

Journal für

Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie

Zeitschrift für Erkrankungen des Nervensystems

**Amyotrophe Lateralsklerose:
Überlegungen zu Ursprung und
Pathophysiologie der Erkrankung**

Almer G

Journal für Neurologie

Neurochirurgie und Psychiatrie

2003; 4 (4), 6-12

Homepage:

www.kup.at/

JNeurolNeurochirPsychiatr

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**

www.kup.at/JNeurolNeurochirPsychiatr

Indexed in EMBASE/Excerpta Medica/Elsevier BIOBASE

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P.b.b. 022031117M, Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz

Amyotrophe Lateralsklerose: Überlegungen zu Ursprung und Pathophysiologie der Erkrankung

G. Almer

Seit der Erstbeschreibung der Erkrankung durch Charcot vor mehr als 130 Jahren ist die Ursache des zugrundeliegenden Untergangs motorischer Nervenzellen ein Rätsel geblieben. Allerdings ist es insbesondere während des letzten Jahrzehnts gelungen, eine Reihe von Pathomechanismen zu identifizieren, die im Prozeß des Nervenzelltodes eine Rolle spielen dürften. Diese jüngsten Fortschritte sind zu großen Teilen auf die Entdeckung der ALS-assoziierten Mutation am Superoxid-Dismutase-1 (SOD1)-Gen im Jahre 1993 zurückzuführen. In der folgenden Übersicht werden epidemiologische und genetische Hinweise auf den Ursprung der Erkrankung diskutiert sowie anerkannte pathophysiologische Konzepte besprochen.

Schlüsselwörter: amyotrophe Lateralsklerose, Pathomechanismen, Genetik, SOD1, Epidemiologie

Amyotrophic Lateral Sclerosis: Reflections on Etiology and Pathophysiology. Since the original description of amyotrophic lateral sclerosis by Charcot more than 130 years ago, the cause of the underlying degeneration of motor neurons has remained enigmatic. However, substantial progress has been achieved in the past decade in identifying pathophysiological mechanisms that presumably play a role in motor neuronal cell death. Most of these recent advances have been enabled by the discovery of ALS associated mutations in the gene encoding for superoxide dismutase 1 (SOD1) in 1993. This review focuses on epidemiologic and genetic clues to the origin of the disease and discusses current well-established concepts of disease mechanism. *J Neurol Neurochir Psychiatr* 2003; 4 (4): 6–12.

Key words: amyotrophic lateral sclerosis, pathophysiology, genetics, SOD1, epidemiology

Die amyotrophe Lateralsklerose (ALS) ist mit einer jährlichen Inzidenz von 0,5–2/100.000 und einer Prävalenz von 2–3/100.000 die häufigste Motoneuronerkrankung des Erwachsenenalters [1]. Die Erkrankung ist durch eine progrediente Degeneration des ersten und zweiten Motoneurons gekennzeichnet. Wie bei anderen neurodegenerativen Erkrankungen geht auch in der ALS der neuronale Zelltod mit dem Auftreten zytoplasmatischer Einschlüsse einher. Einige typische neuropathologische Aspekte der ALS sind in Abbildung 1 zu sehen.

Klinisch manifestiert sich der Untergang motorischer Nervenzellen entsprechend der von Patient zu Patient stark variierenden Verteilung des Degenerationsgeschehens mit einer variablen Symptomatik, bestehend aus zentralen und peripheren Lähmungen sowie bulbären Ausfällen [2]. In 80 % der Fälle endet die Erkrankung innerhalb von 1–5 Jahren nach Auftreten der ersten Symptome tödlich durch respiratorisches Versagen.

Neben Lou Gehrig, einem bekannten US-amerikanischen Baseballspieler, der in den 1930er Jahren an ALS erkrankte und nach dem die Erkrankung in den USA seither benannt wird (Lou Gehrig's disease), zählen auch der Physiker Stephen Hawking, Mao Tsetung und der Schauspieler David Niven zu den prominenten Opfern der Erkrankung.

Hinweise aus der Epidemiologie

Welche Hinweise zur Pathogenese der Erkrankung liefern epidemiologische Daten? Während die Inzidenz der ALS in ihrer geographischen und ethnischen Verteilung weitgehend konstant ist und beispielsweise zwischen westlichen

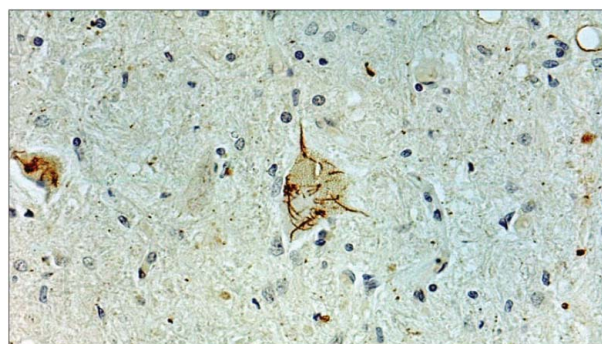


Abbildung 1b: ALS-Rückenmark: „skein-like inclusions“ in motorischer Nervenzelle; Immunhistochemie mit Ubiquitin (braun)

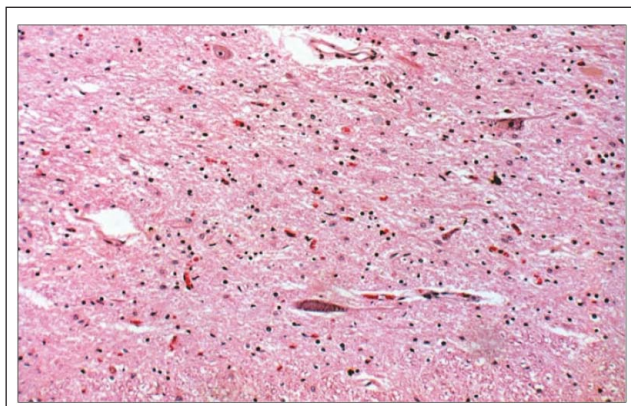


Abbildung 1a: ALS-Rückenmark-Vorderhorn: einzelne verbliebene atrophe Motoneurone

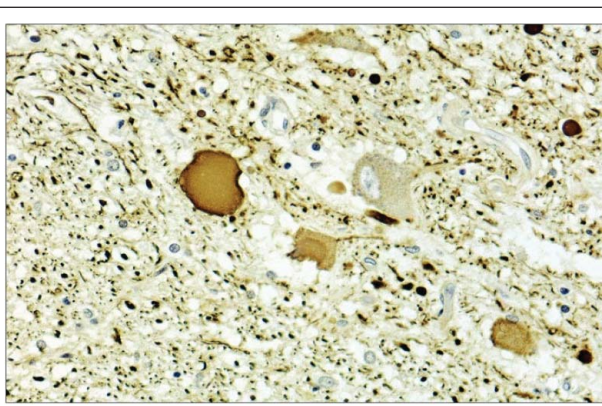


Abbildung 1c: ALS-Rückenmark: „spheroids“ – axonale Schwellungen des zweiten Motoneurons; Immunhistochemie mit Neurofilament (braun)

Aus der Abteilung für Klinische Neurologie, Universitätsklinik für Neurologie, Wien

Korrespondenzadresse: Dr. med. Gabriele Almer, Universitätsklinik für Neurologie, Abteilung für Klinische Neurologie, AKH Wien, Währinger Gürtel 18–20, 1090 Wien; E-Mail: gabriele.almer@univie.ac.at

Industrienationen und Entwicklungsländern keinen Unterschied erkennen läßt, wie das etwa bei der Multiplen Sklerose der Fall ist, finden sich doch einige bemerkenswerte Ausnahmen [3].

So fanden beispielsweise amerikanische Militärärzte nach dem 2. Weltkrieg auf der Insel Guam und zwei weiteren westpazifischen Inseln eine enorme Häufung der Erkrankung unter den einheimischen Chamorros [4]. Interessanterweise war die dort endemisch auftretende ALS oft mit extrapyramidalen Symptomen ähnlich der Parkinson-Erkrankung und gelegentlich auch mit Demenz assoziiert.

Der ALS/PD (Parkinson-Dementia)-Komplex von Guam oder Lytico-Bodig, wie diese Erkrankung von den Einheimischen genannt wird (Lytico = Paralyse, Bodig = Parkinson-Demenz-Syndrom), vereint somit die drei großen neurodegenerativen Erkrankungen in einem Krankheitsbild. Die Suche nach dem Ursprung von Lytico-Bodig – und damit möglicherweise auch dem Ursprung der Neurodegeneration – führte die zahlreichen Forscher, die in der Folge nach Guam reisten, zunächst zu den Palmen (Zykadeen). Aus den Zykadeensamen stellten die Einheimischen Mehl her, das bei schlechter Vorreinigung hohe Mengen an β -N-Methylamino-1-Alanin (BMAA), einer exzitatorischen Aminosäure, enthielt [5, 6]. BMAA konnte tatsächlich im Tierexperiment am Affen Veränderungen im zweiten Motoneuron verursachen, das Vollbild der Erkrankung jedoch nicht [7]. Auch gelang es nicht, diese Ergebnisse in anderen Tiermodellen zu reproduzieren, sodaß die tatsächliche pathophysiologische Bedeutung von BMAA und dem Farnmehl ungewiß geblieben ist [8, 9].

Ein weiterer Erklärungsansatz für das Phänomen des Guam-Komplexes besteht in genetischen Faktoren, da familiäre Häufungen beschrieben wurden, allerdings ohne erkennbare Mendel'sche Verteilung [10]. So wurde von McGeer ein 2-Gen-Modell mit Einflußnahme von Umweltfaktoren auf die Genexpression vorgeschlagen [11]. Entsprechende Mutationen konnten allerdings bislang nicht nachgewiesen werden. Das endemische Auftreten von Lytico-Bodig wäre zudem mit anderen, bisher nicht erfaßten Umweltfaktoren oder – bei weitgehenden insularen Isolationsbedingungen – mit einer infektiösen Genese vereinbar [12, 13].

Wenn auch die Frage nach der Pathogenese des Guam-Komplexes bislang nicht geklärt werden konnte, so bleibt vom Phänomen doch auch ein zweiter interessanter Aspekt: das gemeinsame Auftreten von Symptomen der ALS, des M. Parkinson und des M. Alzheimer in einem Krankheitsbild. Dies legt eine pathophysiologische Verwandtschaft nahe, die auch von anderen epidemiologischen Daten (sowie klinischen und experimentellen Daten) gestützt wird. Mehrere Studien zeigen, daß in den Familien von ALS-Patienten eine signifikant höhere Inzidenz von anderen neurodegenerativen Erkrankungen besteht [14, 15].

Ein weiteres bemerkenswertes epidemiologisches Phänomen ist das Auftreten der sogenannten konjugalen ALS, also der ALS-Erkrankung – oft in kurzer zeitlicher Abfolge – beider Ehepartner. Mehrere derartige Fallberichte, zum Teil junge Paare betreffend, wurden publiziert [16, 17]. Sollte es sich dabei nicht um reinen Zufall handeln (entsprechende epidemiologische Studien liegen nicht vor), würden solche Fälle neben Umweltfaktoren auch die Möglichkeit eines infektiösen Agens nahelegen.

Ähnlich verhält es sich mit der sogenannten „Golfkrieg-ALS“: Unter den vom Golfkrieg zurückgekehrten US-Soldaten kam es zu einem vierfachen Anstieg der Inzidenz der Erkrankung mit deutlich niedrigerem Erkrankungsalter [18]. Auch dieses Phänomen suggeriert Umweltfaktoren und/oder ein infektiöses Geschehen.

Was sagt uns die Genetik?

In 90–95 % der Fälle handelt es sich um die sporadische Form der Erkrankung ohne faßbare genetische Komponenten. Die verbleibenden 5–10 % treten familiär mit einem zumeist dominanten Erbgang auf (Tab. 1). Die familiären Fälle unterscheiden sich von den bei weitem häufigeren sporadischen weder in klinischen noch neuropathologischen Merkmalen. In 15–20 % der familiären Fälle findet sich eine Mutation im Gen, das für die Cu/Zn-Superoxid-Dismutase (SOD1) kodiert [19]. Bisher sind mehr als 90 verschiedene humane Mutationen am SOD1-Gen beschrieben worden [20]. SOD1 ist ein ubiquitäres zytoplasmatisches Enzym, das die Konversion des freien Sauerstoffradikals O_2^- zu H_2O_2 katalysiert. Letzteres wird in der Folge mittels Glutathionperoxidase zu H_2O „entschärft“ [21]. SOD1 spielt somit eine wesentliche Rolle als Fänger Freier Radikale.

SOD1-Tiermodell

Die vor zehn Jahren gemachte Entdeckung, daß Mutationen am SOD1-Gen mit Fällen familiärer ALS (FALS) assoziiert sind, stellte einen Meilenstein in der Erforschung der molekularen Grundlagen der Erkrankung dar [22]. Nicht nur schien dadurch erstmals ein konkreter Pathomechanismus greifbar, sondern es gelang wenig später auch, diese neuen Erkenntnisse zur Entwicklung eines transgenen Tiermodells zu verwenden: Durch Einbringen verschiedener humaner ALS-assoziiierter Mutationen am SOD1-Gen in das Genom von Mäusen (mSOD1- oder FALS-Mäuse) konnte ein experimentelles Modell von enormem Wert für die Erforschung der Erkrankung geschaffen werden [23]. Transgene mSOD1-Mäuse entwickeln klinisch wie neuropathologisch ein der menschlichen Erkrankung nahezu identisches Bild. Die einzige Abweichung besteht darin, daß mSOD1-Mäuse keinen neuronalen Zelluntergang im motorischen Kortex aufweisen, die Erkrankung im Tiermodell somit primär spinal lokalisiert ist.

Mysterium SOD1

Die naheliegende Schlußfolgerung nach Entdeckung der SOD1-Mutation war die Annahme, daß die Mutation zu einem Verlust enzymatischer Aktivität von SOD1 und so zu einem Überhandnehmen toxischer freier Radikaler führt [24, 25]. Entsprechende Untersuchungen zeigten jedoch rasch, daß viele der kausalen humanen Mutationen am SOD1-Gen mit normalen oder sogar erhöhten Dismutase-Aktivitäten einhergehen [25–27]. Zudem zeigte sich keine Korrelation zwischen klinischen Parametern der Erkrankung, wie Erkrankungsbeginn und -dauer, und der enzymatischen Aktivität [28]. Die „Loss-of-function“-Theorie wurde endgültig verworfen, als man beobachtete, daß SOD1-Knockout-Mäuse, also Mäuse, die über keinerlei SOD1-Aktivität verfügen, keine Motoneuronenerkrankung entwickeln und eine normale Lebensspanne haben [29].

Aus diesen Daten ergibt sich zwingend die Konklusion, daß die verschiedenen Mutationen am SOD1-Gen dieses Protein mit einer oder mehreren neuen toxischen Eigenschaften ausstatten, die, unabhängig vom Ausmaß der Be-

Tabelle 1: Mit amyotropher Lateralsklerose assoziierte Mutationen

Erkrankung	Erbgang	Beginn	Locus	Protein
Familiäre ALS	Autosomal-dominant	Adult	21q	SOD1
Familiäre ALS	x-chromosomal	Adult	Xp11–Xq12	?
Juvenile ALS	Autosomal-rezessiv	Juvenil	15q15–22	?
Juvenile ALS	Autosomal-rezessiv	Juvenil	2q33	ALS2
Juvenile ALS	Autosomal-dominant	Juvenil	9q34	?

einträchtigung der enzymatischen SOD1-Aktivität, zum Untergang motorischer Neurone führen. In der Erforschung dieser „Gain-of-function“-Eigenschaft des mutierten SOD1-Proteins liegt der Schlüssel zur Pathophysiologie der ALS.

Das Finale: Apoptose

Während die Natur dieser neugewonnenen toxischen Eigenschaft des mutierten SOD1-Proteins weiterhin unklar ist, gelang es mit Hilfe des SOD1-Mausmodells (mSOD1-Mäuse), eine Reihe pathophysiologisch relevanter Mechanismen zu identifizieren. Mittlerweile wird durch eine Fülle von Daten suggeriert, daß am Ende der Kaskade von Ereignissen, die zum SOD1-medierten Nervenzelltod führen, Apoptose steht. Erste Hinweise für eine Beteiligung apoptotischer Mechanismen am Untergang motorischer Nervenzellen im SOD1-Mausmodell brachte eine Studie, die zeigte, daß die Überexpression von bcl-2, einem anti-apoptotischen Protein, einen protektiven Effekt auf motorische Nervenzellen ausübt und zu einer wesentlichen Verzögerung des Ausbruchs der Erkrankung sowie zu einer Verlängerung der Lebensdauer der transgenen Mäuse führt [30]. In Übereinstimmung damit konnte wenig später die Aktivierung der Kaspasen 1 und 3, zweier Schlüsselenzyme in der Einleitung der apoptotischen Kaskade, im Rückenmark von mSOD1-Mäusen gezeigt werden [31].

Przedborski und Mitarbeiter konnten schließlich den Nachweis führen, daß der protektive Effekt von bcl-2 in FALS-Mäusen auf einer Verzögerung der Kaspasenaktivierung beruht [32]. Weitere Unterstützung der Apoptose-Theorie kommt von einer Studie, die einen therapeutischen Effekt eines intrathekal verabreichten Kaspasehemmers (zVAD-fmk) im ALS-Tiermodell beschreibt [33]. Zudem konnte jüngst gezeigt werden, daß die Genexpression von Kaspase-1 im Rückenmark von FALS-Mäusen bereits in einem präklinischen Stadium erhöht ist [34]. Die Relevanz dieser Erkenntnisse für die menschliche sporadische, also nicht mSOD1-medierte, ALS-Erkrankung wird durch eine Studie unterstrichen, die Veränderungen im subzellulären Verteilungsmuster von bcl-2 und bax, zweier Proteine, die sich als anti- bzw. proapoptotische Effektoren gegenüberstehen, im Rückenmark und im motorischen Kortex von ALS-Patienten nachweisen konnte [35]. Auch auf Ebene der Messenger-RNA konnte im Rückenmark von Patienten mit sporadischer ALS eine veränderte Expression von bax und bcl-2 gefunden werden [36].

Hypothese des oxidativen Schadens

Wenn Apoptose das Endereignis des mutSOD1-medierten neuronalen Zelltodes darstellt, so ergibt sich die Frage: Welche Prozesse liegen davor, also „upstream“ der apoptotischen Kaskade, und bewirken deren Aktivierung? Und weiters: Wie sind solche Mechanismen mit der gesuchten „Gain-of-function“-Eigenschaft des mutierten SOD1-Gens vereinbar?

Eine Hypothese stützt sich auf die veränderte Struktur des mutierten SOD1-Proteins, welches, weniger dicht gefaltet als das native Protein, das zentral gelegene Kupfer exponiert und somit kupfermedierten oxidativen Prozessen Vorschub leisten könnte. Dieses Erklärungsmodell hat den Vorzug, daß es auch dem Paradoxon Rechnung trägt, daß über 90 verschiedene Mutationen, über funktionell verschiedene Domänen des gesamten SOD1-Proteins verteilt, in ein und demselben Endpunkt, den Untergang von Motoneuronen, münden. Eine „unspezifische“ Lockerung der Proteinstruktur scheint als kleinster gemeinsamer Nen-

ner der aus den Mutationen resultierenden Veränderungen plausibel. Ein weiterer potentieller Mechanismus des mutierten SOD1-Proteins könnte in seiner Instabilität bestehen, mit dem daraus resultierenden höheren Risiko der Proteolyse und Freisetzung von Kupfer in das Zytoplasma. Entsprechende Veränderungen konnten zumindest für eine SOD1-Mutation nachgewiesen werden, zudem fanden sich zweifach erhöhte Kupfermengen im Gehirn eines familiären ALS-Patienten, der Träger dieser Mutation war [37]. Unterstützung für die Annahme, daß abnormes freies Kupfer eine zentrale Rolle in der Toxizität der SOD1-Mutationen spielt, kommt von einer Studie, die zeigte, daß Kupferchelatoren neben Kaspaseinhibitoren, bcl-2 und Vitamin E zu den potentesten Substanzen gehören, um *in vitro* den Zelltod von mSOD1-exprimierenden PC12-Zellen abzuwenden [38].

Potentielle Substratkandidaten für eine derartige, möglicherweise kupfermedierte oxidative Schädigung sind Peroxynitrit oder Wasserstoffperoxid [39]. Nitrotyrosin, das Endprodukt einer oxidativen Reaktion unter Beteiligung von Peroxynitrit, konnte in erhöhtem Ausmaß im Rückenmark sowohl von mSOD1-Mäusen als auch von Patienten mit sporadischer und familiärer ALS nachgewiesen werden [40, 41]. Auch für Wasserstoffperoxid konnte *in vitro* eine deutlich höhere Reaktionsbereitschaft mit dem mutierten SOD1-Protein und entsprechender Freisetzung größerer Mengen freier Radikale gezeigt werden [42, 43]. Im ALS-Tiermodell allerdings konnten Hinweise für ein solches Reaktionsmuster nur für eine der bekannten SOD1-Mutationen (G93A) und nicht in Mäusen mit anderen SOD1-Mutationen gefunden werden [44].

Die Hypothese des oxidativen Schadens ist eng mit mitochondrialer Pathologie verknüpft. Als „Kraftwerke“ der Zelle und Stätte des Elektronentransports sind Mitochondrien einerseits eine wichtige potentielle Quelle für freie Radikale, andererseits auch besonders vulnerabel für oxidative Schädigung [45]. Der Verlust mitochondrialer Integrität durch oxidative Schädigung stellt auch einen möglichen „link“ zum Endereignis Apoptose dar: Bei Ruptur der äußeren mitochondrialen Membran wird Cytochrom c in das Zellzytoplasma freigesetzt, wo es durch Aktivierung von Kaspasen Apoptose initiieren kann [46]. Neuropathologische Studien an transgenen FALS-Mäusen haben gezeigt, daß Aufblähung und Vakuolenbildung der Mitochondrien die ersten faßbaren morphologischen Veränderungen an spinalen Motoneuronen im Verlauf der Erkrankung darstellen [26, 47]. Für eine Linie transgener mSOD1-Mäuse konnte eine zeitliche Korrelation zwischen dem Auftreten mitochondrialer Pathologie und dem klinischen Erkrankungsbeginn gezeigt werden [48]. Während diese Daten die Relevanz mitochondrialer Dysfunktion und oxidativer Schädigung im pathophysiologischen Szenario der ALS unterstreichen, finden sich doch auch widersprüchliche Aspekte: So konnten die oben genannten mitochondrialen Veränderungen nicht in allen transgenen Mauslinien gefunden werden, sodaß ein derartiger Mechanismus nur für einige ALS-assoziierte SOD1-Mutanten postuliert werden kann.

Weiters wäre zu erwarten, daß im Falle eines vermehrten Auftretens reaktiver oxygenen Spezies als zentraler pathophysiologischer Faktor das Ausmaß der Dismutase-Aktivität des mutierten SOD1-Enzyms eine maßgebliche Rolle für die Schwere der Erkrankung spielen sollte. Tatsache ist jedoch, daß sich in keiner Linie von transgenen mSOD1-Mäusen eine Korrelation zwischen verbleibender SOD1-Aktivität und Krankheitsgeschehen erkennen läßt. Aufgrund dieser noch offenen Fragen ist der tatsächliche kausale Stellenwert der oxidativen Schädigung für den

Untergang motorischer Nervenzellen in der ALS zur Zeit nicht ausreichend zu beurteilen.

Glutamat-Exzitotoxizität

Ein weiterer Pathomechanismus, der sowohl für die amyotrophe Lateralsklerose als auch für andere neurodegenerative Erkrankungen diskutiert wird, ist der toxische Effekt, der durch eine abnorme exzitatorische Stimulation der Nervenzelle zustande kommen kann. Die in diesem Zusammenhang angeschuldigte Substanz ist Glutamat, ein wichtiger exzitatorischer Neurotransmitter im zentralen Nervensystem. Physiologischerweise wird die extrazelluläre Glutamatkonzentration durch Glutamattransporter (EAAT1-5) niedrig gehalten, um eine pathologische Überstimulation der Neurone zu vermeiden. Dabei ist insbesondere der an Astrogliazellen sitzende Transporter EAAT2 von Bedeutung, da er für ca. 90 % des Abtransports des synaptischen Glutamats im Bereich von Motoneuronen verantwortlich ist [49].

Störungen im Glutamathaushalt werden bereits seit Jahren als pathologischer Mechanismus in der ALS diskutiert. Mehrere Studien zeigten erhöhte Glutamatkonzentrationen im Liquor von ALS-Patienten [50]. Erhöhtes extrazelluläres Glutamat kann verschiedene Ursachen haben: einerseits Zelluntergang, wodurch intrazelluläres Glutamat frei wird, andererseits kommt jede Beeinträchtigung des Glutamattransportsystems (Inhibition oder Fehlen von Glutamattransporterproteinen) in Frage. Tatsächlich konnte gezeigt werden, daß in betroffenen ZNS-Arealen von ALS-Patienten, also im motorischen Kortex und im Rückenmark, eine deutliche Beeinträchtigung des Glutamattransportes vorliegt und diese auf eine selektive Reduktion des EAAT2-Proteins zurückzuführen ist [51]. Derartige Veränderungen konnten in 60–70 % von ALS-*post-mortem*-Gewebe nachgewiesen werden. Eine mögliche Erklärung für den Verlust des gliaständigen EAAT2-Transporters wurde wenig später gefunden: In ALS-Gewebe wurden reichlich falsch „geschnittene“, verkürzte Messenger-RNA-Bruchstücke, die für EAAT2 kodierten, gefunden [52]. Dieses fehlerhafte RNA-„splicing“ wurde jedoch in der Folge auch im Hirngewebe von Alzheimer-Patienten und Kontrollen gefunden, sodaß die tatsächliche Relevanz dieses Mechanismus für den degenerativen Prozeß in der ALS noch unklar ist [53]. Die experimentelle Reduktion des EAAT2-Proteins und die daraus resultierende Einschränkung des Glutamattransportes jedenfalls reichen aus, um neuronalen Zelltod zu induzieren [54].

Glutamatmedierte Exzitotoxizität wurde auch mit dem beschriebenen ALS-PDC-Komplex von Guam in Zusam-

menhang gebracht. Die potentiell toxischen Zykadeen-samen sind reich an Substanzen (u. a. BMAA), die als Agonisten an Glutamatrezeptoren wirken [55]. Es gibt somit zahlreiche Hinweise, die eine Beteiligung exzitotoxischer Phänomene am neuronalen Zelltod in der ALS suggerieren. Als allein verantwortlicher Primärmechanismus kommt jedoch auch die Glutamat-Exzitotoxizität nicht in Frage.

Gliareaktion und Entzündung – Freund oder Feind?

Während der letzten Jahre ist die deutliche Gliareaktion, die sowohl in der sporadischen als auch der familiären ALS in den betroffenen ZNS-Arealen zu finden ist, zunehmend Gegenstand des Forschungsinteresses geworden. Nachdem die reaktive Gliose lange Zeit als bloßes Narben- bzw. Reparaturgewebe als Reaktion auf den Nervenzelluntergang gesehen wurde, wird nunmehr immer deutlicher, daß Astroglia und Mikroglia durch Freisetzung von Enzymen und Zytokinen aktiv am neurodegenerativen Geschehen teilnehmen. Bereits anhand der Morphologie von Gliazellen ist es möglich, ihren Aktivierungszustand zu erkennen: Aktivierte Gliazellen haben deutlicher immunoreaktive, kurze, dicke Zellfortsätze, die gut von den feinen, langen Zellfortsätzen von ruhenden Gliazellen zu unterscheiden sind (Abb. 2). Es konnte u. a. gezeigt werden, daß aktivierte Gliazellen im Rückenmark von mSOD1-Mäusen vermehrt das Enzym iNOS (inducible nitric oxide synthase) freisetzen, wodurch es zu erhöhten lokalen NO-Konzentrationen und den damit verbundenen Folgeaktionen (NO-medierter oxidativer Schaden) kommen kann [56].

Weiters mehren sich die Hinweise, daß mit dem neurodegenerativen Geschehen in der ALS – eng verknüpft mit der reaktiven Gliose – eine deutliche entzündliche Reaktion einhergeht. So wurden erhöhte Konzentrationen von Interleukin-6 (IL-6) und Interleukin-1 β (IL-1 β) im Liquor und im Rückenmark von ALS-Patienten gefunden [33, 57]. Entzündungsmediierende Faktoren wie IL-1 β und Tumornekrose-Faktor- α (TNF- α) sind im Rückenmark von ALS-Tiermodellen in erhöhtem Ausmaß nachweisbar [33, 58]. In einer rezenten Studie wurde gezeigt, daß Cyclooxygenase-2 (Cox-2), ein Schlüsselenzym in der Prostanoidsynthese und somit von Bedeutung für die Entstehung von Entzündung, im Rückenmark von mSOD1-Mäusen deutlich aufreguliert ist (Abb. 3) [59]. Erhöhte Konzentrationen von Prostaglandin E₂, dem enzymatischen Hauptprodukt von Cox-2, konnten sowohl im Rückenmark von mSOD1-Mäusen als auch von ALS-Patienten sowie im Liquor von ALS-Patienten nachgewiesen werden [59, 60]. Prostaglan-

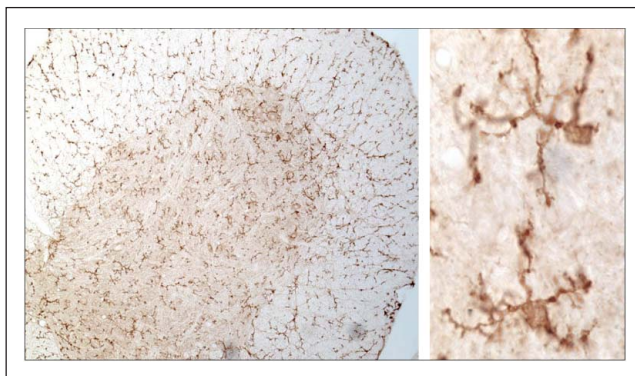


Abbildung 2a: Rückenmark einer Kontroll-Maus (Vorderhorn): schwache Immunreaktivität für Mac-1, einem Marker für Mikroglia; rechts in der Vergrößerung: nicht aktive Mikrogliazellen

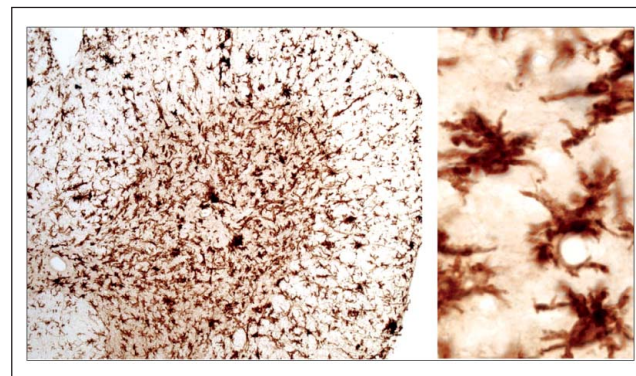


Abbildung 2b: Rückenmark einer FALS-Maus (Vorderhorn): ausgeprägte Gliose mit deutlicher Immunreaktivität für Mac-1 (Mikroglia); rechts in der Vergrößerung: aktivierte Mikrogliazellen

dine triggern u. a. die Freisetzung von Glutamat aus Astrogliazellen, woraus wiederum eine Verstärkung des exzitatorischen Szenarios resultieren könnte (Abb. 4) [61].

Obwohl durchaus auch neuroprotektive Effekte dieser begleitenden entzündlichen Reaktion denkbar sind, überwiegen zur Zeit doch Daten, die eine Beschleunigung und Verstärkung der Neurodegeneration durch proentzündliche Enzyme und Zytokine nahelegen [62]. So konnte durch die experimentelle Hemmung der Aktivierung von IL-1 β der neurodegenerative Prozeß im Tiermodell deutlich verlangsamt werden [63]. Auch die Cyclooxygenase-2 scheint das degenerative Geschehen überwiegend ungünstig zu beeinflussen. Dies wird durch zwei Studien unterstrichen, die einen klaren protektiven Effekt eines selektiven Cox-2-Hemmers sowohl in einem organotypischen ALS-Modell als auch im Tiermodell an mSOD1-Mäusen zeigen [64, 65].

Die Diskussion um die Rolle der Entzündung als „friend or foe“ im neurodegenerativen Prozeß wurde jüngst durch eine Studie erweitert, die zeigt, daß die Gabe von Copolymer-1 (Cop-1), eine anerkannte Therapie bei Multipler Sklerose, zu einer signifikanten Verlängerung der Lebensspanne von mSOD1-Mäusen führt [66]. Die neuroprotektive Wirkung wird dabei von den Autoren auf den im-

munmodulatorischen Effekt von Cop-1 durch Vermittlung einer „kontrollierten“ entzündlichen Reaktion zurückgeführt. Die Kontroverse um die Bedeutung der entzündlichen Reaktion könnte somit in Anbetracht der angeführten Daten ihre Beantwortung darin finden, daß „Entzündung“ eine Vielzahl von Vorgängen umfaßt, die teils mit protektiven, teils mit schädlichen Konsequenzen für die Nervenzellen einhergehen.

Schlußbemerkung

Obwohl die hier diskutierten Überlegungen und Konzepte zur Pathogenese des Motoneuronzelltodes in der amyotrophen Lateralsklerose keinesfalls das gesamte Spektrum an pathophysiologischen Hypothesen zu dieser Erkrankung wiedergeben, wird doch deutlich, daß die Neurowissenschaft dem Rätsel ALS während der vergangenen zehn Jahre wesentlich näher gekommen ist. In dem Maße, wie unser Verständnis um die molekularen Grundlagen der Degeneration motorischer Neurone wächst und so das pathophysiologische Puzzle der ALS sich mehr und mehr vervollständigt, nähern wir uns dem Zeitpunkt, an dem wir über eine effiziente neuroprotektive Therapie für diese fatale Erkrankung verfügen.

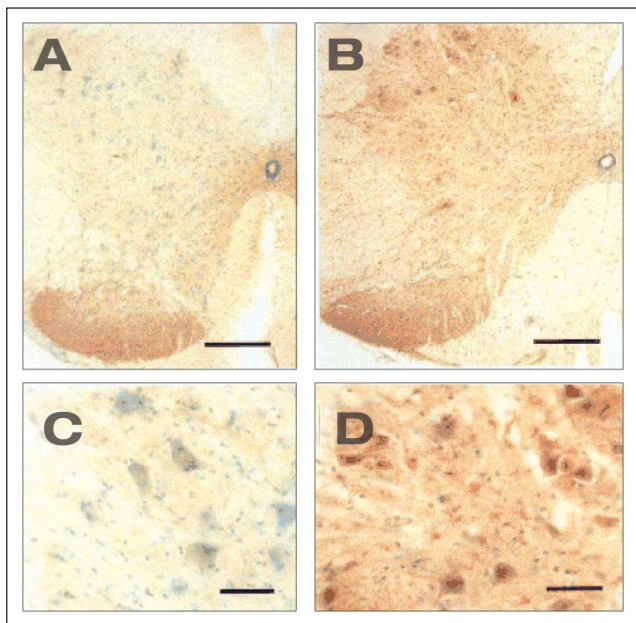


Abbildung 3: Immunhistochemie mit Cox-2: Schwache Expression im Rückenmark von Kontrollen (A, C); deutliche Immunreaktivität im Vorderhorn von FALS-Mäusen (B, D), in Gliazellen und Neuronen

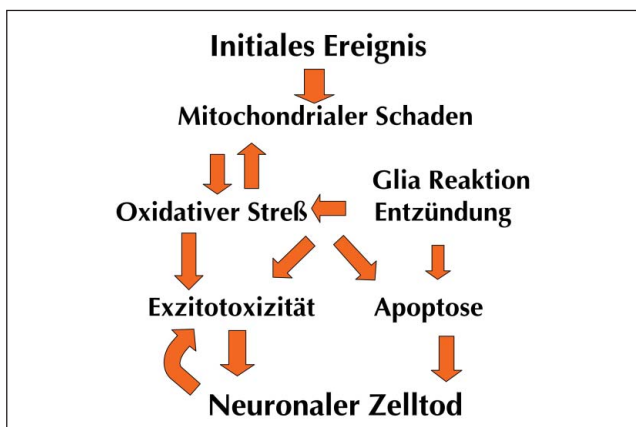


Abbildung 4: Interaktionen der pathophysiologischen Mechanismen

Literatur:

1. Rowland LP. Amyotrophic lateral sclerosis: theories and therapies. *Ann Neurol* 1994; 35: 129–30.
2. Rowland LP. Hereditary and acquired motor neuron diseases. In: Rowland LP (ed). *Meritt's textbook of neurology*. 9th Ed. Philadelphia, Williams & Wilkins, 1995; 742–9.
3. Mulder DW, Kurland LT. Motor neuron disease: epidemiologic studies. *Adv Exp Med Biol* 1987; 209: 325–32.
4. Zimmermann HM. Monthly report to the medical officer in command. United States Navy Medical Research Unit No. 2. June 1945.
5. Kurland LT. Amyotrophic lateral sclerosis and Parkinson's disease complex linked to an environmental neurotoxin. *Trends Neurosci* 1988; 11: 51–4.
6. Spencer PS, Nunn PB, Hugon J, Ludolph AC, Ross SM, Roy DN, Robertson RC. Guam amyotrophic lateral sclerosis-parkinsonism-dementia linked to a plant excitant neurotoxin. *Science* 1987; 237: 517–22.
7. Dastur DK. Cycad toxicity in monkeys: clinical, pathological and biochemical aspects. *Fed Proc* 1964; 23: 1368–9.
8. Perry TL, Bergeron C, Biro AJ, Hansen S. Beta-N-methylamino-L-alanine. Chronic administration is not neurotoxic to mice. *J Neurol Sci* 1989; 94: 173–80.
9. Duncan MW, Steele JC, Kopin JJ, Markey SP. 2-Amino-3-(methylamino)propanoic acid (BMAA) in cycad flour: an unlikely cause of amyotrophic lateral sclerosis and parkinsonism-dementia of Guam. *Neurology* 1990; 40: 767–72.
10. Bailey-Wilson JE, Plato CC, Elston RC, Garruto RM. Potential role of an additive genetic component in the cause of amyotrophic lateral sclerosis and parkinsonism-dementia in the Western Pacific. *J Med Genet* 1993; 45: 68–76.
11. McGeer PL, Schwab C, McGeer EG, Haddock RL, Steele JC. Familial nature and continuing morbidity of the amyotrophic lateral sclerosis - parkinsonism-dementia complex of Guam. *Neurology* 1997; 49: 400–9.
12. Garruto RM, Yanagihara R, Gajdusek DC, Arion DM. Concentrations of heavy metals and essential minerals in garden soil and drinking water in the Western Pacific. In: *Amyotrophic lateral sclerosis in Asia and Oceania*. Taipei, National Taiwan University, 1984; 265–330.
13. Yase Y. The pathogenic role of metals in motor neuron disease - the participation of aluminium. In: Cosi V, Kato AC, Parlette W, Pinelli P, Poloni P (eds). *Amyotrophic lateral sclerosis: therapeutic, psychological and research aspects*. Plenum Press, New York, 1987; 89–96.
14. Majoor-Krakauer D, Ottman R, Johnson WG, Rowland LP. Familial aggregation of amyotrophic lateral sclerosis, dementia and Parkinson's disease: evidence of shared genetic susceptibility. *Neurology* 1994; 44: 1872–7.
15. Eisen A, Calne D. Amyotrophic lateral sclerosis, Parkinson's disease and Alzheimer's disease: phylogenetic disorders of the human neocortex sharing many characteristics. *Can J Neurol Sci* 1992; 19 (Suppl 1): 117–23.
16. Cornblath DR, Kurland LT, Boylan KB, Morrison L, Radhakrishnan K, Montgomery M. Conjugal amyotrophic lateral sclerosis: report of a young married couple. *Neurology* 1993; 43: 2378–80.

17. Camu W, Cadiilhac J, Billiard M. Conjugal amyotrophic lateral sclerosis: a report on two couples from southern France. *Neurology* 1994; 44: 547-8.
18. Barohn RJ, Rowland LP. Neurology and gulf war veterans. *Neurology* 2002; 59: 1484-5.
19. Brown RH Jr. Amyotrophic lateral sclerosis: recent insights from genetics and transgenic mice. *Cell* 1995; 80: 687-92.
20. 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.
21. Fridovich I. Superoxide radical and superoxide dismutases. *Ann Rev Biochem* 1995; 64: 97-112.
22. Rosen DR, Siddique T, Patterson D, Figlewicz D, Sapp P, Hentati A, Donaldson D, Goto J, Deng HX, Rhmani Z, Krizus A, Cayabyab A, Gaston S, Berger R, Tanzi RE, Halperin JJ, Herzfeldt B, Van den Bergh R, Hung WY, Bird T, Deng G, Mulder DW, Smyth C, Laing NG, Soriano E, Haines J, Roulaeu GA, Gusella JS, Horvitz HR, Brown RH. Mutations in Cu/Zn superoxide dismutase gene are associated with familial Amyotrophic lateral sclerosis. *Nature* 1993; 362: 59-62.
23. Ripps ME, Huntley GW, Hof PR, Morrison JH, Gordon JW. Transgenic mice expressing an altered murine superoxide dismutase gene provide an animal model of amyotrophic lateral sclerosis. *Proc Natl Acad Sci* 1995; 92: 689-93.
24. Bowling AC, Schulz JB, Brown RH, Beal MF. Superoxide dismutase activity, oxidative damage and mitochondrial energy metabolism in familial and sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurochem* 1993; 61: 2322-5.
24. Bowling AC, Barkowski EE, McKenna-Yasek D, Sapp P, Horvitz HR, Beal MF, Brown RH Jr. Superoxide dismutase concentration and activity in familial amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurochem* 1995; 64: 2366-9.
25. Gurney ME, Pu H, Chiu AY, Dal Canto MC, Polchow CY, Alexander DD, Caliendo J, Hentati A, Kwon YW, Deng HX, Chen W, Zhai P, Sufit RL, Siddique T. Motor neuron Degeneration in mice that express a human Cu/Zn superoxide dismutase mutation. *Science* 1994; 264: 1772-5.
26. Wong PC, Pardo CA, Borchelt DR, Lee MK, Copeland NG, Jenkins NA, Sisodia S, Cleveland DW, Price DL. An adverse property of a familial ALS-linked SOD1 mutation causes motor neuron disease characterized by vacuolar degeneration of mitochondria. *Neuron* 1995; 14: 1105-16.
28. Cleveland DW, Laing N, Hulse PV, Brown RH. Toxic mutants in Charcot's sclerosis. *Nature* 1995; 378: 342-3.
29. Reaume AG, Elliott JL, Hoffmann EK, Kowall NW, Ferrante RJ, Siwek DE, Wilcox H, Flood DG, Beal MF, Brown RH, Scott RW, Snider WD. Motor neurons in Cu/Zn superoxide dismutase-deficient mice develop normally but exhibit cell death after axonal injury. *Nature Genet* 1996; 13: 43-7.
30. Kostic V, Jackson-Lewis V, De Bilbao F, Dubois-Dauphin M, Przedborski S. Bcl-2: prolonging life in a transgenic mouse model of familial amyotrophic lateral sclerosis. *Science* 1997; 277: 559-62.
31. Pasinelli P, Housewart MK, Brown RH, Cleveland DW. Caspase-1 and -3 are sequentially activated in motor neuron death in Cu/Zn superoxide dismutase familial ALS. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97: 13901-6.
32. Vukosavic S, Stefanis L, Jackson-Lewis V, Guegan C, Romero N, Chen C, Dubois-Dauphin M, Przedborski S. Delaying caspase activation by bcl-2: a clue to disease Retardation in a transgenic mouse model of ALS. *J Neurosci* 2000; 24: 9119-25.
33. Li M, Ona V, Guegan C, Chen M, Jackson-Lewis V, Andrews L, Olszowski AJ, Stieg P, Lee JP, Przedborski S, Friedlander RM. Functional role of caspase -1 and caspase-3 in an ALS transgenic mouse model. *Science* 2000; 288: 335-9.
34. Yoshihara T, Ishigaki S, Yamamoto M, Liang Y, Niwa J, Takeuchi H, Doyu M, Sobue G. Differential expression of inflammation- and apoptosis-related genes in spinal cords of a mutant SOD1 transgenic mouse model of familial amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurochem* 2002; 80: 158-67.
35. Martin LJ. Neuronal Death in Amyotrophic lateral Sclerosis is Apoptosis: Possible Contribution of a programmed cell death mechanism. *J Neuropathol Exp Neurol* 1999; 58: 459-71.
36. Mu X, He J, Anderson DW, Trojanowski JQ, Springer JE. Altered expression of bcl-2 and bax mRNA in amyotrophic lateral sclerosis spinal cord motor neurons. *Ann Neurol* 1996; 40: 379-86.
37. Watanabe Y, Kono Y, Nanba E, Ohama E, Nakashima K. Instability of expressed Cu/Zn superoxide dismutase with 2 bp deletion found in amyotrophic lateral sclerosis. *FEBS Lett* 1997; 400: 108-12.
38. Ghadge GD, Lee JP, Bindokas VP, Jordan J, Ma L, Miller RJ, Roos RP. Mutant superoxide dismutase-1-linked familial amyotrophic lateral sclerosis: molecular mechanisms of neuronal death and protection. *J Neurosci* 1997; 17: 8756-66.
39. Beckman JS, Carson M, Smith CD and Koppenol WH. ALS, SOD and peroxynitrite. *Nature* 1993; 364: 584.
40. Ferrante RJ, Shinobu LA, Schulz JB, Matthews RT, Thomas CE, Kowall NW, Gurney ME, Beal MF. Increased 3-nitrotyrosine and oxidative damage in mice with a human Copper/Zinc superoxide dismutase mutation. *Ann Neurol* 1997; 42: 326-34.
41. Beal MF, Ferrante RJ, Browne SE, Matthews RT, Kowall NW, Brown RH Jr. Increased 3-nitrotyrosine in both sporadic and familial amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Neurol* 1997; 42: 644-54.
42. Yim MB, Kang JH, Yim HS, Kwak HS, Chock PB, Stadtman ER. A gain-of-function of an amyotrophic lateral sclerosis-associated Cu,Zn-superoxide dismutase mutant: an enhancement of free radical formation due to a decrease in Km for hydrogen-peroxide. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 5709-14.
43. Wiedau-Pazos M, Goto JJ, Rabizadeh S, Gralla EB, Roe JA, Lee MK, Valentine JS, Bredesen DE. Altered reactivity of superoxide dismutase in familial amyotrophic lateral Sclerosis. *Science* 1996; 271: 515-8.
44. Brujin LI, Beal MF, Becher MW, Schulz JB, Wong PC, Price DL, Cleveland DW. Elevated free nitrotyrosine levels, but not protein-bound nitrotyrosine or hydroxyl radicals throughout amyotrophic lateral sclerosis-like disease implicate tyrosine nitration as an aberrant in vivo property of one familial ALS-linked superoxide dismutase 1 mutant. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 7606-11.
45. Packer MA, Porteous CM, Murphy MP. Superoxide production by mitochondria in the presence of nitric oxide forms peroxynitrite. *Biochem Molec Biol Intl* 1996; 40: 527-34.
46. Kroemer G, Zamzani N, Susin A. Mitochondrial control of apoptosis. *Trends Immunol* 1997; 18: 44-51.
47. Dal Canto MC, Gurney ME. Development of central nervous system pathology in a murine transgenic model of human amyotrophic lateral sclerosis. *Am J Pathol* 1994; 145: 1271-80.
48. Kong JM, Xu ZS. Four stages of disease progression in an ALS mouse model. *Soc Neurosci Abstr* 1997; 23: 1913.
49. Rothstein JD, Dykes-Hoberg M, Pardo CA, Bristol LA, Jin L, Kuncl RW, Kanai Y, Hediger MA, Wang Y, Schielke JP, Wely DF. Knockout of glutamate transporters reveals a major role for astroglial transport in excitotoxicity and clearance of glutamate. *Neuron* 1996; 16: 675-86.
50. Rothstein JD, Kuncl R, Chaudry V, Clawson L, Comblath DR, Coyle JT, Drachman DB. Excitatory amino acids in amyotrophic lateral sclerosis: an update. *Ann Neurol* 1991; 30: 224-5.
51. Rothstein JD, Van Kammen M, Levey AI, Martin LJ, Kuncl RW. *Ann Neurol* 1995; 38: 73-84.
52. Lin CL, Bristol LA, Jin L, Dykes-Hoberg M, Crawford T, Clawson L, Rothstein JD. Aberrant RNA processing in a neurodegenerative disease: the cause for absent EAAT2, a Glutamate transporter, in amyotrophic lateral sclerosis. *Neuron* 1998; 20: 589-602.
53. Honig LS, Chambliss DD, Bigio EH, Carroll SL, Elliott JL. Glutamate transporter EAAT2 splice variants occur not only in ALS, but also in AD and controls. *Neurology* 2000; 55: 1082-8.
54. Rothstein JD, Dykes-Hoberg M, Pado CA, Bristol LA, Jin L, Kuncl RW, Kanai Y, Hediger MA, Wang Y, Schielke JP, Wely DF. Knockout of glutamate transporters reveals a major role for astroglial transport in excitotoxicity and clearance of glutamate. *Neuron* 1996; 16: 675-86.
55. Spencer PS, Kisby GE, Ross SM, Roy DN, Hugon J, Ludolph AC, Nunn PB. Guam ALS-PDC: possible causes. *Science* 1993; 262: 825-6.
56. Almer G, Vukosavic S, Romero N, Przedborski S. Inducible Nitric oxide synthase up-regulation in a transgenic mouse model of familial amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurochem* 1999; 72: 2415-25.
57. Sekizawa T, Openshaw H, Ohbo K. Cerebrospinal fluid interleukin 6 in amyotrophic lateral sclerosis: immunological parameter and comparison with inflammatory and non-inflammatory central nervous system diseases. *J Neurol Sci* 1998; 154: 194-9.
58. Ghezzi P, Bernardini R, Giuffrida R, Bellomo M, Manzoni C, Comoletti D, Di Santo E, Benigni F, Pennini T. Tumor necrosis factor is increased in the spinal cord of an animal model of motor neuron degeneration. *Eur Cytokine Netw* 1998; 9: 139-44.
59. Almer G, Guegan C, Teismann P, Naini A, Rosoklija G, Hays A, Chen C, Przedborski S. Increased expression of the pro-inflammatory enzyme cyclooxygenase-2 in amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Neurol* 2001; 49: 176-85.
60. Almer G, Teismann P, Stevic Z, Halaschek-Wiener J, Deecke L, Kostic V, Przedborski S. Increased levels of the pro-inflammatory prostaglandin PGE2 in CSF from ALS patients. *Neurology* 2002; 58: 1277-9.
61. Bezzi P, Carmignoto G, Pasti L. Prostaglandins stimulate calcium-dependent glutamate release in astrocytes. *Nature* 1998; 391: 281-5.
62. Minghetti L, Levi G. Microglia as effector cells in brain damage and repair. Focus on prostanoids and nitric oxide. *Progr Neurobiol* 1998; 54: 99-125.
63. Friedländer RM, Brown RH, Gagliardini V, Wang J, Yuan J. Inhibition of ICE slows ALS in mice. *Nature* 1997; 388: 31.
64. Drachman DB, Rothstein JD. Inhibition of cox-2 protects motor neurons in an organotypic model of ALS. *Ann Neurol* 2000; 48: 792-5.
65. Drachman DB, Frank K, Dykes-Hoberg M, Teismann P, Almer G, Przedborski S, Rothstein JD. Cyclooxygenase 2 inhibition protects motor neurons and prolongs survival in a transgenic mouse model of ALS. *Ann Neurol* 2002; 52: 771-8.
66. Angelov DN, Waibel S, Guntinas-Lichius O, Lenzen M, Neiss WF, Tomov TL, Yoles E, Kipnis J, Schori H, Reuter A, Ludolph A, Schwartz M. Therapeutic vaccine for acute and chronic motor neuron diseases: implications for amyotrophic lateral sclerosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; in press.

ANTWORTFAX

JOURNAL FÜR NEUROLOGIE, NEUROCHIRURGIE UND PSYCHIATRIE

Hiermit bestelle ich

ein Jahresabonnement
(mindestens 4 Ausgaben) zum
Preis von € 36,- (Stand 1.1.2011)
(im Ausland zzgl. Versandkosten)

Name

Anschrift

Datum, Unterschrift

Einsenden oder per Fax an:

Krause & Pachernegg GmbH, Verlag für Medizin und Wirtschaft,
A-3003 Gablitz, Mozartgasse 10, **FAX: +43 (0) 2231 / 612 58-10**

Bücher & CDs
Homepage: www.kup.at/buch_cd.htm
