

ALS

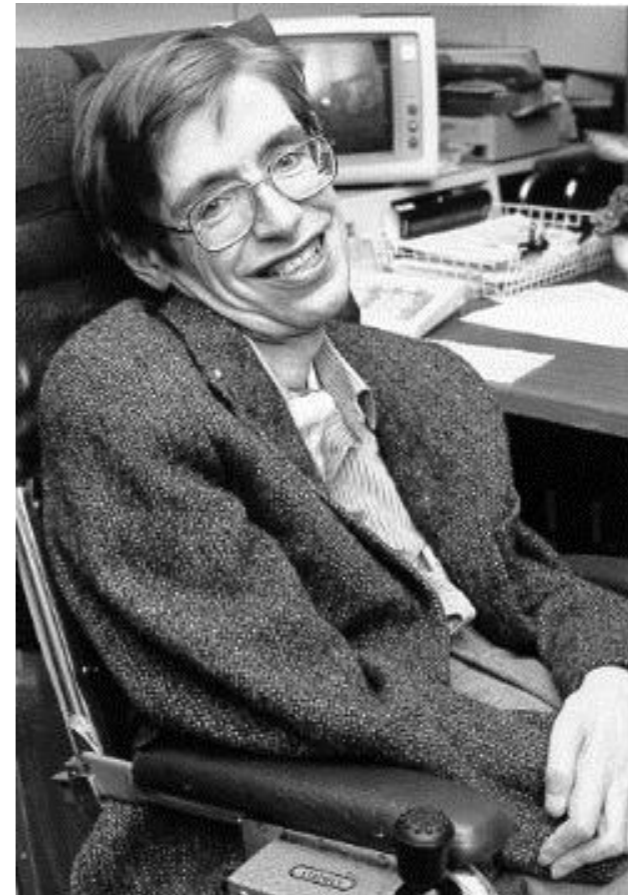
= Amyotrophe
Lateralsklerose

Themenüberblick

- Fallbeispiel
- Zahlen und Fakten
- Einführung ins Thema
- Lage der Motoneuronen
- Formen und Ursachen von ALS
- Klinischer Verlauf

Fallbeispiel

- Stephen William Hawking
- Diagnose ALS: 1963
- chronisch juvenile Form mit langem Krankheitsverlauf

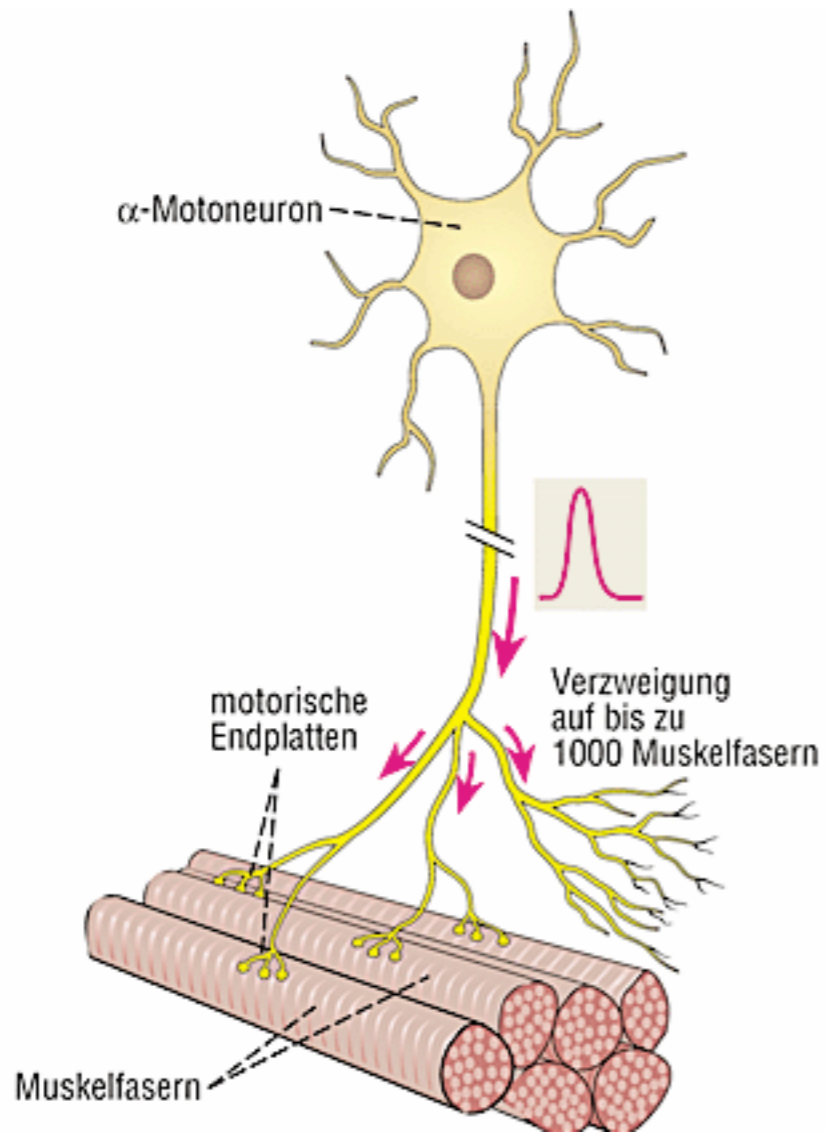


Zahlen und Fakten

- in Deutschland leben 6000- 8000 Menschen mit ALS
- jährliche Neudiagnose bei etwa 2000 Menschen
- Durchschnittsalter 56- 58 Jahre
- nur 10% erkranken vor dem 40. Lebensjahr
- Männer häufiger betroffen als Frauen

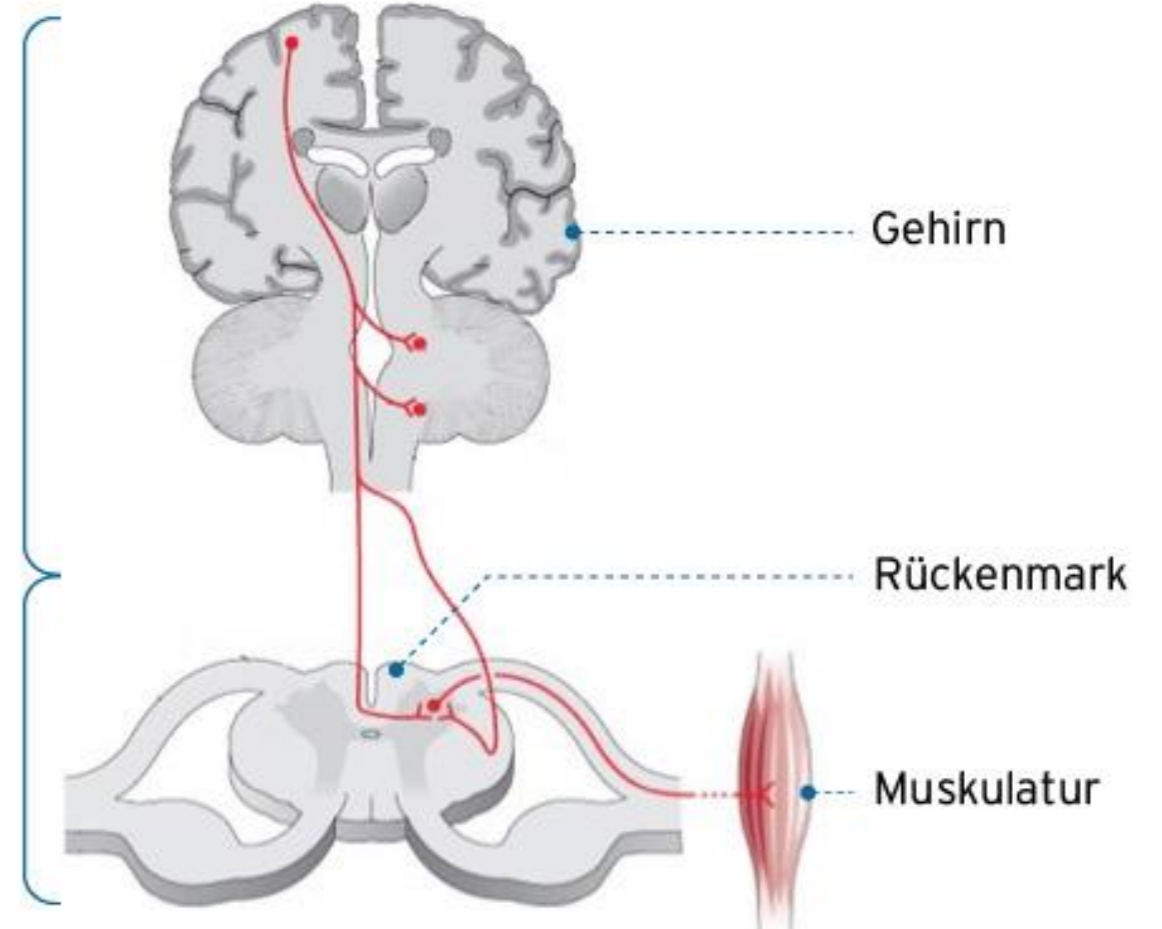
Einführung ins Thema

- 1869 durch Jean-Martin Charcot beschrieben
- Erkrankung des motorischen Nervensystems
- Degenerativ
- Funktionsverlust der motorischen Nervenzellen
- Ausfall des ersten und zweiten Motorneurons



Erstes
Motorisches
Neuron

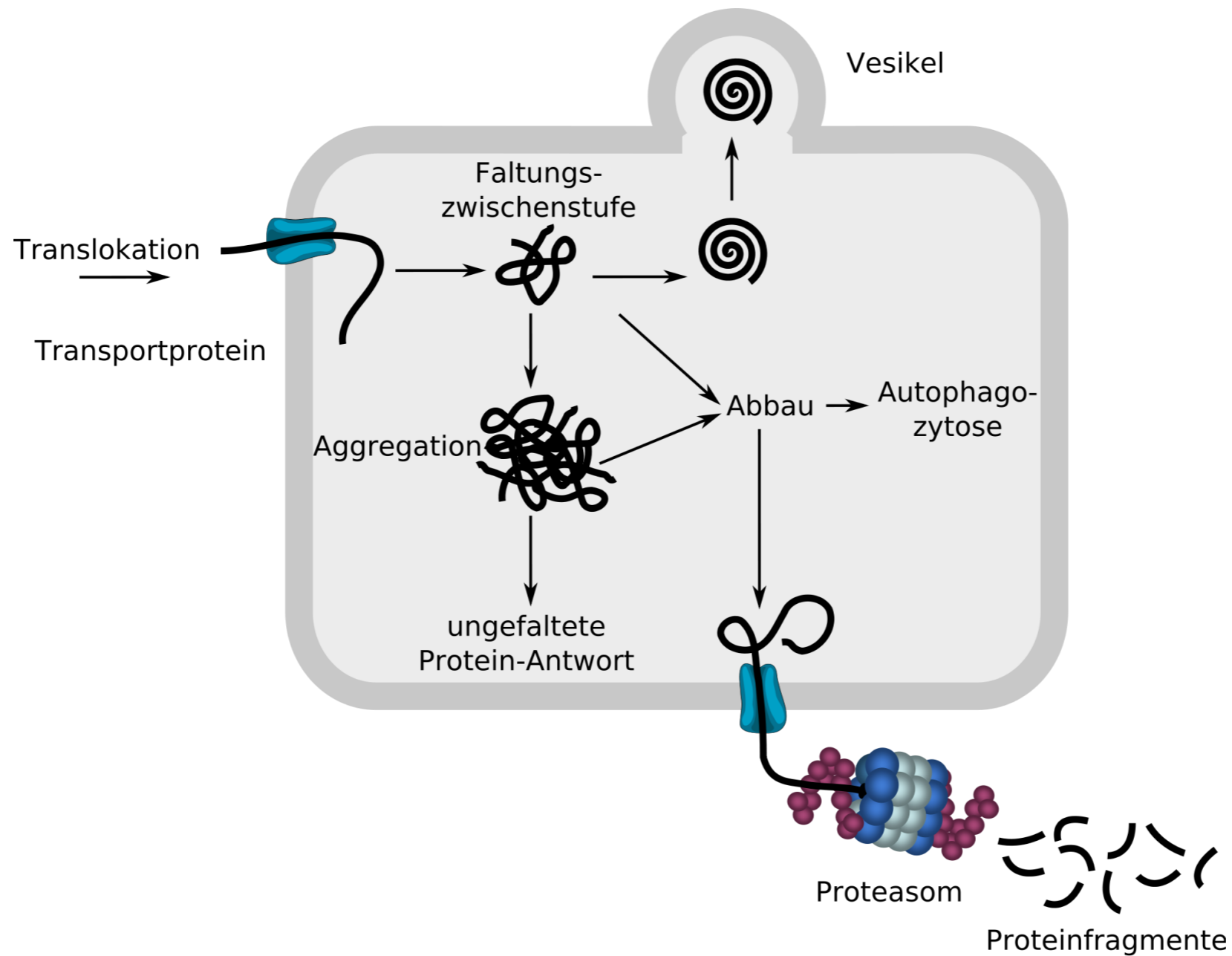
Zweites
Motorisches
Neuron



Formen von ALS

- Einteilung spontane und familiäre ALS
- sporadische ALS: bei Denovo- Mutationen
- familiäre ALS: von einem oder beiden Elternteilen vererbt
- klinisch und neuropathologisch nicht voneinander zu unterscheiden
- familiäre ALS: weniger als 10%, ca. 90% spontane ALS

Proteinqualitätskontrolle



Zelluläre Funktionsminderungen

- Aggregate von Fehlgefalteten Proteinen
- Reduzierte Proteasomenaktivität
- Fehlerhafter RNA- Metabolismus
- oxidativer Stress
- Defekt synaptischer Vesikel
- Autophagosomendefekte
- Mitochondriale Disfunktion und reduzierte ATP-Synthese

Plaquebildende Proteine

DNA- Binding Protein = TDP- 43 (TARDP)

- Funktionen: Transkriptionsrepressor, Splicing, Translationsregulation
- Mutationen können ALS und FTD auslösen (frontotemporale Demenz) —> Erste Verknüpfung zu ALS
- 4% der familiäre, wenige sporadische Fälle
- molekularer Zusammenhang zwischen ALS und abnormalem RNA- Metabolismus
- Ubiquitin- positive Aggregate

Superoxidase Dismutase 1 = SOD1

- über 100 Mutationen bekannt nur einige pathogen (=lösen ALS überhaupt aus)
- 12 % der familiären Fälle, 1% der sporadischen Fälle
- 2 Mutationen: 1) aggressive A4V- Mutation 2) milde D90A- Mutation
- Ubiquitin- positive Aggregate

Valosin- containing protein = VCP

- Funktion= Beteiligung an Proteasom (siehe vorherige Folie reduzierte Proteasomenaktivität) und Vesikeltransport
- Reduktion der ATP- Synthese
- 1-2 % familiärer Fälle
- Pagetkrankheit und FTD

Optineurin =OPTN

- Funktion: Vesikeltransport, Proteinsekretion, Zellteilung
- Folge: autosomal rezessive ALS
- Pleiotrop
- vorwiegend asiatischer Raum, weniger Europa (bestimmte Mutationen treten bei unterschiedlichen ethnischen Gruppen auf)

Hexanucleotide repeat expansion in C9orf72

- Funktionsminderung des RNA- Metabolismus und der Translation mehrerer Proteine
- intronische Nukleotidwiederholungen
- 40% der familiären Fälle (davon 25% der familiären FTD-Fälle)
- führt zu mehreren Krankheitsbildern: (Hintergründe noch nicht ganz geklärt) Bsp. Alzheimer, Parkinson, FTD

Klinischer Verlauf der Krankheit

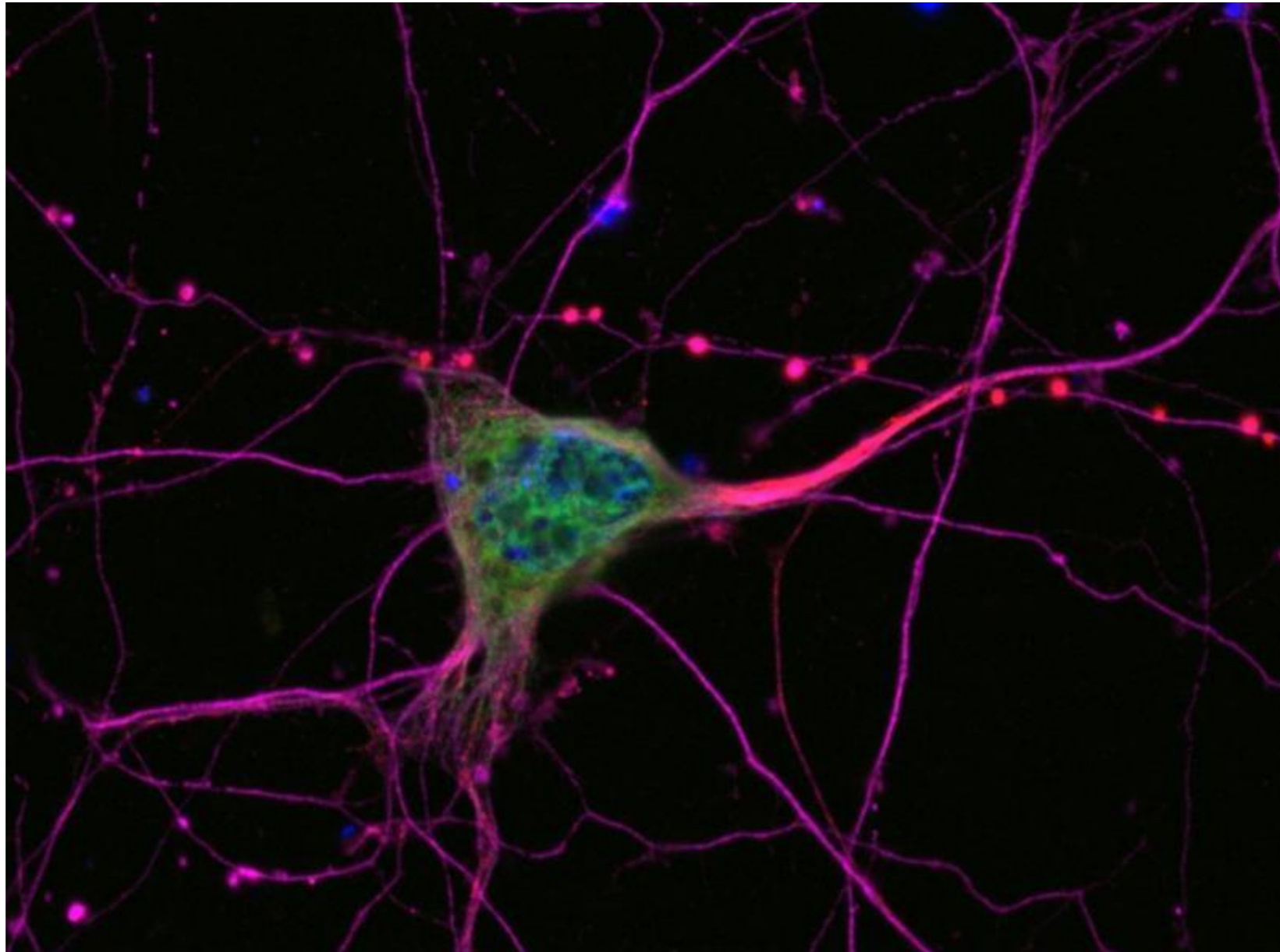
- Symptome
- Anamnese
- Diagnoseverfahren
- Diagnose
- Behandlung individuell nach Krankheitsverlauf

Symptome

- individuell
- 60-70 % bemerken zuerst Einschränkungen in den Extremitäten
- 30-40 % haben einen bulbären Krankheitsbeginn
- Sprachverständnis bleibt während des kompletten Krankheitsverlaufs erhalten

Neurofilament- L

- NF- L = wichtiger Bestandteil von Nervenzellen
- bei der Schädigung von motorischen Nervenzellen wird NF- L freigesetzt
- bei ALS ist die NF- L- Konzentration erhöht
- NF- L ist im Liquor (Lumbalpunktion) oder im Blutserum (Blutabnahme) nachweisbar
- wird noch nicht als Biomarker verwendet
- —> eingeschränkte Spezifität
- —> eingeschränkte Sensitivität

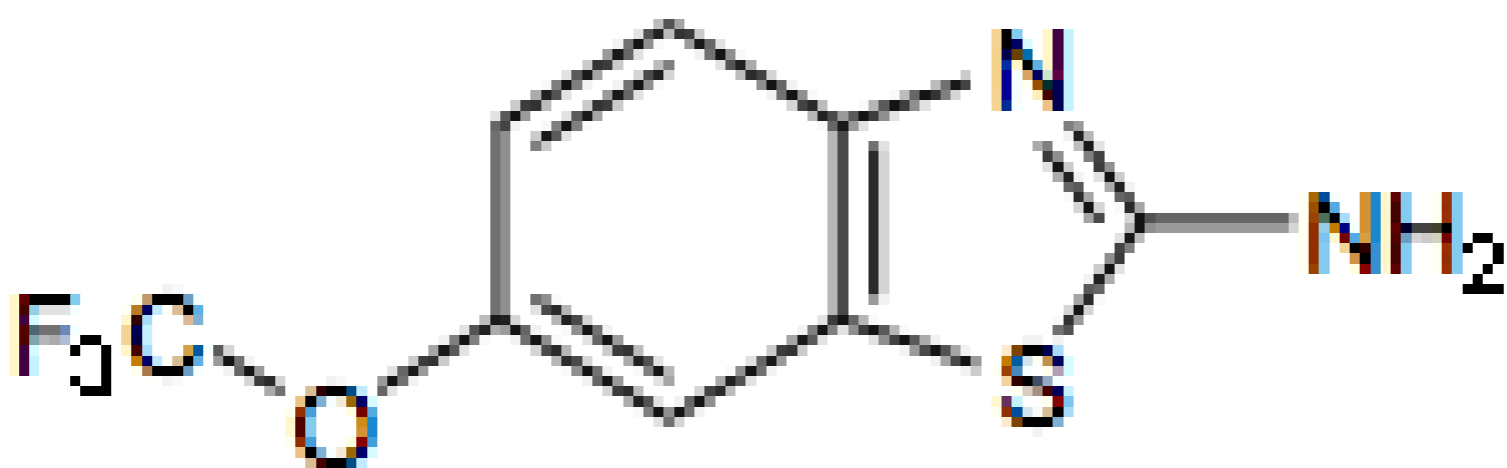


Behandlungsoptionen

- Atemhilfen: Maskenatmung, invasive Beatmung
- Sprachhilfen: Sprechcomputer, Logopädie
- Ernährungshilfen: Trinknahrung, Ernährungssonde
- Bewegungshilfen: Rollator, Rollstuhl, Unterarmgehstützen, Physiotherapie
- —> nur symptomlindernde Maßnahmen

Riluzol

- = Arzneistoff
- gehört zu den Benzothiazolderivaten
- verlängert bei ALS die Lebensdauer der Betroffenen
- —> Inaktivierung spannungsabhängiger Natriumkanäle, Natriumeinstromhemmung
- —> Freisetzung von Glutamat= Neurotransmitter wird gehemmt
- —> Absterben von Neuronen und Gliazellen wird verlangsamt



Quellenverzeichnis

- <https://www.aerzteblatt.de/archiv/4344/Amyotrophe-Lateralsklerose-Riluzol-verzoegert-die-Progression>
- <https://www.als-charite.de/>
- https://www.google.de/search?q=motoneuron&source=Inms&tbm=isch&sa=X&ved=0ahUKEwiigpflssPeAhVRb1AKHd47C2QQ_AUIDigB&biw=1420&bih=695#imgrc=MaZy5f5J5YtZgM:
- https://www.google.de/search?q=motoneuron&source=Inms&tbm=isch&sa=X&ved=0ahUKEwiigpflssPeAhVRb1AKHd47C2QQ_AUIDigB&biw=1420&bih=695#imgrc=_w27pk8pc4F5AM:
- Traynor, State of play in amyotrophic lateral sclerosis genetics, Nature Ausgabe 17, Januar 2014
- S.Ajrroud-Driss, T.Siddique, Sporadic and hereditary amyotrophic lateral sclerosis, Biochim. Biophys. Acta (2014)
- https://www.google.de/search?q=riluzol&source=Inms&tbm=isch&sa=X&ved=0ahUKEwihp7i2s8PeAhWPPFAKHdRhA38Q_AUIDygC&biw=1420&bih=695&dpr=2#imgrc=gzFbHIBrZ2PuJM:
- https://www.google.de/search?q=proteinqualit%C3%A4tskontrolle&source=Inms&tbm=isch&sa=X&ved=0ahUKEwui08_ws8PeAhXOZ1AKHQIQDmsQ_AUIDygC&biw=1420&bih=695#imgrc=Ka-MY8Ehof7EEM:
- <https://www.als-charite.de/neurofilament-l-nf-l-bluttest-bei-der-als/>
- https://www.google.de/search?q=stephen+hawking&source=Inms&tbm=isch&sa=X&ved=0ahUKEwj48oautMPeAhWSJIAKHcWFCzwQ_AUIDigB&biw=1420&bih=695#imgrc=VMBAl8ITxQMSRM: