

Genetische Diagnostik der amyotrophen Lateralsklerose

Neue Aspekte

Hintergrund

Die amyotrophe Lateralsklerose (ALS) ist eine rasch progrediente, nicht heilbare, neurodegenerative Systemerkrankung des Erwachsenenalters. Die Inzidenz in Europa und Weltweit liegt bei etwa 1,5–3,0 Fällen pro 100.000 Einwohner. Das Lebenszeitrisiko, an ALS zu erkranken, liegt bei etwa 1:400. Pathologisch ist die ALS über eine selektive Degeneration des motorischen Systems, bestehend aus dem 1. (kortikalen) und 2. (spinalen und bulbären) Motoneuron, definiert. Der Abbau der motorischen Nervenzellen führt zu einer fortschreitenden Lähmung der gesamten Willkürmuskulatur. Oft schon 3–6 Jahren nach Symptombeginn verläuft die Krankheit tödlich. Typischerweise ist eine Schwäche der Atemmuskulatur lebensbegrenzend. Der Glutamatantagonist Riluzol hat einen gering verzögernden Effekt auf den Verlauf (Verlängerung der Überlebenszeit um durchschnittlich 3 Monate) und ist gegenwärtig das einzig zugelassene Medikament zur kausalen Therapie der ALS. Darüber hinaus sind die therapeutischen Interventionsmöglichkeiten zurzeit auf Symptomkontrolle und palliative Maßnahmen beschränkt [7, 9].

Das Verständnis der genetischen Grundlagen der ALS hat in den letzten Jahren aufgrund der Identifikation einer Reihe von Genen, die ALS verursachen oder den Verlauf modifizieren, bemerkenswerte Fortschritte gemacht [1]. Dies erfordert ein Umdenken bei der Diag-

nostik, Beratung und Betreuung von Personen mit ALS und deren Angehörigen. Insbesondere die Entscheidung zur genetischen Diagnostik und die Einordnung positiver molekulargenetischer Befunde von ALS-Patienten oder auch von deren Verwandten sind deutlich komplexer geworden. Zusätzlich nimmt durch die steigende Verfügbarkeit von Informationen über das Internet das Vorwissen von Patienten mit ALS zu, sodass auch dies berücksichtigt werden und in die Beratung einfließen sollte.

Der Anteil derjenigen Patienten, die unter einer familiären Form der ALS leiden, rangiert in retrospektiven Studien zwischen 0,8 und 13,5% und in prospektiven Studien sogar zwischen 17 und 23% [1]. Eine familiäre ALS wird hierbei beim Vorliegen mindestens eines weiteren erst- oder zweitgradig Verwandten mit ALS oder frontotemporaler Lobärdegeneration (FTLD) in der Familie angenommen. Erste verlässliche prospektive deutsche Zahlen aus dem Register der Autoren in Schwaben ergaben einen Anteil von 4,5% der familiären ALS-Patienten am Gesamtkollektiv- und liegen somit bislang niedriger als angenommen. Grund dafür könnte beispielsweise eine erschwerte Identifizierung von ALS-Patienten mit einem Mendel-Erbgang aufgrund abnehmender Familiengrößen, inkompletter Familienanamnesen oder auch teilweise inkompletter Penetranz der ALS-verursachenden Mutationen sein.

Familiäre und sporadische Fälle

In der Praxis wurde über lange Zeit hinweg scharf zwischen familiärer (FALS) und sporadischer ALS (SALS) unterschieden. Etwa 90% der ALS-Fälle wurden als sporadisch klassifiziert, da sie isoliert auftraten, d. h. unter den Angehörigen ersten und zweiten Grades keine weiteren ALS-Erkrankungen bekannt waren. Die verbleibenden etwa 10% wurden als familiär eingeordnet, da sich eine positive Familienanamnese erheben ließ, die typischerweise bei der ALS einen autosomal-dominanten Erbgang zeigt.

Klinisch-neurologisch ist kein klarer Unterschied zwischen familiärer und sporadischer ALS erkennbar. Weitere Aspekte haben in den vergangenen Jahren zu einer Auflösung der scharfen Grenzen zwischen familiärer und sporadischer ALS geführt. So wurden mehrfach Mutationen, die als eindeutig pathogen in ALS-Familien beschrieben wurden, auch bei sporadischen Fällen nachgewiesen. Verwandte ersten Grades von sporadischen ALS-Patienten zeigen zudem ein erhöhtes Erkrankungsrisiko für ALS und andere neurodegenerative Erkrankungen [4]. Zudem finden sich sowohl bei Patienten mit familiärer als auch mit sporadischer ALS histologisch ähnliche pathologische Proteinaggregate. Auch konnte bei der SALS und FALS kein Unterschied in Bezug auf die Wirksamkeit von Riluzol, der einzigen erwiesenermaßen den Krankheitsverlauf geringfügig modifizierenden me-

dikamentösen Therapie, nachgewiesen werden. Umgekehrt liegt das Lebenszeitrisiko für die ALS-Erkrankung bei >1:400, und das Vorhandensein von 2 oder mehr ALS-Erkrankten innerhalb einer Familie beweist nicht notwendiger Weise eine genetische oder monogene Ursache.

Die Differenzierung zwischen SALS und FALS ist somit insbesondere im Hinblick auf die genetische Beratung und mögliche zukünftige genspezifische Therapieansätze wichtig, z. B. Knock-down von Superoxiddismutase 1 (*SOD1*)- oder *C9ORF72*-mRNA durch Antisensenukleotidapplikation in den Liquor. Die Diagnose einer genetisch bedingten ALS schließt den Einfluss von Umweltfaktoren oder epigenetischer Veränderungen nicht aus.

Insgesamt ist somit durch die Befunde der letzten Jahre eine Diskussion bzgl. der Definition einer familiären ALS in Gang gekommen. So wurde beispielsweise eine Einteilung der familiären ALS als „möglich“, „wahrscheinlich“ oder „definitiv“ vorgeschlagen [3]. Diese Einteilung erinnert an die v. a. für ALS-Studien verwendete Klassifizierung der klinischen ALS-Diagnose. Die meisten Fälle von monogen vererbter FALS zeigen einen dominanten Erbgang mit kompletter oder inkompletter Penetranz sowie in selteneren Fällen einen autosomal-rezessiven Erbgang (beispielsweise homozygote D90A-Mutation in *SOD1*). Zudem kommt es in seltenen Fällen zu De-novo-Mutationen, die insbesondere für junge ALS-Patienten mit sehr aggressivem Krankheitsverlauf beschrieben wurden, z. B. Mutation im Fused-in-sarcoma (*FUS*)-Gen [5].

Monogene Formen

C9ORF72

Die häufigste ALS-Mutation bei Kaukasiern und damit auch in Deutschland liegt im Chromosome-9-open-reading-frame-72 (*C9ORF72*)-Gen. Dabei handelt es sich um die dynamische Expansion eines GGGGCC-Repeats in einem Intron des offenen Leserahmens. Die normale Repeatlänge liegt bei etwa 2–20, während bei ALS-Patienten Expansionen auf weit über 2000 Repeats beschrieben sind. Bisher ist ein Grenzwert der zwischen pa-

thologischer und nichtpathologischer Repeatlänge unterscheidet, nicht bekannt. Die *C9ORF72*-Mutationen und ihre Rolle bei der ALS wurden im November 2011 veröffentlicht und weisen einige praktische und konzeptionelle Besonderheiten auf [6, 10]. Die *C9ORF72*-Mutationen können sich in betroffenen Familien sowohl als Motoneuronerkrankung als auch als frontotemporale Lobärdegeneration (FTLD) oder als Übergangsformen zwischen diesen beiden Extremen eines klinischen Spektrums manifestieren. Die Detektionsrate für *C9ORF72*-Mutationen liegt weit über denen der anderen ALS-Mutationen. Ihre Pleiotropie liefert somit eine molekulargenetische Erklärung für den von Klinikern lange vermuteten Zusammenhang zwischen FTLD und ALS. Die phänotypische Vielfalt, die im Zusammenhang mit *C9ORF72*-Mutationen beobachtet wird, wird durch die Beschreibung von *C9ORF72*-Repeatexpansionen bei Patienten mit Parkinsonsyndrom, M. Alzheimer und anderen neurodegenerativen Erkrankungen zusätzlich erweitert. Etwa 25–30% aller familiären ALS-Erkrankungen in Europa (und etwa 11% aller FTLD-Fälle) sind mit einer teilweise massiven Expansion dieses Hexanukleotidrepeats assoziiert. Es ist bisher nicht geklärt, welche Faktoren die Manifestation als ALS oder FTLD beeinflussen. Da die Expansion in einem Intron liegt, ist ein RNA-basierter Mechanismus naheliegend. Allerdings konnte überraschender Weise kürzlich gezeigt werden, dass die intronische Repeatsequenz offensichtlich in Dipeptide translatiert wird, die in zytoplasmatischen Proteinaggregaten von ALS-Patienten nachgewiesen werden können.

Die Natur der Repeatexpansion bereitet auch erhebliche Schwierigkeiten bei der Genotypisierung. PCR-basierte Nachweismethoden sind ungeeignet, um die genaue Repeatlänge nachzuweisen, und Aussagen über das Vorliegen einer pathologischen Expansion sind aufgrund von falsch-positiven und falsch-negativen Ergebnissen nicht belastbar [2]. Gegenwärtig stellt daher die Bestätigung einer Repeatexpansion und Repeatlängenbestimmung mittels Southern-Blot in spezialisierten Zentren die Methode der Wahl bei der *C9ORF72*-Diagnostik dar (z. B. Insti-

tut für Humangenetik, Prof. Kubisch, Universität Ulm).

Für die klinisch-genetische Diagnostik ist die bislang bestehende Unsicherheit bzgl. der Penetranz der *C9ORF72*-Hexanukleotidexpansion problematisch. Es finden sich in manchen Kontrollpopulationen *C9ORF72*-Repeatexpansionen im niedrigen Prozentbereich, was insbesondere die Interpretation und genetische Beratung bei gelegentlich entdeckten *C9ORF72*-Mutationen bei sporadischen ALS-Patienten erschwert.

Im Gegensatz zu den anderen ALS-Genen *SOD1*, „TAR DNA binding protein“ (*TARDBP*) und *FUS* wurden für ALS-Patienten mit *C9ORF72*-Mutation Besonderheiten des klinischen Phänotyps gezeigt. Diese Patienten weisen einen signifikant schnelleren Krankheitsverlauf, einen häufigeren bulbären Beginn der Symptomatik (Sprechstörungen, Schluckstörungen) sowie eine häufigere FTLD-Komorbidität auf.

Superoxiddismutase 1

SOD1 wurde im Jahr 1993 als erstes ALS-Gen beschrieben. Das von *SOD1* kodierte Protein ist die Superoxiddismutase 1, die ubiquitär und im ZNS sehr hoch exprimiert wird. Die physiologische Funktion von *SOD1*-Protein ist die antioxidative Wirkung durch Katalyse des Hyperoxidations (früher Superoxidation [11]). Physiologischerweise bildet *SOD1* Homodimere, die aus *SOD1*-Monomeren mit einem für das katalytische Zentrum wichtigen Kupfer- und einem stabilisierenden Zinkion bestehen. Insgesamt wurden über 170 *SOD1*-Mutationen im Zusammenhang mit FALS und seltener auch SALS beschrieben. Darunter finden sich überwiegend Missense-Mutationen, aber auch Nonsense-Mutationen, Insertionen oder Deletionen. Zusätzlich wurden mehrere Synonyme und vermutlich nicht pathogene intronische Varianten beschrieben. Die Häufigkeit der *SOD1*-Mutationen liegt bei etwa 10–20% in der FALS-Kohorte (13% in der deutschen Kohorte der Autoren) und bei etwa 3% aller sporadischen Fälle. Meistens liegt ein autosomal-dominanter Vererbungsmodus zugrunde, jedoch existieren seltene Ausnahmen, in denen die Vererbung re-

zessiv erfolgen kann (homozygote D90A-Mutation).

Die genauen Hintergründe der zytotoxischen Wirkung von mutiertem *SOD1* sind trotz der mittlerweile 20 Jahre währenden Forschung an diesem ALS-Gen noch unklar. Viel deutet daraufhin, dass nicht ein Funktionsverlust des *SOD1*-Proteins ursächlich ist, sondern es durch die Mutation zu einem toxischen Funktionszugewinn kommt. Die Penetranz der häufigeren *SOD1*-Mutationen konnte i. d. R. durch Kosegregation der Mutation in den betroffenen Familien belegt werden, jedoch wurden auch *SOD1*-Mutationen mit reduzierter Penetranz oder Varianten mit fraglicher Pathogenität beschrieben. Klinisch-neurologisch lässt sich die durch *SOD1* verursachte ALS, trotz statistisch etwas früherem Beginn der Erkrankung, kaum von der SALS unterscheiden. Insbesondere die im Zusammenhang mit *C9ORF72*, oder auch anderen selteneren ALS-Genen wie *TARDBP* oder „valosin containing protein“ (*VCP*) beschriebene FTLD-Komorbidität ist bei der mit *SOD1* assoziierten ALS äußerst selten.

TAR-DNA bindendes Protein TDP-43

Das TAR-DNA bindende Protein TDP-43, das durch das Gen *TARDBP* kodiert wird, wurde erstmalig durch eine bahnbrechende Arbeit im Jahr 2006 mit der ALS in Verbindung gebracht, indem TDP-43 als Bestandteil neuronaler zytoplasmatischer Einschlusskörperchen sowohl bei der ALS als auch der FTLD identifiziert wurde. Bald darauf konnte auch eine funktionelle Rolle durch die Entdeckung von *TARDBP*-Mutationen, die mit ALS und FTLD assoziiert sind, belegt werden [8, 11]. Die meisten dieser Mutationen wurden in ALS-Familien entdeckt und sind mit wenigen Ausnahmen Missense-Mutationen im kodierenden Bereich des Gens. Während sich die bekannten Mutationen in *SOD1* über das gesamte Gen und alle Exons erstrecken, finden sich fast alle *TARDBP*-Mutationen in einem Genbereich der für eine prionähnliche Proteindomäne kodiert. Pathogenetisch wird hier ein Zusammenhang mit einer pathologischen Aggregation und einer Umverteilung von TDP-43 vom Zellkern in das Zytoplasma gesehen. Die *TARDBP*-

medgen 2013 · 25:352–357 DOI 10.1007/s11825-013-0408-6
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2013

P. Weydt · A. Hübers · A.C. Ludolph · J.H. Weishaupt
Genetische Diagnostik der amyotrophen Lateralsklerose. Neue Aspekte

Zusammenfassung

Die amyotrophe Lateralsklerose (ALS) ist eine schnell fortschreitende Erkrankung, die mit einer Degeneration sowohl des 1. (kortikalen) als auch des 2. (spinalen und bulbären) motorischen Neurons einhergeht. Klinisch kommt es unter anderem zu fortschreitenden, sich kontinuierlich und systematisch ausbreitenden Paresen und Atrophien der quergestreiften Muskulatur. Die Genetik der ALS hat in den vergangenen Jahren mit der Entdeckung zahlreicher neuer ALS-Gene große Fortschritte gemacht. Neben dem seit langem bekannten Gen „superoxide dismutase 1“ (*SOD1*) kam als mittlerweile häufigstes ALS-Gen in kaukasischen Patienten unter anderem „chromosome 9 open reading frame 72“

(*C9ORF72*) hinzu sowie die weniger häufigen Mutationen in „TAR DNA binding protein“ (*TARDBP*) und „fused in sarcoma“ (*FUS*). Darüber hinaus wurden mehrere seltene ALS-Gene entdeckt, die von großem zellbiologischem und funktionellem Interesse sind. Die schnell angestiegene Zahl der bekannten ALS-Gene sowie die vergrößerte phänotypische Vielfalt hat die genetische Diagnostik und Beratung auf dem Gebiet der ALS deutlich komplexer werden lassen.

Schlüsselwörter

Neurodegeneration · Mutation · Superoxiddismutase 1 · RNA bindendes Protein FUS · Protein TDP-43

Genetic diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. New aspects

Abstract

Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is a rapidly progressing disease, which is accompanied by degeneration of both the upper (cortical) and the lower (spinal and bulbar) motoneurons. Clinically it is primarily characterized by a continuously and systematically spreading of muscular paresis and atrophy. The discovery of many novel ALS genes advanced the genetics of ALS rapidly within the past few years. Beyond the well-established superoxide dismutase 1 (*SOD1*) gene, chromosome 9 open reading frame 72 (*C9ORF72*), which turned out to be the most frequent ALS gene in Caucasians, TAR DNA binding protein (*TAR-*

DBP) and fused in sarcoma (*FUS*) were recently added to the list of ALS genes. In addition, several rare ALS genes have been identified, which are mostly of cell biological and functional interest. The rapidly growing number of known ALS genes as well as the broadened phenotypic variability has increased the complexity of genetic diagnosis and counseling of ALS patients.

Keywords

Neuron degeneration · Mutation · Superoxide dismutase 1 · RNA-binding protein FUS · Protein TDP-43

Mutationen finden sich bei etwa 4–8% der FALS- und bis zu 2% der SALS-Fälle. Auch hier ist der Erbgang autosomal-dominant. Phänotypisch zeigt sich die mit *TARDBP* assoziierte ALS meist als eine Motoneuronenerkrankung, jedoch wurden auch kognitive Defizite bis hin zu einer klassischen FTLD im Zusammenhang mit *TARDBP*-Mutationen beschrieben. In seltenen Fällen finden sich auch extrapyramidale Zusatzsymptome, eine FTLD mit zusätzlichen Symptomen – ähnlich denen des M. Parkinson – ohne Motoneuronenerkrankung oder sogar eine reine Parkinson-Erkrankung.

„Fused in sarcoma“

Das Protein FUS ähnelt strukturell dem TDP-43, in dem es eine prionähnliche und eine RNA-bindende Proteindomäne hat. Ähnlich wie TDP-43 ist es an RNA-Biogenese, -Prozessierung und -Transport beteiligt. Zusammen mit anderen seltenen, kürzlich entdeckten ALS-Genen aus der Gruppe der heterogenen nukleären Ribonukleoproteinen (hnRNP) weisen FUS und TDP-43 auf einen gestörten RNA-Metabolismus als ein übergreifendes Prinzip bei der ALS-Pathogenese hin.

Bisher wurden über 40 Mutationen in FUS beschrieben [8, 11]. Es handelt sich überwiegend um Missense-Mutationen in den Exons 14 und 15, die für den C-termi-

nen Teil des Proteins kodieren. Wie bei *TARDBP*-Mutationen finden sich auch bei *FUS*-Mutationen überwiegend klassische ALS-Erkrankungen, jedoch wurden auch im Zusammenhang mit *FUS* kognitive Defizite, Mischformen aus FTLD und ALS sowie ALS mit Parkinson-ähnlichen Symptomen oder sogar eine reine FTLD ohne ALS-Komorbidität beschrieben. Auch mit *FUS* assoziierte ALS wird autosomal-dominant vererbt. *FUS*-Mutationen machen etwa 4–6% aller FALS-Fälle aus und sind ebenso wie *TARDBP*-Mutationen in den SALS-Kohorten sehr selten. Jedoch wurden mehrfach *FUS*-Mutationen insbesondere bei jungen ALS-Patienten mit aggressivem Krankheitsverlauf *de novo* beschrieben. Dies legt auch bei negativer Familienanamnese eine primäre *FUS*-Testung bei jungen ALS-Patienten mit schnellem Krankheitsverlauf nahe.

Seltene Mutationen

Insgesamt sind bislang knapp 20 Gene bekannt, die mit monogenen Erbgängen der ALS verbunden sind. Während sich in der deutschen Kohorte etwas mehr als 50% der FALS-Fälle auf Mutationen in den 4 häufigsten Genen *C9ORF72*, *SOD1*, *TARDBP* und *FUS* zurückführen lassen, finden sich weitere ALS-Gene mit einer Häufigkeit im Bereich von 1–2% oder darunter (■ **Tab. 1**). Diese sind daher von geringerer praktischer Relevanz, liefern aber z. T. wertvolle Hinweise auf zellbiologische Mechanismen der ALS-Pathogenese. So wurden kürzlich Mutationen im Gen für Profilin 1 (*PFN1*) identifiziert. Profilin 1 ist ein zentraler Regulator der Aktinzytoskelettdynamik und unterstreicht die hier vermutete Rolle von Störungen der Zytoskelettregulation bei der ALS-Entstehung. Die X-chromosomal vererbten Mutationen im Gen für Ubiquilin 2 (*UBQLN2*) weisen auf die Rolle eines gestörten Proteinabbaus als pathogener Faktor bei ALS hin. Die kürzlich identifizierten ALS-Mutationen in den Genen für „heterogeneous nuclear ribonucleoprotein“ (*hnRNPA*) 1B2 und *hnRNPA1* gehören zu einer ganzen Reihe von ALS-Genen, die an der Generierung, Prozessierung bzw. Transport von RNA beteiligt sind. Weitere seltene ALS-assozi-

ierte Mutationen finden sich im *Alsin*-Gen („amyotrophic lateral sclerosis“ 2, *ALS*), das ein GTPA-regulierende Protein kodiert, und werden autosomal-rezessiv vererbt.

Oligogenes Konzept und „modifier“

Mit der Entdeckung einer größeren Zahl von ALS-Genen fanden sich zunehmend auch FALS-Patienten mit Mutationen in mehr als einem bekannten ALS-Gen. Es konnte belegt werden, dass es hier zu einer überzufällig häufigen Koinzidenz von Mutationen in Genen kommt, die bislang für monogen vererbte ALS verantwortlich gemacht wurden [12]. Dabei wurden bis zu 3 Mutationen in verschiedenen ALS-Genen gefunden. Diese sog. Oligomutationen liegen vermutlich nur bei einem kleinen Anteil aller ALS-Fälle vor, stellen jedoch eine besondere Herausforderung bzgl. der genetischen Diagnostik und v. a. der genetischen Beratung dar. Nach heutigem Stand des Wissens ist eine Einordnung des Erkrankungsrisikos von Angehörigen von Oligomutationsträgern *de facto* nicht möglich. Neben den monogenen Ursachen der ALS gibt es weitere genetische Varianten, die die Suszeptibilität für SALS beeinflussen und den klinischen Verlauf der ALS, in erster Linie das Manifestationsalter und die Symptomprogression, modulieren. Während diese Gene für das Verständnis der ALS-Pathogenese sehr aufschlussreich sein können, lässt die Datenlage eine klinisch-genetische Beratung bzgl. dieser Faktoren aktuell nicht zu.

Praktische Relevanz für die genetische Beratung

Wie bereits erwähnt, ist die pathogenetische Relevanz nicht für alle Sequenzvarianten in den beschriebenen Genen aufgeklärt. Am besten belegt ist diese bislang für Mutationen in *SOD1*, *FUS*, *TARDBP* sowie *C9ORF72*. Die nicht vollständig gesicherte Pathogenität erweist sich bei positiven Befunden, insbesondere bei der Testung von als sporadisch eingeordneten ALS-Patienten mit negativer Familienanamnese, als problematisch. Es wird daher empfohlen, nur Patienten mit einer positiven Familienanamnese klinisch-ge-

netisch zu testen. Ausnahmen stellen atypisch verlaufende Erkrankungen, z. B. bei sehr jungen Patienten, dar. Hier kann eine genetische Testung auch bei unauffälliger Familienanamnese weiterführend sein. Dies gilt insbesondere für die Testung bzgl. *De-novo*-Mutationen in *FUS* bei sehr jungen ALS-Patienten (jünger als 35 Jahre), Patienten mit schnell progredienter Symptomatik oder juvenilen Fällen mit langsamem Verlauf bei Beteiligung des 2. Motoneurons und möglicherweise rezessivem Erbgang (*ALS 2*).

Bei der Erfassung von FALS-Fällen sollte berücksichtigt werden, dass nicht nur Symptome klassischer Motoneurondegenerationen gewertet werden dürfen. Insbesondere die häufigen Repeatexpansion in *C9ORF72*, in geringerem Ausmaß jedoch auch Mutationen in *TARDBP*, *FUS* oder seltenen ALS-Genen, wie *VCP* oder *hnRNPA1/A2B1*, zeigen eine z. T. erstaunliche phänotypische Vielfalt. Insbesondere ist eine Komorbidität mit FTLD nicht selten, sodass in diesem Zusammenhang Fehldiagnosen, wie z. B. „Spätpsychose“, vorkommen. Auch werden heute ALS und FTLD grundsätzlich als 2 Enden eines klinischen Kontinuums gesehen und beide Erkrankungen können innerhalb einer Familie durch die gleiche Mutation verursacht sein. Besondere Beachtung sollte daher insbesondere Verhaltensänderungen als Hinweis auf eine fronto-kortikale Störung bei FTLD, psychiatrischen Diagnosen, Bewegungsstörungen (Parkinson-ähnliche Symptome, Ataxien) sowie auch Muskelerkrankungen (z. B. bei *hnRNPA1/A2B1* oder *VCP*-Mutationen) geschenkt werden. Dabei zeigen sich bei genauerem Hinsehen nicht selten Fehldiagnosen, die eine familiäre ALS verschleiern. Viele Patienten scheuen sich darüber hinaus, über neurologische Erkrankungen aus dem Familienkreis zu berichten, insbesondere wenn diese eine genetische Komponente nahelegen.

In der klinischen Routine ist eine sequenzielle genetische Testung entsprechend der Häufigkeit der jeweiligen Genmutation sinnvoll. In familiären Fällen wird i. d. R. mit einer Diagnostik bzgl. *C9ORF72* – insbesondere falls neuropsychologische Symptome vorliegen, die eine FTLD-Komponente nahelegen, oder in der Familienanamnese ein FTLD-Patient

Tab. 1 Übersicht der wichtigsten ALS-Gene (Stand August 2013)

Locus (Chromosom)	Gen	OMIM-Nr.	Exons	Protein	Anzahl bekannter Mutationen	Vererbungsmodus	Phänotyp
ALS1 (21q22.1)	„Superoxide dismutase 1“ (<i>SOD1</i>)	147450	5	Superoxiddismutase 1	>170	AD, selten AR (D90A-Mutation) (oder de novo)	Meist „klassische“ ALS, auch PMA, selten PBP oder BFA, selten kognitive Defizite (selten bis zu manifester FTLD), zerebellare Ataxie oder autonome Dysfunktion
ALS2 (2q33.2)	„Amyotrophic lateral sclerosis 2“ (<i>ALS2</i>)	606352	34	Alsin	19	AR	Juvenile PLS, juvenile ALS oder infantile HSP
ALS3 (18q21)	Nicht identifiziert	–	–	Nicht identifiziert	Keine	AD	ALS
ALS4 (9q34)	Senataxin (<i>SETX</i>)	602433	24	Senataxin	9	AD	Oft juveniler Beginn, ALS, auch AOA2, Zerebellare Ataxie, Motorische Neuropathie, langsamer Verlauf
ALS5 (15q21.1)	„Spastic paraplegia 11“ (<i>SPG11</i>)	610844	40	Spatacsin	12	AR	HSP, Juvenile ALS
ALS6 (16q11.2)	„Fused in sarcoma“ (<i>FUS</i>)	13707	15	„Fused in sarcoma“	42	AD, AR, (de novo)	ALS, FTLD, Parkinson-Syndrom, juvenile ALS (De-novo-Mutationen)
ALS7 (20p13)	Nicht identifiziert	–	–	–	Keine	AD	ALS
ALS8 (20q13.3)	„Vesicle-associated membrane protein B“, (<i>VAPB</i>)	605704	6	„Vesicle-associated membrane protein-associated protein B“	3	AD	ALS, PBP oder PMA
ALS9 (14q11.2)	Angiogenin (<i>ANG</i>)	105850	2	Angiogenin	17	AD	ALS, PBP, ALS-FTD, Parkinson-Syndrom
ALS10 (1p36.2)	„TAR DNA-binding protein“ (<i>TARDBP</i>)	605078	6	„TAR DNA-binding protein“ (TDP-43)	44	AD, selten AR	ALS, ALS-FTLD, FTLD, PSP, Parkinson-Syndrom, Einschlusskörperchenmyositis
ALS11 (6q21)	„FIG4 homolog, SAC1 lipid phosphatase domain containing“ (<i>FIG4</i>)	612577	23	Phosphoinositid-Phosphatase, reguliert PI(3,5) P(2)-Spiegel	10	AD	ALS, PLS, kognitive Defizite, CMT4J (bei Patient ohne ALS mit nicht mit ALS assoziierten Mutationen)
ALS12 (10p15–p14)	Optineurin (<i>OPTN</i>)	602432	13 (plus 3 nichtkodierende Exons)	Optineurin	5	AD, AR, (de novo)	ALS, Offenwinkelglaukom (bei Patienten ohne ALS mit nicht mit ALS assoziierten Mutationen)
9p13.3	„Valosin containing protein“ (<i>VCP</i>)	601023	17	„Valosin containing protein“	4	AD	FTLD, Myopathie, Paget-Krankheit, ALS („Multisystemproteinopathie“)
17p13.2	Profilin 1 (<i>PFN1</i>)	614808	3	Profilin 1	5	AD	„Klassische“ ALS, bislang keine kognitiven Defizite bekannt
7p15.2	„Heterogeneous nuclear ribonucleoprotein A2/B1“ (<i>hnRNP A2B1</i>)	600124	12	Heterogene Ribonukleoproteine A1, A2 und B1	1	AD	ALS, Myopathie, Paget-Krankheit („Multisystemproteinopathie“)
12q13.13	„Heterogeneous nuclear ribonucleoprotein A1“ (<i>hnRNP A1</i>)	164017	10	Heterogene Ribonukleoprotein A1	2	AD	ALS, Myopathie, Paget-Krankheit („Multisystemproteinopathie“)
9p21.2	„Chromosome 9 open reading frame 72“ (<i>C9orf72</i>)	614260	12	C9ORF72-Protein (vorläufiger Name)	Instabile Hexanucleotid(GGGCC)-Repeat-Sequenz	AD	ALS, FTLD

AD autosomal-dominant, AR autosomal-rezessiv, OMIM „online mendelian inheritance in men“ ALS amyotrophe Lateralsklerose, HSP hereditäre spastische Paraparese, PSP progressive supranukleäre Paralyse, POAG primäres Offenwinkelglaukom, PMA progressive Muskelatrophie, PLS primäre Lateralsklerose, PBP progressive Bulbärparalyse, iPS idiopathisches Parkinson-Syndrom, BFA benigne fokale Amyotrophie, CMT4J Charcot-Marie-Tooth-Erkrankung Typ 4J, AOA2 oculomotorische Apraxie Typ 2

zu vermuten ist – und *SOD1* begonnen. Bei negativem Ergebnis sollte eine Analyse von *TARDBP* und *FUS* in Betracht gezogen werden. Bei eindeutig X-chromosomalem Erbgang ist eine Ubiquilin-2-Testung sinnvoll. Die Untersuchungen können durch Sequenzierung von *SETX* (Senataxin) und *ALS2* (Alsin) in juvenilen Fällen, bei langsamer Krankheitsprogression, oder im Falle eines rezessiven Erbgangs (*ALS2*) sinnvoll ergänzt werden.

Die molekulargenetische Testung familiärer ALS-Patienten kann helfen, eine klinisch unklare Diagnose frühzeitig zu sichern sowie bei entsprechendem Wunsch die genetische Beratung von Familienangehörigen ermöglichen, wenngleich sich derzeit keine Konsequenzen für vorbeugende oder therapeutische Maßnahmen ergeben.

Darüber hinaus kann die klinische Genetik der ALS mittlerweile auch einen gewissen prognostischen Wert haben. So ist die Hexanukleotidexpansion in *C9ORF72* i. d. R. mit einer deutlich aggressiveren Krankheitsprogression sowie häufigeren kognitiven Defiziten vergesellschaftet.

Die prädiktive genetische Testung möglicher ALS-Mutationsträger ist problematisch zu sehen, da die Penetranz von vielen mit ALS assoziierten Mutationen nicht vollkommen klar ist und eine Prognose bezüglich des tatsächlichen Erkrankungsrisikos oder gar des Erkrankungszeitpunktes bislang nicht möglich ist. Hier sollte eine genetische Testung nichtbetroffener Familienmitglieder nur im wissenschaftlichen anonymisierten Rahmen oder auf besonderen Wunsch und in Familien mit hochpenetranten, klar koregrierenden Mutationen im *SOD1*, *FUS* oder *TARDBP* angeboten werden. Bezüglich *C9ORF72* ist die Datenlage hierzu noch zu unsicher. Nach aktueller Gesetzeslage darf sie nur bei einwilligungsfähigen Personen vorgenommen werden. Vor und nach einer prädiktiven Testung von Risikopersonen muss eine genetische Beratung durch einen hierfür qualifizierten Arzt erfolgen. Aufgrund der Konsequenzen für die Lebensplanung ist zu fordern, dass im Rahmen der prädiktiven Testung hinsichtlich FALS eine neurologische und psychiatrische Begleitung stattfindet, die den Richtlinien für die Huntington-Erkrankung entspricht. In Famili-

lien, in denen die Indexpatienten verstorben sind und von Betroffenen kein Material zur Verfügung steht, muss die genetische Untersuchung gesunder Angehöriger besonders kritisch hinterfragt werden, da ein Negativbefund keine Entlastung aus dem Risiko bedeutet.

Fazit für die Praxis

- Rund 10% aller ALS-Erkrankungsfälle zeigen eine familiäre Häufung und folgen meist einem autosomal-dominantem Erbgang. Bei der Erhebung der Familienanamnese sollten auch nicht motoneuronale Symptome, insbesondere Verhaltensstörungen, Demenzen, psychiatrische Erkrankungen und Bewegungsstörungen sowie auch Hinweise auf eine Myopathie erfasst werden.
- Eine Testung von ALS-Patienten ohne familiären Hintergrund wird wegen der schwierigen bis kaum möglichen Interpretation positiver Befunde nur in Ausnahmefällen empfohlen. Dazu gehörten beispielsweise junge ALS-Patienten (jünger 35 Jahre) mit schnell verlaufender ALS.
- Bei FALS wird eine primäre Testung der Gene entsprechen ihrer Häufigkeit empfohlen, d. h. insbesondere (in dieser Reihenfolge) *C9ORF72*, *SOD1*, *FUS* und *TARDBP*. Auch kann bei atypischen Verlaufsformen oder kognitiver Komorbidität eine diagnostische Testung weiterführend sein.
- Insbesondere aufgrund der Schwere der Erkrankung sowie des variablen prognostischen Wertes ist eine genetische Testung selbstverständlich nur nach gründlicher Aufklärung des Patienten möglich. Die prädiktive Testung von Risikopersonen muss in eine ausführlicher genetische Beratung eingebunden sein.
- Der Nachweis von Mutationen in FALS-Patienten kann in eingeschränktem Ausmaß (insbesondere bei *C9ORF72*) prognostischen Wert haben. Ein möglicher Zusammenhang zwischen der Länge der Hexanukleotidexpansion in *C9ORF72* und dem klinischen Phänotyp ist aber noch nicht ausreichend geklärt und wird aktuell untersucht.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. J.H. Weishaupt
Abteilung für Neurologie, Universitätsklinik Ulm
Oberer Eselsberg 45, 89081 Ulm
jochen.weishaupt@uni-ulm.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. P. Weydt, A. Hübers, A.C. Ludolph und J.H. Weishaupt geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine Studien an Menschen oder Tieren.

Literatur

1. Andersen PM, Al-Chalabi A (2011) Clinical genetics of amyotrophic lateral sclerosis: what do we really know? *Nat Rev Neurol* 7:603–615
2. Beck J, Poultier M, Hensman D et al (2013) Large *C9orf72* hexanucleotide repeat expansions are seen in multiple neurodegenerative syndromes and are more frequent than expected in the UK population. *Am J Hum Genet* 92:345–353
3. Byrne S, Bede P, Elamin M et al (2011) Proposed criteria for familial amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler* 12:157–159
4. Byrne S, Heverin M, Elamin M et al (2013) Aggregation of neurologic and neuropsychiatric disease in ALS kindreds: a population based case controlled cohort study of Familial and Sporadic ALS. *Ann Neurol*. Epub ahead of print
5. DeJesus-Hernandez M, Kocerha J, Finch N et al (2010) De novo truncating *FUS* gene mutation as a cause of sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Hum Mutat* 31:E1377–E1389
6. DeJesus-Hernandez M, Mackenzie IR, Boeve BF et al (2011) Expanded GGGGCC hexanucleotide repeat in noncoding region of *C9ORF72* causes chromosome 9p-linked FTD and ALS. *Neuron* 72:245–256
7. Kiernan MC, Vucic S, Cheah BC et al (2011) Amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet* 377:942–955
8. Ling SC, Polymenidou M, Cleveland DW (2013) Converging mechanisms in ALS and FTD: disrupted RNA and protein homeostasis. *Neuron* 79:416–438
9. Ludolph AC, Brettschneider J, Weishaupt JH (2012) Amyotrophic lateral sclerosis. *Curr Opin Neurol* 25:530–535
10. Renton AE, Majounie E, Waite A et al (2011) A hexanucleotide repeat expansion in *C9ORF72* is the cause of chromosome 9p21-linked ALS-FTD. *Neuron* 72:257–268
11. Robberecht W, Philips T (2013) The changing scene of amyotrophic lateral sclerosis. *Nat Rev Neurosci* 14, 248–264
12. Weishaupt JH, Waibel S, Birve A et al (2013) A novel optineurin truncating mutation and three glaucoma-associated missense variants in patients with familial amyotrophic lateral sclerosis in Germany. *Neurobiol Aging* 34:1516–1519