

1 Die Amyotrophe Lateralsklerose (ALS)

Christopher E. Shaw, Annika Quinn und Emma Daniel

Zusammenfassung

In diesem Kapitel sollen folgende Fragen beantwortet werden: Was ist die amyotrophe Lateralsklerose (ALS)? Was bedeutet im Unterschied hierzu die Diagnose einer Motoneuronerkrankung? Wir beginnen mit einer Darstellung des typischen klinischen Bildes der ALS und der bei dieser Erkrankung notwendigen Diagnostik und gehen kurz auch auf andere Krankheiten ein, die zur Degeneration von Motoneuronen führen oder mit ähnlichen Symptomen einhergehen. Anschließend befassen wir uns mit der Krankheitsentstehung und -entwicklung der ALS und geben einen Überblick über die Forschungsergebnisse auf den Gebieten der Molekulargenetik und Zellbiologie. Zum Schluss gehen wir auf Therapien ein, die den Krankheitsverlauf beeinflussen können.

Was ist eine Motoneuronerkrankung?

Der Begriff *Motoneuronerkrankung* umfasst mehrere unterschiedliche Krankheitsbilder, bei denen sich der Krankheitsprozess vornehmlich an den motorischen Nervenzellen (Motoneurone) abspielt. Klinische, histopathologische und molekulargenetische Studien haben dazu beigetragen, viele dieser Krankheiten von der typischen ALS abzugrenzen. Die Amyotrophe Lateralsklerose wird in vielen Ländern auch als »typische« Motoneuronerkrankung bezeichnet. Im englischsprachigen Raum ist mit »motor neuron disease« daher oft die ALS gemeint (und nicht die ganze Gruppe der Krankheiten, die die Motoneurone betreffen). In den Vereinigten Staaten von Amerika ist sie auch bekannt als Lou Gehrig's disease – nach dem berühmten, an ALS verstorbenen Football-Spieler.

Ursprünglich ging man davon aus, dass es sich um eine Erkrankung der Muskulatur handelt, bis Charcot im Jahr 1869 klinisch-pathologische Studien veröffentlichte, in denen er korrekt die Degeneration von motorischen Neuronen als Ursache des Muskelschwunds identifizierte (Charcot JM, Joffroy A 1869). Diese Krankheit unterscheidet sich von anderen Krankheiten des Bewegungsapparates durch eine kombinierte Degeneration des 1. und 2. Motoneurons (MN) (die Nervenleitungsbahnen sind in ► Abb. 1.1 dargestellt). Als andere Bezeichnung ist auch zentrales und peripheres Motoneuron gebräuchlich.

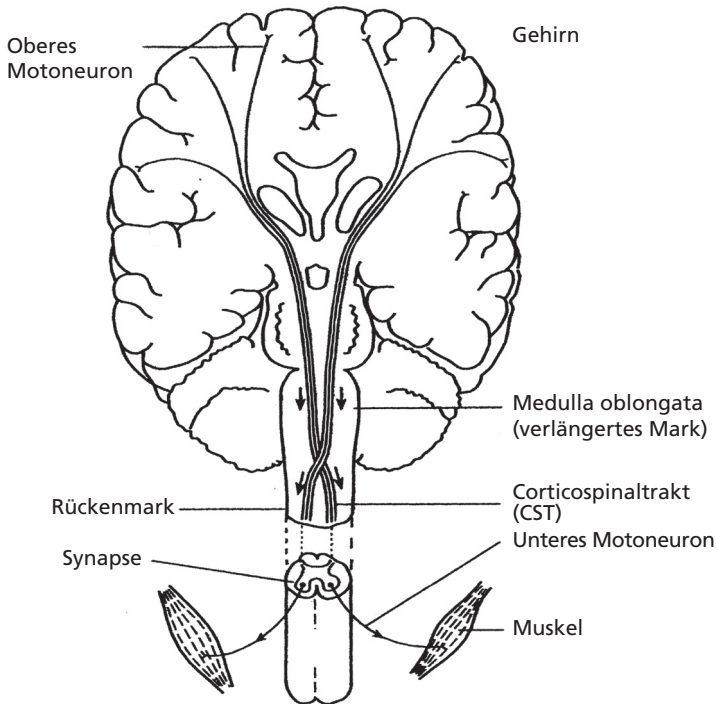


Abb. 1.1: Nervenbahnen in Rückenmark und Gehirn

Die Zellkörper der 2. Motoneurone (2.MNs) finden sich in Rückenmark und Hirnstamm und haben über die peripheren Nerven direkten Kontakt mit Muskelfasern, die sie aktivieren. Wenn die 2. MNs degenerieren, kommt es zu einer Schwäche der von ihnen innervierten Muskeln. Ein weiteres Symptom hierfür sind die Muskelzuckungen (Faszikulationen) und Muskelschwund (Atrophie). Die 1. Motoneurone (ZMNs) liegen im sog. Motorischen Kortex, im Stirnlappen des Großhirns. Die Fortsätze (Axone) dieser Neurone verlaufen im Rückenmark nach unten zu den 2. MNs, die durch sie aktiviert werden. Wenn die 1. MNs degenerieren, entwickelt sich eine Muskelsteifigkeit (Spastik) der betroffenen Muskeln und es kommt zu gesteigerten Muskeleigenreflexen. Als weiteres Zeichen findet sich bisweilenein sog. »Babinski-Zeichen«: die Großzehe wird beim Bestreichen der Fußsohle nach oben gezogen statt sich nach unten einzurollen). Bei den meisten ALS-Patienten finden sich kombinierte Zeichen der 1. MNs und 2. MNs. Liegen nur Zeichen der 2. MNs vor, wird die Krankheit als progressive Muskelatrophie (PMA) bezeichnet, bei ausschließlichen 1. MN-Symptomen als primäre Lateralsklerose (PLS). Histopathologische Studien legen nahe, dass diese Syndrome jeweils Unterformen der ALS sind und sich an den Enden eines gemeinsamen klinischen Spektrums befinden. Bei der Progressiven Muskelatrophie überwiegt demnach eine Schädigung der 2. Motoneurone und bei der primären Lateralsklerose die der 1. Motoneurone. Es ist interessant, dass diese beiden Varianten langsamer progre-

dient verlaufen und mit einem längeren Überleben verbunden sind als eine »klassische« ALS.

Die Diagnose einer ALS wird klinisch gestellt und durch technische Zusatzuntersuchungen gestützt. In der Regel geht die ALS mit progressiver Schwäche und Atrophie der Extremitätenmuskulatur und der zum Sprechen und dem Schlucken notwendigen Muskulatur, einher. Die Motoneurone, die die Augenbewegungen sowie die Schließmuskeln von Harnblase und Darm kontrollieren, bleiben typischerweise ausgespart. Das Gleiche gilt für die sensiblen Neurone, die z. B. Schmerz oder Berührung übermitteln und die Neurone des vegetativen Nervensystems. Die diagnostischen Kriterien der ALS wurden bei einer Konferenz in dem spanischen Schloss El Escorial festgelegt und 2002 aktualisiert (»El Escorial Kriterien«) (► Abb. 1.2). Sie werden als Einschlusskriterien für Therapiestudien verwendet und verdeutlichen, dass für die Diagnose einer sicheren ALS -Symptome des 1. und 2. MNs in mehreren Bereichen der Muskulatur nachgewiesen werden müssen.

- **Muss vorhanden sein:** progressiver Verlauf mit Faszikulationen und (weitgehend) normaler motorischer Nervenleitgeschwindigkeit
- **Darf nicht vorhanden sein:** Parkinson-Syndrom, sensorische Störungen, Sphinkterstörungen, Sehstörungen, autonome Dysfunktion

Verdacht auf ALS	Mögliche ALS	Mögliche labor-gestützte ALS	Klinisch mögliche ALS	Klinisch definitive ALS
1.- oder 2. MN-klinische Zeichen in ≥ 1 Region	2. MN- und 1. MN-klinische Zeichen in nur 1 Region	2. MN- und 1. MN-klinische Zeichen in 1 und EMG-Zeichen in ≥ 2 Regionen	2. MN- und 1. MN-klinische Zeichen in 2 Regionen	2. MN- und 1. MN-klinische Zeichen in 3 Regionen

Abb. 1.2: Überarbeitete El-Escorial-Kriterien zur Diagnose der Motoneuronerkrankung (MND)/amyotrophen Lateralsklerose (ALS) (2. MN = zweites Motoneuron; 1. MN = erstes Motoneuron; EMG = Elektromyografie).

Motoneuronerkrankungen, die der ALS ähneln

Es gibt zahlreiche Motoneuronerkrankungen, die – zumindest im Anfangsstadium – mit einer ALS verwechselt werden können. Aufgrund der Bedeutung einer ALS-Diagnose für den Patienten muss diese möglichst zweifelsfrei gestellt und alle anderen in Betracht kommenden Erkrankungen ausgeschlossen werden. Die häufigste Differenzialdiagnose ist eine Kompression des Rückenmarks und/oder einer Nervenwurzel durch eine Degeneration der Wirbel und der Bandscheiben. Hierdurch kann es in einer oder mehreren Extremitäten zur schmerzlosen Muskel-

atrophie, zu Muskelschwäche und Faszikulationen kommen. Daher wird bei Verdacht auf ALS in der Regel eine Magnetresonanztomografie (MRT) des Rückenmarks und der Nervenwurzeln durchgeführt. Die MRT deckt auch in seltenen Fällen vorkommende Rückenmarkstumoren oder eine Syringomyelie (zystische Erweiterung im Rückenmark) auf. Eine weitere Krankheit, die ausgeschlossen werden muss, ist die multifokale motorische Neuropathie (MMN). Bei dieser Autoimmunerkrankung greifen Autoantikörper selektiv die motorischen Nerven an und es kommt zu einer -in der Regel- asymmetrischen Schwäche der oberen Extremitäten. Bei der MMN ist die Nervenleitgeschwindigkeit der motorischen Nerven oft an mehreren Stellen reduziert – dies kann im Einzelfall jedoch nur schwer nachzuweisen sein. Außerdem finden sich im Serum Anti-GM1-Gangliosid-Antikörper (Pestronk A et al. 1988). Zeichen einer Schädigung des 1. MNs finden sich bei dieser Erkrankung nicht. Die MMN hat eine deutlich bessere Prognose und kann sich durch eine immunsuppressive Behandlung z. B. mit intravenös oder subkutan verabreichtem humanem Immunglobulin bessern.

Die Kennedy-Krankheit oder spinobulbäre Muskelatrophie (SBMA) ist zwar insgesamt selten, wird aber häufig falsch als ALS diagnostiziert. Dieses Syndrom betrifft ausschließlich die 2. Motoneurone und tritt nur bei erwachsenen Männern auf. Es kommt zur progressiven Muskelatrophie insbesondere der Zunge und zum Haltetremor der Hände. Weitere Symptome sind eine Hodenatrophie und eine Gynäkomastie (Vergrößerung der Brustdrüse) durch niedrige Androgenspiegel (Harding AE et al. 1982). Bei der Messung der Nervenleitgeschwindigkeit findet sich oft eine leichte sensible Neuropathie, obwohl die klinische Untersuchung häufig keine Sensibilitätsverluste zeigt. Ursache ist die Expansion einer CAG-Nukleotidrepeat-Sequenz in dem für den Androgenrezeptor kodierenden Gen auf dem X-Chromosom (La Spada AR et al. 1991). Das CAG-Triplet kodiert für die Aminosäure Glutamin. Durch die Expansion ändert sich die Konformation des Androgenrezeptorproteins: Diese akkumulieren in den Motoneuronen und gewinnen hierdurch zellschädigende Eigenschaften.

Noch seltener ist die autosomal-rezessive spinale Muskelatrophie (SMA). Sie manifestiert sich meistens im Säuglingsalter oder in der Kindheit, gelegentlich aber auch als SMA Typ IV erst im Erwachsenenalter. Dieses langsam progrediente reine 2. MN-Syndrom geht mit Muskelatrophie, Muskelschwäche und fehlenden Muskeleigenreflexen einher (Dubowitz V 1995). In mehr als 95 % der SMA-Fälle ist das sog. Survival-Motor-Neuron-Gen (SMN-Gen) deletiert (Lefebvre S et al. 1995).

Zur Differenzialdiagnose gehören noch zahlreiche weitere Krankheiten, wie die Multiple Sklerose und die hereditäre spastische Paraplegie, die zu Symptomen der 1. MNs führen. Bei Muskelzuckungen ohne fokale Muskelatrophie besteht der Verdacht auf ein benignes Faszikulationssyndrom oder auf Erkrankungen der Schilddrüse und der Nebenschilddrüsen, das durch Bestimmung der Hormonspiegel diagnostiziert werden kann (► Tab. 1.1).

Tab. 1.1: Differenzialdiagnosen der amyotrophen Lateralsklerose

Krankheit	Untersuchungsverfahren
Kompression des Rückenmarks und/oder der Nervenwurzel durch degenerative Veränderungen der Wirbelsäule (Myeloradikulopathie)	Magnetresonanztomografie (MRT)
Autoimmun-Neuropathien, bes. multifokale motorische Neuropathie	Messung der Nervenleitgeschwindigkeit, Anti-Gangliosid-Antikörper, Eiweißelektrophorese
Spinobulbäre Muskelatrophie (oder M. Kennedy-)	Genetischer Test auf die CAG-Expansion des für Androgen kodierenden Gens
Multiple Sklerose	Magnetresonanztomografie, Liquoruntersuchung, Immunelektrophorese
Hereditäre spastische Paraplegie	Elektromyografie (keine Hinweise auf eine Schädigung des 2. Motoneurons), genetische Testung
Benignes Faszikulationssyndrom	Elektromyografie (keine Hinweise auf eine Schädigung des 2. Motoneurons)
Myopathien (z. B. Einschlusskörperchenmyositis)	Muskelbiopsie
Spinale Muskelatrophie	Genetestung
Diabetische Amyotrophie	Bestimmung des glykosylierten Hämoglobins zur Diagnose eines Diabetes
Hyperthyreose	Bestimmung der Schilddrüsenhormone
Hyperparathyreoidismus	Bestimmung von Kalzium und Phosphat
Gangliosidosen	Aktivität der Hexosaminidase in Leukozyten

Klinischer Verlauf der ALS

Bei den meisten ALS-Patienten (85 %) beginnt die Muskelschwäche schleichend an einer Extremität, typischerweise mit einer Schwäche beim Greifen oder einer Fußheberschwäche. Da in der Folge weitere periphere Motoneurone im Rückenmark zugrunde gehen, kommt es zu Faszikulationen und einer fortschreitenden Muskelatrophie der betroffenen Extremität. Die Spastik – als Zeichen einer Beteiligung des 1. MNs – kann der Muskelschwäche aber auch vorausgehen oder gleichzeitig mit dieser auftreten. In einem fortschreitenden Prozess zeigen auch andere Extremitäten Lähmungen, Faszikulationen und Atrophie, sodass bei vielen Patienten schließlich alle Gliedmaßen betroffen sind. Seltener beginnen die Be-

schwerden im Bereich der Sprech-, Kau- und Schluckmuskulatur («Bulbärbereich») (15 %) mit verwaschener Sprache oder Schluckstörungen (Haverkamp LJ et al. 1995). Da diese Symptome durch Degeneration der 2. MNs im Hirnstamm (früher als »Bulbus« bezeichnet) verursacht sind, wird diese Verlaufsform oft als progressive Bulbärparalyse bezeichnet (► Abb. 1.3). Gelegentlich finden sich bulbäre Symptome auch als Folge einer Schädigung des 1. MNs: Es kommt zu einer Spastik der Zunge und zu einer Erhöhung des Muskeltonus im Kiefer. Hier kann es auch zu ruckartigen Bewegungen (Kloni) des Unterkiefers kommen.

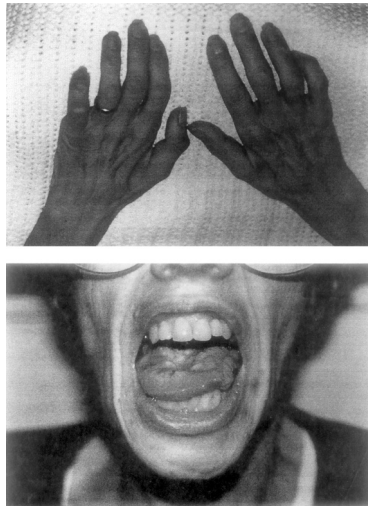


Abb. 1.3: Klinisches Bild der amyotrophen Lateralsklerose. Deutlich zu erkennen ist die Muskelatrophie an Händen und Zunge.

Dieser Symptomkomplex wird oft als Pseudobulbärparalyse bezeichnet. Bulbärparalyse und Pseudobulbärparalyse können in einer ALS münden: Es kommen bei diesen Patienten im Verlauf Symptome der Extremitätenmuskulatur hinzu und eine typische ALS entwickelt sich. Umgekehrt treten bei etwa 90 % der Patienten, bei denen die ALS an den Extremitäten beginnt, schließlich bulbäre Symptome auf; nur bei sehr wenigen Patienten und überwiegend Männern wird der Hirnstamm überhaupt nicht in die Erkrankung miteinbezogen.

Die ALS führt meist frühzeitig zu Behinderungen und schreitet – wenn auch in unterschiedlichem Tempo – unaufhaltsam voran. Die meisten Patienten können in einem fortgeschrittenen Stadium nicht mehr eigenständig gehen, essen, sprechen und schlucken und sich auch nicht mehr eigenständig um ihre Körperhygiene kümmern. Viele Menschen empfinden es als besonders grausam, dass die intellektuellen Fähigkeiten überwiegend erhalten bleiben. Die Patienten sind sich ihres Zustandes bewusst, jedoch vollständig gelähmt und durch die Einschränkungen im sozialen Kontakt und der Kommunikation häufig isoliert. Bei etwa 10 % der Patienten treten deutliche Persönlichkeits-, Verhaltens- und Sprachstörungen im Sinne

einer frontotemporalen Demenz auf. Bis zu 30–40 % der Patienten weisen ähnliche, aber mildere kognitive Defizite auf (► Kap. 8).

Die meisten Patienten versterben durch eine Schwäche der Atemmuskulatur. Diese wird oft lange unterschätzt, da die Mobilität der Patienten eingeschränkt ist und ein Abfall der Vitalkapazität auf 60 % des Normwertes zunächst häufig asymptomatisch bleibt. Die mittlere Überlebenszeit nach dem Auftreten der ersten Symptome beträgt 3 Jahre. Nur 25 % der Patienten überleben 5 Jahre und 10 % sind nach 10 Jahren noch am Leben (Kondo K 1995). Bei älteren Frauen mit initialer Bulbärsymptomatik ist die Prognose deutlich schlechter, bei der langsam progredienten ALS junger Männer mit primärer Extremitätenschwäche besser.

Wie wird die Diagnose ALS gestellt?

Die ALS ist eher selten und die Diagnose kann zu Beginn der Erkrankung schwierig sein. Die meisten Allgemeinmediziner werden im Laufe ihres Lebens höchstens einmal mit der ALS konfrontiert. Daher werden die Frühzeichen und -symptome oft übersehen und die Patienten erst zu Rheumatologen, Orthopäden oder Hals-Nasen-Ohren-Ärzten geschickt, bevor sie schließlich einem Neurologen vorgestellt werden. Die Symptome und die Befunde der körperlichen Untersuchung liefern zu Beginn oft nur Hinweise auf eine ALS, einen einfachen »Test auf ALS« gibt es nicht. Aufgrund der doch erheblichen Auswirkungen für den Patienten sprechen die Neurologen meist die Möglichkeit einer ALS erst an, wenn sie absolut sicher sind, dass die Diagnose zutrifft. Alle diese Faktoren tragen dazu bei, dass die Diagnose nach dem erstmaligen Auftreten der Symptome mit erheblicher Verzögerung gestellt wird.

Hilfreich sind alle Untersuchungen, mit denen die Differenzialdiagnosen der ALS ausgeschlossen werden können (► Tab. 1.1). Am wichtigsten ist eine MRT des Rückenmarks oder des Hirnstamms zum Ausschluss anderer Ursachen der Symptome. Durch die Messung der Nervenleitgeschwindigkeit werden eine generalisierte oder multifokale Neuropathie ausgeschlossen und Nervenkompressionen sowie Leitungsblöcke entdeckt. Mittels Elektromyografie (EMG) wird der akute und/oder chronische Verlust des peripheren Motoneurons insbesondere in klinisch nicht betroffenen Regionen bestätigt und eine Myopathie ausgeschlossen. Für die ALS typische EMG-Befunde sind Fibrillationen und niederfrequente Faszikulationen (0,3 Hz). Die Potentiale motorischer Einheiten sind polyphasisch und verbreitert. Typisch sind auch instabile Potentiale. Muskelbiopsien und Liquoruntersuchungen sind meist nicht erforderlich und sollten nur bei untypischer Symptomatik und Verdacht auf eine andere Krankheit, wie degenerative Muskel-erkrankung oder eine entzündliche Krankheit (z. B. Multiple Sklerose), durchgeführt werden.

Wer bekommt ALS?

Aus unbekannten Gründen erkranken Männer häufiger als Frauen an ALS; das Verhältnis liegt bei 1,7:1,1. Die mittlere Inzidenz der ALS liegt bei 1–2 Neuerkrankungen auf 100.000 Einwohner pro Jahr. Damit tritt sie in Deutschland etwa halb so häufig auf wie die Multiple Sklerose. Wegen der bei ALS relativ kurzen Überlebenszeit beträgt die Prävalenz nur 3–7/100.000 und ist unabhängig von geografischen, sozioökonomischen und ethnischen Unterschieden. Regionen mit hohem Risiko sind die Insel Kii in Japan und die pazifische Insel Guam, wo ALS oft gemeinsam mit dem Parkinson-Syndrom und einer Demenz auftritt. Da die Inzidenz auf Guam in den letzten 30 Jahren gesunken ist, scheint die Exposition gegenüber einem Umweltfaktor als Auslöser wahrscheinlich zu sein. Allerdings konnten zahlreiche Fall-Kontroll-Studien kein bestimmtes Toxin und keine Infektion als Risikofaktor für ALS ermitteln. Epidemiologische Studien außerhalb von Guam lassen vermuten, dass vorausgegangene Verletzungen des Bewegungsapparates (Kondo K, Tsubaki T 2001) sowie Berufe mit häufiger Exposition gegenüber elektrischem Strom oder elektrischen Schocks (Deapen DM, Henderson BE 1986) das ALS-Risiko um den Faktor 2–3 erhöhen, insgesamt gesehen ist dieser Effekt eher als gering zu beurteilen (Kondo K 1995). Es ist bekannt, dass das Risiko mit dem Alter zunimmt, wobei die Häufigkeit jenseits des 50. Lebensjahres sprunghaft ansteigt. Auch danach ist in altersbereinigten Analysen weiterhin ein Anstieg zu verzeichnen.

Was passiert bei ALS mit den Motoneuronen?

Post mortem findet sich zwar eine ausgeprägte Atrophie der Muskeln und der Spinalwurzeln, ansonsten sehen das Rückenmark und das Gehirn aber meist weitgehend normal aus. Die minimalen makroskopischen Veränderungen stehen in deutlichen Gegensatz zu den dramatischen Veränderungen auf mikroskopischer Ebene. Charcot (Charcot JM, Joffroy A 1869) beschrieb als einer der Ersten diese charakteristischen Veränderungen des Rückenmarks. Typisch sind ein ausgeprägter Verlust der Motoneurone mit Proliferation und Hypertrophie der angrenzenden Astrozyten (Stützzellen des zentralen Nervensystems). Die wenigen überlebenden Motoneurone sind entweder geschrumpft oder geschwollen und weisen verschiedene Proteinaggregate (zytoplasmatische Einschlüsse) sowie eine axonale Degeneration auf (► Abb. 1.4). Ähnliche Veränderungen finden sich in den großen 1. MNs des motorischen Kortex (Betz-Zellen). Allerdings gibt es zunehmend Belege dafür, dass es auch zum Untergang von Nervenzellen in anderen, nicht-motorischen Regionen des Kortex kommt (Maekawa S et al. 2004). Ein charakteristisches histopathologisches Kennzeichen der ALS sind zytoplasmatische Aggregate des TAR-DNA-binding-Proteins (TDP-43) in den Motoneuronen. Diese finden sich in mehr als 90 % der Fälle (Neumann M et al. 2006).

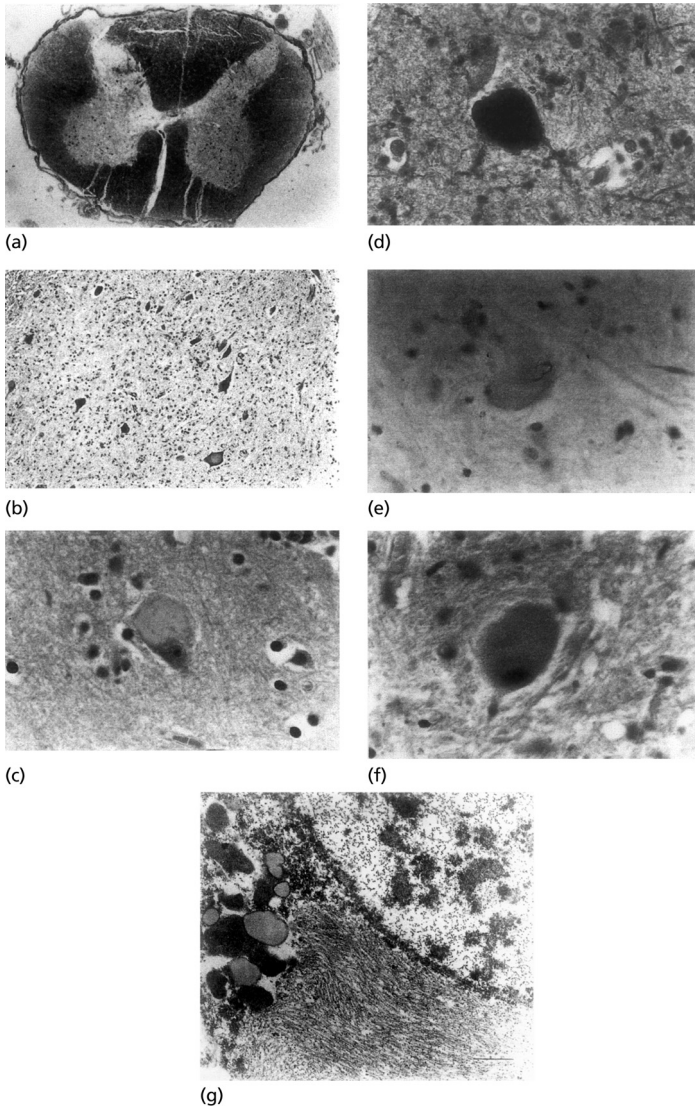


Abb. 1.4: Histopathologische Charakteristika der amyotrophen Lateralsklerose in der Licht- und Elektronenmikroskopie.

(a) Der Horizontalschnitt des Rückenmarks zeigt eine verminderte Anzahl von Motoneuronen im Vorderhorn. (b) Bei geringer Vergrößerung imponieren die Motoneurone des Rückenmarks geschwollen oder aber geschrumpft. Bei stärkerer Vergrößerung sind unterschiedliche Aggregate zu erkennen: wie (c) hyaline Einschlüsse, (d) Einschlüsse, die immunhistochemisch mit Antikörpern gegen Neurofilamente und Ubiquitin markiert werden können und die (e) typische fadenförmige Stränge sowie (f) Lewy-Körperchen-ähnliche und proximale axonale Einschlüsse aufweisen. (g) Die Transmissionselektronenmikroskopie zeigt, dass der Zellkörper mit Neurofilamenten, Lipofuszin und andere Proteinaggregaten vollgepackt ist (Maßstabsbalken = 1 µm).

Genetik der ALS

Die bislang wichtigsten Hinweise auf die Pathogenese der ALS stammen aus der Molekulargenetik. Meistens tritt die ALS zwar sporadisch auf, in etwa 5–10 % der Fälle sind jedoch noch weitere Familienmitglieder betroffen. Meistens wird die familiäre ALS dominant vererbt und lässt sich klinisch nicht von der sporadischen Form unterscheiden.

Im Jahr 1991 wurde der erste mit ALS assoziierte genetische Faktor auf Chromosom 21 beschrieben (Siddique T et al. 1991). Zwei Jahre später wurde als Ursache die Kupfer/Zink Superoxiddismutase-Gen (*SOD1*) identifiziert, die bei diesen Patienten mit familiärer ALS Mutationen aufwies (Rosen DR et al. 1993). *SOD1* ist ein wichtiges antioxidatives katalytisches Enzym, das potenziell schädliche freie Radikale, die im Rahmen der normalen Zellaktivität entstehen, neutralisiert. Bislang wurden mehr als 150 krankheitsverursachende Mutationen beschrieben, die meistens durch einen Basenaustausch mit Substitution einer Aminosäure entstehen (Andersen PM et al. 2003; Abel O et al. 2012). Allerdings stören nicht alle krankheitsverursachenden, ALS-assoziierten *SOD1*-Mutationen die antioxidative Funktion des Enzyms. Die Toxizität der mutierten *SOD1* scheint daher eher auf einer Akkumulation des Proteins zu beruhen (Gurney ME et al. 1994). Bei einer durch *SOD1*-Mutation verursachten ALS akkumuliert so das *SOD1*-Protein, jedoch nicht TDP-43, das in den Motoneuronen der Mehrzahl aller andern ALS-Patienten in aggregiertem Zustand zu finden ist (Mackenzie IR et al. 2007; Maekawa S et al. 2009). *SOD1*-Mutationen finden sich in etwa 20 % der familiären und 3 % der offenbar sporadischen Fälle (Shaw CE et al. 1998).

Die in der europäischen Bevölkerung am häufigsten mit ALS assoziierte Mutation ist eine Expansion im »offenen Leseraster 7« auf Chromosom 9 (*C9orf72*) (DeJesus-Hernandez M et al. 2011; Renton AE et al. 2011). *C9orf72*-Mutationen machen etwa 35 % der familiären und 5 % der sporadischen ALS-Erkrankungen aus (Rademakers R et al. 2013). Die meisten gesunden Menschen haben 2–8 Wiederholungen (Repeats) einer Sequenz aus 6 Basenpaaren (bp) (GGGGCC). Bei einer *C9orf72*-Mutation sind es jedoch 600–2000 Repeats. Die Funktion des *C9orf72*-Proteins ist derzeit unbekannt. Es gibt unterschiedliche Hypothese zur Krankheitsentstehung bei *C9orf72*-Mutationen: Teils wird vermutet, dass der Verlust des *C9orf72*-Proteins krankheitsverursachend wirkt. Alternativ wird vermutet, dass die langen Repeat-RNA-Ketten toxische Wirkungen haben oder aber von *C9orf72* codierte Proteine akkumulieren. Auch bei Patienten mit *C9orf72*-Mutation findet sich eine pathologische Akkumulation des TDP-43-Proteins. Allerdings werden auch Protein-Aggregate bei diesen Patienten beobachtet, die kein TDP-43 beinhalten (Al-Sarraj S et al. 2011).

Mutationen in dem für TDP-43 kodierenden Gen selbst sind selten und machen nur etwa 1 % der familiären und sporadischen ALS-Erkrankungen aus, obwohl die Akkumulation von TDP-43 in 95 % der Fälle ein Kennzeichen der ALS ist – und zwar unabhängig davon, ob die Erkrankung familiär oder sporadisch aufgetreten ist. Diese Verbindung zwischen der Genetik und der Histopathologie ist ein wichtiges Indiz dafür, dass die Akkumulation von TDP-43- tatsächlich krank-