана при недостатньому харчуванні (Jesse et al., 2015). Підвищеної смертності після встановлення ПЕГ не спостерігалося (Dorst et al., 2015; Fasano et al., 2017; Cui et al., 2018).

Водночас в одному з досліджень було продемонстровано перевагу щодо виживаності (Cui et al., 2018). Підвищене надходження калорій через ПЕГ, ймовірно, є доцільним (Wills et al., 2014; Dorst et al., 2015).

Для уникнення ускладнень рекомендується одноразова антибіотикотерапія та повільне збільшення калорійності. Рекомендується

раннє призначення; проте встановлення ПЕГ безпечне навіть за умови зниженої функції дихання (Dorst et al., 2015). При життєвій ємності легень менше 50% проведення процедури під масковою вентиляцією є доцільним (Czell et al., 2013).

Рекомендація

Показання до терапії існують при наявності страждань, зниженні маси тіла, дегідратації, ризику аспірації.

Передумовами є (своєчасне) інформування пацієнта/пацієнтки та його/її родичів, а також регулярна оцінка харчового статусу.

Спочатку слід провести консультацію з питань харчування та, за необхідності, призначити висококалорійну питну їжу, а також логопедичну терапію; у разі посилення дисфагії або подальшої втрати маси тіла —ПЕГ із дотриманням пер'інтервенційної антибіотикопрофілактики, поступового нарощування калорійності й, за потреби, пер'інтервенційної респіраторної підтримки. Високе калорійне навантаження особливо рекомендується при швидкому прогресуванні захворювання.

4.3.10 Дизартрія

Дизартрія є причиною комунікативних проблем у пацієнтів з БАС.

Як правило, пацієнти з БАС дуже вдячно сприймають пропозиції щодо покращення своїх комунікативних можливостей, а своєчасне впровадження підвищує якість життя як пацієнтів, так і доглядачів (Londral et al., 2015). Окрім простих і складних засобів комунікації (алфавітна таблиця, застосунки для синтезу мови на планшетах/мобільних телефонах, комунікатори, керовані рухами очей), інші методи, наприклад Brain-Computer-Interface, наразі застосовувалися лише експериментально (KochFager et al., 2019). Той факт, що БАС є мультисистемною дегенерацією, при прогресуванні захворювання призводить до часових обмежень навіть для невербальних можливостей комунікації.

Рандомізоване дослідження, хоча й тривало лише 70 днів, продемонструвало позитивний вплив хінідину/декстрометорфану на мовлення (Smith et al., 2017). Декстрометорфан та хінідин доступні – на основі складних рецептів – у спеціалізованих аптеках і можуть бути частиною стандартної спеціалізованої медичної допомоги (Meyer et al., 2020).

Рекомендація

Показання до терапії насамперед виникають за наявності вираженого страждання у пацієнтів:

- логопедична терапія (з метою раціонального використання та підтримки залишкових функцій);
- алфавітна таблиця, застосунки для синтезу мови на планшетах/мобільних телефонах, комунікатор (раннє застосування).

***Коментар робочої групи**: Комбінований лікарський засіб, до складу якого входять декстрометорфан/хінідин в Україні не зареєстрований. Окремі діючі речовини можуть бути доступні на фармацевтичному ринку, однак їх одночасне застосування не регламентоване інструкціями для медичного застосування, не має затверджених дозувальних режимів і не є еквівалентом зареєстрованої фіксованої комбінації. У зв'язку з цим робоча група зазначає, що дана терапевтична опція не може бути рекомендована як стандарт лікування та може розглядатися лише в контексті міжнародних рекомендацій або альтернативних підходів до корекції симптомів із використанням доступних лікарських засобів.*

4.3.11 Депресія

Пацієнти з БАС мають підвищений ризик розвитку депресії, зокрема ще до встановлення діагнозу БАС. Особливо у перший рік після встановлення діагнозу цей ризик значно зростає (Roos et al.,2016). Ризик суїцидів також вищий порівняно із загальною популяцією, особливо на ранніх стадіях захворювання (Silva-Moraes et al.,2020).

Якісні контрольовані дослідження щодо ефективності фармакологічних інтервенцій у пацієнтів з БАС відсутні (Gould et al., 2015; Gnanapragasam et al., 2016). Невеликі рандомізовані контрольовані дослідження засвідчили ефективність медитації та короткострокових психологічних інтервенцій щодо депресії у пацієнтів з БАС (Diaz et al., 2016; Pagnini et al., 2017).

Рекомендація

У разі наявності клінічних ознак депресивного розладу повинні проводитися діагностика та терапія відповідно до Національних рекомендацій з уніполярної депресії (Schneider et al., 2015). Залежно від тяжкості захворювання можуть застосовуватися психотерапевтичні та/або фармакологічні стратегії терапії. При виборі антидепресантів слід враховувати спектр побічних ефектів, насамперед щодо основного захворювання. Антихолінергічна дія трициклічних антидепресантів може бути використана при сіалореї. Пацієнти з генералізованим больовим синдромом можуть отримати користь від терапії трициклічними антидепресантами або дулоксетином. Міртазапін може бути доцільним для пацієнтів із порушеннями засинання чи втратою маси тіла завдяки седативній дії та впливу на збільшення ваги.

4.3.12 Емоційна лабільність

Підвищена емоційна чутливість («зворушеність») або патологічний сміх/плач часто сприймаються як тривожні більше членами сім'ї, ніж самим пацієнтом. Тому першим кроком має бути інформативне обговорення підвищеної емоційної чутливості, що часто робить прийом ліків непотрібним. Було показано (рівень доказів 4), що інгібітори зворотного захоплення серотоніну, такі як циталопрам (поза показаннями/off-label) або амітриптилін (поза показаннями), зменшують симптоми при лікуванні емоційної

лабільності (моторної розгальмування). Вони також часто показані (при депресії або їх антихолінергічній ефективності при сіалореї) і, згідно з даними, зібраними через платформу охорони здоров'я, часто використовуються (Meyer et al., 2020). Ефективність була продемонстрована для комбінації хінідину/декстраметорфану (Brooks et al., 2004); однак частота побічних ефектів була високою.

Рекомендація

Якщо пацієнт (а в окремих випадках і його родичі) відчуває значний дистрес, слід використовувати інгібітори зворотного захоплення серотоніну, такі як циталопрам (поза показаннями/off-label) або амітриптилін (поза показаннями), або хінідин у поєднанні з декстраметорфаном (поза показаннями).

4.3.13 Терапія болю

Біль при БАС є недостатньо діагностованим симптомом. При цьому біль описується не лише в перебігу захворювання як вторинний симптом, але також може проявлятися до появи моторних порушень, наприклад, у вигляді судом, болю в плечах і спині (Chio et al., 2017).

Класифікація зареєстрованого болю за його характером важлива для відповідної терапії. Можна класифікувати нейропатичний, ноцицептивний та м’язово-скелетний біль, а також біль, пов'язаний із супутніми захворюваннями, такими як депресія. Тому основний компонент болю слід визначити перед початком терапії, а потім лікувати фармакологічно та нефармакологічно відповідно до рекомендацій Німецького товариства медицини болю.

Рекомендація

Наявність болю та його характеристика повинні бути оцінені у пацієнтів з БАС.

Терапія проводиться відповідно до Керівних принципів Німецького товариства з вивчення болю. медикаментозна та немедикаментозна.

4.3.14 М'язові судоми/Фасцикуляції

М'язові судоми та фасцикуляції часто є тимчасовою складовою ранньої клінічної картини захворювання. Необхідність медикаментозного лікування визначається рівнем страждання (наприклад, болючість або нічні пробудження). Магній та гідратація (у випадках недостатнього споживання рідини) можуть використовуватися окремо, але доказів ефективності немає. Хініну сульфат ефективний при «ідіопатичних» м’язових судомах, але його застосування ще не вивчалося у пацієнтів з БАС (El-Tawil et al., 2010). Хініну сульфат при «ідіопатичних» м'язових спазмах є ефективним, однак у пацієнтів з БАС не досліджувався (El-Tawil et al., 2010). Натомість, ефективність іншого

блокатора натрієвих каналів, мексилетину, при м’язових судомах при БАС у дозі 2 х 150 мг була продемонстрована у двох рандомізованих клінічних дослідженнях (Weiss et al., 2016; Oskarsson et al., 2018). Вищі дози пов’язані з більш частими побічними ефектами (Weiss et al., 2016). Ранолазин, також блокатор натрієвих каналів, є альтернативою, але досі вивчався лише при міотонії (Lorusso et al., 2019).

Фасцикуляції рідко є причиною вираженого дискомфорту. Відсутні дослідження, які б підтверджували ефективність будь-якої речовини. Пацієнти повідомляють про зменшення фасцикуляцій при застосуванні рилузолу, а також канабіноїдів.

Рекомендація

Фасцикуляції та судоми слід лікувати магнієм, хінінсульфатом, мексилетином, ранозаліном; за відсутності ефекту альтернативою можуть бути канабіноїди (див. також розділ 4.3.15 «Спастичність»).

4.3.15 Спастичність

Спастичність у пацієнтів, які переважно страждають від ураження першого (ersten) мотонейрона, є терапевтичною проблемою, особливо у пацієнтів з первинним латеральним склерозом. Окрім контрактур, спастичність призводить до нічного м’язово-скелетного болю та болісних м'язових судом, особливо в аддукторах стегна. Було показано, що спрей дельта-9-тетрагідроканабінолу та каннабідіолу (ТГК/КБД: 50:50) зменшує як спастичність, так і больові судоми (Riva et al., 2019). Дані, зібрані через цифрову платформу охорони здоров'я від пацієнтів з БАС та спастичністю, показали високу задоволеність лікуванням ТГК/КБД (Meyer et al., 2019). Порівняльні дослідження з іншими антиспастичними засобами, такими як Тізанідин або Ліоресал, відсутні. У випадках фокальної спастичності та резистентності до терапії можна спробувати ботулотоксин А (Marvulli et al., 2019).

Рекомендація

У випадках значних страждання, загрози виникнення контрактур і порушення гігієни можна використовувати такі заходи та лікарські засоби:

- фізіотерапія,
- фізіотерапія з використанням апаратів, зокрема з використанням лікувального тренажера,
- антиспастичні препарати, зокрема Ліоресал,
- дельта-9-тетрагідроканабінол та канабідіол при болісній спастичності та судомах.

Коментар робочої групи: *на момент розроблення даної клінічної настанови лікарські засоби у формі спрею, що містить комбінацію Δ 9-тетрагідроканабінолу (ТГК) та канабідіолу (КБД) в Україні не*

зареєстровані. Ліоресал - це торгоа назва лікарського засобу з міжнародною непатентованою назвою баклофен.

4.3.16 Тривога

Даних про поширеність тривожних розладів при БАС недостатньо. Водночас невеликі дослідження свідчать, що тривожні розлади не трапляються значно частіше у пацієнтів із БАС порівняно з відповідними контрольними групами (Pagnini, 2013; Grabler et al., 2018).

Високоякісних контрольованих досліджень ефективності фармакологічних втручань у пацієнтів з БАС бракує. Невеликі рандомізовані контрольовані дослідження продемонстрували ефективність медитації та короткотривалих психологічних втручань при тривожних розладах у пацієнтів з БАС (Diaz et al., 2016; Pagnini et al., 2017).

Рекомендація

За наявності клінічних ознак тривожного розладу слід проводити діагностику та терапію відповідно до Настанови AWMF «Лікування тривожних розладів» (Bandelow et al., 2014). Залежно від тяжкості розладу можуть застосовуватися психотерапевтичні та/або фармакологічні стратегії лікування.. У гострих випадках можуть застосовуватися короткодіючі бензодіазепіни (наприклад, лоразепам; застереження: дихальна депресія), при хронічних розладах використовуються СІЗЗС, СІЗНЗ і трициклічні антидепресанти. Специфічні аспекти тривожних станів у контексті термінальної дихальної недостатності розглядаються у зазначеній Настанові.

4.3.17 Забезпечення допоміжними засобами

Забезпечення сучасними допоміжними засобами та асистивними технологіями є важливою складовою неврологічного лікування пацієнтів з БАС для підтримки рухових функцій, контролю обтяжливих симптомів і підтримки соціальної активності. Доступні варіанти догляду значно розширилися завдяки новим технологічним розробкам.Очікується подальший прогрес у цій галузі (наприклад, у сфері допоміжної робототехніки). Загалом, слід застосовувати принцип проактивної допомоги. Допоміжні засоби слід розпочинати застосовувати на ранніх етапах — з урахуванням прогресуючого перебігу БАС та затримок у забезпеченні, особливо щодо складних технічних засобів (Funke et al., 2018).

Забезпечення складними допоміжними засобами доцільно здійснювати у спеціалізованих центрах на засадах спільного прийняття рішень, що передбачає дефіцит-орієнтований, ресурсно-орієнтований та індивідуалізований підхід до визначення потреби в допоміжних засобах (Majmudar et al., 2014). Окрім компенсації обмежень життєдіяльності, призначення допоміжних засобів має також враховувати зменшення навантаження на формальних і неформальних осіб, які здійснюють догляд (Hwang et al., 2014).

З огляду на складність забезпечення допоміжними засобами, доцільним є знання їх основних категорій і типових прикладів. Водночас конкретний вибір допоміжних засобів часто можливий лише після оцінки умов їх застосування (наприклад, розширеного житлового середовища) спеціалізованим фахівцем із забезпечення. До процесу забезпечення допоміжними засобами, залежно від рівня спеціалізації, слід залучати представників інших професій (наприклад, фахівців з ортопедичної техніки та фізичних терапевтів при підборі перонеальних ортезів). На перший погляд надлишкове або дублююче забезпечення може бути обґрунтованим у разі використання допоміжних засобів у різних сферах повсякденного життя (наприклад, поєднання різних систем підйомників або застосування спеціалізованих електричних візків для використання в приміщенні чи поза ним).

Таблиця 2 Релевантні категорії допоміжних засобів при веденні пацієнтів із БАС із прикладами

Категорії допоміжних засобів	Приклади
Допоміжні засоби для мобільності	● Шийний ортез при нестабільності голови (Dropped-Head-Syndrom) (Baxter et al., 2016). ● Перонеальний ортез при парезі розгиначів стопи; ортез із фіксацією колінного суглоба при нестабільності коліна (із застосуванням легких матеріалів, наприклад карбону) (Mnatsakanian et al., 2017). ● Полегшений/складний візок при початкових порушеннях ходи (основна мета забезпечення: пасивне транспортування пацієнта). ● Електричний візок із спеціальними функціями, зокрема з функціями підйому, лежання та стояння, а також сумісністю з допоміжними засобами для комунікації, управління оточенням та асистивною робототехнікою (основна мета забезпечення: мобільність, автономія та участь) (Ward et al.,2010). ● Електричний візок для використання в приміщеннях («Indoor»-візки) із спеціальними функціями, зокрема з функціями підйому, лежання та стояння (ціль забезпечення: позиціонування та зменшення симптомів). ● Роботизована рука (ціль забезпечення: компенсація втрати мануальних функцій). ● Робот для прийому їжі (ціль забезпечення: збереження автономності під час прийому їжі).

Засоби допомоги при переміщенні	● Системи підйомників (підйомник для пацієнтів, підйомник для стояння, сходові-/стельові підйомні системи). ● Сходовий підйомник. ● Пандуси. ● Утримувальні пристрої (поручні, штанги тощо).
Допоміжні засоби для терапії	● Ортез для фіксації кисті при початковому формуванні контрактур; у поєднанні з фізичною терапією та, за потреби, лікуванням ботулотоксином. ● Тренажер для руху рук і ніг при периферичних парезах і спастичності (мобілізація кінцівок, регуляція м'язового тонусу, первинна й вторинна профілактика контрактур, артрозів та лімфедеми, сприяння рухливості суглобів). ● Терапевтичний пристрій для підтримки екзоперистальтики у випадках запорів.
Житлові та санітарні приміщення	● Ліжко для догляду або вкладний каркас для ліжка (за потреби з функцією підйому). ● Допоміжні засоби для позиціювання (наприклад, протипролежневі або позиціонувальні подушки, транспортні простирадла). ● Підвищене сидіння для туалету. ● Душ-унітаз (унітаз з функцією душу). ● Душовий стілець із регульованим нахилом сидіння. ● Підйомник для ванни.
Засоби комунікації	● Прості засоби комунікації, такі як планшетний ПК із голосовим введенням при дизартрії або порушенні мануальної функції письма. ● Комплексні засоби комунікації, наприклад, з керуванням головою, підборіддям та очима для комунікації, керування ПК і допоміжними засобами, а також для управління оточенням. ● Системи персонального виклику.
Засоби дихальної підтримки	● Асистент кашлю (механічний інсуфлятор/ексуфлятор) ● Апарати для неінвазивної вентиляції легень.. ● Апарати для інвазивної вентиляції легень, включно із забезпеченням резервними пристроями. ● Аспіраційні пристрої.

Рекомендація

Забезпечення допоміжними засобами є ключовим аспектом лікування осіб із БАС. Забезпечення має здійснюватися завчасно, переважно у спеціалізованих центрах і досвідченими медичними працівниками, щоб уникнути неналежних чи запізнілих змін у догляді.

4.3.18 Психосоціальна підтримка

Психосоціальну підтримку як засіб допомоги в самодопомозі слід пропонувати як пацієнтам, так і родичам, які здійснюють догляд. Профілактичною метою має бути підтримка максимально незалежного та самостійного способу життя, а також покращення або підтримка якості життя.

Інформацію про групи самодопомоги або пацієнтські організації (наприклад, групи самодопомоги Німецького товариства м'язових захворювань, а також інші організації самодопомоги) зазвичай надають у спеціалізованих установах, таких як асоційовані БАС-центри Німецької мережі із захворювань мотонейронів (MND-Net).

Особливої ваги набуває підтримка родичів, оскільки внаслідок прогресуючого зростання навантаження, пов'язаного з доглядом за пацієнтами, вони відчувають дедалі більший фізичний і емоційний тягар (Burke et al., 2015; deWit et al., 2018). Водночас, підвищене навантаження на родичів, асоціюється з додатковим, суттєвим зниженням якості життя самих пацієнтів (deWit et al., 2018).

5 Координація ведення пацієнтів

5.1 Амбулаторне ведення

Діагностика повинна проводитися переважно стаціонарно або — за наявності кадрових та апаратних ресурсів — також амбулаторно. Для отримання другої думки, визначення прогнозу, планування терапії, а також для підтримки прийняття рішень щодо лікування та координації догляду необхідно здійснювати амбулаторне або стаціонарне лікування у спеціалізованому центрі БАС.

Варіанти догляду та лікування повинні бути розглянуті на ранній стадії, адаптовані до перебігу захворювання, та повинні включати заходи для продовження життя, контролю паліативних симптомів та обмеження терапії. Індивідуальні цілі лікування можуть бути визначені та задокументовані під час процесу прийняття рішень (попереднє розпорядження, довіреність).

Якщо загальної амбулаторної паліативної допомоги недостатньо, для полегшення догляду вдома можна додати спеціалізовану амбулаторну паліативну допомогу фахівцями з досвідом роботи з конкретними захворюваннями.

5.2 Стаціонарне лікування

У випадках складних або небезпечних для життя симптомів показано стаціонарне лікування з метою оцінки стану задіяних моторних і немоторних

систем та посилення контролю симптомів. У випадках гіповентиляції та показань до неінвазивної вентиляційної терапії або встановлення трахеостоми з подальшою штучною вентиляцією легень рекомендується стаціонарне лікування у лікарні, яка має досвід ініціювання домашньої штучної вентиляції легень. Також при встановленні ПЕГ показане стаціонарне лікування. Для паліативного контролю симптомів, рефрактерних до терапії, слід розглянути можливість стаціонарного лікування у відділенні паліативної допомоги (з неврологічною підтримкою) або в хоспісі.

6 Особливості

Тяжкість захворювання, як правило, обґрунтовує необхідність отримання другої думки.

7 Спинальна м’язова атрофія

5q-асоційована СМА — це аутосомно-рецесивна спадкова дегенерація альфа-мотонейронів спинного мозку з частотою приблизно 1:7000 серед новонароджених у Німеччині та 1:10000 у світі, з частотою носійства гетерозигот 1:40–1:50 (Groen et al., 2018; Wirth et al., 2020). Приблизно у 94% випадків спостерігається гомозиготна делеція 7 та 8 екзонів або лише 7 екзона гена SurvivalMotorNeuron1(SMN1) на хромосомі 5q13.2. Приблизно у 4% пацієнтів з 5q-СМА спостерігається компаунд-гетерозиготність. Ступінь тяжкості СМА загалом корелює з кількістю копій SMN2 гомологічного гена (Wirth et al., 2020). Пацієнти з СМА зазвичай не мають гену SMN1 і мають від 1 до 6 копій SMN2 на геном (Groen et al., 2018). Ген SMN1 продукує виключно правильну РНК і білок, тоді як ген SMN2 переважно продукує неправильно сплайсовану РНК і нефункціональний білок. Білок SMN залучений до широкого спектра клітинних процесів (біогенез та сплайсинг РНК, трансляція, транскрипція, апоптоз, ендоцитоз тощо) (Groen et al., 2018; Wirth et al., 2020). Тому при тяжких формах СМА 0 та СМА 1 спостерігається мультисистемне ураження (головний мозок, легені, кишечник, серце, селезінка та кістки) (Hamilton&Gillingwater, 2013).

Клінічно характеризується поєднанням м'язової гіпотонії та атрофії проксимальних та аксіальних м'язів тазового поясу. Відповідно до максимально розвинутих моторних функцій (ніколи не сиділи, сидять, ходять) і початку захворювання, пацієнти з СМА спочатку були класифіковані на 5 типів (0,1,2,3 і 4) (Wirth et al., 2020). Застосування генно-модифікуючої терапії призвело до зміни класифікації, на даний час пацієнти поділяються на Non-Sitter,Sitter і Walker (ті що не сидять, ті що сидять, ті що ходять) (Groen et al., 2018; Wirth et al., 2020).

Для отримання додаткової інформації щодо патогенезу та молекулярної діагностики рекомендується звернутися до Керівних принципів AWMF з СМА (Кельбель, Мюллер-Фельбер, 2021).

Терапія

Рекомендації щодо стандарту ведення опубліковані для дітей та дорослих (Finkel et al., 2018; Mercuri et al., 2018b).

Коментар робочої групи: *на момент розроблення КН в Україні чинним є Стандарт медичної допомоги «Діагностика та лікування спінальної м'язової атрофії», затверджений наказом Міністерства охорони здоров'я України від 16 квітня 2025 року № 648.*

Фізіотерапія та забезпечення засобами допомоги

Застосовуються такі ж основні принципи, як і для терапії БАС.

Лікування сколіозу та контрактур

Сколіоз і торакальний кіфоз виникають майже у всіх пацієнтів з СМА. Показання до носіння корсета чи хірургічної корекції мають визначатися індивідуально. Носіння корсета може уповільнити розвиток сколіозу, проте не запобігає його виникненню (Hull et al., 2012). Однією з цілей використання корсета є поліпшення позиціонування і відповідно покращення функції хребта. У дорослих пацієнтів із вираженим сколіозом спондилодез, як правило, вже не показаний.

Контрактури великих суглобів слід лікувати консервативно, коли це можливо (фізіотерапія). Хірургічне втручання слід розглядати у випадках сильного болю, (пов'язаних з контрактурою) функціональних порушень та обмежень, пов'язаних з потребами догляду.

Функція легень

Після переходу на штучну вентиляцію легень часто необхідні як неінвазивні, так і інвазивні методи вентиляції.

Необхідно оцінити клінічні ознаки нічної гіповентиляції (ранковий головний біль, денна втома, дистимія, зниження апетиту та толерантності до фізичного навантаження, посилення респіраторних інфекцій, нічна пітливість). Збільшення дихальної роботи може сприяти розвитку дистрофії. Слід регулярно вимірювати спірометрію з форсованою життєвою ємністю легень (ФЖЄЛ) у положеннях сидячи та лежачи на спині, мінімальний імпульс (МІП), максимальний експіраторний потік (МЕП) та піковий експіраторний потік (ПЕП). Рекомендується проводити полісомнографічне обстеження з нічною капнометрією раз на рік.

Може бути показано використання відкашлювача. Слід задокументувати легеневі інфекції та застосування антибіотиків (Hull et al., 2012; Finkel et al., 2018; Mercuri et al., 2018b).

Шкали для оцінки перебігу захворювання та моніторингу терапії — реєстр пацієнтів

Сидячий: Для оцінки моторики верхніх кінцівок доцільно використовувати такі шкали: Revised Upper Limb Module (RULM), Expanded Hammersmith Functional Motor Scale for SMA (HFMSE) та MFM-32 (Glanzman

et al., 2011; Vuillerot et al., 2013; Mazzone et al., 2017).

Пацієнти з СМА, які здатні ходити, часто здобувають високих, іноді максимальних балів у шкалах моторної функції. Оцінка здатності до ходьби, стояння або дистанції ходьби є надзвичайно важливою (DunawayYoung et al., 2016). Окрім 6-хвилинного тесту ходи (6MWT), валідним інструментом визнано тест Timed-„Up and-Go“ (TUG) (Dunaway et al., 2014). При суттєвому порушенні здатності до ходьби як альтернатива 6-хвилинному тесту ходи використовується 10-метровий тест ходи.

Моторні шкали слід оцінювати щонайменше 1 раз на рік, під час медикаментозної терапії — кожні 6 місяців, а пацієнти, які отримують терапію, мають бути включені до довічного пацієнтського реєстру. Валідувані «patient-reported outcomes» можуть додатково використовуватися поряд із клінічними шкалами, застосованими у медичних закладах (Osmanovic et al., 2021).

Медикаментозна терапія

I. Антисенсові олігонуклеотиди – Нусінерсен

З червня 2017 року ця терапія дозволена без обмежень щодо початку захворювання, віку, ступеня тяжкості чи моторної функції. Дана терапія блокує інтронний splicesilencer в інтроні 7SMN2-pre -mRNA, що сприяє підвищеному включенню екзона 7 у SMN2-mRNA та збільшенню продукції білка SMN. Введення здійснюється шляхом повторних інтратекальних ін’єкцій (чотири насичувальні дози протягом перших двох місяців, після чого — з інтервалом у чотири місяці).

Інтратекальне введення слід здійснювати у нейром'язовому центрі зі спеціалізацією в лікуванні пацієнтів з СМА:

1. для забезпечення безпечного лікування пацієнтів із респіраторною недостатністю.
2. Лікарі повинні мати досвід проведення люмбальної пункції навіть у пацієнтів із сколіотичними деформаціями.

- Повторне інтратекальне введення Нусінерсену може становити технічну складність (Stolte et al., ,2018).
- Системна аналгоседація дорослим не потрібна. Місцева інфільтраційна анестезія в запланованій точці пункції може розглядатися у виняткових випадках.
- Комп’ютерна томографія (КТ) для планування та/або виконання люмбальної пункції потрібна лише пацієнтам зі складними анатомічними умовами (спондилодез, виражений сколіоз).
- Магнітно-резонансна томографія (МРТ) у багатьох пацієнтів неможлива через імплантовані метали. У виняткових випадках альтернативою можуть бути техніки аплікації, наприклад із використанням порт-систем (off-label) (Strauss et al., 2018; Hagenacker et al., 2019).
- Контрольовані клінічні дослідження за участю немовлят і дітей показали покращення моторної функції; ефективність, відповідно до наявних

даних, значною мірою залежить від часу початку лікування та стадії захворювання (Finkel et al., 2017; Mercuri et al., 201 8a).

- Віковідповідний моторний розвиток, у найкращому разі, можливий лише за умови початку терапії у пресимптоматичний період (DeVivo et al., 2019).
- Доказова база щодо довготривалої терапії дорослих наразі ще обмежена (Walter et al., 2019; Hagenacker et al., 2020). Значущого поліпшення моторної функції та стабілізації перебігу захворювання було продемонстровано у моно- та мультицентрових спостережних дослідженнях.
- Клінічно значуще покращення показника HFMSE (зростання на >3 бали) після 14 місяців лікування було зафіксовано у 40% пацієнтів, побічні ефекти переважно були пов'язані з пункцією, серйозних побічних ефектів не спостерігалося (Walter et al., 2019; Hagenacker et al., 2020). Вік пацієнта при початку терапії не є релевантним прогностичним фактором.

II. Генозамісна терапія SMN1 — онасемноген-абепарвовек

Після затвердження у червні 2020 року в Європі генозамісної терапії онасемноген-абе-парвовек для пацієнтів із клінічно підтвердженою мутацією гена SMN1 та клінічним діагнозом СМА 1 (незалежно від кількості копій гена SMN2 або у пацієнтів з СМА з мутацією гена SMN1 із до 3 копій SMN2) це втручання може проводитися незалежно від типу СМА. Обмеження за віком та/або масою тіла наразі не встановлено. Дані щодо довготривалої ефективності та безпеки є вкрай обмеженими; Пацієнти із СМА-1 із реєстраційного дослідження (n=13) у 5-річному спостереженні продемонстрували стабілізацію або подальше покращення за загалом сприятливого профілю безпеки; зафіксовані серйозні побічні ефекти стосувалися переважно дихальних подій; профіль безпеки загалом оцінено як сприятливий (Mendell et al., 2021). Для остаточної оцінки, безумовно, необхідні додаткові дані реальної клінічної практики у більших когорт.

- У професійній інформації щодо Онсемноген-АбеПарвовеку міститься попередження про відсутність даних щодо верхньої межі віку (>2 років) та маси тіла (>13,5 кг).
- Онасемноген-абепарвовек ефективний лише у осіб, негативних за AAV9, або при концентрації антитіл <1:50. Визначення антитіл до AAV9 є обов'язковим перед початком терапії.
- Введення: Товариство нейропедіатрії (GNP) за участю Медично-наукової консультативної ради Німецького товариства м'язових хворих (DGM)e.V. опублікувало рекомендації до дій (Ziegler et al.,2020).
- Застосування генної замісної терапії СМА має проводитися у спеціалізованих лікувальних цен-трах та за суворих вимог безпеки для коректного проведення з ретельним обліком і документуванням побічних ефектів, а також фіксацією перебігу захворювання.

III. RG7916–Різдиплам

RG7916 є «SMAll molecule», системно активним пероральним сплайс-енхансером, який шляхом модуляції сплайсингу SMN2 підвищує експресію функціонального білка SMN. Три клінічних дослідження RG7916:SUNFISH(CMA 2 та CMA 3),FIREFISH(CMA 1) та JEWELFISH(попередньо проліковані пацієнти з CMA 2 та CMA 3) призвели до його затвердження в ЄС для дорослих пацієнтів з CMA з 1–4 копіями SMN2 з березня 2021 року. У цих дослідженнях різдиплам продемонстрував значний клінічний ефект при інфантильній CMA, менш виражений при CMA 2 та 3 (Mendell, 2018; Ratni et al., 2018; Sturm et al.,2019).

IV. Комбіновані терапії: SMN-залежні терапії

На даний час контрольовані дані щодо комбінованих терапій відсутні. Для цих підходів наразі немає чіткої доказової бази.

8 Фінансування Настанови

Ці Рекомендації створені без впливу чи підтримки з боку промисловості.

9 Методика розроблення Настанови

9.1 Склад Групи з розроблення керівних принципів, участь зацікавлених сторін

Координація Керівних принципів

Сектор БАС: проф. д-р Альберт Лудольф, Ульм, проф. д-р Сусанна Петрі, Ганновер Сектор, не пов’язаний з БАС/МНЗ/CMA: проф. д-р Юліан Ґросскройц, Любек

Члени Групи з розроблення керівних принципів

Д-р Торстен Грель (Неврологія, Лікарня імені Альфріда Круппа, Ессен)

проф. д-р Юліан Ґросскройц (Неврологія, Університетська клініка Шлезвіг-Гольштейн, кампус Любек) Проф. д-р Мартін Гехт (Неврологія, Районна лікарня Кауфбойрен)

Проф. Андреас Германн (Неврологія, Університетська медицина Росток) ПД д-р Сара Йессе (Неврологія, Університет Ульм)

Проф. д-р Пауль Лінгор (Неврологія, Технічний університет Мюнхен)

проф. д-р Вольфганг Льошер (Неврологія, Медичний університет Інсбрука,ÖGN) Проф. д-р Альберт К. Людольф (Неврологія, Університет Ульм)

Д-р Андре Майєр (Неврологія,Charité– Університетська медицина Берлін)

Проф. д-р Сусанна Петрі (Неврологія, Медична вища школа Ганновера) проф. д-р Бенедикт Шозер (Неврологія,LMU, Клініка Мюнхена)

проф. д-р Маркус Вебер (М'язовий центр, Кантональна лікарня Санкт-Галлен,SNG)

9.2 Пошук і відбір наукових доказів

Адаптація європейських та американських настанов, систематичний пошук оновлень у Medline та Cochrane, використання визначених критеріїв включення та виключення. Ці керівні настанови є подальшим розвитком керівних принципів DGN 2003, 2005, 2008, 2011, а також 2014 років, впроваджують клінічні настанови Американської академії неврології (Miller et al., 1999; Bradley et al., 2001) та інтегрують керівні настанови Робочої групи EFNS (2006, 2011).

9.3 Процедура формування консенсусу

Після представлення попередніх керівних настанов і перегляду відповідних баз даних було проведено письмове та усне формування консенсусу шляхом розповсюдження та корегування авторами. Ці керівні принципи були схвалені Комісією з керівних настанов Німецького товариства з неврології (DGN), а також правліннями Австрійського товариства з неврології (ÖGN) і Швейцарського неврологічного товариства (SNG). Інші професійні товариства участі не брали.

10 Декларація інтересів і врегулювання конфлікту інтересів

Усі учасники підготовки керівних принципів своєчасно та в повному обсязі подали свої декларації інтересів (форма AWMF,2018, для заяви про інтереси у межах проєктів керівних принципів) координатору або в редакцію Керівних принципів DGN. Ці питання були оцінені незалежним, анонімно працюючим і компетентним уповноваженим із запобігання конфлікту інтересів DGN на предмет потенційно тема-тично релевантних інтересів і відповідно враховані у сфері відповідальності за керівні принципи. Розмір надходжень, зокрема, оцінювався згідно з чітко визначеними пороговими значеннями (правила COIDGN), які були чинними на початку роботи над керівними принципами у лютому 2020 року.

Було проведено класифікацію на незначні, помірні та значні конфлікти інтересів.

За основу були взяті такі критерії оцінювання:

- оплачувана робота рецензента/консультанта або участь у науковій раді/AdvisoryBoard: оплачувана діяльність для промислових компаній;
- доповіді: оплачені промисловістю;
- авторство або співавторство: лише якщо керується індустрією;
- дослідницькі проєкти/проведення клінічних досліджень: прямо або частково фінансуються промисловими підприємствами;
- власницькі інтереси (патенти, володіння акціями), що стосуються рекомендацій;
- непрямі інтереси, що мають релевантність.

Оцінка поданих інтересів

У 10 з 12 учасників не було виявлено або було виявлено лише незначні конфлікти інтересів, тому додаткових заходів не вживалося. Серед них є автор, який володіє патентом на застосування фасудилу для лікування БАС: навіть якщо патентований препарат у Керівних принципах не розглядається, цей автор з превентивних міркувань не брав участі в розділі Керівних принципів, присвяченому терапії БАС.

У одного координатора та однієї координаторки були виявлені інтереси помірної релевантності у не-БАС-/МНЗ-/СМА-сфері, а також інтереси незначної релевантності в сфері БАС. Група з розроблення керівних принципів таким чином виконала наступну рекомендацію ІКВ: «З огляду на видатну експертизу пропонується доручити обом учасникам, незважаючи на заявлені незначні інтереси у сфері БАС, виконання функції координаторів». Оскільки обидва мають помірні інтереси у не-БАС-сфері, для цієї сфери потрібен щонайменше ще один, неупереджений координатор.» Було залучено третього координатора без інтересів у не-БАС-/МНЗ-/СМА-сфері.

Правила 50% Німецького товариства неврології було дотримано. Це означає, що щонайменше 50 відсотків осіб, які брали участь у розробці Керівних принципів, не повинні мати або можуть мати лише незначні для цих Керівних принципів конфлікти інтересів.

Заявлені інтереси учасників та відповідні висновки, зроблені для забезпечення прозорості, наведено у табличному резюме (див. окремий документ).

Література

Abe, K., Itoyama, Y., Sobue, G., Tsuji, S., Aoki, M., Doyu, M., Hamada, C., Kondo, K., Yoneoka, T., Akimoto, M., Yoshino, H., Edaravone ALS Study Group, 2014. Confirmatory double-blind, parallel-group, placebo-controlled study of efficacy and safety of edaravone (MCI-186) in amyotrophic lateral sclerosis patients. Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener 15, 610-617.

Agosta, F., Al-Chalabi, A., Filippi, M., Hardiman, O., Kaji, R., Meininger, V., Nakano, I., Shaw, P., Shefner, J., van den Berg, L.H., Ludolph, A., WFN Research Group on ALS/MND, 2015. The El Escorial criteria: strengths and weaknesses. Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener 16, 1-7.

Andersen, P.M., Abrahams, S., Borasio, G.D., de Carvalho, M., Chio, A., Van Damme, P., Hardiman,

O., Kollewe, K., Morrison, K.E., Petri, S., Pradat, P.F., Silani, V., Tomik, B., Wasner, M., Weber, M., 2012. EFNS guidelines on the clinical management of amyotrophic lateralsclerosis (MALS) – revised report of an EFNS task force. Eur J Neurol 19, 360-375.

Andersen, P.M., Borasio, G.D., Dengler, R., Hardiman, O., Kollewe, K., Leigh, P.N. , Pradat, P.F., Silani, V., Tomik, B., EFNS Task Force on Diagnosis and Management of Amyotrophic Lateral Sclerosis, 2005. EFNS task force on management of amyotrophic lateral sclerosis: guidelines for diagnosing and clinical care of patients and relatives. Eur J Neurol 12, 921-938.

Andrews, J.A., Jackson, C.E., Heiman-Patterson, T.D., Bettica, P., Brooks, B.R., Pioro, E.P., 2020. Real-world evidence of riluzole effectiveness in treating amyotrophic lateral sclerosis. Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener 21, 509-518.

Arbesman, M., Sheard, K., 2013. Systematic Review of the Effectiveness of Occupational Therapy-Related Interventions for People With Amyotrophic Lateral Sclerosis. American Journal of Occupational Therapy 68, 20-26.

Assouline, A., Levy, A., Abdelnour-Mallet, M., Gonzalez-Bermejo, J., Lenglet, T., Le Forestier, N.,

Salachas, F., Bruneteau, G., Meininger, V., Delanian, S., Pradat, P.F., 2014. Radiation therapy for hypersalivation: a prospective study in 50 amyotrophic lateral sclerosis patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys 88, 589-595.

Bandelow, B., Wiltink, J., Alpers, G.W., Benecke, C., Deckert, J., Eckardt -Henn, A., Ehrig, C., Engel, E., Falkai, P., Geiser, F., Gerlach, A.L., Harfst, T., Hau, S., Joraschky, P., Kellner, M., Köllner, V., Kopp, I., Langs, G., Lichte, T., Liebeck, H., Matzat, J., Reitt, M., Rüddel, H.P., Rudoph, S., Schick, G., Schweiger, U., Simon, R., Springer, A., Staats, H., Ströhle, A., Ströhm, W., Waldherr, B., Watzke, B., Wedekind, D., Zottl, C., Zwanzger, P., Beutel, M.E., 2014. S3-Leitlinie – Behandlung von Angststörungen.

Bannwarth, S., Ait-El-Mkadem, S., Chaussenot, A., Genin, E.C., Lacas-Gervais, S., Fragaki, K., Berg-Alonso, L., Kageyama, Y., Serre, V., Moore, D.G., Verschueren, A., Rouzier, C., Le Ber, I., Auge, G., Cochaud, C., Lespinasse, F., N'Guyen, K., de Septenville, A., Brice, A., Yu-Wai-Man, P., Sesaki, H., Pouget, J., Paquis-Flucklinger, V., 2014. A mitochondrial origin for frontotemporal dementia and amyotrophic lateral sclerosis through CHCHD10 involvement. Brain 137, 2329-2345.

Baxter, S., Reed, H., Clarke, Z., Judge, S., Heron, N., McCarthy, A., Langley, J., Stanton, A., Wells, O., Squire, G., Quinn, A., Strong, M., Shaw, P.J., McDermott, C.J., 2016. Evaluating a novel cervical orthosis, the Sheffield Support Snood, in patients with amyotrophic lateral sclerosis/motor neuron disease with neck weakness. Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener 17, 436-442.

Bello-Haas, V.D., Florence, J.M., Kloos, A.D., Scheirbecker, J., Lopate, G., Hayes, S.M., Pioro, E.P., Mitsumoto, H., 2007. A randomized controlled trial of resistance exercise in individuals with ALS. Neurology 68, 2003-2007.

Bourke, S.C., Tomlinson, M., Williams, T.L., Bullock, R.E., Shaw, P.J., Gibson, G.J., 2006. Effects of non-invasive ventilation on survival and quality of life in patients with amyotrophic lateral sclerosis: a randomised controlled trial. Lancet Neurol 5, 140-147.

Braak, H., Brettschneider, J., Ludolph, A.C., Lee, V.M., Trojanowski, J.Q., Del Tredici, K., 2013. Amyotrophic lateral sclerosis – a model of corticofugal axonal spread. Nat Rev Neurol 9, 708-714.

Bradley, W.G., Anderson, F., Bromberg, M., Gutmann, L., Harati, Y., Ross, M., Miller, R.G., ALS Care Study Group, 2001. Current management of ALS: comparison of the ALS CARE Database and the AAN Practice Parameter. The American Academy of Neurology. Neurology 57, 500-504.

Braga, A.C.M., Pinto, A., Pinto, S., de Carvalho, M., 2018. The Role of Moderate Aerobic Exercise as Determined by Cardiopulmonary Exercise Testing in ALS. Neurol Res Int 2018, 8218697.

Brenner, D., Muller, K., Wieland, T., Weydt, P., Bohm, S., Lule, D., Hubers, A., Neuwirth, C., Weber, M., Borck, G., Wahlqvist, M., Danzer, K.M., Volk, A.E., Meitinger, T., Strom, T.M., Otto, M., Kassubek, J., Ludolph, A.C., Andersen, P.M., Weishaupt, J.H., 2016. NEK1 mutations in familial amyotrophic lateral sclerosis. Brain 139, e28.

Brenner, D., Yilmaz, R., Muller, K., Grehl, T., Petri, S., Meyer, T., Grosskreutz, J., Weydt, P., Ruf, W., Neuwirth, C., Weber, M., Pinto, S., Claeys, K.G., Schrank, B., Jordan, B., Knehr, A., Gunther, K., Hubers, A., Zeller, D., Kubisch, C., Jablonka, S., Sendtner, M., Klopstock, T., de Carvalho, M., Sperfeld, A., Borck, G., Volk, A.E., Dorst, J., Weis, J., Otto, M., Schuster, J., Del Tredici, K., Braak, H., Danzer, K.M., Freischmidt, A., Meitinger, T., Strom, T.M., Ludolph, A.C., Andersen, P.M., Weishaupt, J.H., German ALS network MND-NET, 2018. Hot-spot KIF5A mutations cause familial ALS. Brain 141, 688-697.

Brettschneider, J., Del Tredici, K., Toledo, J.B., Robinson, J.L., Irwin, D.J., Grossman, M., Suh, E., Van Deerlin, V.M., Wood, E.M., Baek, Y., Kwong, L., Lee, E.B., Elman, L., McCluskey, L., Fang, L., Feldengut, S., Ludolph, A.C., Lee, V.M., Braak, H., Trojanowski, J.Q., 2013. Stages of pTDP-43 pathology in amyotrophic lateral sclerosis. Ann Neurol 74, 20-38.

Brizzi, K., Paganoni, S., Zehm, A., De Marchi, F., Berry, J.D., 2019. Integration of a palliative care specialist in an amyotrophic lateral sclerosis clinic: Observations from one center. Muscle Nerve 60, 137-140.

Brooks, B.R., Miller, R.G., Swash, M., Munsat, T.L., World Federation of Neurology Research Group on Motor Neuron Diseases, 2000. El Escorial revisited: revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord 1, 293-299.

Brooks, B.R., Thisted, R.A., Appel, S.H., Bradley, W.G., Olney, R.K., Berg, J.E., Pope, L.E., Smith, R.A., AVP-923 ALS Study Group, 2004. Treatment of pseudobulbar affect in ALS with dextromethorphan/quinidine: a randomized trial. Neurology 63, 1364-1370.

Burke, T., Elamin, M., Galvin, M., Hardiman, O., Pender, N., 2015. Caregiver burden in amyotrophic lateral sclerosis: a cross-sectional investigation of predictors. J Neurol 262, 1526-1532.

Chio, A., Mora, G., Lauria, G., 2017. Pain in amyotrophic lateral sclerosis. Lancet Neurol 16, 144-157.

Clawson, L.L., Cudkowicz, M., Krivickas, L., Brooks, B.R., Sanjak, M., Allred, P., Atassi, N., Swartz, A., Steinhorn, G., Uchil, A., Riley, K.M., Yu, H., Schoenfeld, D.A., Maragakis, N.J., neals consortium,

2018. A randomized controlled trial of resistance and endurance exercise in amyotrophic lateral sclerosis. Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener 19, 250-258.

Cordts, I.K., Koch, J.C., Lingor, P., 2020. Neue Therapieansätze bei der amyotrophen Lateralsklerose. Arzneimitteltherapie, 274-283.

Creemers, H., Veldink, J.H., Grupstra, H., Nollet, F., Beelen, A., van den Berg, L.H., 2014. Cluster RCT of case management on patients' quality of life and caregiver strain in ALS. Neurology 82, 23-31.

Cui, F., Sun, L., Xiong, J., Li, J., Zhao, Y., Huang, X., 2018. Therapeutic effects of percutaneous endoscopic gastrostomy on survival in patients with amyotrophic lateral sclerosis: A metaanalysis. PLoS One 13, e0192243.

Czell, D., Bauer, M., Binek, J., Schoch, O.D., Weber, M., 2013. Outcomes of percutaneous endoscopic gastrostomy tube insertion in respiratory impaired amyotrophic lateral sclerosi s patients under noninvasive ventilation. Respir Care 58, 838-844.

De Vivo, D.C., Bertini, E., Swoboda, K.J., Hwu, W.L., Crawford, T.O., Finkel, R.S., Kirschner, J., Kuntz, N.L., Parsons, J.A., Ryan, M.M., Butterfield, R.J., Topaloglu, H., Ben-Omran, T., Sansone, V.A., Jong, Y.J., Shu, F., Staropoli, J.F., Kerr, D., Sandrock, A.W., Stebbins, C., Petrillo, M., Braley, G., Johnson, K., Foster, R., Gheuens, S., Bhan, I., Reyna, S.P., Fradette, S., Farwell, W., Nurture Study Group, 2019. Nusinersen initiated in infants during the presymptomatic stage of spinal muscular atrophy: Interim efficacy and safety results from the Phase 2 NURTURE study. Neuromuscul Disord 29, 842-856.

de Wit, J., Bakker, L.A., van Groenestijn, A.C., van den Berg, L.H., Schroder, C.D., Vi sser-Meily, J.M.A., Beelen, A., 2018. Caregiver burden in amyotrophic lateral sclerosis: A systematic review. Palliat Med 32, 231-245.

Diaz, J.L., Sancho, J., Barreto, P., Banuls, P., Renovell, M., Servera, E., 2016. Effect of a short –term psychological intervention on the anxiety and depression of amyotrophic lateral sclerosis patients. J Health Psychol 21, 1426-1435.

Dorst, J., Dupuis, L., Petri, S., Kollewe, K., Abdulla, S., Wolf, J., Weber, M., Czell, D., Burkhardt, C., Hanisch, F., Vielhaber, S., Meyer, T., Frisch, G., Kettemann, D., Grehl, T., Schrank, B., Ludolph, A.C., 2015. Percutaneous endoscopic gastrostomy in amyotrophic lateral sclerosis: a prospective observational study. J Neurol 262, 849-858.

Dunaway, S., Montes, J., Garber, C.E., Carr, B., Kramer, S.S., Kamil-Rosenberg, S., Strauss, N., Sproule, D., De Vivo, D.C., 2014. Performance of the timed „up & go" test in spinal muscular atrophy. Muscle Nerve 50, 273-277.

Dunaway Young, S., Montes, J., Kramer, S.S., Marra, J., Salazar, R., Cruz, R., Chiriboga, C.A., Garber, C.E., De Vivo, D.C., 2016. Six-minute walk test is reliable and valid in spinal muscular atrophy. Muscle Nerve 54, 836-842.

Dupuis, L., Pradat, P.F., Ludolph, A.C., Loeffler, J.P., 2011. Energy metabolism in amyotrophic lateral sclerosis. Lancet Neurol 10, 75-82.

El-Tawil, S., Al Musa, T., Valli, H., Lunn, M.P., El-Tawil, T., Weber, M., 2010. Quinine for muscle cramps. Cochrane Database Syst Rev, CD005044.

Elden, A.C., Kim, H.J., Hart, M.P., Chen-Plotkin, A.S., Johnson, B.S., Fang, X., Armakola, M., Geser, F., Greene, R., Lu, M.M., Padmanabhan, A., Clay-Falcone, D., McCluskey, L., Elman, L., Juhr, D., Gruber, P.J., Rub, U., Auburger, G., Trojanowski, J.Q., Lee, V.M., Van Deerlin, V.M.,Bonini, N.M., Gitler, A.D., 2010. Ataxin-2 intermediate-length polyglutamine expansions are associated with increased risk for ALS. Nature 466, 1069-1075.

Encke, A., Haas, S., Kopp, I., 2015. S3-Leitlinie Prophylaxe der venösen Thromboembolie (VTE) 2. komplett überarbeitete Auflage, Stand: 15.10.2015, Registernummer 003-001.

Faham, M., Ahmadi, A., Silverman, E., Harouni, G.G., Dabirmoghaddam, P., 2021. Quality of Life After Botulinum Toxin Injection in Patients With Adductor Spasmodic Dysphonia; a Systematic Review and Meta-analysis. J Voice 35, 271-283.

Fang, T., Al Khleifat, A., Meurgey, J.H., Jones, A., Leigh, P.N., Bensimon, G., Al -Chalabi, A., 2018. Stage at which riluzole treatment prolongs survival in patients with amyotrophic lateral sclerosis: a retrospective analysis of data from a dose-ranging study. Lancet Neurol 17, 416-422.

Fasano, A., Fini, N., Ferraro, D., Ferri, L., Vinceti, M., Errals, Mandrioli, J., 2017. Percutaneous endoscopic gastrostomy, body weight loss and survival in amyotrophic lateral sclerosis: a population-based registry study. Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener 18, 233-242.

Finegan, E., Hi Shing, S.L., Chipika, R.H., McKenna, M.C., Doherty, M.A., Hengeveld, J.C., Vajda, A., Donaghy, C., McLaughlin, R.L., Hutchinson, S., Hardiman, O., Bede, P., 2020. Thalamic,

hippocampal and basal ganglia pathology in primary lateral sclerosis and amyotrophic lateral sclerosis: Evidence from quantitative imaging data. Data Brief 29, 105115.

Finkel, R.S., Mercuri, E., Darras, B.T., Connolly, A.M., Kuntz, N.L., Kirschner, J., Chiriboga, C.A., Saito, K., Servais, L., Tizzano, E., Topaloglu, H., Tulinius, M., Montes, J., Glanzman, A.M., Bishop, K., Zhong, Z.J., Gheuens, S., Bennett, C.F., Schneider, E., Farwel l, W., De Vivo, D.C., ENDEAR Study Group, 2017. Nusinersen versus Sham Control in Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy. N Engl J Med 377, 1723-1732.

Finkel, R.S., Mercuri, E., Meyer, O.H., Simonds, A.K., Schroth, M.K., Graham, R.J., Kirschner, J., Iannaccone, S.T., Crawford, T.O., Woods, S., Muntoni, F., Wirth, B., Montes, J., Main, M., Mazzone, E.S., Vitale, M., Snyder, B., Quijano-Roy, S., Bertini, E., Davis, R.H., Qian, Y., Sejersen, T., SMA Care Group, 2018. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 2: Pulmonary and acute care; medications, supplements and immunizations; other organ systems; and ethics. Neuromuscul Disord 28, 197-207.

Flemming, K., Turner, V., Bolsher, S., Hulme, B., McHugh, E., Watt, I., 2020. The experiences of, and need for, palliative care for people with motor neurone disease and their informal caregivers: A qualitative systematic review. Palliat Med 34, 708-730.

Freischmidt, A., Wieland, T., Richter, B., Ruf, W., Schaeffer, V., Muller, K., Marroquin, N., Nordin, F., Hubers, A., Weydt, P., Pinto, S., Press, R., Millecamps, S., Molko, N., Bernard, E., Desnuelle, C., Soriani, M.H., Dorst, J., Graf, E., Nordstrom, U., Feiler, M.S., Putz, S., Boeckers, T.M., Meyer, T., Winkler, A.S., Winkelman, J., de Carvalho, M., Thal , D.R., Otto, M., Brannstrom, T., Volk, A.E., Kursula, P., Danzer, K.M., Lichtner, P., Dikic, I., Meitinger, T., Ludolph, A.C., Strom, T.M., Andersen, P.M., Weishaupt, J.H., 2015. Haploinsufficiency of TBK1 causes familial ALS and fronto-temporal dementia. Nat Neurosci 18, 631-636.

Funke, A., Spittel, S., Grehl, T., Grosskreutz, J., Kettemann, D., Petri, S., Weyen, U., Weydt, P., Dorst, J., Ludolph, A.C., Baum, P., Oberstadt, M., Jordan, B., Hermann, A., Wolf, J., Boentert, M., Walter, B., Gajewski, N., Maier, A., Munch, C., Meyer, T., 2018. Provision of assistive technology devices among people with ALS in Germany: a platform-case management approach. Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener 19, 342-350.

Galvin, M., Ryan, P., Maguire, S., Heverin, M., Madden, C., Vajda, A., Normand, C., Hardiman, O., 2017. The path to specialist multidisciplinary care in amyotrophic lateral sclerosis: A population-based study of consultations, interventions and costs. PLoS One 12, e0179796.

Gdynia, H.J., Sperfeld, A.D., Flaith, L., Kuehnlein, P., Unrath, A., Ludolph, A.C., Kassubek, J., 2007. Classification of phenotype characteristics in adult-onset spinal muscular atrophy. Eur Neurol 58, 170-176.

Gladman, M., Dehaan, M., Pinto, H., Geerts, W., Zinman, L., 2014. Venous thromboembolism in amyotrophic lateral sclerosis: a prospective study. Neurology 82, 1674-1677.

Glanzman, A.M., O'Hagen, J.M., McDermott, M.P., Martens, W.B., Flickinger, J., Riley, S., Quigley, J., Montes, J., Dunaway, S., Deng, L., Chung, W.K., Tawil, R., Darras, B.T., De Vivo, D.C., Kaufmann, P., Finkel, R.S., Pediatric Neuromuscular Clinical Research Network for Spinal Muscular Atrophy; Muscle Study Group, 2011. Validation of the Expanded Hammersmith Functional Motor Scale in spinal muscular atrophy type II and III. J Child Neurol 26, 1499-1507.

Gnanapragasam, S., Hopkins, C.W., Moulton, C.D., 2016. Can pharmacotherapy improve depressive symptoms in patients with amyotrophic lateral sclerosis? A systematic review of the literature. Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener 17, 289-291.

Goldstein, L.H., Abrahams, S., 2013. Changes in cognition and behaviour in amyotrophic lateral sclerosis: nature of impairment and implications for assessment. Lancet Neurol 12, 368-380.

Gonzalez-Bermejo, J., Morelot-Panzini, C., Tanguy, M.L., Meininger, V., Pradat, P.F., Lenglet, T., Bruneteau, G., Forestier, N.L., Couratier, P., Guy, N., Desnuelle, C., Prigent, H., Perrin, C., Attali, V., Fargeot, C., Nierat, M.C., Royer, C., Menegaux, F., Salachas, F., Similowski, T., 2016. Early diaphragm pacing in patients with amyotrophic lateral sclerosis (RespiStimALS): a randomised controlled triple-blind trial. Lancet Neurol 15, 1217-1227.

Gorges, M., Kunz, M.S., Muller, H.P., Liepelt-Scarfone, I., Storch, A., Dodel, R., Hilker-Roggendorf, R., Consortium, L., Berg, D., Kalbe, E., Braak, H., Del Tredici, K., Baudrexel, S., Huppertz, H.J., Kassubek, J., 2020. Longitudinal brain atrophy distribution in advanced Parkinson's disease: What makes the difference in "cognitive status" converters? Hum Brain Mapp 41, 1416-1434.

Gould, R.L., Coulson, M.C., Brown, R.G., Goldstein, L.H., Al -Chalabi, A., Howard, R.J., 2015. Psychotherapy and pharmacotherapy interventions to reduce distress or improve well - being in

people with amyotrophic lateral sclerosis: A systematic review. Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener 16, 293-302.

Grabler, M.R., Weyen, U., Juckel, G., Tegenthoff, M., Mavrogiorgou-Juckel, P., 2018. Death Anxiety and Depression in Amyotrophic Lateral Sclerosis Patients and Their Primary Caregivers. Front Neurol 9, 1035.

Groen, E.J.N., Talbot, K., Gillingwater, T.H., 2018. Advances in therapy for spinal muscular atrophy: promises and challenges. Nat Rev Neurol 14, 214-224.

Hagenacker, T., Hermann, A., Kamm, C., Walter, M.C., Weiler, M., Gunther, R., Wurster, C.D., Kleinschnitz, C., 2019. [Spinal Muscular Atrophy – expert recommendations for the use of nusinersen in adult patients]. Fortschr Neurol Psychiatr 87, 703-710.

Hagenacker, T., Wurster, C.D., Gunther, R., Schreiber-Katz, O., Osmanovic, A., Petri, S., Weiler, M., Ziegler, A., Kuttler, J., Koch, J.C., Schneider, I., Wunderlich, G., Schloss, N., Lehmann, H.C., Cordts, I., Deschauer, M., Lingor, P., Kamm, C., Stolte, B., Pietruck, L., Totzeck, A., Kizina, K., Monninghoff, C., von Velsen, O., Ose, C., Reichmann, H., Forsting, M., Pechmann, A., Kirschner, J., Ludolph, A.C., Hermann, A., Kleinschnitz, C., 2020. Nusinersen in adults with 5q spinal muscular atrophy: a non-interventional, multicentre, observational cohort study. Lancet Neurol 19, 317-325.

Hamilton, G., Gillingwater, T.H., 2013. Spinal muscular atrophy: going beyond the motor neuron. Trends Mol Med 19, 40-50.

Hinchcliffe, M., Smith, A., 2017. Riluzole: real-world evidence supports significant extension of median survival times in patients with amyotrophic lateral sclerosis. Degener Neurol Neuromuscul Dis 7, 61-70.

Hobson, E.V., Baird, W.O., Bradburn, M., Cooper, C., Mawson, S., Quinn, A., Shaw, P.J., Walsh, T., McDermott, C.J., 2019. Using telehealth in motor neuron disease to increase access to specialist multidisciplinary care: a UK-based pilot and feasibility study. BMJ Open 9, e028525.

Hubers, A., Weishaupt, J.H., Ludolph, A.C., 2014. [Amyotrophic lateral sclerosis]. Med Monatsschr Pharm 37, 356-364; quiz 365-356.

Hull, J., Aniapravan, R., Chan, E., Chatwin, M., Forton, J., Gallagher, J., Gibson, N., Gordon, J., Hughes, I., McCulloch, R., Russell, R.R., Simonds, A., 2012. British Thoracic Society guideline for respiratory management of children with neuromuscular weakness. Thorax 67 Suppl 1, i1-40.

Hwang, C.S., Weng, H.H., Wang, L.F., Tsai, C.H., Chang, H.T., 2014. An eye-tracking assistive device improves the quality of life for ALS patients and reduces the caregivers' burden. J Mot Behav 46, 233-238.

Ilse, B., Hartung, V., Ilse, K., Philipp, S., Prell, T., Strauss, B., Witte, O., Grosskreutz, J., 2014. Umstände und Wahrnehmungen des Versterbens von ALS-Patienten – Erfahrungen hinterbliebener Angehöriger. Palliativmedizin 15, 28-35.

Jesse, S., Thal, D.R., Ludolph, A.C., 2015. Thiamine deficiency in amyotrophic lateral sclerosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 86, 1166-1168.

Jost, W.H., Friedman, A., Michel, O., Oehlwein, C., Slawek, J., Bogucki, A., Ochudlo, S., Banach, M., Pagan, F., Flatau-Baque, B., Csikos, J., Cairney, C.J., Blitzer, A., 2019. SIAXI: Placebocontrolled, randomized, double-blind study of incobotulinumtoxinA for sialorrhea. Neurology 92, e1982-e1991.

Kassubek, J., Muller, H.P., Del Tredici, K., Brettschneider, J., Pinkhardt, E.H., Lule, D., Bohm, S., Braak, H., Ludolph, A.C., 2014. Diffusion tensor imaging analysis of sequential spreading of disease in amyotrophic lateral sclerosis confirms patterns of TDP-43 pathology. Brain 137, 1733-1740.

Koch Fager, S., Fried-Oken, M., Jakobs, T., Beukelman, D.R., 2019. New and emerging access technologies for adults with complex communication needs and severe motor impairments: State of the science. Augment Altern Commun 35, 13-25.

Kölbel, H., Müller-Felber, W., 2020. Leitlinie Spinale Muskelatrophie (SMA), Diagnostik und Therapie. Entwicklungsstufe: S1, Stand: 02.12.2020, AWMF-Register-Nr. 022-030.

Körner, S., Siniawski, M., Kollewe, K., Rath, K.J., Krampfl, K., Zapf, A., Dengler, R., Petri, S., 2012. Speech therapy and communication device: Impact on quality of life and mood in patients with amyotrophic lateral sclerosis. Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration 14, 20-25.

Kuhlenbaumer, G., Bocchicchio, M., Kress, W., Young, P., Oberwittler, C., Stogbauer, F., 1998. [Xchromosomal recessive spinobulbar muscular atrophy (Kennedy type). Description of a family, clinical aspects, molecular genetics, differential diagnosis and therapy]. Nervenarzt 69, 660-665.

Lacomblez, L., Bensimon, G., Leigh, P.N., Guillet, P., Meininger, V., 1996. Dose-ranging study of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis. Amyotrophic Lateral Sclerosis/Riluzole Study Group II. Lancet 347, 1425-1431.

Londral, A., Pinto, A., Pinto, S., Azevedo, L., De Carvalho, M., 2015. Quality of life in amyotrophic lateral sclerosis patients and caregivers: Impact of assistive communication from early stages. Muscle Nerve 52, 933-941.

Loose, M., Burkhardt, C., Aho-Ozhan, H., Keller, J., Abdulla, S., Bohm, S., Kollewe, K., Uttner, I., Abrahams, S., Petri, S., Weber, M., Ludolph, A.C., Lule, D., 2016. Age and educationmatched cut-off scores for the revised German/Swiss-German version of ECAS. AmyotrophLateral Scler Frontotemporal Degener 17, 374-376.

Lorusso, S., Kline, D., Bartlett, A., Freimer, M., Agriesti, J., Hawash, A.A., Rich, M.M., Kissel, J.T., David Arnold, W., 2019. Open-label trial of ranolazine for the treatment of paramyotonia congenita. Muscle Nerve 59, 240-243.

Ludolph, A., Drory, V., Hardiman, O., Nakano, I., Ravits, J., Robberecht, W., Shefner, J., WFN Research Group on ALS/MND, 2015. A revision of the El Escorial criteria – 2015. Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener 16, 291-292.

Ludolph, A.C., Dorst, J., Dreyhaupt, J., Weishaupt, J.H., Kassubek, J., Wei land, U., Meyer, T., Petri, S., Hermann, A., Emmer, A., Grosskreutz, J., Grehl, T., Zeller, D., Boentert, M., Schrank, B., Prudlo, J., Winkler, A.S., Gorbulev, S., Roselli, F., Schuster, J., Dupuis, L., LIPCAL-ALS Study Group, 2020a. Effect of High-Caloric Nutrition on Survival in Amyotrophic Lateral Sclerosis. Ann Neurol 87, 206-216.

Ludolph, A.C., Emilian, S., Dreyhaupt, J., Rosenbohm, A., Kraskov, A., Lemon, R.N., Del Tredici, K., Braak, H., 2020b. Pattern of paresis in ALS is consistent with the physiology of the corticomotoneuronal projections to different muscle groups. J Neurol Neurosurg Psychiatry 91, 991-998.

Lui, A.J., Byl, N.N., 2009. A systematic review of the effect of moderate intensity exercise on function and disease progression in amyotrophic lateral sclerosis. J Neurol Phys Ther 33, 68-87.

Lule, D., Bohm, S., Muller, H.P., Aho-Ozhan, H., Keller, J., Gorges, M., Loose, M., Weishaupt, J.H., Uttner, I., Pinkhardt, E., Kassubek, J., Del Tredici, K., Braak, H., Abrahams, S., Ludolph, A.C., 2018. Cognitive phenotypes of sequential staging in amyotrophic lateral sclerosis. Cortex 101, 163-171.

Lule, D.E., Aho-Ozhan, H.E.A., Vazquez, C., Weiland, U., Weishaupt, J.H., Otto, M., Anderl -Straub, S., Semler, E., Uttner, I., Ludolph, A.C., 2019. Story of the ALS-FTD continuum retold: rather two distinct entities. J Neurol Neurosurg Psychiatry 90, 586-589.

Maier, A., Holm, T., Wicks, P., Steinfurth, L., Linke, P., Munch, C., Meyer, R., Meyer, T., 2012. Online assessment of ALS functional rating scale compares well to in-clinic evaluation: a prospective trial. Amyotroph Lateral Scler 13, 210-216.

Majmudar, S., Wu, J., Paganoni, S., 2014. Rehabilitation in amyotrophic lateral sclerosis: why it matters. Muscle Nerve 50, 4-13.

Martin, S., Trevor-Jones, E., Khan, S., Shaw, K., Marchment, D., Kulka, A., Ellis, C.E., Burman, R., Turner, M.R., Carroll, L., Mursaleen, L., Leigh, P.N., Shaw, C.E., Pearce, N., Stahl, D., Al - Chalabi, A., 2017. The benefit of evolving multidisciplinary care in ALS: a diagnostic cohort survival comparison. Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener 18, 569-575.

Marvulli, R., Megna, M., Citraro, A., Vacca, E., Napolitano, M., Gallo, G., Fiore, P., Ianieri, G., 2019. Botulinum Toxin Type A and Physiotherapy in Spasticity of the Lower Limbs Due to Amyotrophic Lateral Sclerosis. Toxins (Basel) 11, 381.

Mazzone, E.S., Mayhew, A., Montes, J., Ramsey, D., Fanelli, L., Young, S.D., Salazar, R., De Sanctis, R., Pasternak, A., Glanzman, A., Coratti, G., Civitello, M., Forcina, N., Gee, R., Duong, T., Pane, M., Scoto, M., Pera, M.C., Messina, S., Tennekoon, G., Day, J.W., Darras, B.T., De Vivo, D.C., Finkel, R., Muntoni, F., Mercuri, E., 2017. Revised upper limb module for spinal muscular atrophy: Development of a new module. Muscle Nerve 55, 869-874.

McDermott, C.J., Bradburn, M.J., Maguire, C., Cooper, C.L., Baird, W.O., Baxter, S.K., Cohen, J., Cantrill, H., Dixon, S., Ackroyd, R., Baudouin, S., Bentley, A., Berrisford, R., Bianchi, S., Bourke, S.C., Darlison, R., Ealing, J., Elliott, M., Fitzgerald, P., Galloway, S., Hamdalla, H., Hanemann, C.O., Hughes, P., Imam, I., Karat, D., Leek, R., Maynard, N., Orrell, R.W., Sarela, A., Stradling, J., Talbot, K., Taylor, L., Turner, M., Simonds, A.K., Williams, T., Wedzicha, W., Young, C., Shaw, P.J., 2016. DiPALS: Diaphragm Pacing in patients with Amyotrophic Lateral Sclerosis - a randomised controlled trial. Health Technol Assess 20, 1-186.

Mendell, J.R., 2018. Therapy for Spinal Muscular Atrophy. N Engl J Med 378, 487.

Mendell, J.R., Al-Zaidy, S.A., Lehman, K.J., McColly, M., Lowes, L.P., Alfano, L.N., Reash, N.F., Iammarino, M.A., Chruch, K.R., Kleyn, A., Merggiolo, M.N., Shell, R., 2021. Five Year Extension Results of the Phase 1 START Trail of Onasemnogene Abeparvovec in Spinal Muscular Atrophy. JAMA Neurol 78, 834-841.

Mercuri, E., Darras, B.T., Chiriboga, C.A., Day, J.W., Campbell, C., Connolly, A.M., Iannaccone, S.T., Kirschner, J., Kuntz, N.L., Saito, K., Shieh, P.B., Tulinius, M., Mazzone, E.S., Montes, J., Bishop, K.M., Yang, Q., Foster, R., Gheuens, S., Bennett, C.F., Farwell, W., Schneider, E., De Vivo, D.C., Finkel, R.S., CHERISH Study Group, 2018a. Nusinersen versus Sham Control in Later-Onset Spinal Muscular Atrophy. N Engl J Med 378, 625-635.

Mercuri, E., Finkel, R.S., Muntoni, F., Wirth, B., Montes, J., Main, M., Mazzone, E.S., Vitale, M., Snyder, B., Quijano-Roy, S., Bertini, E., Davis, R.H., Meyer, O.H., Simonds, A.K., Schroth, M.K., Graham, R.J., Kirschner, J., Iannaccone, S.T., Crawford, T.O., Woods, S., Qian, Y., Sejersen, T., SMA Care Group, 2018b. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 1: Recommendations for diagnosis, rehabilitation, orthopedic and nutritional care. Neuromuscul Disord 28, 103-115.

Merico, A., Cavinato, M., Gregorio, C., Lacatena, A., Gioia, E., Piccione, F., Angelini, C., 2018a. Effects of combined endurance and resistance training in Amyotrophic Lateral Sclerosis: A pilot, randomized, controlled study. Eur J Transl Myol 28, 7278.

Meyer, R., Spittel, S., Steinfurth, L., Funke, A., Kettemann, D., Münch, C., Meyer, T., Maier, A., 2018. Patient-Reported Outcome of Physical Therapy in Amyotrophic Lateral Sclerosis: Observational Online Study. JMIR Rehabilitation and Assistive Technologies 5.

Meyer, T., Funke, A., Munch, C., Kettemann, D., Maier, A., Walter, B., Thomas, A., Spittel, S., 2019. Real world experience of patients with amyotrophic lateral sclerosis (ALS) in the treatmentof spasticity using tetrahydrocannabinol:cannabidiol (THC:CBD). BMC Neurol 19, 222.

Meyer, T., Kettemann, D., Maier, A., Grehl, T., Weyen, U., Grosskreutz, J., Steinbach, R., Norden, J., George, A., Hermann, A., Guenther, R., Petri, S., Schreiber-Katz, O., Dorst, J., Ludolph, A.C., Walter, B., Munch, C., Spittel, S., 2020. Symptomatic pharmacotherapy in ALS: data analysis from a platform-based medication management programme. J Neurol Neurosurg Psychiatry 91, 783-785.

Miller, R.G., Jackson, C.E., Kasarskis, E.J., England, J.D., Forshew, D., Johnston, W., Kalra, S., Katz, J.S., Mitsumoto, H., Rosenfeld, J., Shoesmith, C., Strong, M.J., Woolley, S.C., Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology, 2009. Practice parameter update: the care of the patient with amyotrophic lateral sclerosis: multidisciplinary care, symptom management, and cognitive/behavioral impairment (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology.Neurology 73, 1227-1233.

Miller, R.G., Mitchell, J.D., Moore, D.H., 2012. Riluzole for amyotrophic lateral sclerosis (ALS)/motor neuron disease (MND). Cochrane Database Syst Rev, CD001447.

Miller, R.G., Rosenberg, J.A., Gelinas, D.F., Mitsumoto, H., Newman, D., Sufit, R., Borasio, G.D., Bradley, W.G., Bromberg, M.B., Brooks, B.R., Kasarskis, E.J., Munsat, T.L., Oppenheimer, E.A., 1999. Practice parameter: the care of the patient with amyotrophic lateral sclerosis (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology: ALS Practice Parameters Task Force. Neurology 52, 1311-1323.

Mnatsakanian, A., Kissel, J.T., Terry, P., King, W.M., 2017. One clinic's experience with carbon fiber orthoses in neuromuscular disease. Muscle Nerve 55, 202-205.

Muller, K., Brenner, D., Weydt, P., Meyer, T., Grehl, T., Petri, S., Grosskreutz, J., Schuster, J., Volk, A.E., Borck, G., Kubisch, C., Klopstock, T., Zeller, D., Jablonka, S., Sendtner, M., Klebe, S., Knehr, A., Gunther, K., Weis, J., Claeys, K.G., Schrank, B., Sperfeld, A.D., Hubers, A., Otto,M., Dorst, J., Meitinger, T., Strom, T.M., Andersen, P.M., Ludolph, A.C., Weishaupt, J.H., German ALS network MND-NET. 2018. Comprehensive analysis of the mutation spectrum in 301 German ALS families. J Neurol Neurosurg Psychiatry 89, 817-827.

Mustfa, N., Walsh, E., Bryant, V., Lyall, R.A., Addington-Hall, J., Goldstein, L.H., Donaldson, N., Polkey, M.I., Moxham, J., Leigh, P.N., 2006. The effect of noninvasive ventilation on ALS patients and their caregivers. Neurology 66, 1211-1217.

O'Brien, D., Stavroulakis, T., Baxter, S., Norman, P., Bianchi, S., Elliott, M., Johnson, M., Clowes, M., Garcia-Sanchez, A., Hobson, E., McDermott, C., 2019. The optimisation of noninvasiveventilation in amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review. Eur Respir J 54.

Onesti, E., Schettino, I., Gori, M.C., Frasca, V., Ceccanti, M., Cambieri, C., Ruoppolo, G., Inghilleri, M., 2017. Dysphagia in Amyotrophic Lateral Sclerosis: Impact on Patient Behavior, Diet Adaptation, and Riluzole Management. Front Neurol 8, 94.

Oskarsson, B., Moore, D., Mozaffar, T., Ravits, J., Wiedau-Pazos, M., Parziale, N., Joyce, N.C., Mandeville, R., Goyal, N., Cudkowicz, M.E., Weiss, M., Miller, R.G., McDonald, C.M., 2018. Mexiletine for muscle cramps in amyotrophic lateral sclerosis: A randomized, double-blind crossover trial. Muscle Nerve 10.1002.

Osmanovic, A., Rangnau, I., Kosfeld, A., Abdulla, S., Janssen, C., Auber, B., Raab, P., Preller, M., Petri, S., Weber, R.G., 2017. FIG4 variants in central European patients with amyotrophiclateral sclerosis: a whole-exome and targeted sequencing study. Eur J Hum Genet 25, 324-331.

Osmanovic, A., Ranxha, G., Kumpe, M., Wurster, C.D., Stolte, B., Cordts, I., Gunther, R., Freigang,M., Muschen, L.H., Binz, C., Hermann, A., Deschauer, M., Lingor, P., Ludolph, A.C., Hagenacker, T., Schreiber-Katz, O., Petri, S., 2021. Treatment satisfaction in 5q-spinal muscular atrophy under nusinersen therapy. Ther Adv Neurol Disord 14, 1756286421998902.

Osmanovic, A., Widjaja, M., Forster, A., Weder, J., Wattjes, M.P., Lange, I., Sarikidi, A., Auber, B., Raab, P., Christians, A., Preller, M., Petri, S., Weber, R.G., 2020. SPG7 mutations in amyotrophic lateral sclerosis: a genetic link to hereditary spastic paraplegia. J Neurol 267, 2732-2743.

Pagnini, F., 2013. Psychological wellbeing and quality of life in amyotrophic lateral sclerosis: a review. Int J Psychol 48, 194-205.

Pagnini, F., Marconi, A., Tagliaferri, A., Manzoni, G.M., Gatto, R., Fabiani, V., Gragnano, G., Rossi, G., Volpato, E., Banfi, P., Palmieri, A., Graziano, F., Castelnuovo, G., Corbo, M., Molinari, E., Riva, N., Sansone, V., Lunetta, C., 2017. Meditation training for people with amyotrophic lateral sclerosis: a randomized clinical trial. Eur J Neurol 24, 578-586.

Paipa, A.J., Povedano, M., Barcelo, A., Dominguez, R., Saez, M., Turon, J., Prats, E., Farrero, E., Virgili, N., Martinez, J.A., Corbella, X., 2019. Survival benefit of multidisciplinary care in amyotrophic lateral sclerosis in Spain: association with noninvasive mechanical ventilation. J Multidiscip Healthc 12, 465-470.

Paracka, L., Kollewe, K., Klietz, M., Petri, S., Dressler, D., 2019. IncobotulinumtoxinA for hypersalivation in patients with amyotrophic lateral sclerosis: an open-label single-centre study. J Neural Transm (Vienna) 126, 1341-1345.

Prell, T., Ringer, T.M., Wullenkord, K., Garrison, P., Gunkel, A., Stubendorff, B., Witte, O.W., Grosskreutz, J., 2016. Assessment of pulmonary function in amyotrophic lateral sclerosis: when can polygraphy help evaluate the need for non-invasive ventilation? J Neurol Neurosurg Psychiatry 87, 1022-1026.

Radunovic, A., Annane, D., Rafiq, M.K., Brassington, R., Mustfa, N., 2017. Mechanical ventilation for amyotrophic lateral sclerosis/motor neuron disease. Cochrane Database Syst Rev 10, CD004427.

Rafiq, M.K., Bradburn, M., Proctor, A.R., Billings, C.G., Bianchi, S., McDermott, C.J., Shaw, P.J., 2015. A preliminary randomized trial of the mechanical insufflator-exsufflator versus breath-stacking technique in patients with amyotrophic lateral sclerosis. Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener 16, 448-455.

Ratni, H., Ebeling, M., Baird, J., Bendels, S., Bylund, J., Chen, K.S., Denk, N., Feng, Z., Green, L., Guerard, M., Jablonski, P., Jacobsen, B., Khwaja, O., Kletzl, H., Ko, C.P., Kustermann, S.,Marquet, A., Metzger, F., Mueller, B., Naryshkin, N.A., Paushkin, S.V., Pinard, E., Poirier, A., Reutlinger, M., Weetall, M., Zeller, A., Zhao, X., Mueller, L., 2018. Discovery of Risdiplam, a Selective Survival of Motor Neuron-2 (SMN2) Gene Splicing Modifier for the Treatment of Spinal Muscular Atrophy (SMA). J Med Chem 61, 6501-6517.

Ravits, J.M., La Spada, A.R., 2009. ALS motor phenotype heterogeneity, focality, and spread: deconstructing motor neuron degeneration. Neurology 73, 805-811.

Riva, N., Mora, G., Soraru, G., Lunetta, C., Ferraro, O.E., Falzone, Y., Leocani, L., Fazio, R., Comola, M., Comi, G., CANALS Study Group, 2019. Safety and efficacy of nabiximols on spasticity symptoms in patients with motor neuron disease (CANALS): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. Lancet Neurol 18, 155-164.

Rogus-Pulia, N.M., Plowman, E.K., 2020. Shifting Tides Toward a Proactive Patient –Centered Approach in Dysphagia Management of Neurodegenerative Disease. American Journal of Speech-Language Pathology 29, 1094-1109.

Rooney, J., Byrne, S., Heverin, M., Tobin, K., Dick, A., Donaghy, C., Hardiman, O., 2015. A multidisciplinary clinic approach improves survival in ALS: a comparative study of ALS inIreland and Northern Ireland. J Neurol Neurosurg Psychiatry 86, 496-501.

Roos, E., Mariosa, D., Ingre, C., Lundholm, C., Wirdefeldt, K., Roos, P.M., Fang, F., 2016. Depression in amyotrophic lateral sclerosis. Neurology 86, 2271-2277.

Rosenbohm, A., Peter, R.S., Erhardt, S., Lule, D., Rothenbacher, D., Ludolph, A.C., Nagel, G., ALS Registry Study Group, 2017. Epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis in Southern Germany. J Neurol 264, 749-757.

Sancho, J., Servera, E., Banuls, P., Marin, J., 2017. Effectiveness of assisted and unassisted cough capacity in amyotrophic lateral sclerosis patients. Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener 18, 498-504.

Sancho, J., Servera, E., Diaz, J.L., Banuls, P., Marin, J., 2011. Home tracheotomy mechanical ventilation in patients with amyotrophic lateral sclerosis: causes, complications and 1-year survival. Thorax 66, 948-952.

Schneider, F., Härter, M., Leucht, S., Berger, M., DGPPN, BÄK, KBV, AWMF (Hrsg.) für die Leitliniengruppe Unipolare Depression, 2015. S3-Leitlinie/Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression – Langfassung, 2. Auflage. Version 5.

Seer, C., Joop, M., Lange, F., Lange, C., Dengler, R., Petri, S., Kopp, B., 2017. Attenuated errorrelated potentials in amyotrophic lateral sclerosis with executive dysfunctions. ClinNeurophysiol 128, 1496-1503.

Shefner, J.M., Al-Chalabi, A., Baker, M.R., Cui, L.Y., de Carvalho, M., Eisen, A., Grosskreutz, J., Hardiman, O., Henderson, R., Matamala, J.M., Mitsumoto, H., Paulus, W., Simon, N., Swash, M., Talbot, K., Turner, M.R., Ugawa, Y., van den Berg, L.H., Verdugo, R., Vucic, S., Kaji, R., Burke, D., Kiernan, M.C., 2020. A proposal for new diagnostic criteria for ALS. Clin Neurophysiol 131, 1975-1978.

Shribman, S., Reid, E., Crosby, A.H., Houlden, H., Warner, T.T., 2019. Hereditary spastic paraplegia: from diagnosis to emerging therapeutic approaches. Lancet Neurol 18, 1136-1146.

Silva-Moraes, M.H., Bispo-Torres, A.C., Barouh, J.L., Lucena, P.H., Armani-Franceschi, G., Dorea-Bandeira, I., Vieira, F., Miranda-Scippa, A., Quarantini, L.C., Lucena, R., Bandeira, I.D., 2020. Suicidal behavior in individuals with amyotrophic lateral sclerosis: A systematic review.J Affect Disord 277, 688-696.

Smith, R., Pioro, E., Myers, K., Sirdofsky, M., Goslin, K., Meekins, G., Yu, H., Wymer, J., Cudkowicz, M., Macklin, E.A., Schoenfeld, D., Pattee, G., 2017. Enhanced Bulbar Function in Amyotrophic Lateral Sclerosis: The Nuedexta Treatment Trial. Neurotherapeutics 14, 762-772.

Spittel, S., Maier, A., Kettemann, D., Walter, B., Koch, B., Krause, K., Norden, J., Munch, C., Meyer, T., 2021. Non-invasive and tracheostomy invasive ventilation in amyotrophic lateral sclerosis: Utilization and survival rates in a cohort study over 12 years in Germany. Eur J Neurol 28, 1160-1171.

Stolte, B., Totzeck, A., Kizina, K., Bolz, S., Pietruck, L., Monninghoff, C., Guberina, N., Oldenburg, D., Forsting, M., Kleinschnitz, C., Hagenacker, T., 2018. Feasibility and safety of intrathecal treatment with nusinersen in adult patients with spinal muscular atrophy. Ther Adv Neurol Disord 11, 1756286418803246.

Strauss, K.A., Carson, V.J., Brigatti, K.W., Young, M., Robinson, D.L., Hendrickson, C., Fox, M.D., Reed, R.M., Puffenberger, E.G., Mackenzie, W., Miller, F., 2018. Preliminary Safety and Tolerability of a Novel Subcutaneous Intrathecal Catheter System for Repeated Outpatient Dosing of Nusinersen to Children and Adults With Spinal Muscular Atrophy. J Pediatr Orthop 38, e610-e617.

Sturm, S., Gunther, A., Jaber, B., Jordan, P., Al Kotbi, N., Parkar, N., Cleary, Y., Frances, N., Bergauer, T., Heinig, K., Kletzl, H., Marquet, A., Ratni, H., Poirier, A., Muller, L., Czech, C., Khwaja, O., 2019. A phase 1 healthy male volunteer single escalating dose study of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of risdiplam (RG7916, RO7034067), a SMN2 splicing modifier. Br J Clin Pharmacol 85, 181-193.

Tilanus, T.B.M., Groothuis, J.T., TenBroek-Pastoor, J.M.C., Feuth, T.B., Heijdra, Y.F., Slenders, J.P.L., Doorduin, J., Van Engelen, B.G., Kampelmacher, M.J., Raaphorst, J., 2017. The predictive value of respiratory function tests for non-invasive ventilation in amyotrophic lateral sclerosis. Respir Res 18, 144.

Turner, M.R., Talbot, K., 2020. Primary lateral sclerosis: diagnosis and management. Pract Neurol 20, 262-269. van Groenestijn, A.C., Schroder, C.D., van Eijk, R.P.A., Veldink, J.H., Kruitwagen-van Reenen,

E.T., Groothuis, J.T., Grupstra, H.F., Tepper, M., van Vliet, R.O., Visser-Meily, J.M.A., van den Berg, L.H., 2019. Aerobic Exercise Therapy in Ambulatory Patients With ALS: A Randomized Controlled Trial. Neurorehabil Neural Repair 33, 153-164.

Vrijsen, B., Buyse, B., Belge, C., Vanpee, G., Van Damme, P., Testelmans, D., 2017. Randomized cross-over trial of ventilator modes during non-invasive ventilation titration in amyotrophiclateral sclerosis. Respirology 22, 1212-1218.

Vuillerot, C., Payan, C., Iwaz, J., Ecochard, R., Berard, C., MFM Spinal Muscular Atrophy Study Group, 2013. Responsiveness of the motor function measure in patients with spinal muscular atrophy. Arch Phys Med Rehabil 94, 1555-1561.

Walter, M.C., Wenninger, S., Thiele, S., Stauber, J., Hiebeler, M., Greckl, E., Stahl, K., Pechmann, A., Lochmuller, H., Kirschner, J., Schoser, B., 2019. Safety and Treatment Effects of Nusinersen in Longstanding Adult 5q-SMA Type 3 - A Prospective Observational Study. J Neuromuscul Dis 6, 453-465.

Ward, A.L., Sanjak, M., Duffy, K., Bravver, E., Williams, N., Nichols, M., Brooks, B.R., 2010. Power wheelchair prescription, utilization, satisfaction, and cost for patients with amyotrophic lateral sclerosis: preliminary data for evidence-based guidelines. Arch Phys Med Rehabil 91, 268-272.

Weidner, N., Baumberger, M., Göggelmann, C., Marcus, O., Wittgruber, G., Wildburger, R., 2020. Leitlinie Thromboembolieprophylaxe bei Querschnittlähmung. Entwicklungsstufe S1, Stand 1.9.2020, AWMF-Register-Nr: 179-015.

Weikamp, J.G., Schinagl, D.A., Verstappen, C.C., Schelhaas, H.J., de Swart, B.J., Kalf, J.G., 2016. Botulinum toxin-A injections vs radiotherapy for drooling in ALS. Acta Neurol Scand 134, 224-231.

Weiss, M.D., Macklin, E.A., Simmons, Z., Knox, A.S., Greenblatt, D.J., Atassi, N., Graves, M., Parziale, N., Salameh, J.S., Quinn, C., Brown, R.H., Jr., Distad, J.B., Trivedi, J., Shefner, J.M., Barohn, R.J., Pestronk, A., Swenson, A., Cudkowicz, M.E., Mexiletine, A.L.S.S.G., 2016. A randomized trial of mexiletine in ALS: Safety and effects on muscle cramps and progression. Neurology 86, 1474-1481.

Wills, A.M., Garry, J., Hubbard, J., Mezoian, T., Breen, C.T., Ortiz-Miller, C., Nalipinski, P., Sullivan, S., Berry, J.D., Cudkowicz, M., Paganoni, S., Chan, J., Macklin, E.A., 2019. Nutritional counseling with or without mobile health technology: a randomized open-label standard-ofcare-controlled trial in ALS. BMC Neurol 19, 104.

Wills, A.M., Hubbard, J., Macklin, E.A., Glass, J., Tandan, R., Simpson, E.P., Brooks, B., Gelinas, D., Mitsumoto, H., Mozaffar, T., Hanes, G.P., Ladha, S.S., Heiman-Patterson, T., Katz, J., Lou, J.S., Mahoney, K., Grasso, D., Lawson, R., Yu, H., Cudkowicz, M., MDA Clinical ResearchNetwork, 2014. Hypercaloric enteral nutrition in patients with amyotrophic lateral sclerosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. Lancet 383, 2065-2072.

Wilson, C.M., Stiller, C.H., Doherty, D.J., Thompson, K.A., 2016. The Role of Physical Therapists Within Hospice and Palliative Care in the United States and Canada. American Journal of Hospice and Palliative Medicine® 34, 34-41.

Windisch, W., Dreher, M., Geiseler, J., Siemon, K., Brambring, J., Dellweg, D., Grolle, B., Hirschfeld, S., Köhnlein, T., Mellies, U., Rosseau, S., Schönhofer, B., Schucher, B., Schütz, A., Sitter, H., Stieglitz, S., Storre, J., Winterholler, M., Young, P., Walterspacher, S., 2017. S2k-Leitlinie:Nichtinvasive und invasive Beatmung als Therapie der chronischen respiratorischen Insuffizienz – Revision 2017. Pneumologie 71, 722-297.

Wirth, B., Karakaya, M., Kye, M.J., Mendoza-Ferreira, N., 2020. Twenty-Five Years of Spinal Muscular Atrophy Research: From Phenotype to Genotype to Therapy, and What Comes Next. Annu Rev Genomics Hum Genet 21, 231-261.

Writing Group; Edaravone (MCI-186) ALS 19 Study Group, 2017. Safety and efficacy of edaravone in well defined patients with amyotrophic lateral sclerosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet Neurol 16, 505-512.

Zee, A.A., van Lieshout, K., van der Heide, M., Janssen, L., Janzing, H.M., 2017. Low molecular weight heparin for prevention of venous thromboembolism in patients with lower-limb immobilization. Cochrane Database Syst Rev 8, CD006681.

Ziegler, A., Wilichowski, E., Schara, U., Hahn, A., Muller-Felber, W., Johannsen, J., von der Hagen, M., von Moers, A., Stoltenburg, C., Saffari, A., Walter, M.C., Husain, R.A., Pechmann, A., Kohler, C., Horber, V., Schwartz, O., Kirschner, J., 2020. [Recommendations for gene therapy of spinal muscular atrophy with onasemnogene abeparvovec-AVXS-101: Consensus paper of the German representatives of the Society for Pediatric Neurology (GNP) and the German treatment centers with

collaboration of the medical scientific advisory board of the German Society for Muscular Diseases (DGM)]. Nervenarzt 91, 518-529.

Zucchi, E., Vinceti, M., Malagoli, C., Fini, N., Gessani, A., Fasano, A., Rizzi, R. , Sette, E., Cavazza, S., Fiocchi, A., Buja, S., Faccioli, T., Storani, S., Mandrioli, J., 2019a. High-frequency motorrehabilitation in amyotrophic lateral sclerosis: a randomized clinical trial. Ann Clin Transl Neurol 6, 893-901.

Zwicker, J., Qureshi, D., Talarico, R., Bourque, P., Scott, M., Chin-Yee, N., Tanuseputro, P., 2019. Dying of amyotrophic lateral sclerosis: Health care use and cost in the last year of life. Neurology 93, e2083-e2093.