

## **Projekte**

### **ALS-Genetik in der Schweiz**

### **Epidemiologie junger ALS-Patienten in der Schweiz**

**PD Dr. Markus Weber, Klinik für Neurologie, Kantonsspital St. Gallen und Neurologische Universitätsklinik, Universität Basel, Schweiz**

## Projektzusammenfassung

Die Amyotrophe Lateralsklerose (ALS) ist eine sehr ernste, momentan unheilbare Erkrankung des zentralen und peripheren Nervensystems mit tödlichem Verlauf. Nach neuesten Schätzungen dürften allein in der Schweiz rund 400 Personen an ALS erkrankt sein. Jährlich werden rund 100-150 neue Fälle diagnostiziert. Bei der Erkrankung sind vorwiegend die motorischen Nervenzellen (Motoneurone) in Gehirn und Rückenmark betroffen. Nerv und Muskel bilden eine funktionelle Einheit und ihr Untergang äussert sich klinisch in Form von Schwäche, Muskelschwund, Lähmung und/oder Steifigkeit. Die Krankheit tritt weltweit auf. Die Erkrankung an ALS erfolgt am Häufigsten zwischen dem 50. und 70. Lebensjahr. In zunehmendem Masse sind auch jüngere Menschen davon betroffen. Die Häufigkeit von ALS ist ungefähr gleich wie bei der Multiplen Sklerose.

Die Ursachen von ALS sind wenig bekannt. Bekannt ist hingegen, dass bei der familiären ALS (FALS) mehreren Genen eine ursächliche Wirkung zukommt. Mit dem Forschungsprojekt Nr. 1 wird versucht, über die erst zwei von acht identifizierten Genen hinaus weitere Gene zu identifizieren. Dies wird ermöglichen, die krankheitsfördernden Mechanismen zu untersuchen, was möglicherweise die Grundlage für weitere Therapien bildet. Das Projekt beinhaltet die Untersuchung der Schweizer ALS-Patienten auf Genveränderungen. Nachdem dazu sämtliche Familienangehörigen der Erkrankten informiert und untersucht werden müssen, ist dieses zwingende Vorgehen sehr aufwendig. Für das Projekt Nr. 1 sind Aufwendungen von rund CHF 1'755'000.— notwendig.

Mit dem Forschungsprojekt Nr. 2 wird versucht, Angaben über die Häufigkeit der Erkrankung junger ALS-Patienten zu erhalten, nachdem die vorliegenden Beobachtungen darauf hinweisen, dass die Zahl der Erkrankten in der Schweiz höher ist als anderswo. Folgerichtig beinhaltet das Projekt deshalb auch die Forschung nach weiteren Risikofaktoren. Bisherige Studien zeigen, dass ALS regional gehäuft auftritt. Es ist deshalb notwendig, diesen Faktor mit den Lebens- und Ernährungsgewohnheiten zusammenzuführen. Zu diesem Zweck beinhaltet das Projekt den Aufbau einer prospektiven Datenbank, welche unter Berücksichtigung aller Aspekte Aufschluss über die Ursachen vermitteln soll. Für dieses Projekt sind Aufwendungen von CHF 710'000.-- budgetiert.

Damit mit diesen Projekten schlüssige Aussagen erzielt werden können, ist für die Durchführung ein Zeitraum von 5 Jahren notwendig. Bei Gesamtaufwendungen von CHF 2'465'000.-- fällt somit ein jährlich aufzubringender Aufwand von rund CHF 500'000.-- an.

Die Projekte stehen unter der Leitung von PD Dr. Markus Weber, Stiftungsrat, Leitender Arzt an der Klinik für Neurologie, Kantonsspital St. Gallen, Konsiliararzt, Neurologische Universitätsklinik, Basel.

Sponsor der beiden Projekte ist die Schweizerische ALS Stiftung, deren Zweckbestimmung die Förderung der Forschung auf dem Gebiete der ALS vorsieht. Die Stiftung wird versuchen, die notwendigen Mittel bei entsprechenden Institutionen zu beschaffen.

## Einleitung

### *Was sind die klinischen Zeichen der Amyotrophen Lateralsklerose?*

Die klinischen Zeichen der amyotrophen Lateralsklerose sind verursacht durch den Untergang der motorischen Nervenzellen, die zu zunehmenden Muskelschwund und Muskelschwäche führen. Die am häufigsten auftretenden Symptome bei ALS sind Muskelzucken und Krämpfe, wovon besonders jene der Hand und des Fusses betroffen sind; zunehmender Verlust der motorischen Kontrolle der Hände und der Arme; Schwäche und Ermüdbarkeit von Armen und Beinen; Stolpern und Stürze; verwaschene Sprache. Mit fortschreitender Erkrankung kommt es zu Kurzatmigkeit, Schluckstörungen bis hin zur vollständigen Lähmung, woran die Patienten schliesslich sterben. Die ALS betrifft nicht den Intellekt, das Sehen, das Hören oder Geschmack. In den meisten Fällen sind auch Blasen- und Mastdarmfunktionen sowie die Sexualfunktion nicht beeinträchtigt. Gegenwärtig gibt es keine Heilung der ALS.

### *Wer erkrankt an ALS?*

ALS tritt in der ganzen Welt auf unabhängig von der Rasse, ethnischem oder sozio-ökonomischen Hintergrund. Lou Gehrig, Charles Mingus, Dimitri Schostakowitsch, Mao Tse Tung und Stephen Hawkins hatten oder haben ALS. Die meisten Personen erkranken zwischen dem 50igsten und 70igsten Lebensjahr obwohl zunehmend auch jüngere Menschen betroffen sind. Die meisten epidemiologischen Parameter wie die Zahl der Neuerkrankungen pro Jahr (Inzidenz) oder Krankenstand pro Jahr (Prävalenz) haben zwischen 1960 und 1980 kontinuierlich zugenommen [Worms 2001]. Die Inzidenz der ALS in der Dekade zwischen 1990 und 2000 lag je nach Studie zwischen 1.47 und 2.5 pro 100'000 pro Jahr [Preux *et al.* 2000; Worms 2001]. Die meisten epidemiologischen Studien stammen aus europäischen Ländern, aber diese sind meist retrospektiv [Worms 2001]. Wie für die Inzidenz so konnte auch gezeigt werden dass die Sterberate im Laufe der letzten Jahrzehnte kontinuierlich zugenommen hat. Die Zahl der Neudiagnosenfälle pro Jahr ist fünfmal höher als die der Huntington-schen Erkrankung und ungefähr gleich wie bei Multipler Sklerose. Aus der Schweiz existiert nur eine kleine Studie aus dem Kanton Zürich, die eine Inzidenz von 0.92 auf 100'000 angab [Huber and Henn 1995]. Dies ist wahrscheinlich eine grobe Unterschätzung. Ausgehend von den neueren publizierten Daten ist davon auszugehen, dass bis zu 400 Schweizer Patienten bei 100-150 Neudiagnosen pro Jahr an ALS leiden und dass ALS für 5 von 100'000 Todesfällen bei über 20-jährigen verantwortlich ist.

### *Ursache der ALS*

ALS ist eine fast mystische Erkrankung. In einem von zehn Fällen lässt sich keine Ursache der Erkrankung identifizieren, d.h. diese Patienten haben keinen genetischen Hintergrund und keine weiteren Familienmitglieder sind betroffen. Umgekehrt lässt sich bei 5-10% aller Patienten jedoch herausarbeiten, dass weitere Familienmitglieder betroffen sind (familiäre ALS=FALS). Es gibt bislang auch keine identifizierten Umweltfaktoren, die für die Erkrankung verantwortlich gemacht werden könnten. Allerdings konnten zwei neuere epidemiologische Studien nachweisen, dass sowohl der Dienst in der amerikanischen Armee als auch das Spielen in der italienischen Profifussball-Liga Risikofaktoren für die Entwicklung der Amyotrophen Lateralsklerose sind. [Armon 2004; Chio *et al.* 2005]

## *Genetische Forschung*

Gegenwärtig ist bekannt, dass wenigstens acht verschiedene Gene bei der Erkrankung der familiären ALS eine Rolle spielen. Lediglich zwei dieser Gene sind aber bislang identifiziert (Kupfer-Zink Superoxiddismutase 1 (SOD1 ) auf Chromosom 21q 22 und ALS IN auf Chromosom 2q23[Hadano et al. 2001;Rosen 1993]). Die klinischen und pathologischen Charakteristika der familiären ALS (FALS) und der sporadischen ALS (SALS) sind nahezu identisch. Die Identifizierung des SOD1 Gens hat zu einem enormen Wissenszuwachs in der ALS-Forschung geführt. Daher ist es eine dringende Notwendigkeit weitere Gene bei ALS zu identifizieren. Mutation im SOD-Gen finden sich in ungefähr 15-20% der familiären Fälle. Weltweit sind über 107 verschiedene SOD-Mutationen identifiziert. Die Bedeutung der Entdeckung neuer Gene liegt darin, dass dann am Tiermodell die genauen krankheitsfördernden Mechanismen untersucht werden können, was dann wiederum möglicherweise zur Entwicklung wirksamer Therapien führt.

### *Beobachtungen in der Schweiz*

Genetische Forschung in der Schweiz begann 2001. Bislang wurden 180 Patienten, sowohl familiäre ALS-Patienten als auch sporadische ALS-Patienten, auf eine SOD-Veränderung untersucht. Jedoch wurden lediglich zwei Patienten mit einer SOD-Mutation identifiziert. Bei einer Mutation handelt es sich um eine Neumutation. Damit liegt die Inzidenz der SOD-Mutation in der Schweiz bei weitem niedriger als in anderen Ländern. Andererseits ist die Zahl junger ALS-Patienten in der Schweiz enorm hoch. Der prozentuale Anteil junger ALS-Patienten (d.h. unter 40-jähriger) liegt an den Zentren Basel und St.Gallen bei ca. 15%. Die Ursache ist nicht bekannt.

## **Forschungsprojekte**

### ***Forschungsprojekt 1***

Häufigkeit von SOD-Gen-Mutationen bei Schweizer ALS-Patienten und Neuidentifikationen bislang unbekannter Gene (Genehunting)

Alle Schweizer ALS-Patienten sollen auf Genveränderungen getestet werden. Dies wird dazu führen, dass SOD negative Familien identifiziert werden die sich wiederum zur Linkage-Analyse (Identifizierung neuer bislang nicht identifizierter Gene) eignen. Bislang bekannt sind 15 Familien, allesamt SOD negativ. Diese Forschung ist sehr aufwendig, da alle Familienmitglieder informiert und auch untersucht werden müssen. Teilweise leben Familienangehörige im Ausland. Diese Personen müssen dann entweder an die Zentren kommen oder aber ein Arzt zu den Patienten gehen. Alle Daten müssen in einer eigenst entwickelten Datenbank dokumentiert werden. Die genetische Untersuchung wird in Zusammenarbeit mit führenden genetischen Labors weltweit durchgeführt.

## **Forschungsprojekt 2**

Bestimmung der Häufigkeit junger ALS-Patienten und eventueller Risikofaktoren.

Dies soll mit Hilfe einer prospektiven Datenbank bewerkstelligt werden. Eine Pilotstudie zeigte, dass ALS regional gehäuft auftritt. Daher müssen in die Datenbank sämtliche Lebens- und Ernährungsgewohnheiten etc. aufgenommen werden. Dies kann dazu helfen a) festzustellen, ob die Beobachtung stimmt, dass die Zahl junger ALS-Patienten in der Schweiz tatsächlich höher ist als anderswo und b) eventuelle Risikofaktoren für die Entwicklung einer ALS zu identifizieren. Die ethnische Konstitution, Geschichte der Schweiz sowie Zugang zu verfügbaren Krankenunterlagen betreffend die Familien- und Krankengeschichte macht die Schweiz zu einem idealen Land für eine solche Studie. Diese Art der Forschung kann nur in wenigen anderen Ländern noch durchgeführt werden, z.B. Finnland, Schweden.

Dauer der Projekte: 5 Jahre.

### **Projektziele**

Die Projektziele sind in den jeweiligen Projektbeschreibungen detailliert erwähnt.

### **Projekt 1**

<b>(in CHF)</b>	<b>1 Jahr</b>	<b>5 Jahre</b>
Personalaufwand:		
50% Assistenzarzt (Datenerfassung)	80'000.--	400'000.--
50% Study-Nurse	60'000.--	300'000.--
	<u>140'000.--</u>	<u>700'000.--</u>
SOD-Analyse:		
Probe einschliesslich Materialtransport, SOD Aktivität und genetische Analyse; = Probe / 700.— über 5 Jahre werden 500 Blutproben analysiert	105'000.--	525'000.--
Linkage –Analyse:		
Familie / 100'000, geschätzt wird, dass sich wenigstens fünf Familien für eine Linkage-Analyse eignen	100'000.--	500'000.--
Reisekosten	<u>6'000.--</u>	<u>30'000.--</u>
<b>Gesamtbudget Projekt 1</b>	<b><u>351'000.--</u></b>	<b><u>1'755'000.--</u></b>

### **Projekt 2**

<b>(in CHF)</b>	<b>1 Jahr</b>	<b>5 Jahre</b>
<b>Personalaufwand:</b>		
20% Oberarzt	30'000.--	150'000.--
50% Study-Nurse	60'000.--	300'000.--
40% Sekretärin (Dateneingabe)	40'000.--	200'000.--
Statistiker	10'000.--	10'000.--
	<u>140'000.--</u>	<u>660'000.--</u>
<b>Datenbank:</b>		
Lizenzgebühren	5'000.--	25'000.--
Sicherheit	5'000.--	25'000.--
	<u>5'000.--</u>	<u>25'000.--</u>
<b>Gesamtbudget Projekt 2</b>	<b><u>150'000.--</u></b>	<b><u>710'000.--</u></b>

<b>Durch die Schweizerische ALS Stiftung zu finanzierender Forschungsaufwand:</b>	<b>CHF</b>	<b>2'465'000.--</b>
---	------------	---------------------

Ergänzende Erläuterungen zu den Kosten:

Die eingesetzten Kosten basieren in Bezug auf den Personalaufwand auf den aktuellen Lohnansätzen der beteiligten Kliniken (inkl. Sozialkosten).

Der für SOD-Analysen verwendete Ansatz entspricht den Laborkosten wie sie derzeit in Rechnung gestellt werden.

Die Kosten für die Linkage-Analysen setzen sich zusammen aus Personalkosten, Betriebskosten der Geräte, Verbrauchsmaterialien.

Das Projekt 2 basiert im wesentlichen auf dem Aufbau einer Datenbank, wofür eine spezielle Software eingesetzt werden muss. Die gesetzlichen Vorschriften erfordern in Bezug auf die Sicherheit der Patientendaten umfangreiche Sicherheitsmassnahmen, die ebenfalls die Verwendung entsprechender Sicherheitssoftware erfordern.

### **Beschaffung der finanziellen Mittel**

Die Schweizerische ALS Stiftung bezweckt im Wesentlichen die Förderung von qualitativ hochstehenden Projekten für die Forschung auf dem Gebiet der Amyotrophen Lateralsklerose (ALS). Diese Projekte entsprechen in allen Teilen den Zielsetzungen der Stiftung, weshalb sie sich entschlossen hat, diese mittelfristig als Schwerpunkte ihrer Tätigkeit zu bestimmen. Demzufolge wird sich die Schweizerische ALS Stiftung nach Kräften für die Beschaffung der notwendigen, zweckgebundenen Mittel für die Durchführung dieser Forschungsprojekte einsetzen. Sie wird sich zu diesem Zwecke an Stiftungen, Unternehmen und die Öffentlichkeit im Allgemeinen wenden. Es ist vorgesehen, im Rahmen dieses Projektes auch die Öffentlichkeit für ALS zu sensibilisieren.

## Approximativer Terminplan

Geldbeschaffung	Ethikvotum der beteiligten Kliniken	Personaleinstellung	Patientenrekutierung	Datenbereinigung und Analyse	Projekt Ende
05	Januar 06	Januar 06	Januar 06 - Dezember 10	Januar 11 - Juni 11	Juli 11

## Projektverantwortliche / -mitwirkende

Die Verantwortung für beide Projekte liegt bei:

PD Dr. Markus Weber, Stiftungsrat, Leitender Arzt an der Klinik für Neurologie, Kantonsspital St. Gallen  
Konsiliararzt, Neurologische Universitätsklinik, Basel

Zur Zeit sind folgende Personen zur Mitwirkung am Projekt vorgesehen:

SG: PD Dr. Weber, Dr. Hartmann, Frau Goldman  
BS: PD Dr. Weber, Dr. Schweikert, Frau Leuppi  
ZRH: NN

## Angaben zum Projektcontrolling

Das Projekt wird auf der medizinisch fachlichen Ebene durch folgende Persönlichkeiten begleitet:

Prof. Peter Andersen, Umeå, Schweden  
Prof. Andrew Eisen, Vancouver, Kanada

Die Mittelverwendung und der Soll/Ist-Vergleich zum Budget ist gegenüber dem Stiftungsrat der Schweizerischen ALS Stiftung jährlich auszuweisen.

( [www.als-stiftung.ch](http://www.als-stiftung.ch) )

## Reporting

Es ist vorgesehen, dass jährlich durch den Projektverantwortlichen ein Report über den Projektfortschritt mit folgenden Angaben zu Händen des Stiftungsrates erstellt wird:

- Forschungsergebnisse im Berichtsabschnitt
- Kritische Faktoren für das Projekt
- Einhaltung des Terminplans
- Budgetvergleich

Zu diesem Report ist ein Zusatzbericht durch den Verantwortlichen der Projektbegleitung zu verfassen, welcher zu den Beurteilungen kritisch Stellung nimmt.

## Referenzen

Armon C. Occurrence of amyotrophic lateral sclerosis among Gulf War veterans. *Neurology* 2004; 62: 1027-1029.

Chio A, Benzi G, Dossena M, Mutani R, Mora G. Severely increased risk of amyotrophic lateral sclerosis among Italian professional football players. *Brain* 2005; 128: 472-476.

Hadano S, Hand CK, Osuga H *et al.* A gene encoding a putative GTPase regulator is mutated in familial amyotrophic lateral sclerosis 2. *Nat Genet* 2001; 29: 166-173.

Huber S, Henn V. Unchanged incidence and prevalence of amyotrophic lateral sclerosis in the canton of Zurich. *Schweiz Arch Neurol Psychiatr* 1995; 146: 52-54.

Preux PM, Druet-Cabanac M, Couratier P *et al.* Estimation of the amyotrophic lateral sclerosis incidence by capture- recapture method in the Limousin region of France. *J Clin Epidemiol* 2000; 53: 1025-1029.

Rosen DR. Mutations in Cu/Zn superoxide dismutase gene are associated with familial amyotrophic lateral sclerosis. *Nature* 1993; 364: 362.

Worms PM. The epidemiology of motor neuron diseases: a review of recent studies. *J Neurol Sci* 2001; 191: 3-9.

## Informationen zu den Projekten

Für zusätzliche Informationen zu den Projekten stehen folgende Personen zur Verfügung:

Medizinische und projektbezogene Fragen:

PD Dr. Markus Weber, Stiftungsrat  
Leitender Arzt an der Klinik für Neurologie, Kantonsspital St. Gallen  
Konsiliararzt, Neurologische Universitätsklinik, Basel  
[markus.weber@kssg.ch](mailto:markus.weber@kssg.ch)

Schweizerische ALS Stiftung / Finanzierung:

Emil Kellenberger, Präsident des Stiftungsrates  
Rosengartenstrasse 26, 9302 Kronbühl  
<mailto:emil.kellenberger@bluewin.ch>.