

Journal für

Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie

www.kup.at/
JNeurolNeurochirPsychiatr

Zeitschrift für Erkrankungen des Nervensystems

**Leserbrief: Zur Frage des
Nervenzelltodes bei Amyotropher
Lateralsklerose**

Jellinger KA

Journal für Neurologie

Neurochirurgie und Psychiatrie

2004; 5 (1), 44-45

Homepage:

www.kup.at/

JNeurolNeurochirPsychiatr

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche

Indexed in
EMBASE/Excerpta Medica/BIOBASE/SCOPUS

Krause & Pachernegg GmbH • Verlag für Medizin und Wirtschaft • A-3003 Gablitz

P.b.b. 02Z031117M,

Verlagsort: 3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21

Preis: EUR 10,-

76. Jahrestagung

Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie DGNC

Joint Meeting mit der Französischen
Gesellschaft für Neurochirurgie



2025
1.–4. Juni
HANNOVER

www.dgnc-kongress.de

Im Spannungsfeld zwischen
Forschung und Patientenversorgung

PROGRAMM JETZT ONLINE EINSEHEN!



Deutsche
Gesellschaft für
Epileptologie



64. JAHRESTAGUNG

der Deutschen Gesellschaft für Epileptologie

10.–13. Juni 2026
Würzburg



ZUR FRAGE DES NERVENZELLTODES BEI AMYOTROPHER LATERALSKLEROSE

LESERBRIEF ZU: ALMER G. AMYOTROPHE LATERALSKLEROSE: ÜBERLEGUNGEN ZU URSPRUNG UND PATHOPHYSIOLOGIE DER ERKRANKUNG. *J NEUROL NEUROCHIR PSYCHIATR* 2003; 4 (4): 6–13.

LESERBRIEF

K. A. Jellinger
Institut für Klinische Neurobiologie, Wien

In ihrer ausgezeichneten Übersicht über Ursprung und Pathophysiologie der amyotrophen Lateralsklerose (ALS) legt G. Almer [1] Befunde für die Annahme vor, daß am Ende der durch die deletäre Wirkung der Superoxid-Dismutase 1 (SOD1) mediierten Kaskade des Nervenzelltodes die Apoptose stehe. Die Mechanismen des Nervenzelluntergangs bei motorischen Systemerkrankungen wie der ALS stehen wegen unterschiedlicher, einander teilweise widersprechender Befunde neuerdings im Mittelpunkt der wissenschaftlichen Diskussion. Die pathogenetische Bedeutung der SOD1-Mutation, des oxidativen Schadens, der Glutamat-Exzitotoxizität und der Mitochondriendysfunktion [2–6] sowie die damit einhergehende Proteinaggregation in Motoneuronen [7, 8] scheinen heute weitgehend gesichert, wobei die Hypothesen der durch die Toxizität des mutierten CuZnSOD-Proteins bedingten Oligomerisation und des oxidativen Schadens einander nicht ausschließen [8].

Während bei der infantilen spinalen Muskelatrophie Werdnig-Hoffmann die Apoptose spinaler Motoneurone gesichert scheint [9], ist ihre Rolle in der Todeskaskade bei der ALS umstritten. Wir stimmen mit den Argumenten von Martin [10] sowie der von Almer leider nicht zitierten Übersicht von Sathasivam et al. [11] hinsichtlich der morphologischen Ähnlichkeiten der untergehenden Motoneurone bei der ALS und der für die Apoptose typischen Chromatinkondensation überein, nicht aber mit der Folgerung, daß der Neuronentod bei ALS „Apoptose ist“. Zwar finden sich bei ALS eine nukleosomale DNA-Fragmentierung, apoptoseähnliche Morphologie degenerierender Motoneurone, eine Aktivitätsänderung von Mitgliedern der Bcl-2-Familie, Aktivierung der Kaspase 1 und 3 sowie Antikörper gegen das apoptoseverwandte Molekül *Lev* [11–15], und die mitochondriale Lokalisation der mutierten SOD triggert den

kaspaseabhängigen Zelltod in einem Zellmodell der familiären ALS (FALS [16]). Diese Befunde werden durch solche bei SOD1-bezogener FALS ergänzt (Hinweise auf DNA-Laddering, gesteigerte Aktivität der Kaspase 1 und 3), ferner an c93a SOD1-Mäusen, die eine Balancestörung von Mitgliedern der Bcl-2 Familie aufweisen [17]. Die wesentliche Rolle der Kaspase 9 für die Krankheitsprogression wurde an einem transgenen ALS-Mausmodell gezeigt, während die Gabe eines breiten Spektrums von Kaspasehemmern den Krankheitsbeginn verzögert und das Überleben dieser Tiere verlängert [18]. Die Expression der Poly-(ADP-Ribose)-Polymerase (PARP, ein wichtiger Marker für oxidativen Streß) ist in der Astroglia von Patienten mit sporadischer ALS erhöht, aber in spinalen Motoneuronen erniedrigt [19].

Gegen die Annahme einer essentiellen Rolle der Apoptose in diesem Geschehen sprechen mehrere Befunde:

1. Die fehlende Fragmentierung des Nervenzellkernes nach Axotomie als Ausdruck einer „Apoklesis“ [20].
2. Unterschiedliche Befunde über pro- und antiapoptotische Proteine und Marker bei der ALS und ihren Modellen [10, 20–22].
3. Bei der FALS (SOD1) tg-Maus sind die frühe Vakuolisierung und Mitochondrienschädigung in den Motoneuronen nicht mit Apoptose oder Änderungen der Zytochrom-Oxidase-Reaktion verbunden [23].
4. Eigene Untersuchungen an Autopsiefällen sporadischer ALS (sALS) ergaben infolge fehlender Unterschiede der immunhistochemischen Expression verschiedener apoptosespezifischer Marker, wie Bcl-2, bax, bak, CPP32 und des Kaspase-3-Antikörpers CM1, keine Hinweise auf eine wesentliche Rolle der Apoptose beim neuronalen Zelltod bei der ALS [24]. Auch andere Befunde sprechen für Mechanismen abweichend von klassischer Apoptose beim Nervenzelltod bei ALS [25, 26] und anderen neurodegenerativen Erkrankungen

(siehe [20, 27, 28]). Im Hinblick auf die unterschiedlichen, einander teilweise widersprechenden Befunde erscheinen die zum Nervenzelltod bei ALS führenden molekularen Mechanismen noch weitgehend ungeklärt, insbesondere bedarf die Frage nach dem Stellenwert der Apoptose in diesem Szenario zweifellos weiterer Untersuchungen.

Literatur:

1. Almer G. Amyotrophe Lateralsklerose: Überlegungen zu Ursprung und Pathophysiologie der Erkrankung. *J Neurol Neurochir Psychiatr* 2003; 4 (4): 6–13.
2. Menzies FM, Ince PG, Shaw PJ. Mitochondrial involvement in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurochem Int* 2002; 40: 543–51.
3. Menzies FM, Cookson MR, Taylor RW, Turnbull DM, Chrzanowska-Lightowlers ZM, Dong L, Figlewicz DA, Shaw PJ. Mitochondrial dysfunction in a cell culture model of familial amyotrophic lateral sclerosis. *Brain* 2002; 125: 1522–33.
4. Heath PR, Shaw PJ. Update on the glutamatergic neurotransmitter system and the role of excitotoxicity in amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve* 2002; 26: 438–58.
5. Hayashi M, Araki S, Arai N, Kumada S, Itoh M, Tamagawa K, Oda M, Morimatsu Y. Oxidative stress and disturbed glutamate transport in spinal muscular atrophy. *Brain Dev* 2002; 24: 770–5.
6. Przedborski S, Mitsumoto H, Rowland LP. Recent advances in amyotrophic lateral sclerosis research. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2003; 3: 70–7.
7. Wood JD, Beaujeux TP, Shaw PJ. Protein aggregation in motor neuron disorders. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2003; 29: 529–45.
8. Valentine JS, Hart PJ. Misfolded CuZnSOD and amyotrophic lateral sclerosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100: 3617–22.
9. Simic G, Seso-Simic D, Lucassen PJ, Islam A, Krsnik Z, Cviko A, Jelacic D, Barisic N, Winblad B, Kostovic I, Kruslin B. Ultrastructural analysis and TUNEL demonstrate motor neuron apoptosis in Werdnig-Hoffmann disease. *J Neuropathol Exp Neurol* 2000; 59: 398–407.
10. 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.
11. Sathasivam S, Ince PG, Shaw PJ. Apoptosis in amyotrophic lateral sclerosis: a review of the evidence. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2001; 27: 257–74.
12. Migheli A, Piva R, Atzori C, Troost D, Schiffer D. c-Jun, JNK/SAPK kinases and transcription factor NF-kappa B are selectively activated in astrocytes, but not motor neurons, in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neuropathol Exp Neurol* 1997; 56: 1314–22.
13. Ekegren T, Grundstrom E, Lindholm D, Aquilonius SM. Upregulation of Bax protein and increased DNA degradation in ALS spinal cord motor neurons. *Acta Neurol Scand* 1999; 100: 317–21.
14. 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.
15. Guegan C, Przedborski S. Programmed cell death in amyotrophic lateral sclerosis. *J Clin Invest* 2003; 111: 153–61.
16. Takeuchi H, Kobayashi Y, Ishigaki S, Doyu M, Sobue G. Mitochondrial localization of mutant

- superoxide dismutase 1 triggers caspase-dependent cell death in a cellular model of familial amyotrophic lateral sclerosis. *J Biol Chem* 2002; 277: 50966–72
17. Kato S, Shaw P, Wood-Allum C, Leigh PN, Shaw C. Amyotrophic lateral sclerosis. In: Dickson WD et al (eds). *Neurodegeneration. The Molecular Pathology of Dementia and Movement Disorders*. ISN Neuro-path Press, Basel, 2003; 350–68.
18. Inoue H, Tsukita K, Iwasato T, Suzuki Y, Tomioka M, Tateno M, Nagao M, Kawata A, Saïdo TC, Miura M, Misawa H, Itohara S, Takahashi R. The crucial role of caspase-9 in the disease progression of a transgenic ALS mouse model. *EMBO J* 2003; 22: 6665–74.
19. Kim SH, Henkel JS, Beers DR, Sengun IS, Simpson EP, Goodman JC, Engelhardt JJ, Siklos L, Appel SH. PARP expression is increased in astrocytes but decreased in motor neurons in the spinal cord of sporadic ALS patients. *J Neuropathol Exp Neurol* 2003; 62: 88–103.
20. Graeber MB, Moran LB. Mechanisms of cell death in neurodegenerative diseases: fashion, fiction, and facts. *Brain Pathol* 2002; 12: 385–90.
21. Mattson MP. Evidence that Par-4 participates in motor neuron death in amyotrophic lateral sclerosis. *FASEB J* 2000; 14: 913–24.
22. 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.
23. Bendotti C, Calvaresi N, Chiveri L, Prella A, Moggio M, Braga M, Silani V, De Biasi S. Early vacuolization and mitochondrial damage in motor neurons of FALS mice are not associated with apoptosis or with changes in cytochrome oxidase histochemical reactivity. *J Neurol Sci* 2001; 191: 25–33.
24. Embacher N, Kaufmann WA, Beer R, Maier H, Jellinger KA, Poewe W, Ransmayr G. Apoptosis signals in sporadic amyotrophic lateral sclerosis: an immunocytochemical study. *Acta Neuropathol (Berl)* 2001; 102: 426–34.
25. Kihira T, Yoshida S, Hironishi M, Wakayama I, Yase Y. Neuronal degeneration in amyotrophic lateral sclerosis is TI mediated by a possible mechanism different from classical apoptosis. *Neuropathology* 1998; 18: 301–8.
26. He BP, Strong MJ. Motor neuronal death in sporadic amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is not apoptotic. A comparative study of ALS and chronic aluminum chloride neurotoxicity in New Zealand white rabbits. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2000; 26: 150–60.
27. Jellinger KA. Apoptosis vs. nonapoptotic mechanisms in neurodegeneration. In: Wood PL (ed). *Neuroinflammation, 2nd Edition: Mechanisms and Management*. Human Press Inc., Totowa, NJ, 2003; 29–88.
28. Jellinger KA. General aspects of neurodegeneration. *J Neural Transm Suppl* 2003; 101–44.

Korrespondenzadresse:

*Univ.-Prof. Dr. med. Kurt A. Jellinger
Institut für Klinische Neurobiologie
A-1070 Wien, Kenyongasse 18
E-Mail: kurt.jellinger@univie.ac.at*

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)