

Journal für

Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie

www.kup.at/
JNeurolNeurochirPsychiatr

Zeitschrift für Erkrankungen des Nervensystems

**Genetische Heterogenität der
familiären amyotrophen**

Lateralsklerose

Finsterer J

Journal für Neurologie

Neurochirurgie und Psychiatrie

2004; 5 (1), 7-13

Homepage:

www.kup.at/

JNeurolNeurochirPsychiatr

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche

Indexed in
EMBASE/Excerpta Medica/BIOBASE/SCOPUS

Krause & Pachernegg GmbH • Verlag für Medizin und Wirtschaft • A-3003 Gablitz

P.b.b. 02Z031117M,

Verlagsort: 3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21

Preis: EUR 10,-

76. Jahrestagung

Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie DGNC

Joint Meeting mit der Französischen
Gesellschaft für Neurochirurgie



2025
1.-4. Juni
HANNOVER

www.dgnc-kongress.de

Im Spannungsfeld zwischen
Forschung und Patientenversorgung

PROGRAMM JETZT ONLINE EINSEHEN!



Deutsche
Gesellschaft für
Epileptologie



64. JAHRESTAGUNG

der Deutschen Gesellschaft für Epileptologie

10.-13. Juni 2026
Würzburg



Genetische Heterogenität der familiären amyotrophen Lateralsklerose

J. Finsterer

Zirka 10 % der Patienten mit amyotropher Lateralsklerose (ALS) haben eine familiäre Form (FALS). Im Gegensatz zur sporadischen ALS (SALS), beginnt die FALS durchschnittlich um 10 Jahre früher und zeigt ein ausgeglichenes Geschlechterverhältnis. Klinisch präsentiert sich die FALS ähnlich wie die SALS. Die Ursache der FALS ist sehr heterogen. Bisher wurden Mutationen in einem Gen auf Chromosom 21q22, das für die Superoxid-Dismutase 1 (SOD1) kodiert, in einem Gen auf Chromosom 2q33, das für Alsin kodiert, und im Tau-Gen identifiziert. Die SOD1 wirkt als Antioxidans, die Funktion von Alsin ist noch nicht bekannt. Bisher wurden mehr als 90 SOD1-Mutationen und 7 Alsin-Mutationen beschrieben, die mit einem FALS-Phänotyp einhergehen. Die Phänotypen der SOD1-Mutationen unterscheiden sich im Hinblick auf Krankheitsbeginn, Schweregrad und Überlebensdauer. Durch genomweite Linkage-Analysen wurden zusätzlich 7 Loci identifiziert, die mit einem FALS-Phänotyp assoziiert sind. Die Pathogenese der SOD1-Mutationen wird erklärt durch: 1. die Oligomerisationshypothese, nach der das mutierte, falsch gefaltete SOD1-Protein zu hochmolekularen Aggregaten oligomerisiert, die als axonale Einschlüsse sichtbar werden. Diese Aggregate stören den axonalen Transport, den Proteinabbau und die Apoptose; 2. die Oxidationshypothese nach der die mutierte SOD1 oxidative Reaktionen katalysiert, durch die für die Lebensfähigkeit von Motoneuronen entscheidende Substrate oxidiert werden. Ob oxidativer Streß, Glutamat, Neurofilamente, Kalzium, Kupfer, Apoptose, Autoimmunität, Wachstumsfaktoren, Infektionen oder Umweltfaktoren eine zusätzliche Rolle in der Pathogenese und Ausprägung der FALS spielen, ist Gegenstand der Diskussion. Für die Diagnose der FALS sind eine ausführliche Familienanamnese und eine sorgfältige klinische und elektrophysiologische Untersuchung aller Familienmitglieder erforderlich. Wie bei der SALS, steht auch für die FALS lediglich eine symptomatische Therapie zur Verfügung.

Schlüsselwörter: Erbkrankheiten, Mutationen, motorisches Neuron, Genetik, amyotrophe Lateralsklerose

Genetic Heterogeneity of Amyotrophic Lateral Sclerosis: Approximately 10 % of patients with amyotrophic lateral sclerosis (ALS) suffer from a familial form (FALS). Contrary to sporadic ALS (SALS), the onset of FALS is, on the average, 10 years earlier and the female:male ratio is 1:1. Otherwise, FALS phenotypes do not markedly differ from SALS. The aetiology of FALS is quite heterogeneous. So far, mutations were detected in a gene on chromosome 21q22, encoding for superoxid-dismutase 1 (SOD1), in a gene on chromosome 2q33, encoding for alsin, and in a gene encoding for the tau-protein. SOD1 functions as anti-oxidant, the function of alsin is yet unknown. More than 90 SOD1 mutations and seven alsin mutations associated with a FALS phenotype have been reported so far. Phenotypes of the various SOD1 mutations differ with regard to disease onset, severity and prognosis. In addition to the SOD1, alsin and tau genes, genome-wide linkage-analysis detected 7 further loci associated with FALS. The pathogenesis of SOD1 mutations is actually explained by 1. the oligomerisation hypothesis, according to which mutated SOD1 protein is misfolded and consecutively oligomerised into high-molecular-weight aggregates, manifesting as axonal inclusion. These aggregates impair axonal transport, protein degradation and apoptosis; 2. the oxidative damage hypothesis according to which mutant SOD1 catalyses oxidative reactions, which damage substrates critical for the viability of motor neurones. The role of oxidative stress, glutamate, neurofilaments, calcium, copper, apoptosis, autoimmunity, growth factors, infections and environmental factors in the pathogenesis and expression of FALS is under debate. To diagnose FALS an extensive family history and thorough clinical and electrophysiological investigations of all family members are required. As for SALS, only symptomatic therapy is available for FALS. *J Neurol Neurochir Psychiatr* 2004; 5 (1): 7–13.

Key words: hereditary disease, mutations, motor neurone, genetics, amyotrophic lateral sclerosis

Die amyotrophe Lateralsklerose (ALS) ist eine Erkrankung des Erwachsenenalters, bei der es, aus bisher nicht bekannten Gründen, vor allem zu einem Untergang des ersten und zweiten motorischen Neurons (Motoneurons), aber auch zum Untergang von sensiblen, extrapyramidalen und autonomen Fasern kommt [1, 2]. Klinisch manifestiert die Erkrankung in Form von meist asymmetrisch beginnenden, rasch progredienten Paresen, Atrophien im Bereich der Extremitäten und bulbären Muskulatur und letztlich Tod durch muskulär bedingte respiratorische Insuffizienz, meist 3–5 Jahre nach Krankheitsbeginn. Zirka 10 % aller Fälle sind familiär bedingt (FALS), der Rest sporadisch (SALS) [3]. Die FALS ist genetisch heterogen und durch Mutationen im Gen für die Superoxid-Dismutase 1 (SOD1), für Alsin und für das Tau-Protein bedingt. SOD1-Mutationen führen zu einer Aggregation von mutierter SOD1 und zur Oxidation wichtiger Zellproteine. Eine pathogenetische Rolle spielen möglicherweise auch oxidativer Streß, Glutamat, Neurofilamente, Kalzium, Kupfer, die Apoptose, Autoimmunmechanismen, Wachstumsfaktoren, Infektionen und Umweltfaktoren. Ausgehend von der Inzidenz der SALS, wird für die FALS eine Inzidenz von 0,05–0,3/100.000/Jahr angenommen. Ziel dieser Übersichtsarbeit ist es, jüngste Erkenntnisse über die genetischen und pathogenetischen Hintergründe der FALS aufzuzeigen.

Klinisches Erscheinungsbild

Symptome

Erstsymptome der FALS sind eine meist unilaterale Schwäche, Heiserkeit, Sprechstörung, Schluckstörung, Kauschwäche, Muskelkrämpfe oder Muskelzuckungen. In der präparalytischen Phase klagen die Patienten oft über Lumbalgien, Hüft- und Knieschmerzen, das Gefühl der Unrast, Ungeschicklichkeit und Steifigkeit [4]. In späteren Stadien beklagen die Patienten zusätzlich Hypersomnie, Atemnot, häufigen Harndrang, Fallkopf und Gedächtnisverlust [5, 6].

Neurostatus

In Abhängigkeit von Krankheitsdauer, dem Ausmaß, wie sehr 1. oder 2. Motoneuron und wie sehr bulbäre oder nur Extremitätenmuskeln betroffen sind, finden sich an den Extremitäten distale Paresen, meist asymmetrisch beginnend, Atrophien, Faszikulationen, abgeschwächte, fehlende, normale oder gesteigerte Muskeleigenreflexe, positive Pyramidenzeichen und im Bereich des Caput eine Zungenatrophie, Faszikulationen der Zunge, ein abgeschwächter Würgerreflex und ein gesteigerter Masseter-Reflex. Im Gegensatz zu SALS-Patienten finden sich bei der FALS kaum Pyramidenbahnzeichen [7]. Dennoch lassen sich FALS-Patienten kaum von SALS-Patienten unterscheiden [7]. Bei 3–5 % der Fälle geht die Erkrankung mit einer frontotemporalen Demenz einher [8–10]. Bei genauer neuropsycholo-

Aus der Neurologischen Abteilung, Krankenanstalt Rudolfstiftung, Wien

Korrespondenzadresse: Univ.-Doz. DDr. Josef Finsterer, Krankenanstalt Rudolfstiftung, A-1130 Wien, Juchgasse 25; E-Mail: josef.finsterer@wienkav.at

logischer Testung finden sich aber bei bis zu 50 % der Patienten frontale Defizite [7].

Zusatzuntersuchungen

In Serum können die Kreatinkinase und die GM1-Antikörper erhöht sein. Bei einzelnen Patienten finden sich auch erhöhte GM2- und GD2-Antikörper [11]. Im Liquor kann Glutamat erhöht sein. Die Vitalkapazität bzw. „sniff nasal capacity“ ist, abhängig vom Stadium der Erkrankung, vermindert. Bei der Elektroneurographie finden sich eine verlangsamte NLG und eine Verminderung der Summenpotentialamplitude, ohne Hinweis auf Leitungsblöcke [12]. Im EMG finden sich Zeichen der akuten und chronischen De- und Reinnervation, inklusive pathologischer Spontanaktivität und Riesenpotentiale. Die zentralmotorische Laufzeit nach transkranieller Magnetstimulation ist, bei normalen Amplituden, lediglich bei der D90A-Mutation oder im finalen Stadium verlängert [13, 14]. Mittels Magnetstimulation läßt sich auch eine Hyperexzitabilität des Kortex nachweisen [15]. Das MRI des Zerebrums zeigt manchmal eine Verschmächtigung der Pyramidenbahn [16]. Auch mittels „single voxel proton magnetic resonance spectroscopy“ wird die neuronale Schädigung im ZNS sichtbar. Neuropathologisch findet sich eine Degeneration der Vorderhornzellen (VHZ) mit sphärischen Einschlüssen, ubiquinierten Einschlüssen und SOD1-immunoreaktiven Einschlüssen [17]. Darüber hinaus finden sich Bunina-Körper im Rückenmark und im Hirnstamm sowie hyaline Einschlüsse in den Cajal'schen Kernen (Ncl. interstitiales) des Fasciculus longitudinalis medialis [18]. Unabhängig vom Stadium der Erkrankung können mittels 133-Xenon-Washout-Technik und Kipptischuntersuchungen zentrale Sympathikusläsionen nachgewiesen werden [19].

Verlauf

Die Dauer der Erkrankung ist bimodal verteilt. Eine Gruppe von Patienten lebt < 2 Jahre, eine zweite Gruppe > 5 Jahre. Am längsten überleben jene Patienten, bei denen die Erkrankung an den oberen Extremitäten beginnt und sich über die unteren Extremitäten zu den bulbären Muskeln hin ausbreitet [3]. Ein bulbärer Beginn der Erkrankung ist selten [4]. In der Mehrzahl der Fälle besteht klinisch kein Unterschied zwischen FALS und SALS. Lediglich das durchschnittliche Alter bei Krankheitsbeginn ist bei der FALS mit 46 Jahren niedriger als bei der SALS mit 56 Jahren. Bei 90 % der FALS-Patienten treten die Erstsymptome

vor dem 70. Lebensjahr auf. Auch die Ratio Frauen : Männer ist bei der FALS mit 1 : 1 höher als bei der SALS mit 1 : 1,7 [9].

Diagnose

Die Diagnose „FALS“ erfolgt nach den ElEscorial-Kriterien [20] (Tab. 1). Entsprechend diesen Kriterien müssen für die Diagnose klinische und/oder elektrophysiologische Zeichen der Läsion des 1. und 2. Motoneurons vorhanden und diese Ausfälle progredient sein. Die Läsion des 1. Motoneurons muß in mindestens 3 der 4 Körperregionen (Kopf, Hals/obere Extremität, Rumpf, Becken/untere Extremität) vorhanden sein. Die Läsion des 2. Motoneurons muß in mindestens 2 Extremitäten nachweisbar sein. Neben diesen positiven Zeichen muß eine Reihe von in Frage kommenden Differentialdiagnosen (Tab. 1) ausgeschlossen werden [20]. Neben den ElEscorial-Kriterien werden manchmal auch die Lambert-Kriterien für die Diagnose herangezogen [22].

Genetik

Die FALS ist genetisch heterogen. Bisher wurden 8 autosomal-dominant vererbte und 3 autosomal-rezessiv vererbte Formen beschrieben (FALS 1–9, frontotemporale Demenz), wobei 2 SOD1-Mutationen sowohl autosomal-dominant als auch autosomal-rezessiv vererbt werden können (Tab. 2). Drei Gene, deren Mutationen zum FALS-Phänotyp führen, wurden bisher identifiziert. Für die übrigen Formen wurden durch Linkage-Analysen lediglich die Gene lokalisiert. Linkage bezeichnet die Assoziation eines bestimmten Phänotyps mit einem bestimmten Haplotyp (für einen DNA-Abschnitt typische Markerabfolge). Linkage-Analysen bei der FALS sind wegen des späten Beginns, der altersabhängigen Penetranz und der relativ kurzen Überlebenszeit schwierig. Aus diesen Gründen stehen für Linkage-Analysen meist nur sehr kleine Stammbäume zur Verfügung [3, 23].

FALS1

Die FALS1 ist eine autosomal-dominante Erkrankung mit Beginn im Erwachsenenalter, die 1991 bei 23 Familien erstbeschrieben wurde [24]. Durch Linkage-Analysen wurde das verantwortliche Gen innerhalb einer 10 cM langen Region auf Chromosom 21 lokalisiert [25]. In der Folge

Tabelle 1: Diagnose der ALS; nach [20, 21]

Vorhanden sein müssen:

Läsion des 2. motorischen Neurons in mindestens 2 Extremitäten
Läsion des 1. motorischen Neurons in mindestens 3 Regionen (z. B. bulbär, zervikal, lumbosakral)
Progredienz dieser Ausfälle (zumindest anamnestisch Zunahme der Symptome)

Ausgeschlossen sein müssen:

Sensibilitätsstörungen
Klinisch manifeste, progrediente ZNS- oder PNS-Erkrankung (z. B. Parkinson, Polyneuropathie)
Läsion des Myeloms (z. B. spondylotische Myelopathie)
Multifokal-motorische Neuropathie
Hyperthyreose
Hyperparathyreoidismus
Monoklonale Gammopathie assoziiert mit Lymphom, Myelom (benigne Gammopathie erlaubt)
Bleivergiftung
St. p. Strahlentherapie des Zerebrums oder Myeloms
Hexosaminidase-A-Mangel
Pick'sche Demenz
Mitochondriopathien

Nachweis:

Klinisch, Elektrophysiologie
Klinisch, Magnetstimulation
Klinisch

Klinisch, Elektrophysiologie
Klinisch, Elektrophysiologie, Bildgebung
Klinisch, Elektrophysiologie, Bildgebung
Klinisch, Elektrophysiologie
Schilddrüsenparameter im Serum
Ca, P, Parathormon, Calcitonin, Bildgebung
Quantitative Immunglobuline, KM-Punktion, BB
Blutbild, Blei im Serum, Elektrophysiologie
Anamnese, Bildgebung
Augenhintergrund, Hexosaminidase A und B
Klinik, Neuropsychologie
Klinik, CPK, Laktazidose, Muskelbiopsie, Genetik

BB = Blutbild, KM = Knochenmark

wurde in dieser Region das SOD1-Gen als kausal für die FALS1 identifiziert. Mutationen in diesem Gen sind mit einem ALS-Phänotyp assoziiert und fehlen bei gesunden Probanden [3].

SOD1-Gen/Genprodukt

Das SOD1-Gen ist auf Chromosom 21q22.1 lokalisiert und dehnt sich über eine Länge von 11 kb aus. Es besteht aus 5 Exons und 4 Introns [26]. Die 5 Exons des SOD1-Gens kodieren für ein 16 kDa schweres Protein, das aus 153 Aminosäuren besteht. Zwei dieser Polypeptidketten verbinden sich zu einem Homodimer. Jede Untereinheit enthält je ein Atom Zink und Kupfer. Jede Polypeptidkette bildet einen flachen Zylinder aus 8 Strängen antiparalleler β -Strukturen, die in 2 miteinander verschlossenen Schlüsselmotiven angeordnet sind (β -Faß) [3, 27]. Das aktive Zentrum ist auf einer Seite des Fasses lokalisiert. Das SOD1-Dimer ist extrem stabil. Es werden 3 Formen der SOD unterschieden: eine CuZn-SOD, die hauptsächlich im Zytosol vorkommt (SOD1), eine mitochondriale Mn-SOD (SOD2) und eine extrazelluläre CuZn-SOD (SOD3). SOD1 ist ein ubiquitär vorhandenes Enzym, das ca. 1 % aller Proteine des Zytosols ausmacht [26]. Im Cerebrum macht SOD1 0,5–2 % der löslichen Proteine aus [4].

Funktion der SOD1

Die Funktion der SOD1 ist die eines Antioxidans. Gemeinsam mit der Glutathionperoxidase und Katalase kompensiert SOD1 die Bildung freier Radikale, auch als „reactive oxygen species“ (ROS) bezeichnet, wie das Superoxid-Anion (O_2^-), Hydroxyl-Radikal (OH^\cdot), Hydrogen-Peroxid (H_2O_2) und Stickstoffoxid (NO) (Abb. 1). SOD1 katalysiert über die Reduktion von Kupfer die Dismutation von Superoxid zu Hydrogen-Peroxid und Wasser [28]. Die Glutathionperoxidase und die Katalase konvertieren Hydrogen-Peroxid zu Wasser und Sauerstoff. Superoxid ist sehr aggressiv und beeinträchtigt die Funktion von Zellmembranen, Proteinen und DNA. Superoxid gelangt durch einen positiv geladenen Tunnel zum aktiven Zentrum des Enzyms. Das Zn-Ion sorgt für die Aufrechterhaltung eines stabilen pH während der SOD1-Reaktion und ist an der raschen Dissoziation von H_2O_2 beteiligt [3, 26, 29].

SOD1-Mutationen

Die meisten SOD1-Mutationen sind Missense-Mutationen (erhaltener Leserahmen) [23]. Die ersten 11 Missense-Mutationen wurden 1993 in 2 Exons von 13 FALS-Familien beschrieben [25]. Im Jahr 2000 war die Zahl der SOD1-Mutationen bereits auf 63 gestiegen. Davon lagen 3 in

Introns und 2 in der 3' nichttranslatierten Region [30]. Mittlerweile wurden > 90 SOD1-Mutationen in 53 Kodons beschrieben [3, 31]. Die Mutationen verteilen sich auf alle 5 Exons des Gens, sind jedoch in Exon 4 und 5 am häufigsten. Warum die wenigsten Mutationen in Exon 3 auftreten, ist unbekannt [4]. Die meisten SOD1-Mutationen sind Substitutionen, die zu Missense-Mutationen führen. Darüber hinaus wurden 3 exonische Insertionen und eine exonische Deletion beschrieben, die alle zu einem Stop-Kodon (Nonsense-Mutation) führen. Die meisten Mutationen betreffen das Rückgrat des Proteins oder Regionen, die für die Dimerisation des Proteins wichtig sind. Nur 4 Mutationen betreffen das aktive Zentrum. Darüber hinaus gibt es eine Reihe von SOD1-Varianten (Polymorphismen). Position und Typ des Aminosäureaustausches bestimmen den Effekt einer Mutation auf die Proteinfunktion. Einige Mutationen führen zu einer Verminderung des Metallgehaltes des Enzyms, einige zu einer verminderten Thermostabilität, einige zu einer verminderten Enzymaktivität und einige zu wildtypähnlichen Molekülen ohne wesentliche Funktionseinschränkung. Die häufigste SOD1-Mutation in Nordamerika ist die A4V-Mutation (50 % aller SOD1-Mutationen) [32], gefolgt von der I113T-Mutation (11,7 % der SOD1-Mutationen) [23]. SOD1-Mutationen sind für 20 % der FALS-Fälle verantwortlich und finden sich vereinzelt auch bei SALS-Patienten [18, 26, 29, 30, 33–38].

FALS-Patienten mit SOD1-Mutation unterscheiden sich klinisch kaum von FALS-Patienten ohne SOD1-Mutation. Die Phänotypen der einzelnen SOD1-Mutationen unterscheiden sich aber teilweise erheblich in bezug auf Krankheitsbeginn, Schweregrad, Progredienz und Prognose (Tab. 3). Der durchschnittliche Krankheitsbeginn liegt bei SOD1-Mutationen bei 46,9, bei Nicht-SOD1-Mutationen bei 50,5 Jahren [39]. Den frühesten Beginn weist die

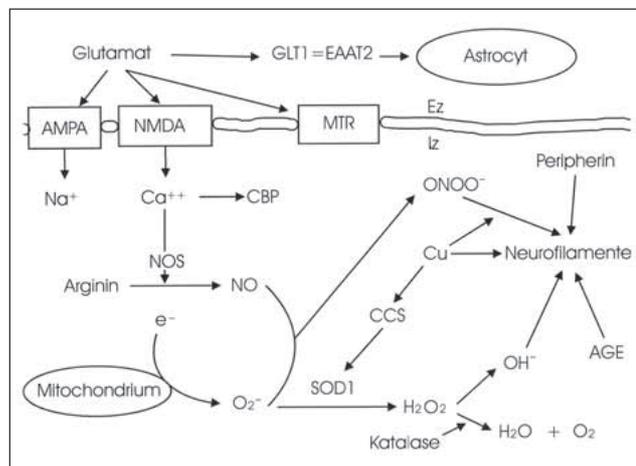


Abbildung 1: Reaktionen, die zum Untergang von Motoneuronen bei ALS führen. Glutamat wirkt auf ionotropische (AMPA: α -Amino-3-Hydroxy-5-Methyl-n-Isoxazol-Propionsäure, NMDA: N-Methyl-D-Aspartat) und metabotropische (MTR) postsynaptische Glutamatrezeptoren. Glutamat wird extrazellulär (Ez) durch den „rat glial glutamate transporter“ (GLT1) entfernt. Aktivierung von Glutamatrezeptoren führt zu Ca^{++} -Einstrom (kompensiert durch Ca^{++} -bindende Proteine [CBP] wie Parvalbumin und Calbindin D28k). Ca^{++} aktiviert mehrere Enzyme, unter anderem Nitrit-Oxid-Synthase (NOS), wodurch Nitrit-Oxid (NO) gebildet wird. NO verbindet sich, katalysiert durch freies Kupfer (Cu), mit Superoxid (O_2^-) entsteht im mitochondrialen oxidativen Stoffwechsel zu Peroxynitrit ($ONOO^-$), welches einzelne Proteine nitrosyliert und damit schädigt. Freies Kupfer wird über „copper chaperone for SOD1“ (CCS) in die Superoxid-Dismutase (SOD1) eingebaut, die Superoxid in Wasserstoffperoxid (H_2O_2) umwandelt, welches durch die Katalase selbst in H_2O und O_2 gespalten wird. Endstrecke der Schädigung sind die Neurofilamente, die durch Kupfer, Peroxynitrit, Hydroxyl-Radikale und „advanced glycation end products“ (AGE) geschädigt werden. Iz = intrazellulär

Tabelle 2: Genetische Heterogenität der FALS; nach [2, 23]

Erkrankung	Vererbung	Locus	Gen	Beginn
FALS1	AD, AR	21q21	SOD1	Erwachsene
FALS2	AR	2q32–34	Alsin	Jugend
FALS3	AD	18q21	ub	Erwachsene
FALS4	AD	9q34	ub	ub
FALS5	AR	15q5–q21	ub	Jugend
FALS6	AD	9q21–q22	ub	ub
FALS7	AD	16q12	ub	ub
FALS8	AD	20	ub	ub
FALS9	AD	Xp11–q12	ub	Erwachsene
ALS und FTD	AD	17q21–22	Tau	Erwachsene

ub = unbekannt, SOD1 = Superoxid-Dismutase 1, FTD = im Vordergrund stehende frontotemporale Demenz, manchmal mit ALS einhergehend

L106V-Mutation mit durchschnittlich 35,5 Jahren auf, den spätesten Krankheitsbeginn die I113T-Mutation mit 58,9 Jahren (Tab. 3). Letztere ist jene Mutation, die am häufigsten bei SALS-Patienten vorkommt. Spekuliert wird, daß bei spätem Krankheitsbeginn viele Mutationsträger bereits vor Manifestation der Erkrankung versterben und damit fälschlicherweise eine SALS diagnostiziert wird. Es wurden aber auch bei SALS-Patienten SOD1-Mutationen mit frühem Beginn beschrieben (Tab. 3). Die A4V-Mutation führt zu einer sehr aggressiven Form der FALS1 mit einer Überlebenszeit von < 1,5 Jahren. Zeichen der Läsion des 1. Motoneurons fehlen [4].

Im Gegensatz dazu führt die H46R-Mutation (stark konservierte Region) zu einem Phänotyp mit langsamer Progredienz und einer durchschnittlichen Lebenserwartung von 18 Jahren. Ein langsamer Verlauf über 10–15 Jahre wird auch bei den Mutationen E21G, G37R, G41D, H46R, D90A, G93C, G93V, I104F, L144S und I151T beschrieben (Tab. 3). Patienten mit bulbärem Beginn haben meist auch einen späten Krankheitsbeginn. Ein früher Krankheitsbeginn kommt bei den Mutationen G37R und L38V vor. Früher Krankheitsbeginn bedeutet aber nicht unbedingt verkürzte Überlebenszeit. Die Mutationen D90A (Exon 4) und D96N werden sowohl dominant als auch rezessiv vererbt [2, 40]. Obwohl bei der D90A-Mutation die Funktion der SOD1 komplett erhalten bleibt, entsteht ein ALS-Phänotyp mit allerdings günstiger Prognose [40]. Die H48Q-Mutation (stark konservierte Region) führt zu einer schweren Verlaufsform mit rascher Progredienz und einer Überlebenszeit von durchschnittlich 8 Monaten [30, 41, 42]. Der Nachweis eines gemeinsamen Ursprungs aller FALS-Familien mit der rezessiven D90A-Mutation und der milderer Ausprägung bei Homozygotie als bei Heterozygotie legt nahe, daß andere genetische Einflüsse den Effekt von SOD1-Mutationen modifizieren.

Auswirkungen von SOD1-Mutationen

Warum SOD1-Mutationen zu einem Untergang von Motoneuronen führen, ist nicht bekannt. Spekuliert wird, daß SOD1-Mutationen einerseits zu einer Überaktivität („gain-of-function“) und andererseits zu einer Verminderung der Enzymaktivität führen können. Die Überaktivität kann einerseits zu einer Zunahme der oxidativen Aktivität mit Vermehrung von Hydrogen-Peroxid (wird zu dem hochtoxischen OH⁻-Radikal abgebaut) und andererseits zu einer Zunahme der Protein/Protein-Interaktion führen [43]. Zwei Hypothesen dominieren die derzeitige Diskussion: 1. die Oligomerisationshypothese und 2. die Oxidationshypothese.

Hypothese 1 geht davon aus, daß SOD1-Mutationen zu einer Störung der Proteinfaltung führen, was zu einer Oligomerisation der mutierten Proteine in hochmolekulare Aggregate führt. Die vermehrte Protein/Protein-Interaktion wird mit einer Konformationsänderung des Proteins durch die Mutation im Sinne einer Öffnung des β -Fasses erklärt [44, 45]. Sie führt zur Aggregatbildung und Fibrillogenese (axonale Einschlüsse) [46]. Diese SOD1-Aggregate finden sich sowohl in peripheren und zentralen Neuronen als auch im Muskel [47]. In Neuronen führen die Aggregate zu einer Störung des axonalen Transports, des Proteinabbaus und zu Apoptose [48]. Um diese Aggregate in Lösung zu halten, werden Hitzeschockproteine benötigt, die auch tatsächlich in FALS-Motoneuronen aufreguliert sind. Bei dem Versuch, die Aggregate aus den Axonen zu entfernen, erschöpft sich die Zelle. Ob die SOD1-Proteine in den Aggregaten verkürzt sind, oxidiert werden, demetallisiert oder anders kovalent modifiziert werden, ist nicht bekannt [31, 49].

Nach Hypothese 2 katalysiert die mutierte SOD1 oxidative Radikale, die wiederum Substrate schädigen, die für die Lebensfähigkeit von Motoneuronen entscheidend sind. Es gibt auch Hinweise darauf, daß das mutierte SOD1 seine Enzymreaktion umkehrt und O₂⁻ aus H₂O₂ entstehen läßt [3, 29, 50–53]. Weitere Hinweise auf eine toxische „gain-of-function“ ist die vermehrte Bildung von Hydroxyl-Radikalen und gesteigerte Metall-Ionen-Toxizität durch verminderte SOD1-Stabilität. Die mutierte SOD1 oxidiert einerseits essentielle Substrate und erzeugt andererseits oxidativen Streß. Unter oxidativem Streß wird die Beeinträchtigung zellulärer Funktionen durch freie Sauerstoff-Radikale (ROS), die im Sauerstoffmetabolismus entstehen (O₂⁻, H₂O₂, ONOO⁻, OH⁻), verstanden. SOD1, Katalase und Glutathionperoxidase sind entscheidende Komponenten der zellulären Verteidigung gegen oxidativen Streß, da sie freie Radikale in weniger schädliche Moleküle verwandeln. Vitamin C und α -Tokopherol (Vitamin E) haben ebenfalls einen protektiven Effekt.

Die Detoxifikation freier Radikale ist eine vitale Funktion jeder Zelle. Dies gilt insbesondere für Motoneurone, die besonders sensitiv auf oxidativen Streß reagieren. Motoneurone haben einen hohen Energiebedarf, der fast ausschließlich durch die oxidative Phosphorylierung in den Mitochondrien gedeckt wird. Dies führt umgekehrt aber wieder zu vermehrtem oxidativem Streß. Da aber freie Radikale extrem schädlich sind und ihre Neutralisierung essentiell ist, wird verständlich, warum eine einzige Mutation in dem komplexen Gefüge von Produktion und Entfernung freier Radikale so deletäre Folgen hat [31, 43, 54, 55]. Mitochondriale DNA weist nicht nur eine 10mal höhere Mutationsrate als nukleäre DNA auf, sie besitzt darüber hinaus keinen effizienten Reparaturmechanismus. Da im ZNS besonders viele freie Sauerstoff-Radikale vorhanden sind, sind die Mitochondrien des ZNS dem oxidativen Streß besonders stark ausgesetzt. Die durch den oxidativen Streß ausgelöste Schädigung von DNA, Proteinen und Phospholipiden nimmt weiters mit dem Alter zu. Andere Effekte von SOD1-Mutationen umfassen die verstärkte Vulnerabilität gegenüber exotoxischen Mechanismen durch selektive Inaktivierung des Glutamintransports oder durch mitochondriale Degeneration [23]. Jüngste Untersuchungen an transgenen Mäusen haben darüber hinaus gezeigt, daß die toxische Wirkung von SOD1-Mutationen durch Verminderung der Aktivität von Calcineurin vermittelt werden kann [23]. Auch ein dominant negativer Effekt von SOD1-Mutationen (das mutierte Allel vermindert auch die Funktion des Wildtyp-Allels) wird vermutet.

Tabelle 3: Variationsbreite des Phänotyps von SOD1-Mutationen; nach [2]

Vorherrschende Klinik	SOD1-Mutation
Vorwiegend Affektion des 2. Motoneurons	A4V, L84V, D101N
Langsame Progredienz	E21G, G37R, G41D, H46R, D90A, G93V, G93C, I104F, L144S, I151T, L144F
Rasche Progredienz	A4T, A4V, H48Q, N86S, L106V, V148G
Später Beginn	G85R, H46R, I113T
Früher Beginn	G37R, L38V, L106V
Häufiger bei Frauen als bei Männern	G41D
Bulbärer Beginn	V148I
Geringe Penetranz	D90A, I113T
Dominant und rezessiv vererbt	D90A, D96N

FALS2

In einer tunesischen Familie mit einer Reihe von konsanguinen Paaren wurde eine Form der FALS entdeckt, die einen juvenilen Beginn (durchschnittlich 12. Jahr) aufweist, autosomal-rezessiv vererbt wird und Linkage zu einer 1,7 cM langen Region auf Chromosom 2q33–35, die 5 verschiedene Gene enthält, zeigt. Die Erkrankung beginnt in der 1. oder 2. Dekade und verläuft über 10–15 Jahre langsam progredient. Klinisch werden 3 Typen unterschieden: 1. Patienten mit Paresen und Atrophien in spastischen Muskeln, 2. Spastik nur in den unteren Extremitäten und 3. Spastik vor allem im Bereich von Gesicht und oberen Extremitäten. Basierend auf der Gewebelokalisation, Linkage-Daten und seiner Rolle im Stoffwechsel der freien Radikale, wurde initial das Gen für die Aldehydoxidase als Kandidatengene vorgeschlagen. Mittlerweile wurde aber das mutierte Alsin-Gen als kausal für die FALS2 identifiziert [56–58].

Alsin/Genprodukt

Das FALS2-Gen umfaßt 34 Exons und kodiert für Alsin. Alsin liegt in 2 alternativ gesplittenen Varianten vor, einer langen Variante, bestehend aus 6394 Nukleotiden, und einer kurzen Variante, die aus 2651 Nukleotiden besteht [59]. Die Funktion von Alsin ist nicht bekannt. Es gibt aber Hinweise, daß Alsin in der Assemblierung von Aktin und Mikrotubuli, in Signalkaskaden, im Membrantransport und bei der Organisation des Zytoskeletts mitwirkt. Alsin scheint auch eine wesentliche Rolle im JNK/SAPK-Pathway, dem selbst wieder eine wichtige Funktion in der Neuroprotektion zugeschrieben wird, zu spielen [60]. Bisher sind 7 Mutationen (6 Deletionen und eine „Splice-site“-Mutation) bekannt, die mit einem FALS-Phänotyp assoziiert sind. Die Deletion 3743 del A im Exon 22 führt zu einem Stop bei Nukleotid 1206. Die Deletion del GTTCCCCCA im Exon 6 führt zu einem „frameshift“ mit Stop-Kodon. Auch die Deletion 2660 del AT im Exon 13 führt zu einem „frameshift“ mit einem Stop-Kodon bei Nukleotid 858. Die Deletion 1130 del AT im Exon 4 führt ebenfalls zu einem „frameshift“ mit Stop-Kodon [56, 57]. Deletionen im Alsin-Gen werden auch für die familiäre, juvenile, primäre Lateralsklerose und bestimmte Formen der hereditären spastischen Paraparese verantwortlich gemacht [58].

FALS3

In einer einzigen europäischen Familie war ein klassischer ALS-Phänotyp mit einem Locus auf Chromosom 18q21 assoziiert [23].

FALS4

Bisher wurde in einer einzigen Familie mit autosomal-dominanter FALS mit juvenilem Beginn ein Linkage zu Chromosom 9q34 nachgewiesen (Tab. 2), vier Familienmitglieder waren von der Erkrankung betroffen. Die FALS4 beginnt durchschnittlich im 17. Lebensjahr und ist nur langsam progredient. Bulbäre Symptome fehlen. Die Erkrankung geht mit einer Demenz einher. Das betroffene Gen liegt innerhalb eines Intervalls von 5 cM [3, 23].

FALS5

Bei einer Familie mit Typ 1 der FALS2 wurde mittels genomweiter Linkage-Analyse ein Linkage zu einem Locus auf Chromosom 15q15.1–q21.1 nachgewiesen [3]. Dieser Locus wurde seither in 4 weiteren Familien entdeckt.

Fehlendes Linkage in 3 weiteren Familien mit autosomal-rezessiver FALS deutet darauf hin, daß die Heterogenität der autosomal-rezessiven FALS noch größer ist, als bisher angenommen [3]. Die FALS5 ist vermutlich die häufigste rezessive FALS [23].

FALS6 (mit frontotemporaler Demenz)

Durch genomweite Linkage-Analyse in > 700 FALS-Fällen wurde ein FALS-Typ entdeckt, der mit frontotemporaler Demenz einhergeht und bei dem das verantwortliche Gen in einem 17 cM langen Locus auf Chromosom 9q21–q22 liegt [3].

FALS7

Ebenfalls in einer einzigen Familie mit FALS-Phänotyp wurde ein Linkage zu Chromosom 16q12.1–q12.2 nachgewiesen [61].

FALS8

Bei einem Screening von 16 FALS-Familien wurde in einer dieser Familien kürzlich auch ein Linkage zu Chromosom 20 nachgewiesen [45].

FALS 9 (X-chromosomal)

In einer einzigen Familie wurde auch ein X-chromosomal Erbgang beschrieben. Dies kann insofern von Relevanz sein, als bei der SALS ein Frauen : Männer-Verhältnis von 1 : 1,7 besteht [3].

Frontotemporale Demenz mit ALS

Die ALS kann auch Teil von Multisystemerkrankungen, wie beispielsweise den Tauopathien oder den Parkinsonsyndromen mit Demenz (Guam, Papua-Neuguinea, Guadeloupe, Kii, Amish-Gemeinschaft), sein [23, 62, 63]. Zu den Tauopathien zählen die frontotemporale Demenz, die Pick'sche Erkrankung, die kortikobasale Degeneration und die familiäre progressive supranukleäre Lähmung [23]. Die ALS bei Tauopathien ist neuropathologisch charakterisiert durch aus Tauprotein bestehenden neurofibrillären Ablagerungen. FALS bedingt durch Tau-Mutationen wurde erstmals in einer Familie beschrieben, bei der die Betroffenen durch Verhaltensstörungen, Sprachstörungen, Gedächtnisstörungen, Parkinsonsymptome und Amyotrophie auffällig wurden [23].

Andere Kandidatengene

Ein Prozent der FALS-Patienten hat eine Mutation im Gen für die schwere Kette der Neurofilamente, einem neurosenspezifischen intermediären Filament [23, 24]. Keine Mutationen wurden bisher im SOD2- oder SOD3-Gen nachgewiesen. Wenn aber in einem FALS-Mausmodell gleichzeitig eine SOD1- und eine SOD2-Mutation vorliegen, ist die Verlaufsform schwerer als wenn die SOD1-Mutation isoliert vorliegt. Weiters wurden ALS-Patienten mit Hexosaminidase-A-Mangel beschrieben. Bei FALS-Patienten wurden bisher keine Mutationen im NAIP- oder SMN-Gen, die die spinale Muskelatrophie verursachen, gefunden. Ebenso fanden sich keine Mutationen im Gen für den Androgenrezeptor, die die X-chromosomale spinobulbäre Muskelatrophie Typ Kennedy verursachen. Darüber

hinaus wurden im SOD1-G37R-Mausmodell Mutationen im Peripherin-Gen als Ursache für die Degeneration von VHZ ausgeschlossen [64]. Apolipoprotein-E-Allele, die mit M. Alzheimer assoziiert sind, scheinen auch die Progredienz und Präsentation der FALS zu beeinflussen [23, 65]. Apolipoprotein E ε4 ist mit bulbärem, frühem Beginn assoziiert [4]. Auch in einem Mausmodell der FALS ist die Expression von Apolipoprotein E eng mit der Degeneration von Motoneuronen verbunden. Das häufige Auftreten eines Polymorphismus im Gen für die Apurin/Apurimidin-Exonuklease, einem multifunktionalen Enzym für die DNA-Reparatur, deutet darauf hin, daß auch dieses Gen in der Pathogenese der FALS eine Rolle spielt. Ob Mutationen im Gen für den Glutamtransporter EAAT2 eine Rolle in der Pathogenese der FALS spielen, ist noch unklar [2]. Keine Mutationen wurden im Gen für Persyn (γ -Synuklein, spielt eine Rolle bei der Regulation des Neurofilamentnetzwerkes) von FALS-Familien nachgewiesen [4, 24, 66, 67].

Genetische Beratung

Für eine suffiziente genetische Beratung sollten Daten aus mindestens 4 Generationen über Anzahl der Nachkommen, Alter und Todesursache vorliegen. Zusätzlich muß die Diagnose ALS gesichert sein. Bei autosomal-dominanter FALS mit 100 % Penetranz ist die Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer FALS in der F1-Generation 50 %. Bei inkompletter Penetranz ist eine suffiziente Beratung unmöglich. Wenn kein umfassender Stammbaum aufgestellt werden kann, liegt das Risiko zwischen dem der Normalbevölkerung (1 : 1000) und 50 %. Wenn die Erkrankung nur in einer Generation aufgetreten ist, handelt es sich entweder um eine rezessive Vererbung oder um eine SALS. Das Risiko von Kindern einer solchen Familie, homozygot zu sein, beträgt 25 %. Das tatsächliche Risiko hängt aber auch von der Penetranz und vom Alter ab. Präsymptomatische Testung ist möglich, sollte aber nur bei Risikopatienten von Familien mit gesicherter FALS und hoher Penetranz durchgeführt werden [4]. Erst- oder zweitgradige Verwandte einer FALS-Familie sollten gescreent werden, wenn es sich um die D90A-Mutation handelt [4].

Therapie

Eine kausale Therapie der FALS steht nicht zur Verfügung. Unterstützende Maßnahmen beschränken sich auf Physiotherapie und die Verwendung von Orthesen. Riluzole (2 x 50 mg), ein Glutamatantagonist, der die präsynaptische Freisetzung von Glutamat hemmt und das einzige zugelassene Medikament für die ALS darstellt, verlängert die Überlebenszeit von SALS-Patienten um einige Monate [68]. Ob Antioxidanzien wie Carboxy-Fullerene, Vitamin C, Vitamin E und Vitamin Q, β 2-Mimetika wie Clenbuterol, Parasympathomimetika wie Pyridostigmin, Antiepileptika mit neuroprotektivem Effekt wie Lamotrigin und Gabapentin, Wachstumshormone, L-Carnitin bzw. Kreatin-Monohydrat, Bcl-2-Überexpression oder Hemmung der Kaspase I die Erkrankung günstig beeinflussen, ist nicht ausreichend untersucht. Symptomatische Therapie mit Analgetika bzw. Antispastika in angemessener Dosierung ist sinnvoll bei Schmerzen in instabilen Gelenken und bei ausgeprägter Spastik mit einschließenden Spasmen und Störung der Nachtruhe. Bei einer Begleitdepression wird eine adäquate antidepressive Medikation empfohlen. Bei ausgeprägter bulbärer Symptomatik und fehlender Schluckfunktion ist die Implantation einer PEG-Sonde sinnvoll. Die Möglichkeit und Folgen einer Heimrespiratortherapie

oder Vollbeatmung sollten mit dem Patienten und seinen Angehörigen bereits bei Diagnosestellung besprochen werden [38, 69, 70].

Schlußbemerkung

Ein vorrangiges Ziel zukünftiger FALS-Forschung ist die Entdeckung weiterer krankheitsauslösender Gene. Die Identifikation solcher Gene würde nicht nur die Diagnostik bei Risikopatienten erleichtern, sondern auch ermöglichen, die zugrundeliegenden Mechanismen des Untergangs von Motoneuronen noch genauer zu untersuchen und darauf basierend eine effektive Therapie der FALS zu entwickeln. Eine zukünftige Therapie bestimmter FALS-Formen könnte die Überexpression von Wildtyp-SOD1 sein.

Literatur

- Swash M, Desai J. Motor neuron disease: classification and nomenclature. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord* 2000; 1: 105–12.
- Strong M, Rosenfeld J. Amyotrophic lateral sclerosis: A review of current concepts. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord* 2003; 4: 136–43.
- Hand CK, Rouleau GA. Familial amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve* 2002; 25: 135–59.
- Brown RH, Meininger V, Swash M (eds). *Amyotrophic lateral sclerosis*. Martin Dunitz, London, 2000.
- Gourie-Devi M, Nalini A, Sandhya S. Early or late appearance of "dropped head syndrome" in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74: 683–6.
- Scelsa SN, Yakubov B, Salzman SH. Dyspnea-fasciculation syndrome: early respiratory failure in ALS with minimal motor signs. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord* 2002; 3: 239–43.
- Strong MJ. Progress in clinical neurosciences: the evidence for ALS as a multisystems disorder of limited phenotypic expression. *Can J Neurol Sci* 2001; 28: 283–98.
- Toyoshima Y, Piao YS, Tan CF, Morita M, Tanaka M, Oyanagi K, Okamoto K, Takahashi H. Pathological involvement of the motor neuron system and hippocampal formation in motor neuron disease-inclusion dementia. *Acta Neuropathol* 2003; 106: 50–6.
- Lomen-Hoerth C, Anderson T, Miller B. The overlap of amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia. *Neurology* 2002; 59: 1077–9.
- Mantovan MC, Baggio L, Dalla Barba G, Smith P, Pegoraro E, Soraru G, Bonometto P, Angelini C. Memory deficits and retrieval processes in ALS. *Eur J Neurol* 2003; 10: 221–7.
- Mizutani K, Oka N, Kusunoki S, Kaji R, Kanda M, Akiguchi I, Shibasaki H. Amyotrophic lateral sclerosis with IgM antibody against gangliosides GM2 and GD2. *Intern Med* 2003; 42: 277–80.
- Chad DA. Electrodiagnostic approach to the patient with suspected motor neuron disease. *Neurol Clin* 2002; 20: 527–55.
- Eisen A. Clinical electrophysiology of the upper and lower motor neuron in amyotrophic lateral sclerosis. *Semin Neurol* 2001; 21: 141–54.
- Mills KR. The natural history of central motor unit abnormalities in amyotrophic lateral sclerosis. *Brain* 2003; 261: 2558–66.
- Zanette G, Tamburin S, Manganotti P, Refatti N, Forgiò A, Rizzuto N. Different mechanisms contribute to motor cortex hyperexcitability in amyotrophic lateral sclerosis. *Clin Neurophysiol* 2002; 113: 1688–97.
- Ellis CM, Simmons A, Dawson JM, Williams SC, Leigh PN. Distinct hyperintense MRI signal changes in the corticospinal tracts of a patient with motor neuron disease. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord* 1999; 1: 41–4.
- Hishikawa N, Niwa J, Doyu M, Ito T, Ishigaki S, Hashizume Y, Sobue G. Dofrin localizes to the ubiquitinated inclusions in Parkinson's disease, dementia with Lewy bodies, multiple system atrophy, and amyotrophic lateral sclerosis. *Am J Pathol* 2003; 163: 609–19.
- Alexander MD, Traynor BJ, Miller N, Corr B, Frost E, McQuaid S, Brett FM, Green A, Hardiman O. "True" sporadic ALS associated with a novel SOD-1 mutation. *Ann Neurol* 2002; 52: 680–3.
- Karlsborg M, Andersen EB, Wiinberg N, Gredal O, Jorgensen L, Mehlsen J. Sympathetic dysfunction of central origin in patients with ALS. *Eur J Neurol* 2003; 10: 229–34.
- Michael poon's shrine of neurology. Modified version of the formal ElEscorial criteria. http://www.angelfire.com/retro/michaelpoon168/el_escorial_criteria_for_MND
- Patel SA, Maragakis NJ. Amyotrophic lateral sclerosis: pathogenesis, differential diagnoses, and potential interventions. *J Spinal Cord Med* 2002; 25: 262–73.
- Krivickas LS. Amyotrophic lateral sclerosis and other motor neuron diseases. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 2003; 14: 327–45.

23. Majoor-Krakauer D, Willems PJ, Hofman A. Genetic epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis. *Clin Genet* 2003; 63: 83–101.
24. Al-Chalabi A, Leigh PN. Recent advances in amyotrophic lateral sclerosis. *Curr Opin Neurol* 2000; 13: 397–405.
25. Rosen DR, Siddique T, Patterson D, Figlewicz DA, Sapp P, Hentati A, Donaldson D, Goto J, O'Regan JP, Deng HX. Mutations in Cu/Zn superoxide dismutase gene are associated with familial amyotrophic lateral sclerosis. *Nature* 1993; 362: 59–62.
26. Ceroni M, Curti D, Alimonti D. Amyotrophic lateral sclerosis and SOD1 gene: an overview. *Funct Neurol* 2001; 16 (Suppl 4): 171–80.
27. Strange RW, Antonyuk S, Hough MA, Doucette PA, Rodriguez JA, Hart PJ, Hayward LJ, Valentine JS, Hasnain SS. The structure of holo and metal-deficient wild-type human Cu, Zn superoxide dismutase and its relevance to familial amyotrophic lateral sclerosis. *J Mol Biol* 2003; 328: 877–91.
28. Hough MA, Hasnain SS. Structure of fully reduced bovine copper zinc superoxide dismutase at 1.15 Å. *Structure* 2003; 11: 937–46.
29. Gaudette M, Hirano M, Siddique T. Current status of SOD1 mutations in familial amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord* 2000; 1: 83–9.
30. Orrell RW. Amyotrophic lateral sclerosis: copper/zinc superoxide dismutase (SOD1) gene mutations. *Neuromuscul Disord* 2000; 10: 63–8.
31. Valentine JS. Do oxidatively modified proteins cause ALS? *Free Radic Biol Med* 2002; 33: 1314–20.
32. Cardoso RM, Thayer MM, DiDonato M, Lo TP, Bruns CK, Getzoff ED, Tainer JA. Insights into Lou Gehrig's Disease from the structure and instability of the A4V mutant of human Cu,Zn superoxide dismutase. *J Mol Biol* 2002; 324: 247–56.
33. Ishigaki S, Niwa J, Ando Y, Yoshihara T, Sawada K, Doyu M, Yamamoto M, Kato K, Yotsumoto Y, Sobue G. Differentially expressed genes in sporadic amyotrophic lateral sclerosis spinal cords – screening by molecular indexing and subsequent cDNA microarray analysis. *FEBS Lett* 2002; 531: 354–8.
34. Kato S, Takikawa M, Nakashima K, Hirano A, Cleveland DW, Kusaka H, Shibata N, Kato M, Nakano I, Ohama E. New consensus research on neuropathological aspects of familial amyotrophic lateral sclerosis with superoxide dismutase 1 (SOD1) gene mutations: inclusions containing SOD1 in neurons and astrocytes. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord* 2000; 1: 163–84.
35. Lindberg MJ, 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 USA* 2002; 99: 16607–12.
36. Parton MJ, Broom W, Andersen PM, Al-Chalabi A, Nigel Leigh P, Powell JF, Shaw CE. D90A-SOD1 mediated amyotrophic lateral sclerosis: a single founder for all cases with evidence for a Cis-acting disease modifier in the recessive haplotype. *Hum Mutat* 2002; 20: 473.
37. Watanabe Y, Kato S, Adachi Y, Nakashima K. Frameshift, nonsense and non amino acid altering mutations in SOD1 in familial ALS: report of a Japanese pedigree and literature review. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord* 2000; 1: 251–8.
38. Xu Z. Mechanism and treatment of motoneuron degeneration in ALS: what have SOD1 mutants told us? *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord* 2000; 1: 225–34.
39. Cudkowicz ME, McKenna-Yasek D, Sapp PE, Chin W, Geller B, Hayden DL, Schoenfeld DA, Hosler BA, Horvitz HR, Brown RH. Epidemiology of mutations in superoxide dismutase in amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Neurol* 1997; 41: 210–21.
40. Mancuso M, Filosto M, Naini A, Rocchi A, Del Corona A, Sartucci F, Siciliano G, Murri L. A screening for superoxide dismutase-1 D90A mutation in Italian patients with sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord* 2002; 3: 215–8.
41. Radunovic A, Leigh PN. ALSODatabase: database of SOD1 (and other) gene mutations in ALS on the Internet. European FALS Group and ALSOD Consortium. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord* 1999; 1: 45–9.
42. Shaw CE, al-Chalabi A, Leigh N. Progress in the pathogenesis of amyotrophic lateral sclerosis. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2001; 1: 69–76.
43. Allen S, Heath PR, Kirby J, Wharton SB, Cookson MR, Menzies FM, Banks RE, Shaw PJ. Analysis of the cytosolic proteome in a cell-culture model of familial amyotrophic lateral sclerosis reveals alterations to the proteasome, antioxidant defences and nitric oxide synthetic pathways. *J Biol Chem* 2003; 278: 6371–83.
44. Stathopoulos PB, Rumfeldt JA, Scholz GA, Irani RA, Frey HE, Hallewell RA, Lepock JR, Meiering EM. Cu/Zn superoxide dismutase mutants associated with amyotrophic lateral sclerosis show enhanced formation of aggregates in vitro. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100: 7021–6.
45. Sapp PC, Hosler BA, McKenna-Yasek D, Chin W, Gann A, Genise H, Gorenstein J, Huang M, Sailer W, Scheffler M, Valesky M, Haines JL, Pericak-Vance M, Siddique T, Horvitz HR, Brown RH Jr. Identification of two novel loci for dominantly inherited familial amyotrophic lateral sclerosis. *Am J Hum Genet* 2003; 73: 397–403.
46. DiDonato M, Craig L, Huff ME, Thayer MM, Cardoso RM, Kassmann CJ, Lo TP, Bruns CK, Powers ET, Kelly JW, Getzoff ED, Tainer JA. ALS mutants of human superoxide dismutase form fibrous aggregates via framework destabilization. *J Mol Biol* 2003; 332: 601–15.
47. Turner BJ, Lopes EC, Cheema SS. Neuromuscular accumulation of mutant superoxide dismutase 1 aggregates in a transgenic mouse model of familial amyotrophic lateral sclerosis. *Neurosci Lett* 2003; 350: 132–6.
48. Elam JS, Taylor AB, Strange R, Antonyuk S, Doucette PA, Rodriguez JA, Hasnain SS, Hayward LJ, Valentine JS, Yeates TO, Hart PJ. Amyloid-like filaments and water-filled nanotubes formed by SOD1 mutant proteins linked to familial ALS. *Nat Struct Biol* 2003; 10: 461–7.
49. Valentine JS, Hart PJ. Misfolded CuZnSOD and amyotrophic lateral sclerosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100: 3617–22.
50. Noor R, Mittal S, Iqbal J. Superoxide dismutase – applications and relevance to human diseases. *Med Sci Monit* 2002; 8: RA210–5.
51. Ranganathan S, Bowser R. The 12th International Symposium on ALS/MND: scientific advancements in amyotrophic lateral sclerosis. November 18–20, 2001, Oakland, Calif. *Brain Pathol* 2002; 12: 511–4.
52. Tiwari A, Hayward LJ. Familial amyotrophic lateral sclerosis mutants of Cu/Zn superoxide dismutase are susceptible to disulfide reduction. *J Biol Chem* 2003; 278: 5984–91.
53. Urushitani M, Kurisu J, Tsukita K, Takahashi R. Proteasomal inhibition by misfolded mutant superoxide dismutase 1 induces selective motor neuron death in familial amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurochem* 2002; 83: 1030–42.
54. Echaniz-Laguna A, Zoll J, Ribera F, Tranchant C, Warter JM, Lonsdorfer J, Lampert E. Mitochondrial respiratory chain function in skeletal muscle of ALS patients. *Ann Neurol* 2002; 52: 623–7.
55. Jung C, Higgins CM, Xu Z. Mitochondrial electron transport chain complex dysfunction in a transgenic mouse model for amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurochem* 2002; 83: 535–45.
56. Eymard-Pierre E, Lesca G, Dollet S, Santorelli FM, 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* 2002; 71: 518–27.
57. Hadano S, Hand CK, Osuga H, Yanagisawa Y, Otomo A, Devon RS, Miyamoto N, Showguchi-Miyata J, Okada Y, Singaraja R, Figlewicz DA, Kwiatkowski T, Hosler BA, Sagie T, Skaug J, Nasir J, Brown RH Jr, Scherer SW, Rouleau GA, Hayden MR, Ikeda JE. A gene encoding a putative GTPase regulator is mutated in familial amyotrophic lateral sclerosis 2. *Nat Genet* 2001; 29: 166–73.
58. Yang Y, Hentati A, Deng HX, Dabbagh O, Sakaki T, Hirano M, Hung WY, Ouahchi K, Yan J, Azim AC, 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* 2001; 29: 160–5.
59. Nagano S, Fujii Y, Yamamoto T, Taniyama M, Fukada K, Yanagihara T, Sakoda S. The efficacy of trientine or ascorbate alone compared to that of the combined treatment with these two agents in familial amyotrophic lateral sclerosis model mice. *Exp Neurol* 2003; 179: 176–80.
60. Zhu X, Perry G, Smith MA. Amyotrophic lateral sclerosis: a novel hypothesis involving a gained 'loss of function' in the JNK/SAPK pathway. *Redox Rep* 2003; 8: 129–33.
61. Abalkhail H, Mitchell J, Habgood J, Orrell R, de Belleruche J. A new familial amyotrophic lateral sclerosis locus on chromosome 16q12.1-16q12.2. *Am J Hum Genet* 2003; 73: 383–9.
62. Kowalska A, Konagaya M, Sakai M, Hashizume Y, Tabira T. Familial amyotrophic lateral sclerosis and parkinsonism-dementia complex-tauopathy without mutations in the tau gene? *Folia Neuropathol* 2003; 41: 59–64.
63. Kuzuhara S. Amyotrophic lateral sclerosis-parkinsonism-dementia complex of the Kii Peninsula of Japan. *Rinsho Shinkeigaku* 2002; 42: 1073–6.
64. Lariviere RC, Beaulieu JM, Nguyen MD, Julien JP. Peripherin is not a contributing factor to motor neuron disease in a mouse model of amyotrophic lateral sclerosis caused by mutant superoxide dismutase. *Neurobiol Dis* 2003; 13: 158–66.
65. Bedlack RS, Strittmatter WJ, Morgenlander JC. Apolipoprotein E and neuromuscular disease: a critical review of the literature. *Arch Neurol* 2000; 57: 1561–5.
66. Crawford TO, Skolasky RL Jr. The relationship of SMN to amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Neurol* 2002; 52: 857–61.
67. Corcia P, Khoris J, Couratier P, Mayeux-Portas V, Bieth E, De Toffol B, Autret A, Muh JP, Andres C, Camu W. SMN1 gene study in three families in which ALS and spinal muscular atrophy co-exist. *Neurology* 2002; 59: 1464–6.
68. Bensimon G, Lacomblez L, Meininger V. A controlled trial of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis. ALS/Riluzole Study Group. *N Engl J Med* 1994; 330: 585–91.
69. Ludolph AC, Meyer T, Riepe MW. The role of excitotoxicity in ALS – what is the evidence. *J Neurol* 2000; 247 (Suppl 1): 7–16.
70. Jackson M, Llado J, Rothstein JD. Therapeutic developments in the treatment of amyotrophic lateral sclerosis. *Expert Opin Investig Drugs* 2002; 11: 1343–64.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)