Aus dem Universitätsklinikum Ulm
Neurologische Klinik
Leiter: Prof. Dr. A. C. Ludolph

# Analyse des Phänotyps von an familiärer amyotropher Lateralsklerose erkrankter Familien ohne Mutation der Superoxid-1-dismutase: Eine Untersuchung zur Vorbereitung von Kopplungsanalysen

DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
der Universität Ulm

vorgelegt von
KATRIN URSULA KEMPF
aus Altötting

2006

Amtierender Dekan: Prof. Dr. Klaus-Michael Debatin

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Albert C. Ludolph

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Peter Steinbach

Tag der Promotion: 19.01.2007

*„ meinen Eltern,*

*meinem Ehemann Heiko*

*und*

*meiner Großmutter Anna“*

# Inhaltsverzeichnis

*Inhaltsverzeichnis* 4
*Abkürzungsverzeichnis* 5
*1 Einleitung* 6
1.1 Definition und Klinik 6
1.2 Übersicht fALS 7
1.3 Ziel der Dissertation 8
*2 Material und Methodik* 9
2.1 Übersicht 9
2.2 Einschlusskriterien 10
2.3 Patientendaten 10
2.3.1 Erhebung der Daten 10
2.3.2 Ergänzung der Daten 10
2.3.3 Verarbeitung der Daten 11
*3 Ergebnisse* 12
3.1 Patientenübersicht 12
3.2 Familien 13
3.2.1 Familie Nr. 6 13
3.2.2 Familie Nr. 8 14
3.2.3 Familie Nr. 15 16
3.2.4 Familie Nr. 26 18
3.2.5 Familie Nr. 27 20
3.2.6 Familie Nr. 31 22
3.2.7 Familie Nr. 32 24
3.2.8 Familie Nr. 33 26
3.2.9 Familie Nr. 34 27
3.2.10 Familie Nr. 35 29
3.3 Vergleich aller 10 Familien 30
*4 Diskussion* 33
*5 Zusammenfassung* 47
*6 Literaturverzeichnis* 49
*7 Danksagung* 56

# Abkürzungsverzeichnis

| | | |
|---|---|---|
| ALS | = | Amyotrophe Lateralsklerose |
| fALS | = | familiäre amyotrophe Lateralsklerose |
| sALS | = | sporadische amyotrophe Lateralsklerose |
| SOD1 | = | Kupfer-Zink-Superoxid-Dismutase |
| MND | = | Motoneuronerkrankung (motor neuron disease) |
| MN | = | Motoneuron |
| m : w | = | männlich : weiblich |
| HMSN | = | Hereditäre motorische und sensible Neuropathie |
| HSP | = | erbliche spastische Spinalparalyse (hereditary spastic paraplegia) |
| PLS | = | Primäre Lateralsklerose |
| MSA | = | Multisystematrophie |
| MS | = | Multiple Sklerose (= ED = Enzephalomyelitis disseminata) |

# 1. Einleitung

## 1.1 Definition und Klinik

Die amyotrophe Lateralsklerose (im Folgenden ALS genannt) ist eine chronische Erkrankung des zentralen Nervensystems und zählt zu den Motoneuronerkrankungen. Hierbei ist sowohl das erste (motorischer Cortex), als auch das zweite (im Rückenmark oder im Bulbärhirn gelegene) Motoneuron betroffen, woraus sich jeweils spezifische Symptome ergeben. Die ALS existiert in ihrer heutigen Definition seit 1869, als sie von dem Pariser Neurologen Charcot erkannt wurde. Ihre Prävalenz beträgt 4 – 6 Betroffene pro 100.000 Einwohner [16, 33], weshalb sie relativ unbekannt ist. Das Haupterkrankungsalter liegt zwischen dem 50. und 70. Lebensjahr, die jüngsten Patienten erkranken jedoch schon im Alter von 20 – 30 Jahren. Der Beginn der Erkrankung stellt sich überwiegend asymmetrisch als eine Parese und/oder Atrophie dar, die sich anfangs vor allem distal manifestiert [39, 42]. Faszikulationen (2.Motoneuron), gesteigerte Reflexe und Spastik (jeweils 1.Motoneuron), Muskelkrämpfe, Beteiligung der motorischen Hirnnerven sind weitere Symptome. Im weiteren Krankheitsverlauf, ebenso in der Dauer der Erkrankung gibt es große individuelle Unterschiede. Die durchschnittliche Krankheitsdauer beträgt etwa 3 – 5 Jahre [10, 79]. Die meisten Patienten leiden im Laufe der Erkrankung an Sprach- und Schluckbeschwerden sowie an Atemnot, und versterben infolge der respiratorischen Insuffizienz in einer $CO_2$-Retention. Zur Diagnostik und Einteilung der Krankheitsstadien sind Kriterien, die El Escorial-Kriterien, erstellt worden [9]. Sie unterscheiden die definitive, wahrscheinliche, wahrscheinlich laborunterstützte und die mögliche ALS je nach betroffenen Regionen (bulbär, cervikal, thorakal, lumbosakral) und deren Anzahl. Als mögliche Risikofaktoren für die Erkrankung an ALS werden ohne eindeutige Evidenz unter anderem Kopfverletzungen, Blitzschlag und Kontakt mit Schwermetallen diskutiert, genaue Ursachen sind bislang nicht bekannt. Nach neueren Erkenntnissen sollten aber alle diese und andere Faktoren überprüft werden; für alle diese Faktoren gilt, dass epidemiologische Untersuchungen widersprüchliche Ergebnisse erbringen. Eine kausale Therapie und somit eine Heilung sind bisher ebenfalls nicht bekannt. Es gibt ein Medikament, das Riluzol (Rilutek ®), das v.a. in der frühen Phase der Erkrankung die Progredienz verlangsamt [48, 64]. Der klinische Einsatz von

Vitamin E und Kreatin hat hingegen keine signifikante Auswirkung auf die Überlebenszeit [23, 24].

## 1.2 Übersicht fALS

Die ALS tritt in zwei Formen auf, der erblichen Form (familiäre ALS = fALS) und der so genannten sporadischen Form (sALS), wobei ca. 5-10% der Fälle der fALS und 90-95% der sALS zuzurechnen sind [31, 81]. Klinisch und neuropathologisch sind sich beide Formen ähnlich [67, 72], das Manifestationsalter der fALS liegt jedoch mit einem mittleren Alter von 49,3 Jahren unter dem Manifestationsalter der sALS mit einem Durchschnittsalter von 55,7 Jahren [14, 16]. Die fALS wird hauptsächlich autosomal-dominant vererbt, autosomal-rezessive Formen und X-chromosomale Varianten sind ebenfalls bekannt [7, 28, 35]. Während die pathophysiologischen Mechanismen der sALS noch nicht exakt eruiert werden konnten, hat man 1993 eines der für die fALS verantwortlichen Gene, die Superoxiddismutase (SOD1) auf dem Chromosom 21, identifiziert [66]. Es handelt sich hier um ein Eiweiß, das im gesunden Organismus an der Detoxifikation von Sauerstoffradikalen mitverantwortlich ist [52, 61]. Das Ergebnis einer Mutation in diesem Gen ist jedoch kein Funktionsverlust, sondern der Erwerb einer neuen Funktion, welche zur Schädigung von Nervenzellen führt [11, 27]. Es wurde gezeigt, dass nur etwa 10-20 % der an fALS und ca. 3 % der an sALS Erkrankten eine Mutation in diesem Gen aufweisen [43, 68]. Aus diesem Grund wird kontinuierlich nach weiteren krankheitsverursachenden und / oder modifizierenden genetischen Veränderungen gesucht, um zum einen das Krankheitsverständnis und zum anderen daraus resultierende Therapiemöglichkeiten zu entwickeln.

Von Tiermodellen ist bekannt, dass Eiweiße, die durch die SOD1-Mutation bzw. durch noch nicht genauer bekannte Genmutationen neue Funktionen erworben haben, auch auf andere Eiweiße oder Enzyme Einfluss nehmen können bzw. über eine axonale Ausbreitung über die Nervenbahnen in verschiedene Regionen des Körpers transportiert werden können. Dies wird als eine Erklärung für die Beobachtung, dass bei Krankheitsbeginn z.B. vorwiegend die Beine oder Hände betroffen sind, herangezogen.

## 1.3 Ziel der Dissertation

In dieser Dissertation soll der Schwerpunkt auf den klinischen Phänotyp, also Beginn und Verlauf der Symptome, gelegt werden, um bei Familien, die keine SOD - Mutationen tragen, die Grundlagen für Kopplungsanalysen zu legen. Eine Kopplungsanalyse beinhaltet, dass alle verfügbaren Familienmitglieder hinsichtlich ihrer Erbinformationen nach Unterschieden untersucht werden. Werden Veränderungen gefunden, ist es unabdingbar zu wissen, welche Person einen klinischen Phänotyp entwickelt hat. Es wurden Familien untersucht, bei denen mehr als 2 Betroffene existieren, wovon wiederum Familien mit mindestens 4 erkrankten Mitgliedern detaillierter ausgearbeitet und zur Visualisierung Stammbäume erstellt wurden. Über die Analyse der Familien sollte die Zahl der identifizierten Betroffenen erhöht werden, auch um zusätzlich über eine Analyse des Phänotyps modifizierende Faktoren zu erfassen.

In der Poliklinik und Klinik für Neurologie der Universität Ulm wurde bereits ein erster Schritt in diese Richtung getan, indem eine Datenbank von mehr als 1000 in Deutschland an ALS erkrankten Patienten erstellt wurde. Hier werden Patientendaten nach definierten Gesichtspunkten und einem fest vorgelegten Fragebogen erfasst, um zu einem späteren Zeitpunkt diese Informationen nach ausgewählten Kriterien abrufen zu können. Hierbei werden sowohl Genotyp als auch Phänotyp der einzelnen Patienten eingetragen, damit ein Zusammenhang zwischen den beiden erstellt werden kann.

Die meisten in dieser Datenbank erfassten Patienten und auch ein Großteil ihrer Familienmitglieder haben genetisches Material zur Verfügung gestellt und werden hinsichtlich der bekannten genetischen Veränderungen (z.B. SOD) untersucht und für weitere Analysen aufbereitet. Auf diese Weise kann in Zukunft auf Grund der dadurch neu gewonnenen Erkenntnisse und den Ergebnissen dieser Dissertation eine Verbindung zwischen schon bekanntem klinischem Phänotyp und neu bekanntem Genotyp hergestellt werden. Zudem sollte erfasst werden, ob Beginn und Verlauf innerhalb von fALS - Familien vergleichbar sind.

# 2. Material und Methodik

## 2.1 Übersicht

Die Poliklinik und Klinik für Neurologie der Universität Ulm ist ein etabliertes Zentrum für Patienten mit Motoneuronerkrankungen (motor neuron disease; MND). Neben der Diagnostik, Aufklärung und Betreuung der Patienten wird eine umfangreiche klinische und experimentelle Forschungsarbeit, insbesondere zur häufigsten MND, der amyotrophen Lateralsklerose (ALS), betrieben. Ein Projekt befasst sich mit der Aufdeckung molekularer Zusammenhänge und der Entdeckung neuer Kandidatengene dieser Erkrankung. So existiert, wie in der Einleitung bereits erwähnt, eine beständig anwachsende Phänotypen - Datenbank mit aktuell über 1000 ALS - Patienten. Besonderes Augenmerk gilt aus molekulargenetischer Sicht den familiären ALS - Erkrankungen (fALS), da bei Vorliegen einer erblichen Erkrankung in einer Familie bei einer ausreichenden Zahl Betroffener über eine so genannte Kopplungsanalyse das die Krankheit verursachende Gen gesucht bzw. eingegrenzt werden kann. So werden seit 1997 unter anderem Familien mit SOD - negativer ALS betreut und hinsichtlich ihres Phänotyps und Krankheitsprogresses beobachtet. Um den individuellen Verlauf und mögliche Koerkrankungen aller Familienmitglieder so detailliert wie möglich zu erfassen, erfolgen Patientenbesuche, Angehörigengespräche, Arztkontakte und die Dokumentation von Krankenunterlagen. Zudem werden von jedem einwilligenden Patienten Blutproben für genetische Analysen gewonnen und diese nach Genmutationen untersucht.

Für diese Dissertation wurden Patienten bzw. Familien kaukasischer Herkunft nach unten aufgeführten Gesichtspunkten ausgewählt und hinsichtlich aller erfassbaren Merkmale durch eine überwiegend retrospektive Analyse ausgewertet. Zudem wurden zur Vervollständigung und Aktualisierung der einzelnen Datenpunkte die Patienten, ihre Familien und / oder die betreuenden Ärzte telefonisch befragt.

## 2.2 Einschlusskriterien

Es erfüllten insgesamt 106 Patienten aus 35 Familien die folgenden Einschlusskriterien:

1. Gesicherte Diagnose einer definitiven, wahrscheinlichen, wahrscheinlich laborunterstützten oder möglichen ALS nach den El Escorial-Kriterien*
2. Ausschluss einer Mutation des SOD1 - Gens
3. Mindestens 2 Betroffene in einer Familie sowie zugängliche Informationen über Beginn, Verlauf und Manifestationsalter der Erkrankung;
   anschließend wurden Familien mit mindestens 4 Betroffenen detailliert ausgearbeitet und Stammbäume der einzelnen Familien erstellt

*Die El Escorial-Kriterien dienen der Einteilung der ALS und unterscheiden die definitive, wahrscheinliche, wahrscheinlich laborunterstützte und die mögliche ALS je nach betroffenen Regionen und deren Anzahl.

## 2.3 Patientendaten

### 2.3.1 Erhebung der Daten

Als Grundlage für die größtenteils retrospektive Analyse dienten sowohl die Aufzeichnungen der Ambulanz der neurologischen Klinik, als auch die Patientenakten der stationären Aufenthalte in der Universitätsklinik Ulm. Es wurden alle Merkmale zu Beginn, die phänomenologische und zeitliche Charakteristik im Verlauf, die Dauer der Erkrankung und mögliche Koerkrankungen aller Patienten innerhalb der jeweiligen Familien erfasst.

### 2.3.2 Ergänzung der Daten

Bei fehlenden, veralteten oder nicht eindeutigen Informationen wurde mit den Patienten und ihren Familien Kontakt aufgenommen und auf diese Weise die Daten aktualisiert. Zudem wurden die Hausärzte der Betroffenen mit einbezogen.

### 2.3.3 Verarbeitung der Daten

Es wurden insgesamt 58 Patienten (19 männlich, 39 weiblich) aus 10 Familien mit einem autosomal - dominanten Erbgang mit mindestens 4 und maximal 12 betroffenen Mitgliedern detailliert ausgearbeitet.

Alle Patienten wurden tabellarisch aufgeführt und nach folgenden Merkmalen evaluiert: zu den personenbezogenen Daten gehören Geburtsdatum, Geschlecht, Größe, Gewicht, Anzahl der Geschwister und der Verwandtschaftsgrad zu den in der Familie Erkrankten. Außerdem wurden krankheitsbezogene Daten wie Manifestationsalter, Beginn und Art der ersten Symptome, der Verlauf und gegebenenfalls das Sterbedatum chronologisch eingetragen. Zudem wurden auch der Zeitpunkt des Beginns einer nicht - invasiven Beatmung, die Notwendigkeit und der Zeitpunkt des Einsatzes von Gehhilfen und auch der Beginn einer enteralen Ernährung über eine Sonde berücksichtigt. Neben der neurologischen Untersuchung (Erfassung von Hirnnervenfunktionen, Atrophien, Motorik, Reflexen, Sensibilität, vegetativen Funktionen) wurden auch Ergebnisse der Diagnostik, wie Elektromyographie, Elektroneurographie und die Medikation erfasst. Wichtig waren ebenfalls Vor- und Koerkrankungen, wobei insbesondere psychische Auffälligkeiten vor und während der Erkrankung von Interesse waren. Zur Visualisierung wurden zudem mit Hilfe eines kommerziellen Programms (Cyrillic 2.1® for Windows, Version 2.1 1997) Stammbäume der 10 Familien erstellt.

Die erhobenen Informationen und Daten wurden in einem zweiten Schritt hinsichtlich möglicher Gemeinsamkeiten oder auch Besonderheiten in Phänotyp und individuellem Verlauf ausgewertet. Um die Aussagekräftigkeit der gewonnenen Ergebnisse zu belegen, wurde mit Hilfe des so genannten t-Tests die Signifikanz bewiesen ($p < 0,05$).

Während des Aktenstudiums und der Erfassung der Daten ist parallel die existierende Phänotypendatenbank der Neurologischen Universitätsklinik Ulm mit Hilfe spezieller Fragebögen um die neu gewonnenen Informationen ergänzt worden.

# 3. Ergebnisse

## 3.1 Patientenübersicht

In dieser Arbeit erfüllten insgesamt 106 Patienten aus 35 Familien die aufgeführten Einschlusskriterien. Insgesamt wurden 10 Familien mit zusammen 58 Patienten (19 männlich, 39 weiblich) ausgewertet. Die Familien zeichnen sich durch mindestens 4 und höchstens 12 erkrankte Mitglieder aus. Jede einzelne Familie wurde hinsichtlich ihrer Merkmale tabellarisch aufgelistet und zur optimalen Übersicht bezüglich des Vererbungsmodus durch die Erstellung von Stammbäumen visualisiert. Es war nicht möglich, von allen 58 erkrankten Personen jegliche Informationen zu erhalten bzw. aufzuarbeiten. Die Tabelle und der folgende Text spiegeln nur Familienmitglieder mit bekannten Daten und Krankheitsgeschichten wider.

Wie aus den Stammbäumen (Seite 13 - 23) ersichtlich, konnten bei insgesamt 7 Familien drei, bei den restlichen Familien zwei Generationen mit bis zu 81 Individuen (erkrankte und nicht erkrankte) überblickt werden. Bei allen Familien konnte ein autosomal-dominanter Erbmodus festgestellt werden, wobei bei den Familien Nr. 8, 26, 31 und 33 eine unvollständige Penetranz der Vererbung vorliegt (Tabelle 1).

**Tabelle 1: Übersicht der ausgewählten 10 Familien**

| Familien-nummer | Anzahl Erkrankte | Betroffene Generationen | überblickte Individuen | Geschlecht Betroffene | | Erbgang |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | männlich | weiblich | |
| **6** | 4 | 2 | 23 | 0 | 4 | AD |
| **8** | 7 | 3 | 26 | 3 | 4 | AD **(UP)** |
| **15** | 12 | 3 | 87 | 1 | 11 | AD |
| **26** | 5 | 3 | 51 | 2 | 3 | AD **(UP)** |
| **27** | 5 | 3 | 11 | 0 | 5 | AD |
| **31** | 4 | 2 | 42 | 3 | 1 | AD **(UP)** |
| **32** | 6 | 3 | 32 | 4 | 2 | AD |
| **33** | 5 | 3 | 20 | 2 | 3 | AD **(UP)** |
| **34** | 5 | 2 | 50 | 3 | 2 | AD |
| **35** | 5 | 3 | 13 | 1 | 4 | AD |

**Legende:** AD = autosomal-dominant
UP = unvollständige Penetranz; wurde angenommen, wenn das mutmaßlich gentragende Individuum mindestens 10 Jahre länger als der späteste Krankheitsbeginn bei den Betroffenen der Familie lebte ohne direkte oder indirekte Zeichen einer motorischen Systemdegeneration

## 3.2 Familienübersicht

### 3.2.1 Familie Nr. 6

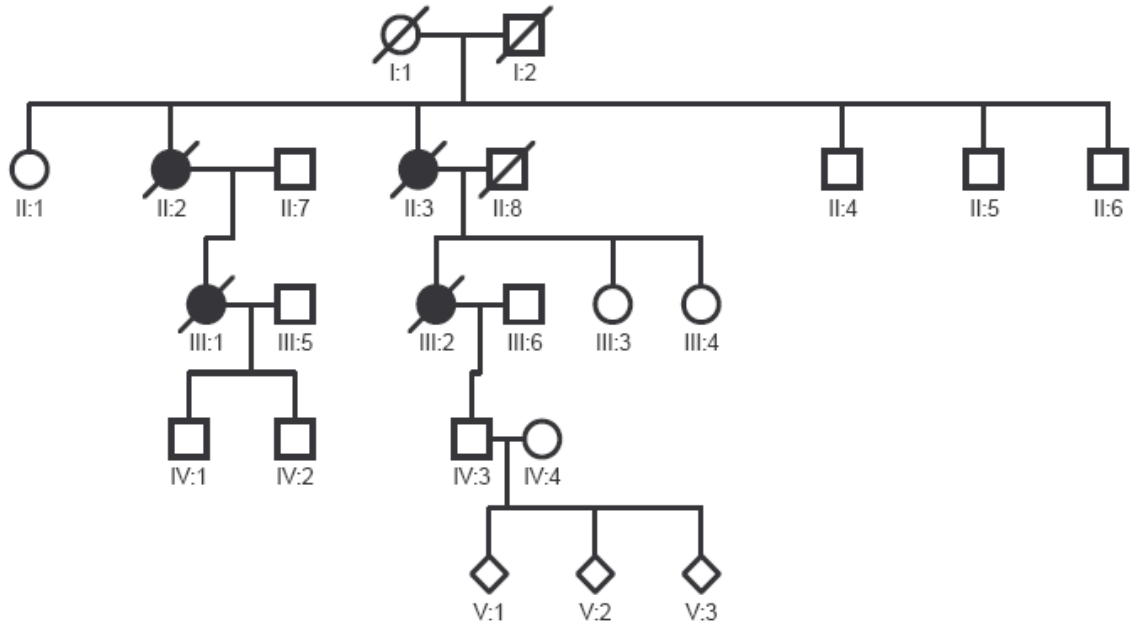


Abbildung 1: Stammbaum der Familie Nr. 6

○ = weiblich, nicht erkrankt ● = weiblich, erkrankt □ = männlich, nicht erkrankt
■ = männlich, erkrankt ◇ = Geschlecht unbekannt ∅ = verstorben
I – V = Generation 1 – 8 = Individuum

Die Familie Nr. 6 hat insgesamt 4 betroffene Mitglieder, wovon alle weiblich sind. Der Vererbungsmodus ist autosomal-dominant. Das Manifestationsalter von Patientin III:2 liegt bei 60 Jahren und die Dauer beträgt 20 Monate; zu den restlichen Betroffenen konnten keine Daten hierzu eruiert werden. Sowohl Individuum II:3 und III:2 hatten zu Beginn der Erkrankung bulbäre Symptome, im Verlauf entwickelten sich auch eine spinale Symptomatik und betraf die oberen und unteren Extremitäten. Zudem entwickelte die Patientin III:2 eine linksseitige Spastik und Enthemmungsphänomene (pathologisches Lachen und Weinen). Sie litt zudem unter arterieller Hypertonie und manisch-depressiven Phasen, wobei diese bereits vor Beginn der fALS bekannt waren. Die Patientin starb nach 20 Monaten an den Folgen einer Ateminsuffizienz.

### 3.2.2 Familie Nr. 8

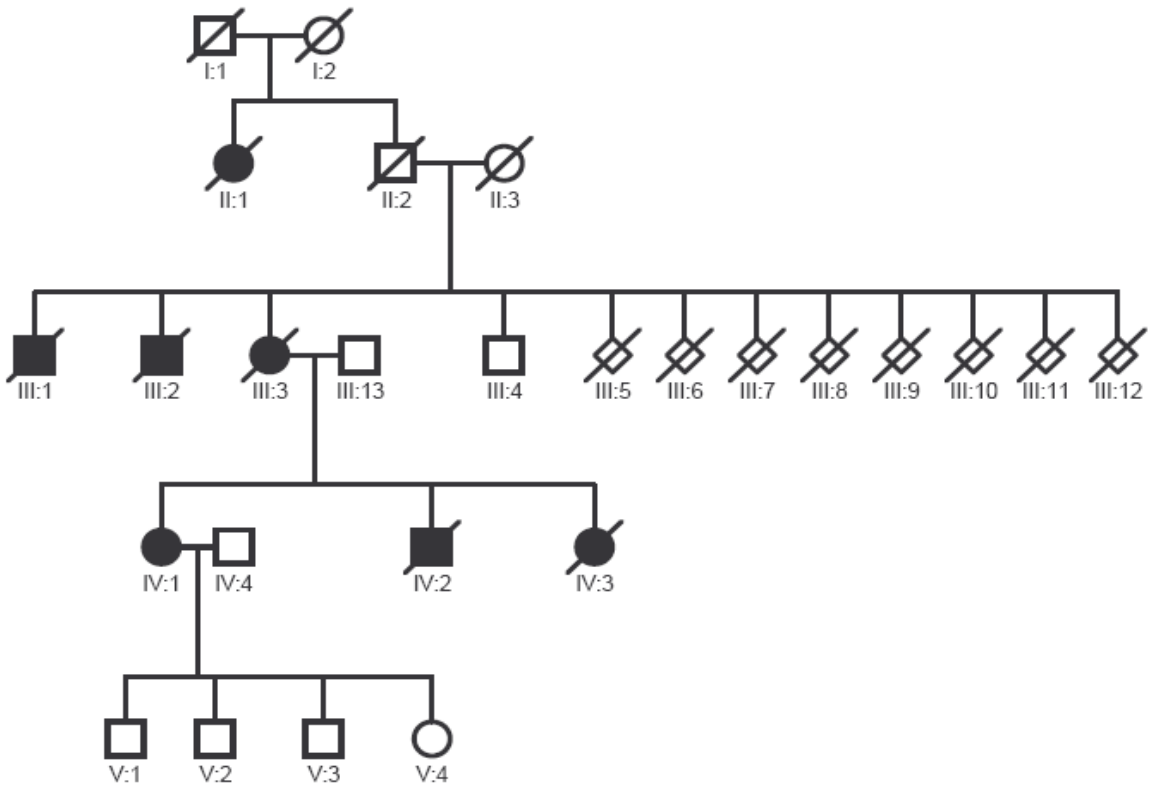


Abbildung 2: Stammbaum der Familie Nr. 8

○ = weiblich, nicht erkrankt ● = weiblich, erkrankt □ = männlich, nicht erkrankt
■ = männlich, erkrankt ◇ = Geschlecht unbekannt ∅ = verstorben
I – V = Generation 1 – 13 = Individuum

Die Familie Nr. 8 hat insgesamt 7 erkrankte Mitglieder, wovon 3 Individuen männlich und 4 weiblich sind. Der Vererbungsmodus ist hier autosomal-dominant mit einer unvollständigen Penetranz. Das durchschnittliche Erstmanifestationsalter beträgt 59,2 Jahre, wobei das der Männer mit 68,5 Jahren über dem der Frauen von 53 Jahren liegt. Die Gesamtüberlebenszeit liegt bei 81,2 Monaten (6,77 Jahren), jedoch lebten die weiblichen Patienten mit 100 Monaten länger als die männlichen mit 53 Monaten. Auch die Art der Erstsymptome weist Differenzen zwischen den Geschlechtern auf. Während die Männer zu Beginn an spinalen Symptomen der oberen Extremitäten litten, klagten die Frauen über solche an den unteren Extremitäten. Der Verlauf der Erkrankung gestaltete sich hingegen scheinbar willkürlich. Die Patienten III:2 und IV:1 zeigten eine gemischte spinale und bulbäre Symptomatik, die Patienten III:2 und IV:3 litten im Verlauf an einer spinalen Beteiligung der oberen Extremitäten und Patient IV:2 wies einen spinalen Befall der unteren Extremitäten auf. Eine Gemeinsamkeit ist jedoch das Fehlen

von Spastik und Sensibilitätsstörungen im Sinne einer Hypästhesie an den unteren Extremitäten bei den Patienten III:2, IV:1 und IV:2. Der Patient IV:2 verstarb an den Folgen einer Herz-Erkrankung. Der Ehemann und die Kinder der Patientin IV:1 leiden an der neurologischen Erkrankung Charcot-Marie-Tooth.

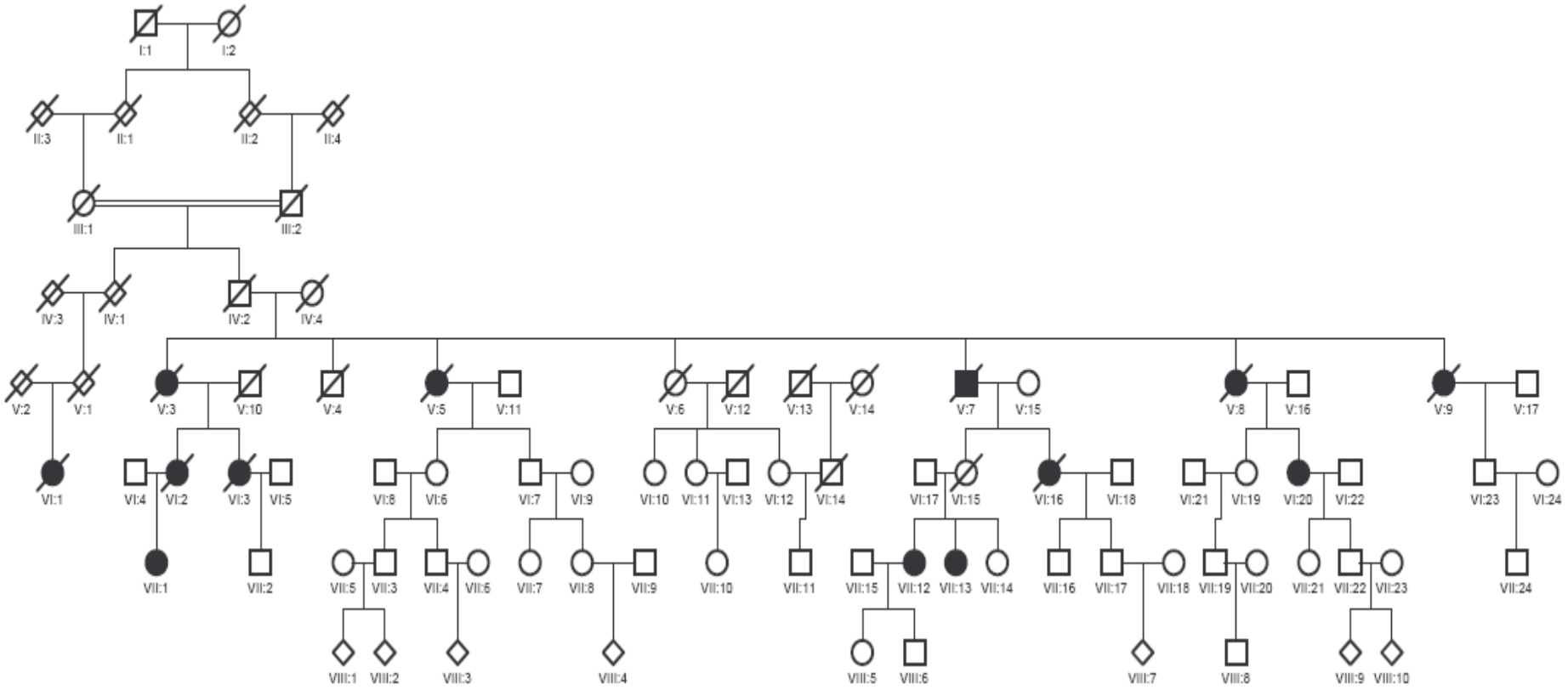


Abbildung 3: Stammbaum der Familie Nr. 15

○ = weiblich, nicht erkrankt ● = weiblich, erkrankt □ = männlich, nicht erkrankt
■ = männlich, erkrankt ◇ = Geschlecht unbekannt ∅ = verstorben
I – VIII = Generation 1 – 24 = Individuum

Die Familie Nr. 15 hat insgesamt 12 erkrankte Mitglieder; hierunter sind 11 weibliche und nur 1 männlicher Betroffener. Die Vererbung der fALS erfolgt autosomal-dominant. Das durchschnittliche Erkrankungsalter liegt mit 32,5 Jahren weit unter dem üblichen Manifestationsalter der fALS. Auch die Dauer der Krankheit ist in dieser Familie mit 219,6 Monaten (18,3 Jahren) weitaus länger als die der klassischen ALS. Die ersten Symptome waren bei allen spinaler Art, wobei bei den Patienten V:5 und VI:20 die unteren, bei den restlichen Erkrankten die oberen Extremitäten betroffen waren. Der Verlauf war bei allen Mitgliedern ebenfalls spinaler Art, jedoch war bei Patientin VI:3 auch eine bulbäre Beteiligung zu beobachten. Bei den Patienten VI:3, VII:1 und VII:13 ist darüber hinaus eine während der Erkrankung aufgetretene Depression bekannt, bei Patientin VII:12 eine fokale Epilepsie und eine arterielle Hypertonie. Die Patientin V:5 leidet unter einer Herzerkrankung im Sinne einer Angina pectoris und an einer Spastik der oberen Extremitäten. Bei der Patientin VII:1 hingegen ist eine Spastik der unteren Extremitäten bekannt. Die Patientin VI:3 weist eine Miktionsstörung auf, zudem eine Sensibilitätsstörung im Sinne einer Hypästhesie der oberen Extremitäten. Auf Grund einer starken Ateminsuffizienz, die durch chronischen Nikotinkonsum verstärkt wurde, benutzte sie die letzten zehn Jahre vor ihrem Tode ein Beatmungsgerät.

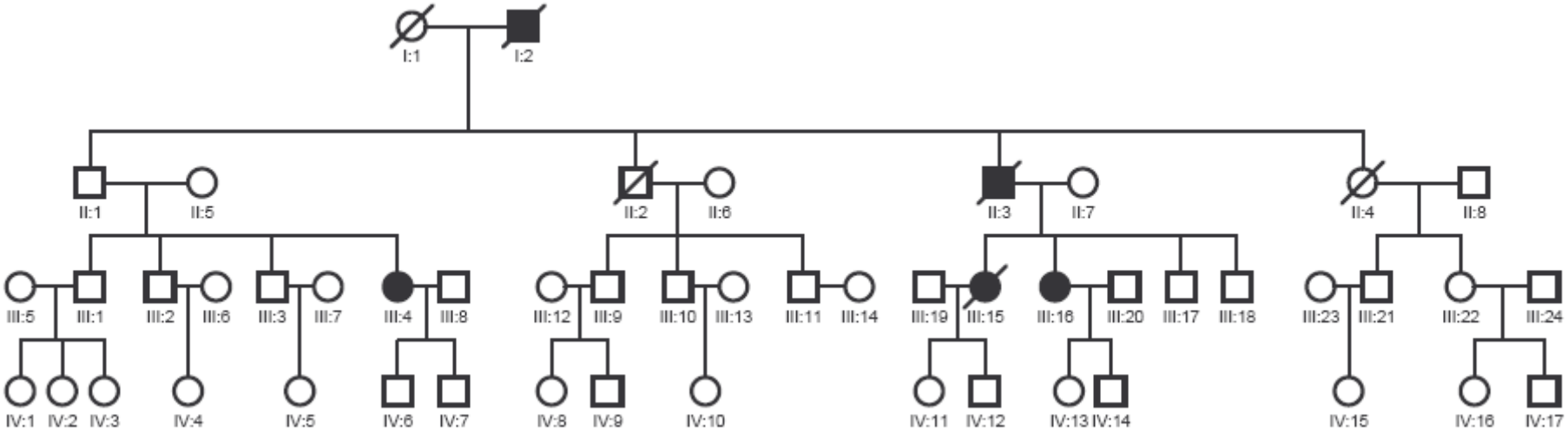


Abbildung 4: Stammbaum der Familie Nr. 26

○ = weiblich, nicht erkrankt ● = weiblich, erkrankt □ = männlich, nicht erkrankt
■ = männlich, erkrankt ∅ = verstorben
I – IV = Generation 1 – 24 = Individuum

Bei Familie Nr. 26 sind insgesamt 5 betroffene Mitglieder bekannt, von denen 2 männlich und 3 weiblich sind. Die Vererbung der fALS erfolgt in dieser Familie autosomal-dominant mit unvollständiger Penetranz. Das durchschnittliche Manifestationsalter beträgt 41,0 Jahre (35 – 53 Jahre), wobei das der Männer mit 46,5 Jahren über dem der Frauen mit 37,3 Jahren liegt. Die durchschnittliche Überlebenszeit beträgt 81,4 Monate (6,8 Jahre); hier ist Individuum I:2 die Ausnahme mit 132 Monaten, die restlichen 4 Mitglieder sind die Dauer der Erkrankung betreffend ähnlich. Der Beginn der fALS war geschlechterunabhängig bei allen Betroffenen spinaler Art und betraf die oberen Extremitäten, auch der Verlauf war bei den 5 Patienten identisch mit gemischtem Befall der unteren Extremität und bulbärer Symptomatik. Die Patientin III:16 entwickelte zudem eine Spastik an den unteren Extremitäten und leidet unter pathologischer Enthemmung (Lachen und Weinen). Die Patientin III:4 hat einen langsam fortschreitenden Verlauf der Symptome und lässt sich mit der Biofeedback-Therapie Breuer behandeln.

### 3.2.5 Familie Nr. 27

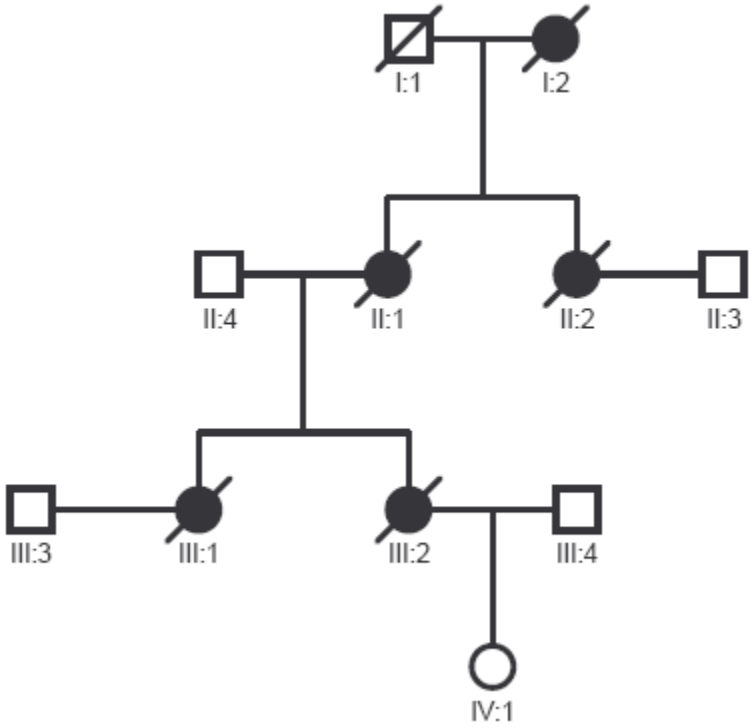


Abbildung 5: Stammbaum der Familie Nr. 27

○ = weiblich, nicht erkrankt ● = weiblich, erkrankt □ = männlich, nicht erkrankt
■ = männlich, erkrankt ∅ = verstorben
I – IV = Generation 1 – 4 = Individuum

Die Familie Nr. 27 hat insgesamt 5 betroffene Mitglieder, wovon alle weiblich sind. Die Vererbung der Erkrankung erfolgt autosomal-dominant. Das durchschnittliche Manifestationsalter liegt mit 33 Jahren deutlich unter dem der klassischen ALS. Die Überlebenszeit von 31,67 Monaten (2,6 Jahren) ist ebenfalls etwas kürzer als die übliche durchschnittliche Dauer. Der klinische Phänotyp in dieser Familie ist sowohl die ersten Symptome als auch den Verlauf betreffend von Individuum zu Individuum sehr unterschiedlich. So litten die Patienten II:1 und III:2 zu Beginn an spinalen Beschwerden der unteren Extremitäten, die Patientin I:2 an einer bulbären Symptomatik und die Patientin III:1 sowohl an bulbären als auch an spinalen Krankheitszeichen der oberen Extremitäten. Der Verlauf der fALS gestaltete sich bei den Patienten II:1 und II:2 als eine bulbäre Beteiligung, bei Patientin III:2 als ein gemischter Verlauf mit spinalen und bulbären Symptomen und bei Patientin III:1 als weitere spinale Zeichen der oberen und unteren Extremitäten. Die Patientin III:2 musste auf Grund der starken Dysphagie (Schluckstörungen) als ein Ausdruck der bulbären Beteiligung über eine

Magensonde künstlich ernährt werden. Bei keiner der Betroffenen wurde eine Spastik der Extremitäten festgestellt, ebenso keine Sensibilitätsstörungen.

## 3.2.6 Familie Nr. 31

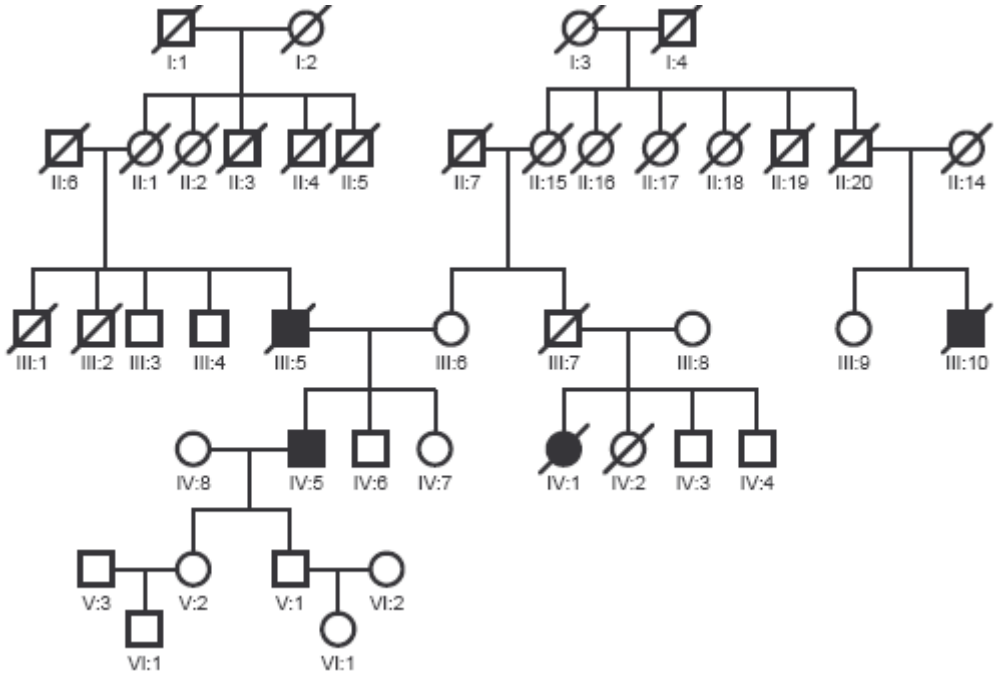


Abbildung 6: Stammbaum der Familie Nr. 31

○ = weiblich, nicht erkrankt ● = weiblich, erkrankt □ = männlich, nicht erkrankt
■ = männlich, erkrankt ∅ = verstorben
I – VI = Generation 1 – 20 = Individuum

Die Familie Nr. 31 hat insgesamt 4 betroffene Mitglieder, worunter 3 männliche und 1 weibliche Person sind. Die ALS wird autosomal-dominant, jedoch mit einer unvollständigen Penetranz vererbt. Das durchschnittliche Erkrankungsalter liegt bei 54,3 Jahren und die Überlebenszeit bei 167 Monaten (13,9 Jahre). Die ersten Symptome waren bei allen Erkrankten spinaler Art, wobei bei Mitglied III:5 sowohl die oberen als auch die unteren Extremitäten betroffen sind, bei den Individuen III:10 und IV:5 sind die Symptome jedoch nur an den unteren Extremitäten. Der Verlauf der fALS ist jedoch innerhalb der betroffenen Familienmitglieder stark verschieden. Während bei Individuum III:10 der spinale Befall auf die unteren Extremitäten beschränkt bleiben, entwickelt der Patient IV:5 auch Symptome an den oberen Extremitäten. Das Mitglied III:5 leidet zudem zusätzlich und als einziger der Familie an einer bulbären Beteiligung. Gemeinsamkeiten finden sich allerdings bei den Individuen III:5 und IV:5, beide entwickelten eine links- und beinbetonte Tetraspastik. Der Patient III:5 litt zudem unter Sensibilitätsstörungen der unteren Extremitäten, wohingegen der Patient IV:5 an einer pathologischen

Miktion (imperativer Harndrang) sowie an einem neuropathischen Schmerzsyndrom leidet. Der Patient III:10 verstarb an den Folgen einer Ateminsuffizienz. In der Familie Nr. 31 ist nicht nur die fALS bekannt, sondern weitere neurologische Erkrankungen wie die MSA (Multisystematrophie) und die MS (Multiple Sklerose), sowie diverse Karzinome der Verdauungsorgane, der Lunge, der Prostata und der weiblichen Geschlechtsorgane.

## 3.2.7 Familie Nr. 32

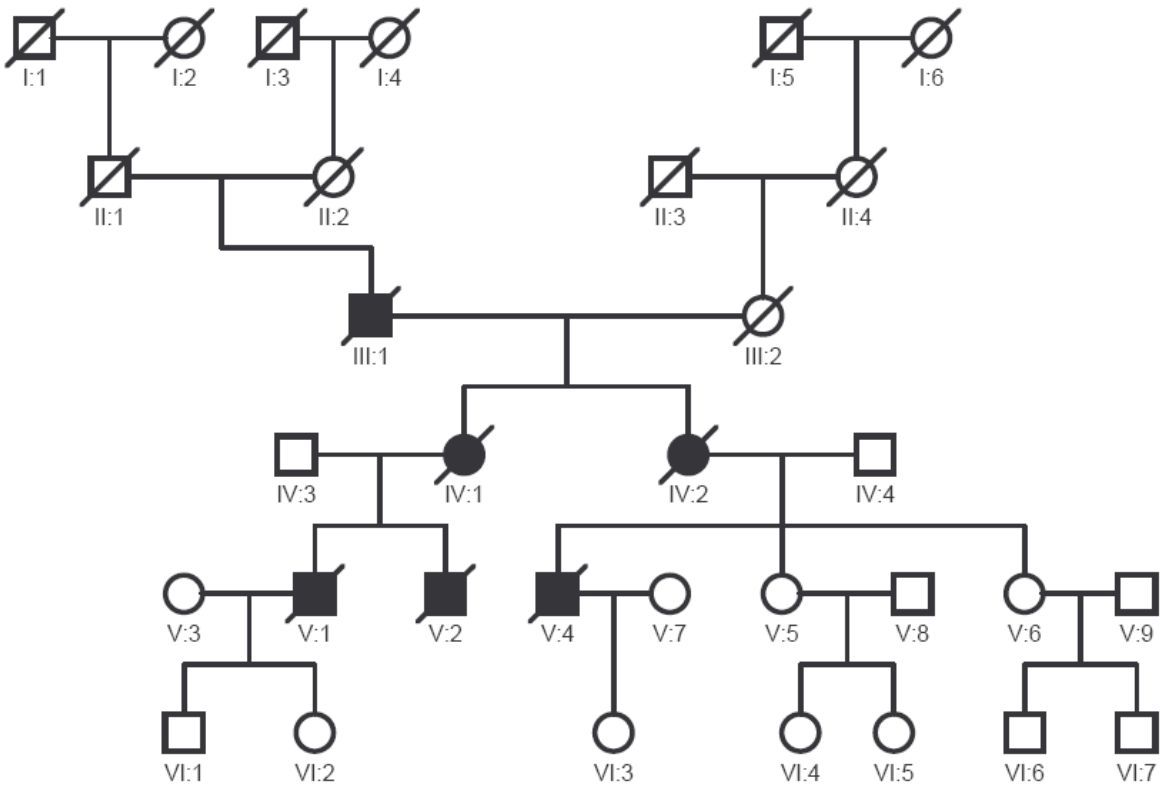


Abbildung 7: Stammbaum der Familie Nr. 32

○ = weiblich, nicht erkrankt ● = weiblich, erkrankt □ = männlich, nicht erkrankt
■ = männlich, erkrankt ∅ = verstorben
I – VI = Generation 1 – 9 = Individuum

In der Familie Nr. 32 sind insgesamt 6 Mitglieder erkrankt, wovon 4 männlich und 2 weiblich sind. Die Vererbung der fALS erfolgt autosomal-dominant. Das durchschnittliche Erstmanifestationsalter beträgt 44,7 Jahre und liegt hiermit unter dem der klassischen fALS. Die mittlere Dauer ist mit 16,3 Monaten (1,36 Jahre) deutlich kürzer als die übliche durchschnittliche Überlebenszeit. Die Symptome zu Beginn sind bei allen Erkrankten spinaler Art, wobei bei den Patienten V:1 und V:2 sowohl die oberen als auch die unteren Extremitäten, bei Individuum IV:1 nur die unteren und bei Patient V:4 nur die oberen Extremitäten betroffen sind. Der Verlauf gestaltet sich in zwei Gruppen, so weisen die Erkrankten V:1 und V:2 auch eine bulbäre Beteiligung auf, die Individuen IV:1 und V:4 weiterhin nur spinale Symptome der oberen und unteren Extremitäten. Keiner der Betroffenen leidet unter einer Spastik, der Patient V:4 hat allerdings Sensibilitätsstörungen an den oberen Extremitäten. Der Betroffene V:1 litt zudem an Kopfschmerzen und einer

während der Erkrankung aufgetretenen Depression und hat vermutlich auf Grund dessen Suizid begangen. Es ist noch zu erwähnen, dass in den drei Generationen immer abwechselnd Männer bzw. Frauen betroffen sind, so ist in Generation I ein Mann erkrankt, in Generation II sind es zwei Frauen und in Generation III erneut zwei Männer.

### 3.2.8 Familie Nr. 33

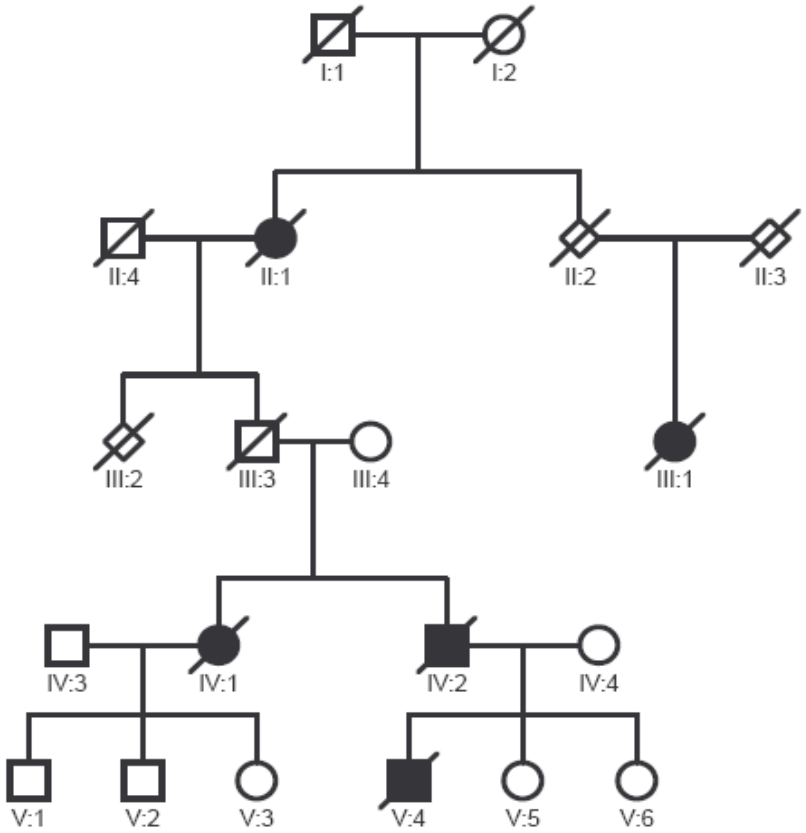


Abbildung 8: Stammbaum der Familie Nr. 33

○ = weiblich, nicht erkrankt ● = weiblich, erkrankt □ = männlich, nicht erkrankt
■ = männlich, erkrankt ◇ = Geschlecht unbekannt ∅ = verstorben
I – V = Generation 1 – 6 = Individuum

Die Familie Nr. 33 hat insgesamt 5 Betroffene, wovon 2 männlich und 3 weiblich sind. Die fALS wird autosomal-dominant, jedoch mit einer unvollständigen Penetranz, vererbt. Das durchschnittliche Erkrankungsalter liegt mit 47,3 Jahren unter dem der klassischen fALS, die mittlere Überlebenszeit ist mit 42 Monaten (3,5 Jahre) jedoch in der üblichen Spanne für die Dauer der fALS. Die Symptome zu Beginn der Erkrankung waren bei Patient V:4 spinaler Art und betrafen die oberen Extremitäten, auch der Verlauf gestaltete sich nicht andersartig und blieb auf die Arme beschränkt. Zu den weiteren betroffenen Familienmitgliedern konnten hierzu leider keine Informationen gewonnen werden.

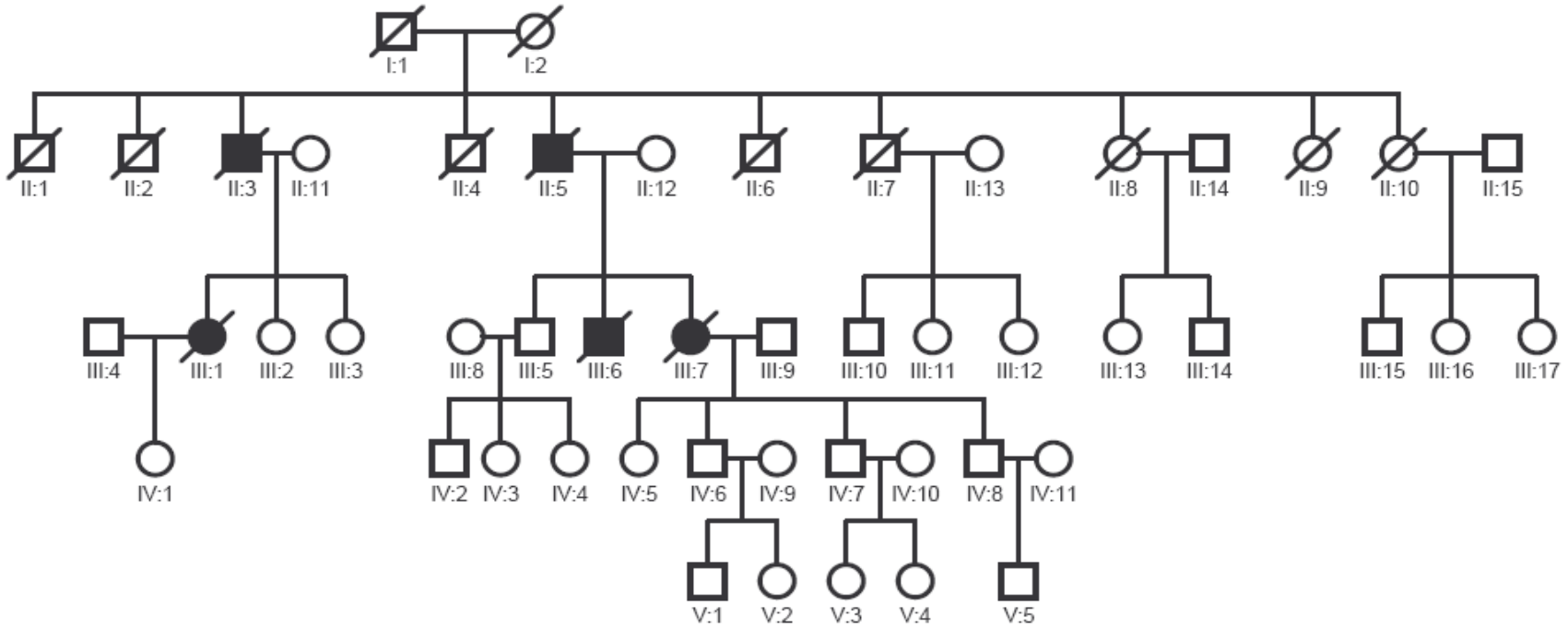


Abbildung 9: Stammbaum der Familie Nr. 34

○ = weiblich, nicht erkrankt ● = weiblich, erkrankt □ = männlich, nicht erkrankt
■ = männlich, erkrankt ∅ = verstorben
I – V = Generation 1 – 17 = Individuum

Die Familie Nr. 34 hat insgesamt 5 betroffene Mitglieder, davon sind 3 männlich und 2 weiblich. Die fALS wird in dieser Familie autosomal-dominant vererbt. Das durchschnittliche Erkrankungsalter beträgt 63,3 Jahre und ist somit später als bei der klassischen fALS. Die mittlere Überlebenszeit liegt mit 41,3 Monaten (3,4 Jahre) hingegen in der üblichen Zeitspanne. Die Symptome zu Beginn der Erkrankung sind bei den Patienten II:5 und III:7 bulbärer Art, bei Patient III:6 jedoch spinaler Art mit Befall der unteren Extremitäten. Der Verlauf war hingegen bei den Betroffenen identisch mit gemischter bulbärer und spinaler Beteiligung. Der Erkrankte III:6 litt zudem an einem Morbus Alzheimer und einem psychomotorischen Anfallsleiden. Bei Patienten, von denen Daten bekannt sind, konnte bei keinem eine Beteiligung des 1. Motoneurons festgestellt werden. Es sind außer der fALS diverse Karzinome weiterer Familienmitglieder bekannt.

### 3.2.10 Familie Nr. 35

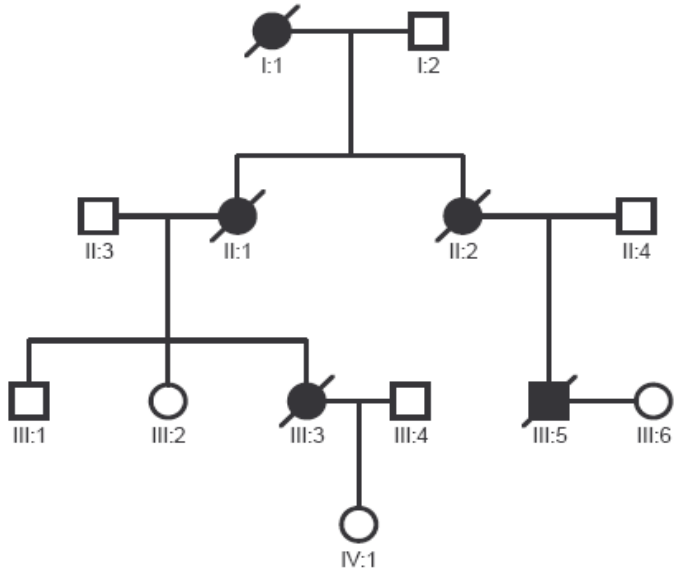


Abbildung 10: Stammbaum der Familie Nr. 35

○ = weiblich, nicht erkrankt ● = weiblich, erkrankt □ = männlich, nicht erkrankt
■ = männlich, erkrankt ∅ = verstorben
I – IV = Generation 1 – 6 = Individuum

Die Familie Nr. 35 hat insgesamt 5 erkrankte Mitglieder, worunter 1 Mann und 4 Frauen sind. Die Vererbung der fALS erfolgt autosomal-dominant. Das durchschnittliche Manifestationsalter liegt bei 43,2 Jahren und somit deutlich unterhalb des üblichen Erkrankungsalters der fALS. Die mittlere Überlebenszeit beträgt 33,8 Monate (2,8 Jahre) und ist damit knapp unter der Dauer der klassischen Form der fALS. Die Symptome zu Beginn der Krankheit gestalten sich unterschiedlich; so litten die Patienten III:3 und III:5 zuerst an einer bulbären Beteiligung, während bei den Mitgliedern I:1 und II:1 die spinalen Symptome die unteren Extremitäten, bei der Betroffenen II:2 die oberen Extremitäten betrafen. Der Verlauf hingegen war bei allen Erkrankten gemischt aus bulbärer und spinaler Beteiligung und somit identisch. Die Patienten II:1 und III:3 wiesen zudem eine Spastik jeweils der unteren Extremitäten und eine Miktionsstörung auf. Überdies litten beide Frauen an einer Depression, die sich während der Erkrankung zeigte, und verstarben an einer Pneumonie, verursacht durch Aspiration bei Dysphagie. Die Betroffene III:3 entwickelte außerdem pathologische Enthemmungszeichen. Auffallend ist, dass die Patienten III:3 und III:5 mit bulbärem Beginn der fALS mindestens 7 bzw. 8 Jahre vor den Mitgliedern mit spinalem Beginn erkrankt sind. In der Familie Nr. 35 ist nicht nur die fALS bekannt, sondern weitere neurologische Erkrankungen wie Epilepsie bei Individuum III:1.

## 3.3 Vergleich aller 10 Familien

Von den ausgesuchten 10 Familien haben 9 die Definition einer fALS erfüllt, d.h. mindestens ein Erkrankter jeder Familie hat sowohl Zeichen eines betroffenen 1. Motoneurons als auch eines betroffenen 2. Motoneurons. In der Familie Nr. 34 sind dagegen keine Zeichen eines Befalls des 1. Motoneurons bekannt.

Insgesamt kann man feststellen, dass deutlich mehr Frauen betroffen sind (39 Frauen, 19 Männer), auch wenn die Geschlechterverteilung der Erkrankten innerhalb der Familien variiert. So ist die Verteilung Mann/Frau in 4 Familien in etwa ausgewogen (Nr. 8, 26, 33, 34); in den restlichen 6 Familien kann man eine zum Teil deutliche Tendenz zu einem Geschlecht erkennen. In den Familien Nr. 31 und 32 sind jeweils doppelt so viele Männer wie Frauen betroffen; in den Familien Nr. 6, 15, 27 und 35 kann man erneut die Dominanz erkrankter Frauen erkennen, wobei bei den Familien Nr. 6 und 27 sogar keinerlei männliche Familienmitglieder vorhanden sind.

Das Manifestationsalter hingegen zeigt in fast allen Familien einen erheblichen Geschlechterunterschied ($p = 0,0028$). Männer erkranken im Mittelwert zwischen 5 und 16,5 Jahren später als Frauen. Nur die Familie Nr. 35 bildet die Ausnahme, hier erkranken die Frauen im Schnitt 11,5 Jahre später als das betroffene männliche Familienmitglied. Insgesamt gesehen war der jüngste betroffene Patient 24 Jahre alt, der älteste 70 Jahre alt. 25 der Betroffenen waren unter 50 Jahre alt bei Erstmanifestation, 14 waren älter als 50 Jahre. Das Durchschnittsmanifestationsalter der Frauen lag bei 40,6 Jahren, das der Männer bei 52,7 Jahren. Das Gesamtdurchschnittsmanifestationsalter beträgt 45,3 Jahre.

Das Manifestationsalter ist in vielen Familien unabhängig des Geschlechterunterschieds sehr variabel und beträgt daher einen Unterschied von bis zu 26 Jahren (Familien Nr. 31 und 35). Umso auffallender sind die Familien Nr. 32, 33 und 34, in denen das Manifestationsalter ähnlich ist. Ebenso auffallend sind die Familien Nr. 15 und 34, da die Mitglieder der Familie Nr. 15 signifikant jünger erkrankt sind als die übrigen Familien ($p=0,0008$), die Mitglieder der Familie Nr. 34 deutlich später als der Durchschnitt.

Ebenfalls auffallend ist das Manifestationsalter der Patienten mit bulbärer Erstsymptomatik. Im Vergleich zu den Familienmitgliedern mit spinalem Beginn der Erkrankung sind in zwei von vier Familien (Nr. 27 und 35) die Mitglieder mit bulbärem Beginn zwischen 6 und 26 Jahren früher erkrankt, in Familie Nr. 34

dagegen in etwa altersgleich. Familie Nr. 6 ist auf Grund nur einer Information zum Manifestationsalter nicht beurteilbar.

Auch die Dauer der Erkrankung variierte zum Teil stark von Familie zu Familie. So ist der kürzeste durchschnittliche Krankheitsverlauf 8 Monate, der längste 444 Monate. Insgesamt betrachtet dauerte der Verlauf bei 12 Patienten weniger als 36 Monate, bei 9 Erkrankten zwischen 36 und 60 Monaten, und bei 17 Betroffenen länger als 60 Monate. Die Familien Nr. 8, 15, 26 und 31 fallen durch einen sehr langen Verlauf auf, wobei die Familien Nr. 15 und 31 die längste Krankheitsdauer (Mittelwert 219,6 bzw. 167 Monate) aufwiesen. Die restlichen Familien sind im Schnitt der Erkrankungsdauer in etwa gleich. Geschlechtsspezifisch kann man keine klaren Unterschiede erkennen, so sind in Familie Nr. 34 Männer und Frauen gleich lang erkrankt, in den Familien Nr. 8, 33 und 35 leben die Frauen nach dem Zeitpunkt der Erstmanifestation länger, in der Familie Nr. 26 sind dies die Männer. Im Gesamtdurchschnitt liegt die Erkrankungsdauer bei 95,05 Monaten, entsprechend 7,9 Jahren. Die durchschnittliche Überlebenszeit der Männer betrug 69,9 Monate (5,8 Jahre), die der Frauen mit 112,4 Monate (9,4 Jahre) fast doppelt so viel.

Die Dauer der Erkrankung kann auch mit der Art der Erstsymptome in Einklang gebracht werden. So fällt auf, dass alle Betroffenen, deren Erstmanifestation bulbärer Art war, im Verhältnis zu den Betroffenen mit spinalem Beginn die Überlebensdauer gering war, im Mittelwert 21,5 Monate. Zwischen spinalem Beginn an den oberen bzw. an den unteren Extremitäten konnte dagegen kein signifikanter Unterschied festgestellt werden.

Auffallend bei der Art der Erstmanifestation der ALS war, dass bis auf 8 Einzelindividuen alle Betroffenen spinale Symptome aufweisen, die restlichen sind bulbärer (7 Erkrankte) bzw. gemischter Natur (1 Erkrankter). Von den spinalen Erstsymptomen sind 13 an den oberen Extremitäten, ebenso sind 13 an den unteren Extremitäten und 3 sowohl an oberen als auch an unteren Extremitäten. Man kann hier also keine Begünstigung der Arme oder Beine bei Erstmanifestation feststellen. Bei den Verläufen hingegen überwiegt der gemischte Verlauf, d.h. bei den meisten Betroffenen ist im Verlauf der Erkrankung eine bulbäre Symptomatik hinzugekommen. Innerhalb der Familien ist auffallend, dass sich die meisten Verläufe ähneln, v.a. bei den Familien Nr. 6, 8, 26 und 32. Bei der Familie Nr. 8 kann man zusätzlich erkennen, dass die Männer die ersten spinalen

Symptome an den Armen, die Frauen hingegen an den Beinen hatten. Familie Nr. 26 hingegen hat geschlechterunabhängig dieselben Erstsymptome sowie denselben weiteren Krankheitsverlauf.

Die häufigste mit ALS einhergehende Koerkrankung ist bei den 10 Familien die Depression; hiervon sind insgesamt 7 Individuen betroffen, wobei 1 bereits vor Erstmanifestation der ALS an Depressionen gelitten hat. An zweiter Stelle sind Herz-Kreislauf-Beschwerden wie erhöhter Blutdruck, Vorhofflimmern oder Angina pectoris zu nennen, davon waren 5 Patienten betroffen. Zwei der insgesamt 58 Betroffenen litten zudem unter Epilepsie, für die nach Aktenlage keine Ursache gefunden werden konnte.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass keine der 10 Familien ihrem klinischen Phänotyp, Verlauf oder Manifestationsalter betreffend identisch sind, jedoch unterscheiden sich die Familien Nr. 34 und 35 nur auf Grund des Manifestationsalters bzw. die Familien Nr. 26, 32 und 33 nur auf Grund der Erkrankungsdauer. Die anderen Merkmale sind bei den gerade erwähnten Familien ähnlich.

# 4. Diskussion

Die amyotrophe Lateralsklerose (ALS) ist eine Multisystemerkrankung, die sich durch eine Degeneration sowohl des 1. Motoneurons (1.MN, im motorischen Cortex gelegen), als auch des 2. Motoneurons (2.MN, im Hirnstamm und Rückenmark gelegen) auszeichnet [43, 52]. Durch die Schädigung beider Motoneurone können je nach Ausmaß der individuellen Affektion die betroffenen Patienten an Muskelatrophien, schlaffen Paresen und Faszikulationen (2.MN), aber auch an Spastik, gesteigerten und pathologischen Reflexen (1.MN) leiden. Mit einer Prävalenz von 4-6 Betroffenen pro 100.000 Einwohner [16, 33] ist sie eine insgesamt nicht selten auftretende Erkrankung, von den uns bekannten Motoneuronerkrankungen ist sie zudem die häufigste [12]. Die ALS tritt in zweierlei Formen auf, der erblichen Form (familiäre ALS = fALS) und der so genannten sporadischen Form (sALS), wobei ca. 5-10% der Fälle der fALS und 90-95% der sALS zuzurechnen sind [43, 53]. Bis heute gibt es keine kurativen Behandlungsmöglichkeiten, auch weil zu den Ursachen und den pathogenetischen Prozessen der ALS bisher nur Hypothesen und mögliche Risikofaktoren existieren. Hierzu wurden verschiedene Mechanismen bzw. Prozesse gefunden, die einer bestimmten Genmutation zuzuordnen sind und dadurch entweder defekt sind oder eine neue Funktion aufweisen. Dazu gehören zum Beispiel oxidativer Stress (SOD1-Gen) [66], eine Schädigung des axonalen Transports (Alsin-Gen) [28], eine reduzierte DNA-Stabilität [77], aber auch exogene Faktoren wie eine erhöhte körperliche Aktivität [36] und Dienst beim Militär [84] spielen als Ursache einer ALS eine Rolle. Für eine lang angenommene Assoziation mit Schwermetallen (Quecksilber, Blei, Arsen) konnten hingegen bislang keine eindeutigen Belege geliefert werden [76]. Es wurden jedoch mittels genetischer Untersuchungen Genmutationen festgestellt, die vor allem bei der familiären ALS (fALS) zur Entstehung und Vererbung beitragen. Auf diese Weise konnten bislang zwei Gene mit der fALS in einen ursächlichen Zusammenhang gebracht werden, zum einen die Superoxiddismutase (SOD1) auf dem Chromosom 21 [66], die für etwa 20% der fALS- und 3% der sALS-Fälle verantwortlich ist [66, 71], zum anderen das ALS2 (Alsin) – Gen auf dem Chromosom 2 [7, 28, 44]. Zudem wurden durch genetische Kopplungsanalysen 7 weitere Genorte auf verschiedenen Chromosomen identifiziert, die ebenso eine signifikante Assoziation zur fALS aufweisen und im weiteren Verlauf der Diskussion näher

erläutert werden. Diese Doktorarbeit dient nun der Aufarbeitung des klinischen Phänotyps innerhalb betroffener Familien ohne Mutationen im SOD1-Gen, sodass mit Hilfe dieser Vorbereitung durch Kopplungsanalysen weitere Ursachen gefunden und die jeweiligen Phänotypen den entsprechend verantwortlichen Genmutationen zugeordnet werden können [13]. Dies ist möglich, da beträchtliche phänotypische Gemeinsamkeiten zwischen genetisch klassifizierten Formen nicht ungewöhnlich sind, auch wenn eine größere klinische Variabilität hinsichtlich Erkrankungsalter, Krankheitsdauer und klinischer Manifestation bei identischem Gendefekt innerhalb einer Familie vorkommen kann [32, 77]. Das generelle Ziel dieser Zuordnung von Gendefekt zu Phänotyp ist die Möglichkeit der Testung von noch nicht an ALS erkrankten Familienmitgliedern auf eine in der Familie eruierte Mutation, die Risikoabschätzung ebenfalls an ALS zu erkranken und, im Falle einer Genmutation, die prophylaktische bzw. frühzeitige Behandlung. Dies wäre möglich, da die Aufklärung der durch Mutationen entstandenen Genprodukte von noch nicht klassifizierten ALS-Formen weitere Ansatzpunkte zum Verständnis der Krankheit und ihrer Ursachen bieten und dadurch die Entwicklung pathogenetisch-begründeter Therapien, die gezielt am jeweiligen Gendefekt angreifen, ermöglichen könnte [77].

Um gezielt einen gut auswertbaren und aussagekräftigen Patientenpool zur Analyse verschiedener klinischer Phänotypen zu erhalten, wurden einige Einschlusskriterien für diese Studie festgelegt. Dazu gehören die Diagnose einer fALS nach den El Escorial-Kriterien [9], der Ausschluss einer Mutation des SOD1-Gens sowie mindestens 2 Betroffene in einer Familie, um der Definition einer fALS gerecht zu werden. Eine Mutation im SOD1-Gen wurde ausgeschlossen, da hierzu bereits weitreichend Berichte und Ergebnisse bekannt und veröffentlicht sind. Aus diesem Grund wurde der Schwerpunkt vorrangig auf die weniger gut erforschten bzw. bisher unbekannten fALS-Typen gelegt. Damit möglichst viele Informationen, Gemeinsamkeiten oder Unterschiede für klinische Varianten der fALS für zukünftige Kopplungsanalysen bzw. genetische Untersuchungen gewonnen werden können, wurden nicht nur Familien mit einer diagnostizierten definitiven fALS ausgewählt. Trotz dieser Erweiterung der Kriterien erfüllt die Familie Nr. 34 die Definition einer ALS nicht, da eine Beteiligung des 1. Motoneurons nicht bekannt ist. Allerdings sind zum einen nur von 2 der 5 Erkrankten Informationen hierzu vorhanden, zum anderen können Symptome einer 1.

Motoneuronschädigung durch schwerwiegendere Zeichen einer Schädigung des 2. Motoneurons verdeckt werden [32].

Die Einschlusskriterien im Rahmen dieser Analyse wurden insgesamt von 106 an fALS Erkrankten aus 35 nicht miteinander verwandten Familien erfüllt. Um möglichst aussagekräftige Informationen über Manifestationsalter, Beginn, Verlauf und Dauer der Erkrankung jeweils innerhalb einer Familie zu erhalten, wurden aus diesem Pool an Patienten wiederum 10 Familien mit mindestens 4 Betroffenen (insgesamt 58 erkrankte Mitglieder) ausgewählt, detaillierter aufgearbeitet und zur Visualisierung Stammbäume erstellt.

Zu diesen 10 Familien wurden nun durch Auswertung medizinischer Unterlagen der neurologischen Abteilung der Universitätsklinik Ulm Daten zum individuellen Krankheitsbild gewonnen. Da es den meisten der in Ulm betreuten Patienten im Verlauf ihrer Erkrankung nicht mehr möglich war, für eine regelmäßige Verlaufskontrolle die Universitätsklinik aufzusuchen, enthielten die bearbeiteten ärztlichen Dokumentationen nicht immer den aktuellsten Stand der Krankheitsverläufe. Dieser musste nun, teils Jahre später, durch Patienten- bzw. Angehörigengespräche und Kontaktaufnahme mit Hausärzten erfragt werden. Hierbei stellten sich weitere Probleme dar, da auf Grund der reduzierten Überlebenszeit der ALS-Erkrankten viele der Patienten bereits verstorben waren, Angehörige nur schwer ausfindig gemacht werden konnten oder die Hausärzte angesichts der langen Zeit seit Versterben der Patienten die Akten bereits vernichtet hatten. So konnten trotz hilfsbereiter Angehöriger und Hausärzte nicht für alle der betroffenen Familienmitglieder Daten eruiert werden bzw. nur zum Teil.

Einige der gewonnenen Informationen wurden allerdings aus verschiedenen Gründen nicht aufgenommen. So wurden Daten über Risikofaktoren wie Nikotinabusus, Exposition zu Schwermetallen oder Unfälle, hierunter vor allem Kopfverletzungen, nicht bearbeitet, da die Literatur keine Hinweise für eine Assoziation der fALS mit einem dieser möglichen Auslöser liefert [76]. Als jedoch wichtige Information sahen wir die Sterbeart an, da sie die Dauer der Erkrankung entscheidend beeinflusst. So können bei Patienten, die nicht im Sinne einer $CO_2$-Intoxikation durch respiratorische Insuffizienz an den Folgen der fALS, sondern z.B. an Herz-Kreislauf-Versagen auf Grund einer Herzerkrankung verstorben sind oder sogar Suizid begangen haben, keine Informationen über die endgültige Dauer oder den weiteren Verlauf der ALS gewonnen werden.

Beim Vergleich der Daten unserer Dissertation mit den Ergebnissen verschiedener Studien [10, 16, 50, 70, 77, 79, 80] fanden sich sowohl Gemeinsamkeiten als auch Differenzen bezüglich des klinischen Phänotyps der ALS-Erkrankten, wobei ersichtlich wurde, dass dieser von verschiedenen Faktoren, wie der jeweiligen Genmutation, exogenen Einwirkungen oder individuellen Merkmalen (Geschlecht, Erkrankungsalter, Familienstand) beeinflusst wird. So ist bei einigen Punkten wie der Geschlechterverteilung, des Manifestationsalters, der Erkrankungsdauer oder der Primärmanifestation zwischen einer sALS, einer fALS mit und einer fALS ohne bisher bekannten Genmutationen zu unterscheiden.

Während die Geschlechterverteilung aller an ALS erkrankten Personen männlich : weiblich ca. 1,5-2 : 1 [77] beträgt, ist die Verteilung der Männer zu Frauen bei der fALS in etwa 1 : 1 [16]. Hierbei kann nochmals unterschieden werden zwischen fALS-Patienten mit einer nachgewiesenen SOD1-Mutation und solchen ohne Mutation. So ist die Geschlechterverteilung der SOD1-Mutationsgruppe m:w ebenfalls ca. 1 : 1, bei den Betroffenen ohne diese Mutation jedoch 1,4 : 1 [16]; es sind also mehr Männer betroffen. Die untersuchten Patienten stammen aus Nordamerika und Europa, sind ethnisch also weitestgehend mit den für diese Analyse aufgearbeiteten Familien vergleichbar. Die Analysewerte der Geschlechterverteilung aus diesen Studien korrelieren allerdings nicht mit den von uns erhobenen Ergebnissen. Auch wenn die Geschlechterverteilung zwischen den Familien zum Teil stark variiert, kann man in unserer Arbeit im Gesamtblick die Dominanz der Frauen erkennen (Verteilung m : w = 1 : 2).

Das Manifestationsalter der fALS-Patienten liegt im Allgemeinen unter dem der sALS [14] und beträgt laut einer Studie im Durchschnitt 49,3 Jahre [16]; hier muss ebenfalls unterschieden werden, ob und wenn ja, welche Art der SOD1-Mutation vorliegt. So ist das Erkrankungsalter bei Patienten mit einer Mutation im SOD1-Gen im Durchschnitt 46,9 Jahre, allerdings ist es abhängig vom Mutationstyp (Art und Ort der Mutation im Gen) und daher nicht einheitlich zu benennen (es bestehen Schwankungen im Durchschnittsalter zwischen 35,5 und 58,9 Jahren [16]). Das Alter, in dem die ersten Symptome auftreten, beträgt für die fALS ohne Mutation im SOD1-Gen (Patienten aus den USA und Europa) im Durchschnitt 50,5 Jahre [16]. In einer weiteren Veröffentlichung beträgt das Manifestationsalter von Patienten, die ebenfalls aus den USA stammen, sogar 53,1 Jahre [70]. Das Gesamtdurchschnittsmanifestationsalter der Patienten in unserer Arbeit beträgt

jedoch 45,3 Jahre, liegt also 5 - 8 Jahre unter den Werten aus den Vergleichsstudien. Wenn man das Manifestationsalter geschlechtsspezifisch betrachtet, so stimmt das Alter der Männer aus dieser Arbeit mit 52,7 Jahren in etwa mit dem Alter aus den Studien überein; das Durchschnittsalter der weiblichen Patienten ist mit 40,6 Jahren allerdings weit unter dem Literaturwert. In den Vergleichsstudien [16, 70] wurde jedoch hinsichtlich des Erkrankungsalters nicht zwischen männlichen und weiblichen Patienten getrennt, sodass die Geschlechterunterschiede in unserem Patientengut diesbezüglich nicht belegt oder revidiert werden können. Bei Betroffenen mit Mutation kann im Gegensatz hierzu festgestellt werden, dass Frauen mit einem Durchschnittsalter von 44 Jahren später erkranken als Männer mit 41,8 Jahren [14]. Auch hier wurden ethnisch mit unseren Patienten vergleichbare Familien aus Italien untersucht. Allerdings muss erneut darauf hingewiesen werden, dass die verschiedenen SOD1-Mutationen untereinander zum Teil stark differenzieren.

Für die Erkrankungsdauer der fALS besteht eine größere Variabilität zwischen den betroffenen Familien als innerhalb der Familien, was vermutlich mit einer spezifischen Genmutation, die jeweils innerhalb einer Familie identisch ist, in Zusammenhang steht [33, 60]. Im Allgemeinen beträgt sie jedoch wie die der sALS zwischen 3 und 5 Jahren [10, 79], wobei hier wiederum zwischen der fALS mit SOD1-Mutation und ohne unterschieden werden muss. Die Dauer bei SOD1-Mutationen variiert je nach Mutationstyp zwischen 1 Jahr bis zu über 17 Jahren Überlebenszeit [1, 5, 6, 16]. Für die fALS ohne Mutation im SOD1-Gen konnte laut einer Studie eine Durchschnittsüberlebenszeit von 3,3 Jahren eruiert werden [16], wobei die Dauer als Differenzzeit zwischen Auftreten der ersten Symptome (nicht die klinische Diagnosestellung einer ALS) und Versterben der Patienten definiert wurde. Auch hier weichen unsere Erkenntnisse, denen ebenfalls der Symptombeginn und nicht die Diagnosestellung als Manifestationsalter zugrunde liegen, von denen der anderen Studien ab. Die durchschnittliche Erkrankungsdauer beträgt in unserer Arbeit 7,9 Jahre, wobei zwei Familien mit bis zu 37 Jahren Überlebenszeit ungewöhnlich sind und damit den Schnitt stark nach oben anheben. Betrachtet man die Dauer geschlechterabhängig, kann man in unserer Arbeit erkennen, dass Frauen mit einer durchschnittlichen Überlebenszeit von 112,4 Monaten (9,4 Jahre) fast doppelt so lange mit der Erkrankung leben als die Männer mit im Schnitt 69,9 Monaten (5,8 Jahre). In der Vergleichstudie wurde

die Krankheitsdauer bezüglich der Geschlechter nicht getrennt, sodass hierzu keine Gegenüberstellung der Ergebnisse möglich ist. Im Vergleich zur Literaturstudie mit 146 Patienten ohne Mutation hatten wir nur 38 Patienten mit bekannter Überlebenszeit; vereinzelte längere Verläufe wurden in der Vergleichsstudie durch eine höhere Anzahl an kurzen Verläufen bei der Berechnung der Gesamtdauer kaschiert.

Die Primärmanifestation der fALS ist einer Studie zufolge bei Patienten ohne SOD1-Mutation zu 18,5% bulbär und zu 47,3% spinal, wobei nicht zwischen oberen und unteren Extremitäten unterschieden wird, und bei den restlichen 34,2% die Art der Erstmanifestation nicht bekannt ist [16]. Die Zahlen der Studie stimmen größtenteils mit den betroffenen Familienmitgliedern aus unserer Arbeit überein. So konnte eine bulbäre Erstmanifestation bei 13,8% beobachtet werden, 50% wiesen erste Symptome an den Extremitäten auf (jeweils 25% für die oberen und die unteren Extremitäten), die restlichen 36,2% sind hinsichtlich ihres Beginns unbekannt.

Interessant zu beobachten sind diverse Koerkrankungen der ALS-Patienten. Auf Grund der psychischen Belastung durch die Krankheit ist die Depression bei etwa 25% der Erkrankten festzustellen [77]. Von den 58 betroffenen Familienmitgliedern unserer Analyse konnten zu insgesamt 15 Patienten Koerkrankungen erfasst werden; hiervon ist bei 7 Erkrankten eine Depression diagnostiziert worden. Im Hinblick auf die Gesamtzahl entspricht dies mindestens 12,07%; da diese Zahl jedoch nur für einen Teil unserer Patienten spricht, kann sie nicht aussagekräftig mit Studien aus der Literatur verglichen werden.

In verschiedenen Artikeln wurden weitere Ergebnisse präsentiert, die eine Verbindung zwischen der Art des Krankheitsbeginns und des Manifestationsalters herstellen und eine Auswirkung von Erkrankungsalter bzw. Erstsymptomen auf die Überlebenszeit erkennen lassen [16, 20, 47, 50, 60, 80]. Diese Resultate wurden ebenfalls mit den Ergebnissen unserer Analysen verglichen und es wurde festgestellt, dass sie mit unseren korrelieren bzw. zum Teil deutlich von ihnen abweichen. So erkranken nach einer Studie Patienten mit einer bulbären Erstsymptomatik später als solche mit einer spinalen Erstmanifestation [16]. Auch wenn die Patienten der Studie aus den USA und europäischen Ländern mit den betroffenen Familienmitgliedern aus unserer Arbeit vergleichbar sind, kann diese Aussage nicht durch unsere Ergebnisse bestätigt werden. So wurde festgestellt,

dass 4 Familien Mitglieder mit bulbärem Beginn aufweisen. Eine der Familien (Nr. 6) kann auf Grund mangelnder Informationen über den Beginn nicht herangezogen werden; bei einer weiteren Familie (Nr. 34) ist das Erkrankungsalter unabhängig von der Art der ersten Symptome; die Familien Nr. 27 und 35 zeigen jedoch, dass die Mitglieder mit bulbärem Beginn zwischen 6 und 26 Jahren früher erkrankt sind als ihre Verwandten mit spinaler Erstmanifestation.

In einer retrospektiven Studie mit 155 ALS-Patienten aus Deutschland wurde festgestellt, dass für die gesamte ALS (sALS und fALS) eine bulbäre Erstmanifestation und ein höheres Erkrankungsalter mit einer signifikant kürzeren Überlebenszeit assoziiert sind [50]. Vor allem für die sALS wurde schon früher berichtet, dass Patienten mit einem jüngeren Symptombeginn eine längere Krankheitsdauer aufweisen [20, 47], eine Erstmanifestation mit bulbärer Beteiligung jedoch die Überlebenszeit verkürzt [60]. Eine andere Studie mit 395 Patienten aus den USA und Europa konnte diese Ergebnisse allerdings nicht auf die fALS beziehen [16]. Andererseits gibt es Reporte, in denen ebenfalls über eine längere Erkrankungsdauer bei jüngerem Manifestationsalter der fALS-Patienten berichtet wird [80]. Eine weitere Studie ergab, dass sich nicht nur ein späteres Erkrankungsalter und eine Erstmanifestation bulbärer Art, sondern auch weibliches Geschlecht und ein Fehlen eines Lebenspartners verkürzend auf die Dauer der Krankheit auswirken [19]. Diese Aussagen stimmen zum größten Teil mit den Ergebnissen aus unserer Arbeit überein. So war bei unseren Patienten auffallend, dass die Betroffenen mit spinaler Erstmanifestation mehr als viermal länger überlebten (113,8 Monate) als solche mit bulbärer Symptomatik (21,5 Monate). Eine Verbindung zwischen jungem Erkrankungsalter und längerer Krankheitsdauer konnte vor allem bei Familie Nr. 15 festgestellt werden, die mit einem durchschnittlichen Erstmanifestationsalter von 32,5 Jahren deutlich unter dem normalen Erkrankungsalter, mit einer durchschnittlichen Überlebenszeit von 219,6 Monaten (18,3 Jahre) jedoch weit über der sonstigen Krankheitsdauer liegt. Ebenso gilt dies für die Familie Nr. 26, wenn auch nicht so ausgeprägt. Für die Familien Nr. 8 und 31 wiederum ist dies nicht zutreffend. Bei beiden Familien sind die betroffenen Mitglieder später erkrankt und hatten trotzdem eine längere Überlebenszeit als üblich (im Durchschnitt 113,4 Monate, entsprechen 9,5 Jahren). Eine Verbindung zwischen weiblichem Geschlecht und einer verkürzten Erkrankungsdauer konnte hingegen bei keiner der Familien beobachtet werden,

im Gegenteil, die Frauen lebten wie bereits erwähnt fast doppelt so lang wie die männlichen Betroffenen.

Die oben beschriebenen Abweichungen von veröffentlichten Studien bzw. bekannten fALS-Formen lassen einen Bedarf an ausgiebigerer Forschungsarbeit erkennen, um weitere klinische Phänotypen zu klassifizieren, diese mit bestimmten Genmutationen in einen ursächlichen Zusammenhang zu bringen und somit neue fALS-Formen zu definieren. Dafür muss jedoch im Vorfeld geklärt werden, ob eine oder mehrere unserer 10 Familien ihrem Phänotyp entsprechend einer bereits identifizierten Genmutation und somit fALS-Form zuzuordnen ist/sind. Um die Betroffenen aus unserem Patientenpool bezüglich ihres klinischen Phänotyps besser mit den bereits bekannten fALS-Formen vergleichen zu können, werden diese nun in einer kurzen Übersicht genauer erläutert.

Als Auslöser der verschiedenen fALS-Formen konnten bisher einige wenige Mutationen auf Genorten klassifiziert werden. Die meisten dieser Mutationen werden autosomal-dominant vererbt, aus der Literatur sind jedoch auch autosomal-rezessive Formen der Vererbung bekannt [7, 35, 44]. Bis zum heutigen Zeitpunkt sind insgesamt 7 fALS-Formen mit autosomal-dominantem und 2 Formen mit autosomal-rezessivem Erbgang identifiziert worden.

Die Mutation der Superoxiddismutase (SOD1) auf Chromosom 21, auch ALS 1 genannt, ist mit ca. 20% der fALS-Fälle die häufigste bekannte Genmutation [73, 81]. Durch diese Mutation kommt es zu keinem Funktionsverlust des Eiweißes, sondern zum Erwerb einer neuen Funktion, welche jedoch die Nervenzellen schädigt [11, 27]. Es sind bisher insgesamt über 100 verschiedene Mutationen dieses Gens identifiziert worden [40, 45]. Einige dieser Mutationen können bestimmten geographischen Arealen bzw. Populationen zugeordnet werden, wie z.B. Japan [6, 54], Belgien [2], Zentralitalien [14] und vermutlich auch Rumänien [52]. Die Genmutation wird hauptsächlich autosomal-dominant vererbt [40, 81], autosomal-rezessive Formen sind jedoch ebenso bekannt [4, 41, 83]. Die Geschlechterverteilung Männer zu Frauen beträgt 1:1 [16]. Patienten mit einer SOD1-Mutation erkranken früher als fALS-Erkrankte ohne diesen Gendefekt [16, 62]. Die Überlebenszeit für Betroffene mit Gendefekt ist von der Art der Mutation abhängig und variiert stark zwischen 1 und mehr als 17 Jahren [16, 81]. Der klinische Phänotyp entspricht weitestgehend dem Phänotyp der fALS-Patienten ohne SOD1-Mutation, allerdings manifestieren sich die Erstsymptome bei

Betroffenen mit Gendefekt mehr an den Extremitäten und seltener bulbär [14, 16, 40].

Der zweitbekannteste Typ der fALS mit einer autosomal-dominanten Vererbung ist die so genannte ALS 4. Es handelt sich hierbei um eine juvenile Form und kann einem Gendefekt auf dem Chromosom 9q34 zugeordnet werden [8, 15, 65]. Aus Studien mit Patienten aus den USA und England geht hervor, dass das durchschnittliche Erkrankungsalter bei 17 Jahren, also in der zweiten Lebensdekade, liegt [15, 63]. Der Verlauf der ALS 4 ist nur sehr langsam fortschreitend, sodass die Überlebenszeit im Vergleich zur klassischen ALS signifikant länger ist [15, 18, 63]. Die Symptome zu Beginn und im Verlauf bei ALS 4-Erkrankten sind spinaler Art, wobei die unteren Extremitäten stärker betroffen sind [63]. In einer Studie mit einer Familie aus den USA betrafen die ersten Symptome die distalen unteren Extremitäten; im Verlauf waren auch die distalen oberen Extremitäten befallen, in der 4. bis 5.Lebensdekade waren die Betroffenen auf einen Rollstuhl angewiesen, da nun auch die proximalen Extremitäten involviert waren [15]. Die Sensibilität ist normal, es bestehen Paresen und Atrophien der distalen Muskulatur und Pyramidenbahnzeichen [63]. Die Betroffenen weisen weder eine bulbäre Beteiligung noch eine respiratorische Schwäche auf [18, 63]. In einer weiteren Studie mit Familien aus Österreich, Belgien und England wurde entdeckt, dass nicht nur die ALS 4, sondern auch hereditäre Polyneuropathien (HMSN) mit Pyramidenbahnzeichen mit dem Genlocus auf Chromosom 9q34 in Zusammenhang gebracht werden können [18]. Die klinischen Phänotypen der ALS 4 und der HMSN-Erkrankungen waren sich zudem sehr ähnlich, mit der Ausnahme, dass die ALS 4 ein späteres Erstmanifestationsalter aufweist [18].

Ungefähr 5% aller Patienten mit ALS (sALS und fALS) weisen eine klinisch nachweisbare Demenz auf [57-59]. Eine ebenfalls autosomal-dominant vererbte Genmutation und ursächlich für die fALS mit frontotemporaler Demenz betrifft das Chromosom 9q21-q22 und wird ALS-FTD genannt [38]. Von dieser Form sind zwischen 2 und 5% der an fALS Erkrankten betroffen [46, 56, 75]. Eine aktuelle Studie hat einen weiteren Gendefekt, ebenfalls auf dem Chromosom 9p21.3-p13.3, für die ALS-FTD ursächlich benennen können [55, 82]. Es existieren Familien, die Angehörige mit ALS-FTD aufweisen [26], aber auch mit Kombinationen aus ALS, der Parkinson-Krankheit und Demenz [17, 51], welche

wiederum einem anderen Gendefekt auf dem Chromosom 17q21-22 zugeordnet werden können [49, 74]. Eine Studie mit Familien aus Boston, die keine bis dahin bekannten Genmutationen aufwiesen, zeigte ein mittleres Erkrankungsalter von 53,8 Jahren und eine durchschnittliche Überlebenszeit von 3,8 Jahren [38]. Eine Vergleichsstudie mit Familien aus Chicago zeigte ein mittleres Manifestationsalter von 54,6 Jahren und eine durchschnittliche Erkrankungsdauer von 6,2 Jahren [38]. Für beide Patientengruppen konnte ein klinischer Phänotyp entsprechend einer klassischen ALS mit zusätzlichem unpassendem sozialen und impulsiven Verhalten und einer Verschlechterung im täglichen Sprachverhalten ermittelt werden [38]. Diese Verhaltensänderungen begannen Monate bevor man signifikante Gedächtnisstörungen feststellen konnte [38]. In weiteren Studien wurden zudem niemals Patienten mit fALS und einer SOD1-Mutation, die gleichzeitig eine Demenz aufweisen, beschrieben [52].

Eine weitere bekannte fALS-Form mit autosomal-dominantem Erbgang ist die so genannte ALS 6. Diese Form ist mit einer Genmutation, die das Chromosom 16q12-16q13 betrifft, in Verbindung zu bringen [69]. In einer Studie wurden 2 europäische Familien mit jeweils 5 betroffenen Mitgliedern untersucht, wobei sich beide Familien hinsichtlich ihrer Erstmanifestation, des Erkrankungsalters und der Überlebenszeit stark unterscheiden, sodass dieser Gendefekt mit keinem einheitlichen Phänotyp in Zusammenhang gebracht werden kann. So hatte Familie 1 ein durchschnittliches Manifestationsalter von 38 Jahren, die ersten Symptome einheitlich an den Extremitäten und eine mittlere Krankheitsdauer von 13 Monaten [69]. Familie 2 hingegen hatte ein durchschnittliches Manifestationsalter von 61 Jahren, 4 von 5 betroffenen Mitgliedern wiesen eine bulbäre Erstsymptomatik auf und die mittlere Krankheitsdauer betrug 35,5 Monate [69]. Eine ähnliche Studie hat desgleichen eine Familie mit einem Gendefekt auf Chromosom 16p12.1-16q21 untersucht [70]. Hier wurden ein durchschnittliches Erkrankungsalter von 38,6 Jahren und eine mittlere Dauer von 24 Monaten angegeben. Der Verlauf der Erkrankung entspricht einer typischen ALS.

Als Ursache für die ebenfalls autosomal-dominant vererbte fALS-Form ALS 3 ist ein Gendefekt auf dem Chromosom 18q12 klassifiziert worden [30]. In dieser Studie wurde eine Familie mit 20 betroffenen Mitgliedern untersucht und ein einheitliches klinisches Bild festgestellt. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 45 Jahren, die Erstsymptome bei den meisten Patienten sind spinaler Art und

betreffen die Beine; die durchschnittliche Krankheitsdauer beträgt 5 Jahre [30]. Der weitere Krankheitsverlauf und die Symptome entsprechen einer klassischen ALS. Es wurde ebenso festgestellt, dass einige der nicht erkrankten Familienmitglieder dieselbe Mutation auf Chromosom 18 aufwiesen, was entweder für eine unvollständige Penetranz in der Vererbung spricht oder dafür, dass das Erstmanifestationsalter noch nicht erreicht wurde. Auch wenn auf dem identifizierten Chromosomenabschnitt ca. 50 Gene kodiert werden, von denen bereits 13 bekannt sind, wird das für die ALS verantwortliche Gen in dem „thioredoxin-like“ (TXNL)-Gen vermutet [30]. Das Genprodukt daraus ist der SOD funktionell ähnlich und tritt auch im zentralen Nervensystem auf.

Eine weitere fALS-Form mit autosomal-dominantem Erbgang wurde mit einem Gendefekt auf Chromosom 20p in Verbindung gebracht [70]. Hierbei beträgt das durchschnittliche Erstmanifestationsalter 56,5 Jahre und die mittlere Krankheitsdauer 2,9 Jahre. Der Krankheitsbeginn und –verlauf entsprechen einer typischen ALS.

Die letzte bekannte Form der autosomal-dominanten Formen der fALS, die jedoch selten auftritt [22], steht mit einem Gendefekt auf Chromosom 22 in enger Beziehung. Hierbei handelt es sich um eine Mutation der schweren Kette der Neurofilamente [3]. Neurofilamente sind spezifisch für Nervenzellen [78] und sie spielen auch eine Rolle bei verschiedenen SOD1-Mutationen [67, 72]. Der genauere Mechanismus für den Ausbruch der ALS ist jedoch weiterhin unbekannt. Der klinische Phänotyp hinsichtlich Erkrankungsalter, Beginn und Verlauf der Symptome sowie Überlebenszeit entspricht dem einer klassischen ALS [3].

Eine weitere juvenile Form der fALS, die jedoch autosomal-rezessiv vererbt wird, ist die ALS 2. Für diese Form der fALS wie auch für die familiäre spastische Spinalparalyse (HSP) [21, 25, 29, 44] und die primäre Lateralsklerose (PLS) mit juvenilem Manifestationsalter [44, 87] kann ein Gendefekt des Alsin-Gens auf dem Chromosom 2q33 verantwortlich gemacht werden [28, 34, 37]. Dieses Gen codiert vermutlich einen GTPase-Regulator [86]. Im Gegensatz zur SOD1-Mutation ist hier vermutlich ein Funktionsverlust des Gens die Ursache der Krankheitsentstehung [28]. Diese Form der fALS wurde bisher bei Familien aus Nordafrika und Kuwait beschrieben [7, 28] und zeichnet sich durch ein sehr junges Erstmanifestationsalter aus. So erkranken die Patienten bereits in der ersten oder zweiten Lebensdekade [28-30] mit einem durchschnittlichen Alter von 12,06

Jahren [7]. Der Verlauf der ALS 2 ist hingegen langsam progredient, sodass die Betroffenen eine Überlebenszeit von etwa 10 bis 15 Jahren aufweisen [34]. Die Symptome sind vor allem einer Schädigung des 1.Motoneurons zuzuschreiben mit Spastik der Extremitäten und Gesichtsmuskulatur, eine weniger starke Schädigung des 2.Motoneurons führt zu einer Muskelatrophie der distalen Extremitäten [28]. Nach einer Studie mit Familien aus Tunesien existieren drei verschiedene klinische Phänotypen der ALS 2. Der erste Typ weist Muskelatrophien der oberen Extremitäten und bulbäre Symptome auf, der zweite eine spastische Paraplegie der Beine mit einer Atrophie der distalen Beinmuskulatur und der dritte Typ Spastik mit pseudobulbärer Beteiligung [7]. Insgesamt gesehen ist sie allerdings nur selten für den Ausbruch der Erkrankung verantwortlich [29].

Die weitaus häufigere Form der fALS mit autosomal-rezessivem Erbgang ist die so genannte ALS 5. Sie wird einer Genmutation auf Chromosom 15q15.1-q21.1 [35, 85] zugeordnet und kommt sowohl in Nordafrika als auch in Europa vor [35]. Der Erkrankungsbeginn erfolgt in der zweiten Lebensdekade und der Verlauf ist langsam. Der klinische Phänotyp ist gekennzeichnet durch eine gering ausgeprägte Spastik [32] und ein Fehlen von bulbärer Symptomatik.

Nach Vergleich unseres Patientengutes zum einen untereinander und zum anderen mit den soeben beschriebenen bekannten Formen der fALS haben sich einige Gemeinsamkeiten, aber auch Unterschiede ergeben. Bei dem Vergleich unserer 10 Familien untereinander hinsichtlich ihres klinischen Phänotyps konnte festgestellt werden, dass keine der Familien bezüglich Manifestationsalters, Beginn und Verlauf etc. identisch sind, sich die Familien Nr. 34 und 35 nur auf Grund des Manifestationsalters bzw. die Familien 26, 32 und 33 nur auf Grund der Erkrankungsdauer unterscheiden, die restlichen Merkmale sind bei diesen Familien ähnlich. Bei dem Vergleich mit den erwähnten Studien und Veröffentlichungen konnten allerdings die Familien Nr. 8, 15, 26, 32, 33, 34 und 35 unseres Patientengutes dem klinischen Phänotyp betreffend jeweils einer der bekannten fALS-Typen ALS 4, ALS 6, ALS 3 und der Form mit einer Mutation auf dem Chromosom 20p zugeordnet werden, die restlichen Familien ähnelten jedoch keinem der beschriebenen Formen. Den Patienten mit einer SOD1-Mutation konnte keine Familie aus unserem Patientenpool zugeordnet werden, da ein Einschlusskriterium für diese Arbeit ein Ausschluss dieser Mutation war. Auf den

klinischen Phänotyp der ALS 4 trifft ebenfalls keine Familie unseres Patientengutes zu, allerdings ergeben sich einige Parallelen zwischen dieser Form und der Familie Nr. 15. Die Betroffenen sind zwar nicht im Jugendalter erkrankt, jedoch weit vor dem durchschnittlichen Manifestationsalter der fALS. Der Beginn der Symptome war spinaler Art und im Verlauf ist bei keinem der Patienten eine bulbäre Beteiligung bekannt. Eine weitere Übereinstimmung ist die im Vergleich zur klassischen ALS signifikant längere Überlebenszeit (bei Familie Nr. 15 219,6 Monate im Durchschnitt). Die ALS-FTD kann mit keiner unserer Familien in Einklang gebracht werden. Die ALS 6, die mit einem Gendefekt auf Chromosom 16 gekoppelt ist, hat wie bereits beschrieben keinen einheitlichen Phänotyp vorzuweisen. Jedoch können jeweils zu den beschriebenen klinischen Charakteristika je eine Familie aus unserer Arbeit zugeordnet werden. So können in Familie Nr. 34 die im Folgenden genannten Gemeinsamkeiten mit der Familie 2 aus der ersten Studie [69] nachgewiesen werden. Das Manifestationsalter ist im Schnitt später als bei der klassischen ALS (63,3 Jahre), 2 der 3 bekannten Betroffenen hatten zu Beginn eine bulbäre Symptomatik und die mittlere Krankheitsdauer betrug 41,3 Monate. Die Familie Nr. 35 hingegen kann eher dem klinischen Phänotyp der zweiten Studie zugeordnet werden [70]. Das durchschnittliche Ersterkrankungsalter beträgt hier 43,2 Jahre, die mittlere Überlebenszeit 33,8 Monate und der Verlauf entspricht dem einer klassischen ALS. Zu der Form der ALS 3 passen drei unserer Familien, jedoch gibt es jeweils bei einem Kriterium Abweichungen. So liegt bei Familie Nr. 26 eine unvollständige Penetranz der Vererbung vor, das mittlere Erkrankungsalter beträgt 41 Jahre, die Symptome zu Beginn sind spinaler Art, jedoch nicht die unteren Extremitäten betreffend, und der Verlauf entspricht dem einer klassischen ALS. Allerdings liegt die durchschnittliche Überlebenszeit mit 81,4 Monaten (6,8 Jahre) über der Krankheitsdauer der ALS 3. Familie Nr. 32 weist ein Erkrankungsalter von 44,7 Jahren auf, zudem einen einheitlichen spinalen Beginn der Symptomatik. Hier liegt die mittlere Überlebenszeit mit 16,3 Monaten (1,4 Jahre) weit unter der Krankheitsdauer der ALS 3. Zuletzt kommt Familie Nr. 33 in Frage, bei der ebenfalls eine unvollständige Penetranz der Vererbung vorliegt. Das mittlere Manifestationsalter liegt bei 47,3 Jahren, die Erstsymptome sind spinaler Art (allerdings die oberen Extremitäten betreffend) und die durchschnittliche Überlebenszeit beträgt 42 Monate (3,5 Jahre), also etwas unter der

Krankheitsdauer der ALS 3. Die fALS-Form mit Gendefekt auf Chromosom 20 ist in einigen Punkten mit der Familie Nr. 8 vereinbar. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 59,2 Jahren und Krankheitsbeginn und –verlauf entsprechen einer klassischen ALS. Die Krankheitsdauer ist jedoch mit 81,2 Monaten (6,8 Jahren) deutlich länger als die der vergleichenden ALS-Form. Den Genmutationen auf Chromosom 22, der ALS 2 und der ALS 5 kann keine der Familien aus unserem Patientengut zugeordnet werden.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass insgesamt 7 unserer Familien jeweils einem klinischen Phänotyp der bekannten fALS-Formen ALS 4, ALS 6, ALS 3 und der Form mit einer Mutation auf dem Chromosom 20p entsprechen, die restlichen beschriebenen ALS-Formen allerdings keiner unserer Familien ähneln. Man kann jedoch keine der Familien exakt einem dieser Gendefekte zuordnen, was zwei Erklärungsmöglichkeiten offen lässt. Zum einen sind zu den jeweiligen Familien nicht zu allen Betroffenen vollständige Daten vorhanden, sodass das Alter oder die Dauer nicht den klinischen Phänotyp der Gesamtfamilie widerspiegeln, oder keine unserer Familien weist einen der bisher bekannten Gendefekte auf.

# 5. Zusammenfassung

Die amyotrophe Lateralsklerose (ALS) ist die häufigste der bekannten Motoneuronerkrankungen, lässt jedoch trotz intensiver Forschungsarbeit immer noch viele Fragen offen. Die Bemühungen zur Erkundung der Ursachen und zur Entwicklung kausaler Therapien haben einige Hypothesen und Ansatzpunkte gezeigt, befriedigende Langzeitergebnisse sind jedoch noch nicht vorhanden. Studienergebnisse konnten zumindest verschiedene sowohl exogene als auch genetische Faktoren für den Ausbruch der ALS verantwortlich machen, sodass man hier für weitere Forschungen zu Ursachen und Therapiemöglichkeiten ansetzen kann. Besonders für die Suche nach genetischen Faktoren ist es ideal, wenn aus einer Familie mehrere Mitglieder erkrankt sind, da hier im Laufe der Arbeit über eine so genannte Kopplungs- oder Linkageanalyse genetische Gemeinsamkeiten hinsichtlich Mutationen oder Defekten gefunden und nicht betroffene Familienmitglieder auf diese bestimmten Gene untersucht werden können. Auf diese Weise kann dem in der jeweiligen Familie vorhandenen klinischen Phänotyp die entsprechende Genmutation zugeordnet werden. Diese Dissertation soll nun zur Ursachenforschung der familiären ALS (fALS) Hilfe leisten, indem 10 betroffene Familien mit mehr als 4 erkrankten Mitgliedern auf ihren klinischen Phänotyp untersucht wurden. Hierzu wurden über eine retrospektive Analyse (Aktenauswertung) und Neuevaluation der betroffenen Mitglieder durch Kontaktaufnahme die nötigen Daten zum jeweiligen Krankheitsverlauf (Manifestationsalter, Phänotyp, Verlauf, Dauer, Koerkrankungen, Auffälligkeiten) erhoben. Anschließend wurden diese 10 Familien zum einen untereinander, zum anderen mit bereits existierenden Studien zu Ursachen und daraus resultierenden Phänotypen verglichen. Um feststellen zu können, ob unser Patientengut allen oder zumindest einigen der bereits bekannten Genmutationen zugeordnet werden können, wurden die verschiedenen klinischen Phänotypen dieser Gendefekte näher erläutert. Wie sich herausstellte, sind keine unserer Familien untereinander hinsichtlich ihres klinischen Phänotyps in allen Merkmalen identisch, jedoch ergeben sich Ähnlichkeiten bei den Familien Nr. 34 und 35, die sich nur im Hinblick auf das Manifestationsalter unterscheiden, und bei den Familien Nr. 26, 32 und 33, die sich nur hinsichtlich der Erkrankungsdauer unterscheiden. Im Vergleich der Familien unseres Patientengutes mit den bereits bekannten Genmutationen ergeben sich bei den Familien Nr. 8, 15, 26, 32, 33, 34,

35 einige Parallelen mit den ALS-Formen ALS 4, ALS 6, ALS 3 und der Form mit einer Mutation auf dem Chromosom 20p. Da sich intrafamiliär abgrenzbare Muster des klinischen Phänotyps ergeben, was jedoch, wie bei den Familien unseres Patientengutes ersichtlich, interfamiliär nicht immer gegeben ist, ist dies eine gute Grundlage für entsprechende Linkageanalysen zur Findung der pathogenetischen Ursachen, die für die Auslösung der Erkrankung verantwortlich sind. Auf dieser Basis können zukünftige Forschungen für kausale Therapien starten, zudem können Vorhersagen über die Erkrankungswahrscheinlichkeit von Familienmitgliedern Betroffener gemacht werden.

# 6. Literaturverzeichnis


1. Abe K, Aoki M, Ikeda M, Watanabe M, Hirai S, Itoyama Y: *Clinical characteristics of familial amyotrophic lateral sclerosis with Cu/Zn superoxide dismutase gene mutations.* J Neurol Sci **136**: 108-116 (1996)
2. Aguirre T, Matthijs G, Robberecht W, Tilkin P, Cassiman J J: *Mutational analysis of the Cu/Zn superoxide dismutase gene in 23 familial and 69 sporadic cases of amyotrophic lateral sclerosis in Belgium.* Eur J Hum Genet **7**: 599-602 (1999)
3. Al-Chalabi A, Andersen P M, Nilsson P, Chioza B, Andersson J L, Russ C, Shaw C E, Powell J F, Leigh P N: *Deletions of the heavy neurofilament subunit tail in amyotrophic lateral sclerosis.* Hum Mol Genet **8**: 157-164 (1999)
4. Andersen P M, Nilsson P, Ala-Hurula V, Keranen M L, Tarvainen I, Haltia T, Nilsson L, Binzer M, Forsgren L, Marklund S L: *Amyotrophic lateral sclerosis associated with homozygosity for an Asp90Ala mutation in CuZn-superoxide dismutase.* Nat Genet **10**: 61-66 (1995)
5. Aoki M, Abe K, Houi K, Ogasawara M, Matsubara Y, Kobayashi T, Mochio S, Narisawa K, Itoyama Y: *Variance of age at onset in a Japanese family with amyotrophic lateral sclerosis associated with a novel Cu/Zn superoxide dismutase mutation.* Ann Neurol **37**: 676-679 (1995)
6. Aoki M, Ogasawara M, Matsubara Y, Narisawa K, Nakamura S, Itoyama Y, Abe K: *Familial amyotrophic lateral sclerosis (ALS) in Japan associated with H46R mutation in Cu/Zn superoxide dismutase gene: a possible new subtype of familial ALS.* J Neurol Sci **126**: 77-83 (1994)
7. Ben Hamida M, Hentati F, Ben Hamida C: *Hereditary motor system diseases (chronic juvenile amyotrophic lateral sclerosis). Conditions combining a bilateral pyramidal syndrome with limb and bulbar amyotrophy.* Brain **113 ( Pt 2)**: 347-363 (1990)
8. Blair I P, Bennett C L, Abel A, Rabin B A, Griffin J W, Fischbeck K H, Cornblath D R, Chance P F: *A gene for autosomal dominant juvenile amyotrophic lateral sclerosis (ALS4) localizes to a 500-kb interval on chromosome 9q34.* Neurogenetics **3**: 1-6 (2000)
9. Brooks B R: *El Escorial World Federation of Neurology criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. Subcommittee on Motor Neuron Diseases/Amyotrophic Lateral Sclerosis of the World Federation of Neurology Research Group on Neuromuscular Diseases and the El Escorial "Clinical limits of amyotrophic lateral sclerosis" workshop contributors.* J Neurol Sci **124 Suppl**: 96-107 (1994)
10. Brown R H, Jr.: *Amyotrophic lateral sclerosis: recent insights from genetics and transgenic mice.* Cell **80**: 687-692 (1995)
11. Brown R H, Jr.: *Superoxide dismutase in familial amyotrophic lateral sclerosis: models for gain of function.* Curr Opin Neurobiol **5**: 841-846 (1995)
12. Bruijn L I, Miller T M, Cleveland D W: *Unraveling the mechanisms involved in motor neuron degeneration in ALS.* Annu Rev Neurosci **27**: 723-749 (2004)
13. Burghes A H, Vaessin H E, de La Chapelle A: *Genetics. The land between Mendelian and multifactorial inheritance.* Science **293**: 2213-2214 (2001)
14. Ceroni M, Malaspina A, Poloni T E, Alimonti D, Rognoni F, Habgood J, Imbesi F, Antonelli P, Alfonsi E, Curti D, deBelleroche J: *Clustering of ALS*

*patients in central Italy due to the occurrence of the L84F SOD1 gene mutation.* Neurology **53**: 1064-1071 (1999)

15. Chance P F, Rabin B A, Ryan S G, Ding Y, Scavina M, Crain B, Griffin J W, Cornblath D R: *Linkage of the gene for an autosomal dominant form of juvenile amyotrophic lateral sclerosis to chromosome 9q34.* Am J Hum Genet **62**: 633-640 (1998)
16. Cudkowicz M E, McKenna-Yasek D, Sapp P E, Chin W, Geller B, Hayden D L, Schoenfeld D A, Hosler B A, Horvitz H R, Brown R H: *Epidemiology of mutations in superoxide dismutase in amyotrophic lateral sclerosis.* Ann Neurol **41**: 210-221 (1997)
17. de Belleroche J, Orrell R, King A: *Familial amyotrophic lateral sclerosis/motor neurone disease (FALS): a review of current developments.* J Med Genet **32**: 841-847 (1995)
18. De Jonghe P, Auer-Grumbach M, Irobi J, Wagner K, Plecko B, Kennerson M, Zhu D, De Vriendt E, Van Gerwen V, Nicholson G, Hartung H P, Timmerman V: *Autosomal dominant juvenile amyotrophic lateral sclerosis and distal hereditary motor neuronopathy with pyramidal tract signs: synonyms for the same disorder?* Brain **125**: 1320-1325 (2002)
19. del Aguila M A, Longstreth W T, Jr., McGuire V, Koepsell T D, van Belle G: *Prognosis in amyotrophic lateral sclerosis: a population-based study.* Neurology **60**: 813-819 (2003)
20. Eisen A, Schulzer M, MacNeil M, Pant B, Mak E: *Duration of amyotrophic lateral sclerosis is age dependent.* Muscle Nerve **16**: 27-32 (1993)
21. Eymard-Pierre E, Lesca G, Dollet S, Santorelli F M, di Capua M, Bertini E, Boespflug-Tanguy O: *Infantile-onset ascending hereditary spastic paralysis is associated with mutations in the alsin gene.* Am J Hum Genet **71**: 518-527 (2002)
22. Garcia M L, Singleton A B, Hernandez D, Ward C M, Evey C, Sapp P A, Hardy J, Brown R H, Jr., Cleveland D W: *Mutations in neurofilament genes are not a significant primary cause of non-SOD1-mediated amyotrophic lateral sclerosis.* Neurobiol Dis **21**: 102-109 (2006)
23. Graf M, Ecker D, Horowski R, Kramer B, Riederer P, Gerlach M, Hager C, Ludolph A C, Becker G, Osterhage J, Jost W H, Schrank B, Stein C, Kostopulos P, Lubik S, Wekwerth K, Dengler R, Troeger M, Wuerz A, Hoge A, Schrader C, Schimke N, Krampfl K, Petri S, Zierz S, Eger K, Neudecker S, Traufeller K, Sievert M, Neundorfer B, Hecht M: *High dose vitamin E therapy in amyotrophic lateral sclerosis as add-on therapy to riluzole: results of a placebo-controlled double-blind study.* J Neural Transm **112**: 649-660 (2005)
24. Groeneveld G J, Veldink J H, van der Tweel I, Kalmijn S, Beijer C, de Visser M, Wokke J H, Franssen H, van den Berg L H: *A randomized sequential trial of creatine in amyotrophic lateral sclerosis.* Ann Neurol **53**: 437-445 (2003)
25. Gros-Louis F, Meijer I A, Hand C K, Dube M P, MacGregor D L, Seni M H, Devon R S, Hayden M R, Andermann F, Andermann E, Rouleau G A: *An ALS2 gene mutation causes hereditary spastic paraplegia in a Pakistani kindred.* Ann Neurol **53**: 144-145 (2003)
26. Gunnarsson L G, Dahlbom K, Strandman E: *Motor neuron disease and dementia reported among 13 members of a single family.* Acta Neurol Scand **84**: 429-433 (1991)

27. Gurney M E, Pu H, Chiu A Y, Dal Canto M C, Polchow C Y, Alexander D D, Caliendo J, Hentati A, Kwon Y W, Deng H X, et al.: *Motor neuron degeneration in mice that express a human Cu,Zn superoxide dismutase mutation.* Science **264**: 1772-1775 (1994)
28. Hadano S, Hand C K, Osuga H, Yanagisawa Y, Otomo A, Devon R S, Miyamoto N, Showguchi-Miyata J, Okada Y, Singaraja R, Figlewicz D A, Kwiatkowski T, Hosler B A, Sagie T, Skaug J, Nasir J, Brown R H, Jr., Scherer S W, Rouleau G A, Hayden M R, Ikeda J E: *A gene encoding a putative GTPase regulator is mutated in familial amyotrophic lateral sclerosis 2.* Nat Genet **29**: 166-173 (2001)
29. Hand C K, Devon R S, Gros-Louis F, Rochefort D, Khoris J, Meininger V, Bouchard J P, Camu W, Hayden M R, Rouleau G A: *Mutation screening of the ALS2 gene in sporadic and familial amyotrophic lateral sclerosis.* Arch Neurol **60**: 1768-1771 (2003)
30. Hand C K, Khoris J, Salachas F, Gros-Louis F, Lopes A A, Mayeux-Portas V, Brewer C G, Brown R H, Jr., Meininger V, Camu W, Rouleau G A: *A novel locus for familial amyotrophic lateral sclerosis, on chromosome 18q.* Am J Hum Genet **70**: 251-256 (2002)
31. Hand C K, Rouleau G A: *Familial amyotrophic lateral sclerosis.* Muscle Nerve **25**: 135-159 (2002)
32. Hanemann C O, Ludolph A C: *Hereditary motor neuropathies and motor neuron diseases: which is which.* Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord **3**: 186-189 (2002)
33. Haverkamp L J, Appel V, Appel S H: *Natural history of amyotrophic lateral sclerosis in a database population. Validation of a scoring system and a model for survival prediction.* Brain **118 ( Pt 3)**: 707-719 (1995)
34. Hentati A, Bejaoui K, Pericak-Vance M A, Hentati F, Speer M C, Hung W Y, Figlewicz D A, Haines J, Rimmler J, Ben Hamida C, et al.: *Linkage of recessive familial amyotrophic lateral sclerosis to chromosome 2q33-q35.* Nat Genet **7**: 425-428 (1994)
35. Hentati A, Ouahchi K, Pericak-Vance M A, Nijhawan D, Ahmad A, Yang Y, Rimmler J, Hung W, Schlotter B, Ahmed A, Ben Hamida M, Hentati F, Siddique T: *Linkage of a commoner form of recessive amyotrophic lateral sclerosis to chromosome 15q15-q22 markers.* Neurogenetics **2**: 55-60 (1998)
36. Horner R D, Kamins K G, Feussner J R, Grambow S C, Hoff-Lindquist J, Harati Y, Mitsumoto H, Pascuzzi R, Spencer P S, Tim R, Howard D, Smith T C, Ryan M A, Coffman C J, Kasarskis E J: *Occurrence of amyotrophic lateral sclerosis among Gulf War veterans.* Neurology **61**: 742-749 (2003)
37. Hosler B A, Sapp P C, Berger R, O'Neill G, Bejaoui K, Hamida M B, Hentati F, Chin W, McKenna-Yasek D, Haines J L, Patterson D, Horvitz H R, Brown R H, Jr., Day C B: *Refined mapping and characterization of the recessive familial amyotrophic lateral sclerosis locus (ALS2) on chromosome 2q33.* Neurogenetics **2**: 34-42 (1998)
38. Hosler B A, Siddique T, Sapp P C, Sailor W, Huang M C, Hossain A, Daube J R, Nance M, Fan C, Kaplan J, Hung W Y, McKenna-Yasek D, Haines J L, Pericak-Vance M A, Horvitz H R, Brown R H, Jr.: *Linkage of familial amyotrophic lateral sclerosis with frontotemporal dementia to chromosome 9q21-q22.* Jama **284**: 1664-1669 (2000)
39. Jackson C E, Bryan W W: *Amyotrophic lateral sclerosis.* Semin Neurol **18**: 27-39 (1998)

40. Jafari-Schluep H F, Khoris J, Mayeux-Portas V, Hand C, Rouleau G, Camu W: *[Superoxyde dismutase 1 gene abnormalities in familial amyotrophic lateral sclerosis: phenotype/genotype correlations. The French experience and review of the literature].* Rev Neurol (Paris) **160**: 44-50 (2004)
41. Jonsson P A, Backstrand A, Andersen P M, Jacobsson J, Parton M, Shaw C, Swingler R, Shaw P J, Robberecht W, Ludolph A C, Siddique T, Skvortsova V I, Marklund S L: *CuZn-superoxide dismutase in D90A heterozygotes from recessive and dominant ALS pedigrees.* Neurobiol Dis **10**: 327-333 (2002)
42. Katz J S, Wolfe G I, Andersson P B, Saperstein D S, Elliott J L, Nations S P, Bryan W W, Barohn R J: *Brachial amyotrophic diplegia: a slowly progressive motor neuron disorder.* Neurology **53**: 1071-1076 (1999)
43. Kirby J, Halligan E, Baptista M J, Allen S, Heath P R, Holden H, Barber S C, Loynes C A, Wood-Allum C A, Lunec J, Shaw P J: *Mutant SOD1 alters the motor neuronal transcriptome: implications for familial ALS.* Brain **128**: 1686-1706 (2005)
44. Lesca G, Eymard-Pierre E, Santorelli F M, Cusmai R, Di Capua M, Valente E M, Attia-Sobol J, Plauchu H, Leuzzi V, Ponzone A, Boespflug-Tanguy O, Bertini E: *Infantile ascending hereditary spastic paralysis (IAHSP): clinical features in 11 families.* Neurology **60**: 674-682 (2003)
45. Lindberg M J, Tibell L, Oliveberg M: *Common denominator of Cu/Zn superoxide dismutase mutants associated with amyotrophic lateral sclerosis: decreased stability of the apo state.* Proc Natl Acad Sci U S A **99**: 16607-16612 (2002)
46. Lomen-Hoerth C, Anderson T, Miller B: *The overlap of amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia.* Neurology **59**: 1077-1079 (2002)
47. Louverse E S, Bossuyt P M M, Weverling G J, Jong J V: *Mortality risk stratification in amyotrophic lateral sclerosis.* J Neurol Sci **129**: 27 (1995)
48. Ludolph A C: *Treatment of amyotrophic lateral sclerosis--what is the next step?* J Neurol **247**: 13-18 (2000)
49. Lynch T, Sano M, Marder K S, Bell K L, Foster N L, Defendini R F, Sima A A, Keohane C, Nygaard T G, Fahn S, et al.: *Clinical characteristics of a family with chromosome 17-linked disinhibition-dementia-parkinsonism-amyotrophy complex.* Neurology **44**: 1878-1884 (1994)
50. Magnus T, Beck M, Giess R, Puls I, Naumann M, Toyka K V: *Disease progression in amyotrophic lateral sclerosis: predictors of survival.* Muscle Nerve **25**: 709-714 (2002)
51. Majoor-Krakauer D, Ottman R, Johnson W G, Rowland L P: *Familial aggregation of amyotrophic lateral sclerosis, dementia, and Parkinson's disease: evidence of shared genetic susceptibility.* Neurology **44**: 1872-1877 (1994)
52. Mase G, Ros S, Gemma A, Bonfigli L, Carraro N, Cazzato G, Rolfo M, Zanconati F, Sepcic J, Jurjevic A, Pirulli D, Boniotto M, Zezlina S, Crovella S, Amoroso A: *ALS with variable phenotypes in a six-generation family caused by leu144phe mutation in the SOD1 gene.* J Neurol Sci **191**: 11-18 (2001)
53. Meyer T, Alber B, Roemer K, Martin T, Kalscheuer V M, Gottert E, Zang K D, Ludolph A C, Ropers H H, Prudlo J: *High rate of constitutional chromosomal rearrangements in apparently sporadic ALS.* Neurology **60**: 1348-1350 (2003)

54. Morita M, Abe K, Takahashi M, al. e: *A novel mutation Asp90Val in the SOD1 gene associated with Japanese familial ALS.* Eur J Neurol **5**: 389-392 (1998)
55. Morita M, Al-Chalabi A, Andersen P M, Hosler B, Sapp P, Englund E, Mitchell J E, Habgood J J, de Belleroche J, Xi J, Jongjaroenprasert W, Horvitz H R, Gunnarsson L G, Brown R H, Jr.: *A locus on chromosome 9p confers susceptibility to ALS and frontotemporal dementia.* Neurology (2006)
56. Morris H R, Khan M N, Janssen J C, Brown J M, Perez-Tur J, Baker M, Ozansoy M, Hardy J, Hutton M, Wood N W, Lees A J, Revesz T, Lantos P, Rossor M N: *The genetic and pathological classification of familial frontotemporal dementia.* Arch Neurol **58**: 1813-1816 (2001)
57. Nakano I: *Frontotemporal dementia with motor neuron disease (amyotrophic lateral sclerosis with dementia).* Neuropathology **20**: 68-75 (2000)
58. Neary D, Snowden J S, Mann D M: *Cognitive change in motor neurone disease/amyotrophic lateral sclerosis (MND/ALS).* J Neurol Sci **180**: 15-20 (2000)
59. Nestor P, Hodges J: *Non-Alzheimer dementias.* Semin Neurol **20**: 439-446 (2000)
60. Norris F, Shepherd R, Denys E, U K, Mukai E, Elias L, Holden D, Norris H: *Onset, natural history and outcome in idiopathic adult motor neuron disease.* J Neurol Sci **118**: 48-55 (1993)
61. Olanow C W: *A radical hypothesis for neurodegeneration.* Trends Neurosci **16**: 439-444 (1993)
62. Orrell R W, Habgood J J, Gardiner I, King A W, Bowe F A, Hallewell R A, Marklund S L, Greenwood J, Lane R J, deBelleroche J: *Clinical and functional investigation of 10 missense mutations and a novel frameshift insertion mutation of the gene for copper-zinc superoxide dismutase in UK families with amyotrophic lateral sclerosis.* Neurology **48**: 746-751 (1997)
63. Rabin B A, Griffin J W, Crain B J, Scavina M, Chance P F, Cornblath D R: *Autosomal dominant juvenile amyotrophic lateral sclerosis.* Brain **122 ( Pt 8)**: 1539-1550 (1999)
64. Riviere M, Meininger V, Zeisser P, Munsat T: *An analysis of extended survival in patients with amyotrophic lateral sclerosis treated with riluzole.* Arch Neurol **55**: 526-528 (1998)
65. Robberecht W: *Genetics of amyotrophic lateral sclerosis.* J Neurol **247**: 2-6 (2000)
66. Rosen D R, Siddique T, Patterson D, Figlewicz D A, Sapp P, Hentati A, Donaldson D, Goto J, O'Regan J P, Deng H X, et al.: *Mutations in Cu/Zn superoxide dismutase gene are associated with familial amyotrophic lateral sclerosis.* Nature **362**: 59-62 (1993)
67. Rouleau G A, Clark A W, Rooke K, Pramatarova A, Krizus A, Suchowersky O, Julien J P, Figlewicz D: *SOD1 mutation is associated with accumulation of neurofilaments in amyotrophic lateral sclerosis.* Ann Neurol **39**: 128-131 (1996)
68. Rowland L P, Shneider N A: *Amyotrophic lateral sclerosis.* N Engl J Med **344**: 1688-1700 (2001)
69. Ruddy D M, Parton M J, Al-Chalabi A, Lewis C M, Vance C, Smith B N, Leigh P N, Powell J F, Siddique T, Meyjes E P, Baas F, de Jong V, Shaw C

E: *Two families with familial amyotrophic lateral sclerosis are linked to a novel locus on chromosome 16q.* Am J Hum Genet **73**: 390-396 (2003)

70. Sapp P C, Hosler B A, McKenna-Yasek D, Chin W, Gann A, Genise H, Gorenstein J, Huang M, Sailer W, Scheffler M, Valesky M, Haines J L, Pericak-Vance M, Siddique T, Horvitz H R, Brown R H, Jr.: *Identification of two novel loci for dominantly inherited familial amyotrophic lateral sclerosis.* Am J Hum Genet **73**: 397-403 (2003)
71. Shaw C E, Enayat Z E, Chioza B A, Al-Chalabi A, Radunovic A, Powell J F, Leigh P N: *Mutations in all five exons of SOD-1 may cause ALS.* Ann Neurol **43**: 390-394 (1998)
72. Shaw C E, Enayat Z E, Powell J F, Anderson V E, Radunovic A, al-Sarraj S, Leigh P N: *Familial amyotrophic lateral sclerosis. Molecular pathology of a patient with a SOD1 mutation.* Neurology **49**: 1612-1616 (1997)
73. Siddique T, Figlewicz D A, Pericak-Vance M A, Haines J L, Rouleau G, Jeffers A J, Sapp P, Hung W Y, Bebout J, McKenna-Yasek D, et al.: *Linkage of a gene causing familial amyotrophic lateral sclerosis to chromosome 21 and evidence of genetic-locus heterogeneity.* N Engl J Med **324**: 1381-1384 (1991)
74. Siddique T, Hentati A: *Familial amyotrophic lateral sclerosis.* Clin Neurosci **3**: 338-347 (1995)
75. Snowden J S, Neary D, Mann D M: *Frontotemporal dementia.* Br J Psychiatry **180**: 140-143 (2002)
76. Spencer P S, Schaumburg H H, Ludolph A C: *Experimental and Clinical Neurotoxicology* Oxford: University Press: 55-81 (2000)
77. Sperfeld A-D, Kassubek J, Ludolph A C: *Aktuelle Aspekte in der Diagnostik und Therapie der amyotrophen Lateralsklerose.* Akt Neurol **31**: 1-7 (2004)
78. Steinert P M: *Intermediate filaments in health and disease.* Exp. Mol. Med. **28**: 55-63 (1996)
79. Strong M, Rosenfeld J: *Amyotrophic lateral sclerosis: a review of current concepts.* Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord **4**: 136-143 (2003)
80. Strong M J, Hudson A J, Alvord W G: *Familial amyotrophic lateral sclerosis, 1850-1989: a statistical analysis of the world literature.* Can J Neurol Sci **18**: 45-58 (1991)
81. Valentine J S, Doucette P A, Potter S Z: *Copper-Zinc Superoxide Dismutase and Amyotrophic Lateral Sclerosis.* Annu Rev Biochem (2004)
82. Vance C, Al-Chalabi A, Ruddy D, Smith B N, Hu X, Sreedharan J, Siddique T, Schelhaas H J, Kusters B, Troost D, Baas F, de Jong V, Shaw C E: *Familial amyotrophic lateral sclerosis with frontotemporal dementia is linked to a locus on chromosome 9p13.2-21.3.* Brain (2006)
83. Weber M, Eisen A, Stewart H G, Andersen P M: *Preserved slow conducting corticomotoneuronal projections in amyotrophic lateral sclerosis with autosomal recessive D90A CuZn-superoxide dismutase mutation.* Brain **123 ( Pt 7)**: 1505-1515 (2000)
84. Weisskopf M G, O'Reilly E J, McCullough M L, Calle E E, Thun M J, Cudkowicz M, Ascherio A: *Prospective study of military service and mortality from ALS.* Neurology **64**: 32-37 (2005)
85. Wong P C, Rothstein J D, Price D L: *The genetic and molecular mechanisms of motor neuron disease.* Curr Opin Neurobiol **8**: 791-799 (1998)

86. Yang Y, Hentati A, Deng H X, Dabbagh O, Sasaki T, Hirano M, Hung W Y, Ouahchi K, Yan J, Azim A C, Cole N, Gascon G, Yagmour A, Ben-Hamida M, Pericak-Vance M, Hentati F, Siddique T: *The gene encoding alsin, a protein with three guanine-nucleotide exchange factor domains, is mutated in a form of recessive amyotrophic lateral sclerosis.* Nat Genet **29**: 160-165 (2001)
87. Zhao C, Takita J, Tanaka Y, Setou M, Nakagawa T, Takeda S, Yang H W, Terada S, Nakata T, Takei Y, Saito M, Tsuji S, Hayashi Y, Hirokawa N: *Charcot-Marie-Tooth disease type 2A caused by mutation in a microtubule motor KIF1Bbeta.* Cell **105**: 587-597 (2001)

# 7. Danksagung

Zum Schluss möchte ich mich bei allen bedanken, die mir die Erstellung dieser Arbeit ermöglicht und mich hierbei tatkräftig unterstützt und motiviert haben:

Herrn Prof. Dr. Albert C. Ludolph, Ärztlicher Direktor der Klinik und Poliklinik für Neurologie der Universität Ulm, für die Überlassung des Themas.

Ganz besonderer Dank gilt Frau Dr. Anne-Dorte Sperfeld und Frau Sonja Endruhn für die geleistete Betreuungsarbeit und die kritischen Diskussionen.

Frau Olga Benda, Sekretärin der Klinik und Poliklinik für Neurologie der Universität Ulm, gebührt Dank, da mir ihr Engagement die Literaturarbeit um vieles erleichtert hat.

Herrn Stabsarzt Marc-Michael Ventzke danke ich für die Unterstützung bei der Einarbeitung in ein Computerprogramm.

Zu guter Letzt möchte ich mich bei meinem Mann Heiko für die vielen Anregungen, das aufgebrachte Verständnis und die stetige Motivation zum Fortsetzen der Arbeit danken.