

FORSCHUNGSPROGRAMM

Klinische Phänotypisierung und Krankheitsklassifikation bei ALS

Torsten Grehl | Oberarzt der Neurologie | Leiter des Zentrums für ALS und andere Motoneuronerkrankungen | Alfried Krupp Krankenhaus, Essen

WISSENSCHAFTLICHE VISION

Vorantreiben der Präzisionsmedizin bei amyotropher Lateralsklerose durch die Integration klinisch bedeutsamer Phänotypisierung, Krankheitsklassifikation sowie genetischer und Biomarker-Daten.

FORSCHUNGSSCHWERPUNKTE

KERNINSTRUMENT OPM-Klassifikation

Onset · Propagation · UMN/LMN-Beteiligung

01 PHÄNOTYP-ENTDECKUNG

Identifikation klinisch bedeutsamer ALS-Phänotypen.

02 BIOMARKER- & GENETISCHE INTEGRATION

Integration von Flüssigbiomarkern und Genotyp für Validierung, Prognose und Studienstratifizierung.

03 FORTLAUFENDE KLASSIFIKATION

Kontinuierliche, evidenzbasierte Verfeinerung der **OPM-Klassifikation** mit wachsender Evidenz.

04 KLINISCHE TRANSLATION

Anwendung in Diagnose, Prognose, klinischen Studien und Präzisionsmedizin.

AUSBLICK
Extramotorische Phänotypisierung — kognitiv-behaviorale und metabolische Dimensionen

KERNPARAMETER

sNfL (plattformadjustiert) · Kardiales Troponin T · ALSFRS-R & ΔFRS

ABBILDUNG 1

Konzeptioneller Rahmen für die phänotypbasierte ALS-Klassifikation

Ein dynamischer, evidenzbasierter Ablauf: Die OPM-gestützte klinische Phänotypisierung wird mit Serum-Biomarkern abgeglichen, um die Erkrankung zu charakterisieren und die Klassifikation iterativ zu verfeinern.



ALS

Die untersuchte Erkrankung



Klinische Beobachtung & Charakterisierung



Motorische Beteiligung nach Region (Kopf · Extremitäten · respiratorisch) und nach oberem vs. unterem Motoneuron



PRIMÄRE PHÄNOTYPISIERUNG

OPM-Klassifikation

Onset · Propagation · UMN/LMN-Beteiligung



Biomarker-Abgleich



Stützen die Serum-Biomarker (sNfL, kardiales Troponin T) die OPM-Gruppen – oder decken sie Substruktur innerhalb der Gruppen auf?

Biomarker decken Substruktur auf (z. B. cTnT-Subgruppen)

↻ OPM-Klassifikation revidieren

Biomarker stützen die Gruppe

↓ untermauerter Phänotyp



Biomarker-untermauerter Phänotyp

Krankheitscharakter — die OPM-Gruppe, untermauert durch Biomarker-Signal (z. B. prognostisches sNfL)



Patientenstratifizierung



Risikostratifizierung und studientaugliche Subgruppen für Prognose und Studien-Enrichment



Präzisionsmedizin



Von der heute genotypgetriebenen Therapie hin zu breiteren, phänotypinformierten Strategien



Rückkopplung — wo Biomarker Heterogenität innerhalb einer Gruppe aufdecken, wird die OPM-Klassifikation verfeinert

AUSGEWÄHLTE SCHLÜSSELPUBLIKATIONEN UND WISSENSCHAFTLICHE BEITRÄGE

1 Motor phenotypes of amyotrophic lateral sclerosis — a three-determinant anatomical classification based on region of onset, propagation of motor symptoms, and degree of upper and lower motor neuron dysfunction

Neurol Res Pract. 2025;7:27. · DOI: 10.1186/s42466-025-00389-w

Wissenschaftlicher Beitrag

Führte einen neuartigen phänotypbasierten Rahmen für die systematische Klassifikation der ALS ein.

2 ALS motor phenotypes: a revised 'OPM' classification

Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener. 2026;27(5–6):540–552. · DOI: 10.1080/21678421.2026.2644277

Wissenschaftlicher Beitrag

Erste evidenzbasierte Revision der OPM-Klassifikation unter Einbezug internationaler Expertenrückmeldungen und multizentrischer klinischer Erfahrung.

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

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

Wissenschaftlicher Beitrag

Etablierte ALS-Phänotypen als unabhängige Determinanten der Serum-Neurofilament-Konzentration – relevant für Biomarker-Interpretation und Studien.

4 Combination of serum neurofilament light chain and serum cardiac troponin T as biomarkers improves diagnostic accuracy in amyotrophic lateral sclerosis

Ann Neurol. 2026;99(2):408–417. · DOI: 10.1002/ana.78066

Wissenschaftlicher Beitrag

Zeigte, dass die Kombination aus sNfL und kardialen Troponin T die diagnostische Genauigkeit verbessert und prognostisch distinkte Subgruppen identifiziert.

orcid.org/0000-0002-0631-6976