

Rätselhafter Kräfteschwund

Hinter dem Kürzel ALS verbirgt sich eine heimtückische Erkrankung, bei der die motorischen Nervenzellen schleichend zu Grunde gehen: die amyotrophe Lateralsklerose. Inzwischen verstehen Forscher wichtige Mechanismen der noch immer unheilbaren Störung – und hoffen auf baldige Therapieerfolge.

VON JOSEF E. ESQUERDA COLELL

Heinrich Ludwig Gehrig stammte aus ärmlichen Verhältnissen. Doch der 1903 in New York geborene Sohn deutscher Einwanderer machte eine beeindruckende Karriere: Als einer der ersten Baseball-Stars der USA führte »Lou« in den 1920er und 1930er Jahren das Team der New York Yankees von Sieg zu Sieg. Sein Name blieb der Nachwelt jedoch weniger wegen seiner sportlichen Leistungen im Gedächtnis als vielmehr wegen einer schlimmen Krankheit: Nach einem von der Öffentlichkeit begleiteten zweijährigen Leiden erlag Gehrig am 2. Juni 1941 der amyotrophen Lateralsklerose.

»Lou-Gehrig-Disease«, wie die immer noch unheilbare Störung seither in den USA genannt wird, schlug auch bei anderen Prominenten wie dem Komponisten Dmitri Schostakowitsch oder Chinas Machthaber Mao Tse-tung zu. Der Physiker Stephen Hawking leidet an einer seltenen, extrem langsam verlaufenden Variante; in Deutschland ist vor allem der Fall des Malers Jörg Immendorff bekannt geworden.

Bei der amyotrophen Lateralsklerose, kurz ALS, handelt es sich um eine degenerative Erkrankung des Nervensystems, die ausschließlich die Motoneurone betrifft. Diese Schaltzentren der Willkürmotorik leiten die Bewegungsbefehle vom Gehirn zu den Muskeln des Körpers weiter. Ihr fortschreitendes Absterben lässt die Muskulatur verkümmern; Lähmungen sind die Folge. Sämtliche Hirnfunktionen, die nicht mit der Motorik zusammenhängen, bleiben jedoch bis ins Endstadium der Erkrankung vollständig erhalten. Der Patient erleidet seinen körperlichen Zerfall also bei vollem Bewusstsein. Am Ende steht – meist bedingt durch Atemlähmung – der Tod.

ALS bricht in der Regel im fortgeschrittenen Alter zwischen dem 40. und 70. Lebensjahr aus, wobei Männer häufiger als Frauen betroffen sind. Jährlich erkranken etwa zwei von 100 000 Menschen neu; bei den über 70-Jährigen liegt die Rate allerdings bei 15 pro 100 000. Das zunehmende Durchschnittsalter der Bevölkerung wird also zwangsläufig zu deutlich mehr ALS-Fällen führen.

Der französische Neurologe Jean-Martin Charcot (1825–1893) – bei dem

schon Sigmund Freud in die Lehre ging (siehe Gehirn&Geist 1-2/2006, S. 44) – beschrieb das Leiden 1869 als Erster. Im so genannten Seitenstrang des Rückenmarks, dem Funiculus lateralis, verlaufen die Fasern der oberen Motoneurone und senden die Befehle der Hirnrinde an die unteren Motoneurone, deren Nervenfortsätze wiederum zu den einzelnen Muskelfasern des Körpers ziehen (siehe Kasten S. 69). Charcot erkannte nun, dass bei seinen Patienten die absterbenden Nervenfasern des Seitenstrangs von Gliazellen überwuchert werden. Diese Zellen – die normalerweise die Neurone schützen – sklerotisieren, also verhärten im weiteren Krankheitsverlauf; daher nannte Charcot die Erkrankung »Lateralsklerose«.

Mit der Bezeichnung »a-myo-troph« verwies der Neurologe auf die Atrophie, also den Abbau des Muskelgewebes, das

ÖFFENTLICHES LEIDEN

Der Maler Jörg Immendorff, dessen goldenes Schröder-Porträt jüngst Aufsehen erregte, leidet seit 1997 an amyotropher Lateralsklerose.



▷ auf Grund des Ausbleibens nervöser Botschaften zur Inaktivität verurteilt ist. Da nicht nur die aktivierenden, sondern auch die hemmenden Signale ausbleiben, treten neben Muskellähmungen typischerweise auch gesteigerte Reflexbewegungen sowie spastische Muskelkrämpfe auf.

Auch über 130 Jahre nach der ersten Beschreibung der Krankheit sind ihre Ursachen nach wie vor unbekannt. Mediziner kennen auch keine Risikofaktoren, die einen ALS-Ausbruch fördern. Immerhin aber haben die Erkenntnisse der letzten Jahre das Verständnis der Krankheitsentstehung erheblich erweitert und lieferten neue Forschungsansätze zur Entwicklung einer geeigneten Therapie.

Rätselhaft bleibt bis heute vor allem, warum von dem fatalen Zerstörungswerk lediglich die Motoneurone des Rückenmarks betroffen sind. Vermutlich hängt dies mit bestimmten physiologischen Eigenschaften zusammen, in denen sie sich von anderen Nervenzellen unterscheiden. So zeichnen sich Motoneurone beispielsweise durch eine besonders geringe Toleranz gegenüber Schwankungen des intrazellulären Calciumspiegels aus. Steigt er zu stark an, sterben die Zellen ab.

Im Gegensatz zu anderen Neuronen besitzen die Nervenzellen des Rückenmarks nur wenige Calcium bindende Proteine, die einen Überschuss dieses Ions kompensieren können. Die Motoneu-

rone der Augenmuskulatur sind dagegen so gut wie nie von ALS betroffen – die Patienten können also ihre Augen noch bis zum Schluss bei ansonsten vollständig gelähmtem Körper bewegen. Stanley Appel vom Baylor College of Medicine in Houston vermutet, dass die Calcium bindenden Proteine Parvalbumin und Calbindin die Nervenzellen der Augenmuskulatur vor dem Untergang bewahren.

ERREGENDES GIFT

Ein weiterer Stoff, den die ALS-Forscher im Visier haben, heißt Glutamat. Mit diesem Neurotransmitter übermitteln viele Neurone erregende Signale. Das Nervensystem reguliert die Konzentration des Botenstoffs äußerst genau: Dank effektiver Transporterproteine liegt der Glutamat Spiegel außerhalb der Zellen mit nur 0,6 Mikromol pro Liter um den Faktor 10 000 niedriger als innerhalb, wo die Konzentration etwa 10 Millimol pro Liter beträgt. Steigt der äußere Glutamatgehalt jedoch – aus welchen Gründen auch immer – auf 2 bis 5 Millimol pro Liter an, wirkt sich das auf die Nervenzelle fatal aus: Die Ionenkanäle in der Zellmembran bleiben dann permanent geöffnet, Natrium- und Calciumionen strömen ungehindert ein. Während Natrium die Zelle elektrisch erregt, spielt Calcium bei intrazellulären Signalwegen eine wichtige Rolle. Es aktiviert in der Zelle verschiedene Enzyme wie Proteasen und Lipasen, deren Abbauaktivitäten

die Zelle schädigen und sie letztlich töten (siehe Kasten S. 70/71). Dieses als Excitotoxizität bezeichnete Phänomen scheint bei mehreren Erkrankungen des Zentralnervensystems wie Schlaganfall, Epilepsie oder der Alzheimer-Demenz das Nervenzellsterben zu beschleunigen.

Dass derartige Prozesse auch bei ALS eine Rolle spielen, zeigt die rätselhafte Häufung von ALS-Fällen auf einigen Pazifikinseln, die vermutlich durch excitotoxisch wirkende Gifte in der Nahrungskette ausgelöst werden (siehe dazu Kasten S. 73). Bereits in den 1990er Jahren konnte die Arbeitsgruppe um Jeffrey Rothstein und Ralph Kuncel von der Johns Hopkins University in Baltimore excitotoxische Mechanismen bei ALS nachweisen. Ihre Untersuchungen offenbarten eine verminderte Fähigkeit der Nervenzellmembranen zum Glutamat-Transport sowohl im Rückenmark als auch im motorischen Cortex – nicht jedoch in der Sehrinde oder im Hippocampus, die von der Krankheit verschont bleiben. Schließlich konnten die Forscher die Ursache für die geringe Transportkapazität ausmachen: In den betroffenen Hirnregionen fehlte den so genannten Astrocyten – die quasi als Putzkolonnen des Nervensystems überschüssige Transmitter entfernen – der Glutamat-Transporter 1 (GLT-1).

Hier setzt auch das bisher einzige in der Europäischen Union seit 1996 zugelassene Medikament gegen ALS an: der Glutamat-Antagonist Riluzol. Er kann die Krankheit zwar nicht heilen, aber ihren Verlauf wenigstens verzögern, indem er die Glutamat-Bindungsstellen blockiert. Derzeit suchen Forscher nach Wirkstoffen, welche die Produktion von GLT-1 ankurbeln und damit die äußere Glutamat-Konzentration absenken. Das bekannte Antibiotikum Penicillin und seine chemischen Abkömmlinge erwiesen sich als weitere viel versprechende Kandidaten, zeigten sie doch in Tierversuchen bereits erste Erfolge.

Während akute Excitotoxizität – wie sie bei Hirnverletzungen und Schlaganfall auftritt – zu einem raschen Neuronensterben führt, liegt bei der ALS eine chronische Degeneration der Nervenzellen vor. Diese »milde« Form der Excito-

AUF EINEN BLICK

Motorschaden auf Raten

1 Die amyotrophe Lateralsklerose ist eine degenerative Erkrankung des Nervensystems. Sie betrifft ausschließlich Motoneurone – jene Nervenzellen, welche die willkürlichen Bewegungen des Körpers vermitteln.

2 Eine zentrale Rolle bei der Krankheit spielen »excitotoxische« Prozesse: Ein Überschuss des erregenden Neurotransmitters Glutamat schädigt die Nervenzellen. Hier setzt das bisher einzige zugelassene ALS-Medikament Riluzol an.

3 Bei den eher seltenen Fällen, in denen ALS vererbt wird, liegt eine Mutation des Enzyms SOD vor. Die Züchtung transgener Mäuse und Ratten mit der entsprechenden Mutation hat die ALS-Forschung entscheidend vorangebracht.

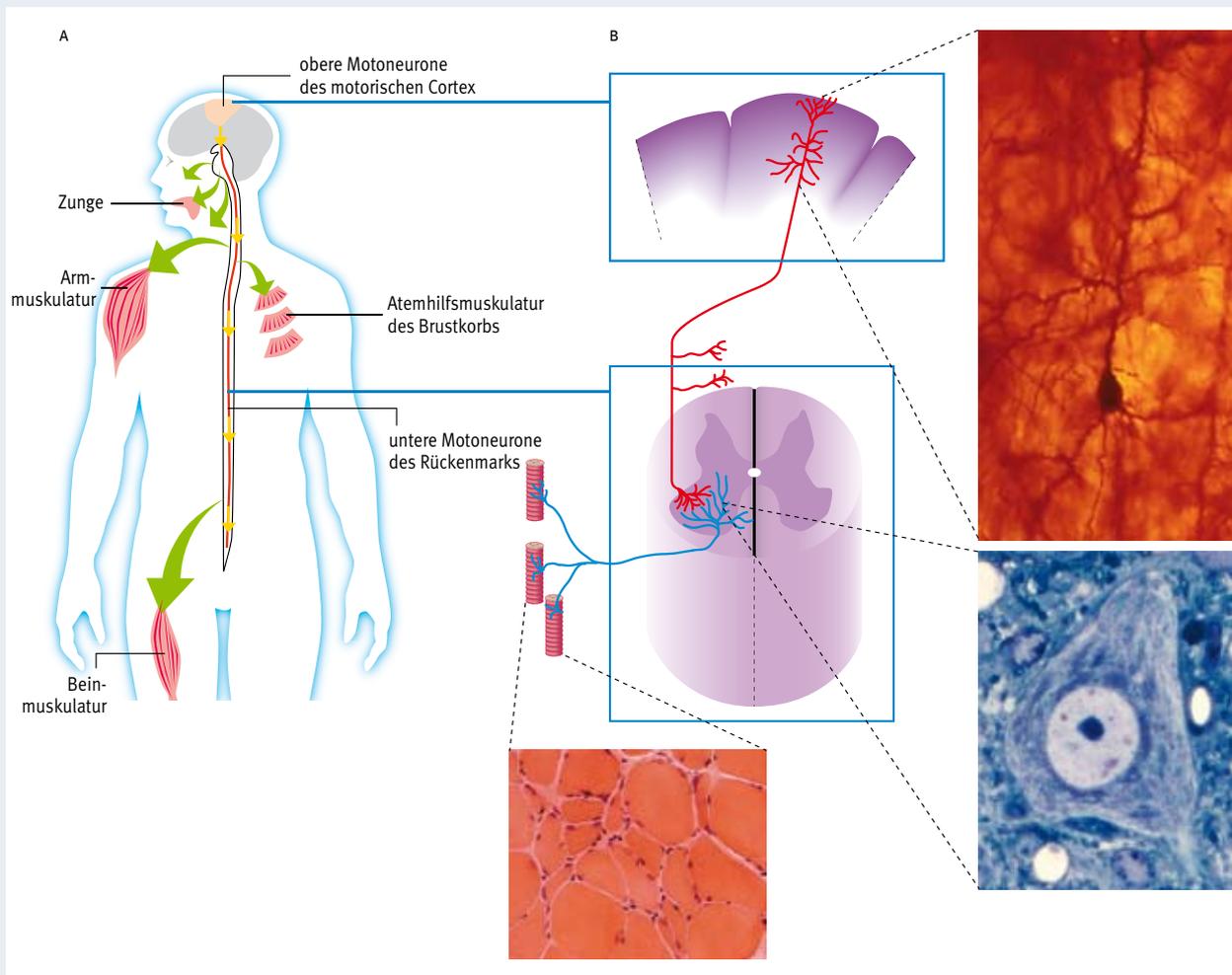
toxizität greift in den Neuronen ganz bestimmte Zellbestandteile an, wie zum Beispiel das endoplasmatische Reticulum, das als Transportsystem innerhalb der Zelle für neu synthetisierte Proteine unentbehrlich ist. Fällt es aus, gelangen die Eiweiße nicht zu ihrem Bestimmungsort und reichern sich stattdessen im Neuron an. Als nutzloser Ballast werden sie von Lysosomen, den zelleigenen Verdauungsorganellen, gefressen und ent-

sorgt. Normalerweise dient dieser als Autophagie bezeichnete Notfallmechanismus dazu, geschädigte Zellbestandteile zu beseitigen. Übersteigt er jedoch ein bestimmtes Maß, wird die Zelle als Ganzes geschädigt und stirbt schließlich ab. Vermutlich sind die typischen Einschlusskörperchen, die bei ALS-Patienten innerhalb der Motoneurone gefunden werden, durch Autophagie entstanden (siehe Kasten S. 70/71).

Etwa fünf Prozent der ALS-Fälle gelten als erblich bedingt. Ein Durchbruch in der molekularen Erforschung der Krankheit gelang 1993, als die Arbeitsgruppe von Robert Brown vom Massachusetts General Hospital in Boston bei einem Fünftel der von ihnen untersuchten Patienten eine Mutation im Gen für die Kupfer-Zink-Superoxid-Dismutase (SOD1) nachweisen konnte. Das Enzym entgiftet hoch reaktive Sauerstoff-



UNTERBROCHENER DATENSTROM: ALS UND DIE FOLGEN



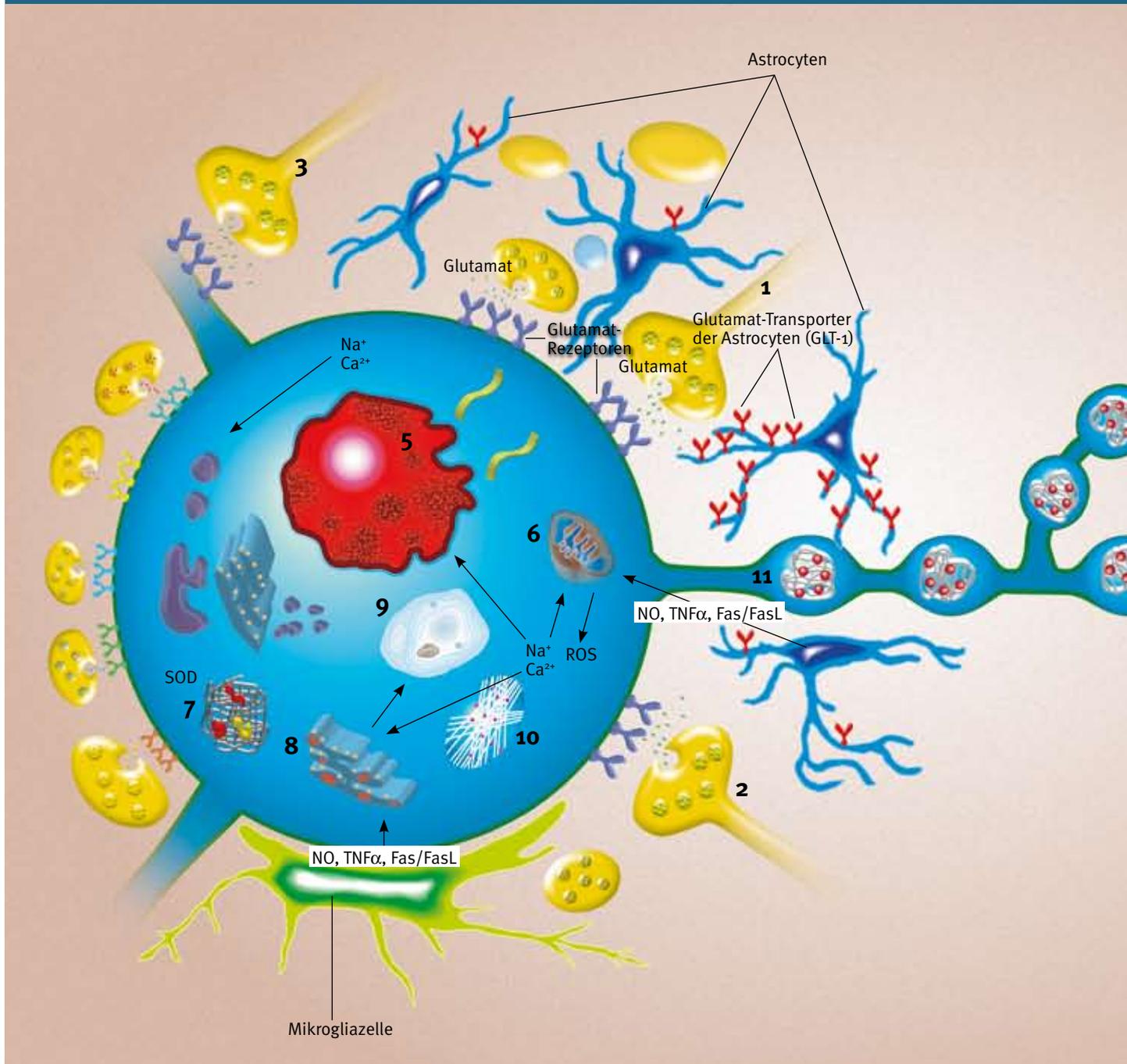
JOSEF E. ESQUERDA COLELL

BEI DER AMYOTROPHEN LATERALSCLEROSE (ALS) geht der Teil des Nervensystems zu Grunde, der die willentlichen Bewegungen des Körpers steuert (links) – also die Arm- und Beinmuskulatur, aber auch die Zunge oder die ebenfalls bewusst kontrollierbare Atemmuskulatur des Brustkorbs. Das System dieser Willkürmotorik beginnt im motorischen Cortex des Großhirns (oben): Hier liegen die Zellkörper der oberen Motoneurone, die ihre Befehle über lange Nervenfortsätze durch das Rückenmark leiten. Im Vorderhorn des Rückenmarks (Mitte) enden sie und nehmen

Kontakt mit den unteren Motoneuronen auf, deren Axone wiederum die motorischen Endplatten der Muskeln versorgen.

Die mikroskopischen Aufnahmen rechts zeigen die entsprechenden Zelltypen: das obere Motoneuron im motorischen Cortex sowie das untere im Rückenmark. Die Muskelfasern (unten Mitte) stammen von Ratten, die an einer ALS-ähnlichen Erkrankung leiden. Der eckige Umriss der Fasern und ihr reduzierter Querschnitt deuten darauf hin, dass das Muskelgewebe auf Grund mangelnder nervöser Erregung zunehmend schwindet.

SCHLEICHENDER ZELLTOD: WIE MOTONEURONE BEI ALS ZU GRUNDE GEHEN

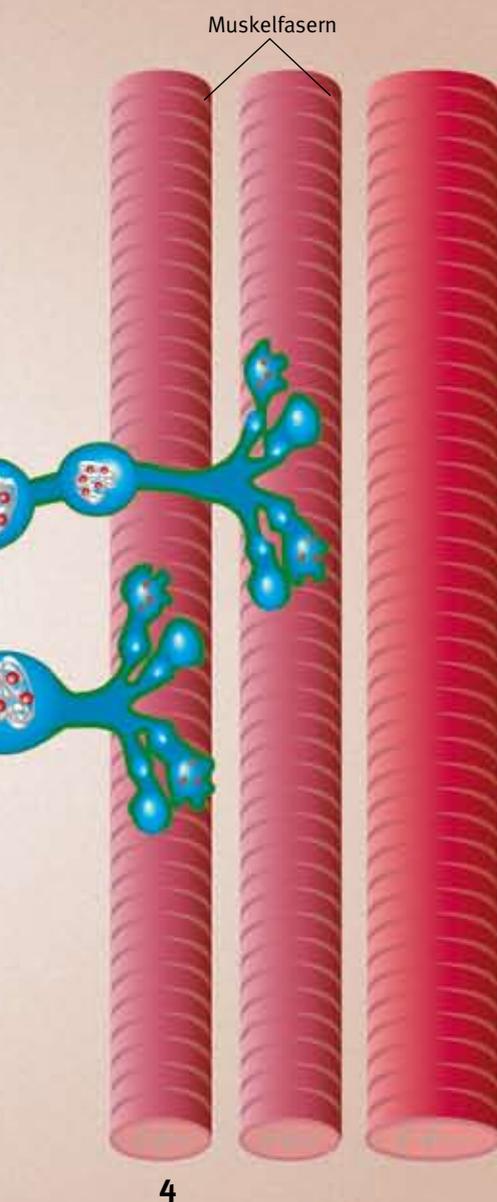


▷ radikale, die beim Stoffwechsel jeder Körperzelle unvermeidbar auftreten. Fällt der enzymatische Schutz aus, kommt es zum so genannten oxidativen Stress, bei dem die aggressiven Radikale die Zellen massiv schädigen.

Kurz nach der Entdeckung der Mutation im menschlichen SOD1-Gen konnten Forscher genmanipulierte Mäuse und Ratten mit ähnlichen Defekten im Erbgut züchten. Diese »SOD1-transgenen« Nager, die unter einer der ALS vergleich-

baren neuromuskulären Erkrankung leiden, entwickelten sich zu einem der wichtigsten Modelle der ALS-Forschung. Denn sie ermöglichten es erstmals, verschiedene Substanzen als potenzielle Medikamente gegen die Krankheit zu testen. Die Tiere simulieren zwar nur die seltene »familiäre« Form der ALS – die Wissenschaftler gehen jedoch davon aus, dass bei der »sporadischen« Form, die den weitaus größten Teil der Fälle ausmacht, ähnliche Mechanismen ablaufen.

Inzwischen kennen Genetiker über 100 Mutationen des SOD1-Gens, die bei ALS eine Rolle spielen könnten. Wie und warum sie die Krankheit auslösen, bleibt jedoch schleierhaft. Insbesondere rätseln die Forscher, warum stets nur die Motoneurone ausfallen – obwohl die mutierte Form des Enzyms in allen Körperzellen auftritt. Manche Experten vermuten, dass die Mutation vor allem die Astrocyten schädigt, die überschüssiges Glutamat entfernen.



MOTONEURONE SIND DIE ZENTRALEN SCHALTELEMENTE DES NERVENSYSTEMS zur Steuerung unserer willkürlichen Bewegungen. Blau dargestellt ist hier ein unteres Motoneuron, dessen Zellkörper im Vorderhorn des Rückenmarks sitzt. Über synaptische Verbindungen empfängt es Befehle von oberen Motoneuronen (1, 2 und 3), über ein langes Axon erreichen die Nervensignale die Muskulatur (4). Der große, rote Einschluss im Zellkörper des Motoneurons stellt den Zellkern dar (5).

Als Botenstoff nutzen die meisten Motoneurone die Aminosäure Glutamat, die von den oberen (präsynaptischen) Neuronen freigesetzt wird und an bestimmte Rezeptormoleküle auf der Zellmembran des unteren (postsynaptischen) Neurons bindet. Diese Bindung öffnet Ionenkanäle in der Zellmembran, sodass Natrium- und Calciumionen in die Zelle einströmen und diese elektrisch erregen.

Damit das Motoneuron jedoch nicht dauernd erregt bleibt, muss das Glutamat umgehend wieder aus dem extrazellulären Raum entfernt werden. Dies leisten bestimmte Typen von Gliazellen – die Astrocyten. Auf ihrer Zellmembran sitzen Glutamat-Transporter (GLT-1), die den Transmitter ins Innere der Zelle verfrachten. Fehlen diese Transportermoleküle, kommt es zur akuten Excitotoxizität: Das Motoneuron geht durch den permanenten Ioneneinstrom zu Grunde. Eine derart massive Störung des Ionenhaushalts liegt bei der amyotrophen Lateralsklerose zwar nicht vor. Es genügt jedoch schon der Ausfall einiger Transporter, um eine moderate Excitotoxizität mit chronisch-degenerativen Prozessen in Gang zu

setzen, die langfristig ebenfalls das Absterben des Neurons zur Folge haben.

Zu den wichtigsten zellschädigenden Prozessen, die der übermäßige Ioneneinstrom auslösen kann, zählt der oxidative Stress durch reaktive Sauerstoffspezies (ROS), die in funktionsgestörten Mitochondrien (6) entstehen. Sie werden normalerweise durch Sauerstoffradikale entgiftende Enzyme wie Superoxid-Dismutase (SOD; 7) entsorgt. Bei der erblichen Form der ALS ist dieser Radikalfänger jedoch ausgefallen.

Das endoplasmatische Reticulum (8), ein intrazelluläres Transportsystem, leidet ebenfalls unter moderater Excitotoxizität. Statt zum Einsatzort zu gelangen, reichern sich hier funktionslos gewordene Proteine an. Aus den Proteintrümmern entstehen Einschlusskörperchen (9), welche die Zelle durch Autophagie abzubauen versucht.

Weitere Störungen betreffen das Zellskelett (10), dessen Stützfunktion durch Anheftung von Phosphatgruppen beeinträchtigt wird. Im Axon verklumpen dann die gestörten Neurofilamente zu axonalen »Sphäroiden« (11), die den Transport wichtiger Zellbestandteile erheblich behindern.

Das geschädigte Motoneuron lockt schließlich Mikrogliazellen an (grün), die sich an seiner Oberfläche anheften. Von ihnen produzierte Substanzen wie Stickoxid (NO), Tumor-Nekrose-Faktor- α (TNF α) oder der Proteinkomplex Fas/FasL verstärken die Entzündung und treiben die Zelle schließlich in den Tod. Aktivierte Astrocyten können durch die gleichen Stoffe ebenfalls den Untergang des Motoneurons herbeiführen.

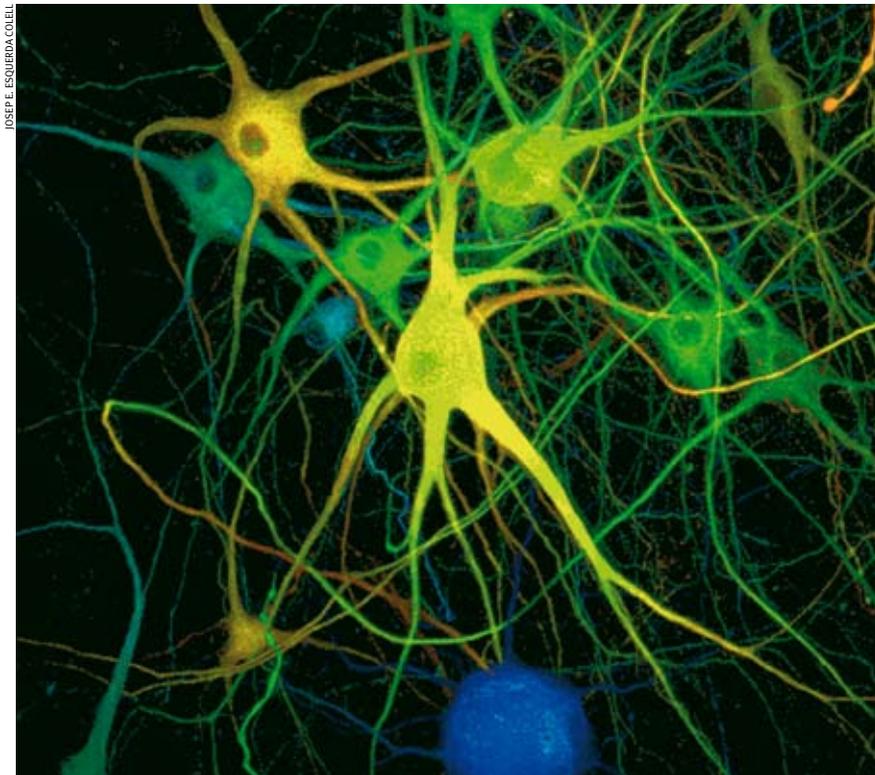
Sicher ist, dass sich die mutierten SOD1-Proteine in Neuronen und Astrocyten zu Eiweißklumpen verbinden. Diese Trümmer sollten von den enzymhaltigen Proteasomen abgebaut werden – deren Kapazität ist jedoch rasch erschöpft. Außerdem werden durch die Mehrbelastung die normalen Reparaturaufgaben vernachlässigt, sodass sich andere toxische Proteine in der Zelle anreichern.

Wissenschaftler um Don Cleveland von der University of California in San

Diego entdeckten schließlich 2004, dass die mutierte SOD1 auch in den »Kraftwerken der Zelle«, den Mitochondrien, auftaucht – und zwar nur in den von ALS betroffenen Geweben! Hier verknüpfen sich SOD-Aggregate mit anderen Proteinen und beeinträchtigen damit die Zellorganellen in ihrer wichtigen Funktion als Energielieferanten.

In den letzten Jahren hat sich zudem gezeigt, dass bei ALS auch entzündliche Prozesse, wie sie etwa bei der multiplen

Sklerose ablaufen (siehe Gehirn&Geist 6/2005, S. 22), beteiligt sein können – allerdings auf wesentlich subtilere Weise: So lassen sich in den betroffenen Geweben so genannte Mikroglia nachweisen – spezifische weiße Blutkörperchen, die vom Nervensystem aktiviert werden und hier eingedrungene Krankheitserreger vernichten und damit das Nervengewebe vor Schaden bewahren. Sind sie jedoch zu stark aktiv, können sie auch Neurone zerstören, sodass sich der Krankheitspro-

**FILIGRANE ANTRIEBSELEMENTE**

Motoneurone – hier aus dem Rückenmark eines Hühnerembryos – kontrollieren die Willkürbewegungen.

▷ zess verselbstständigt. Mediziner suchen daher nach Medikamenten, mit denen sich diese Entzündungsreaktionen eindämmen lassen.

2003 konnte eine von Michal Schwartz geleitete Arbeitsgruppe des israelischen Weizmann-Instituts in Zusammenarbeit mit Wissenschaftlern der Universitäten Köln und Ulm nachweisen, dass ein gegen multiple Sklerose eingesetztes immunwirksames Mittel auch bei ALS hilft: Glatirameracetat, das unter den Handelsnamen Copaxone ver-

schrieben wird, verlängerte das Leben transgener ALS-Mäuse deutlich, indem es die T-Lymphocyten des Immunsystems stimulierte.

Ein weiterer Zellbestandteil, den die Krankheit in Mitleidenschaft zieht, ist das Cytoskelett. Dieses verzweigte Gerüstsystem aus so genannten Neurofilamenten bestimmt die Form der Zelle und ist für den Transport von Zellbestandteilen durch den Nervenfortsatz unabdingbar. Ist ihre Struktur gestört – etwa weil ein Enzym ihnen Phosphat-

gruppen angehängt hat –, wird dieser Transport unterbrochen und das Neuron geschädigt. So gilt als einer der auffälligsten histologischen Befunde der ALS, dass sich in den Axonen abnorme Filamente anhäufen (siehe Kasten S. 70/71). Auch hier versuchen Mediziner therapeutisch anzusetzen: Das Brustkrebsmedikament Tamoxifen hemmt das Phosphatgruppen übertragende Enzym Proteinkinase C – seine Wirkung bei ALS wird derzeit geprüft.

Viele Hoffnungen setzen Forscher auch in so genannte neurotrophe Faktoren – Proteine, die das Überleben von Nervenzellen fördern. Dazu zählen die von den Nobelpreisträgern Rita Levi-Montalcini und Stanley Cohen bereits im Jahr 1956 entdeckte Substanz NGF (Nerve Growth Factor) sowie zahlreiche andere Nervenwachstumsfaktoren. Sie erreichen allerdings nicht so ohne Weiteres den Ort des Geschehens – spezifische Rezeptoren auf der Oberfläche der Neuronen –, da sie beispielsweise die Blut-Hirn-Schranke nicht passieren können (siehe auch Gehirn&Geist 3/2006, S. 42). Jerònia Lladó und ihre Kollegen im Labor von Jeffrey Rothstein in Baltimore setzten 2003 deshalb Adenoviren

GLOSSAR

AMYOTROPH: muskelabbauend (griechisch »mys« = Muskel; griechisch »atrophia« = Auszehrung)

LATERALSKLEROSE: krankhafte Verhärtung des Seitenstrangs im Rückenmark (lateinisch »lateralis« = seitlich; griechisch »skleros« = trocken, hart, rau)

MOTONEURONE: die Muskulatur steuernde Nervenzellen (lateinisch »motus« = bewegt; griechisch »neuron« = Nerv)

GLIAZELLEN: nichtneuronale Zellen des Nervensystems; unterstützen die Neurone (griechisch »glia« = Leim)

NEUROTRANSMITTER: Botenstoff, der von einer Nervenzelle auf die andere übertragen wird (griechisch »neuron« = Nerv; lateinisch »transmittere« = überbringen)

EXCITOTOXIZITÄT: Schädigung von Nervenzellen durch erregende Substanzen (lateinisch »excitare« = antreiben; griechisch »toxi-kon« = Gift)

ASTROCYTEN: sternförmige Gliazellen im Gehirn, die überschüssige Transmitter beseitigen, Nervenzellen ernähren und stützen (griechisch »astron« = Stembild; griechisch »kytos« = Hohlraum)

SAUERSTOFFRADIKALE: aus Sauerstoffmolekülen (O₂) entstandene Zwischenprodukte, die auf Grund eines ungepaarten Elektrons hoch reaktiv sind und daher Zellen schädigen (lateinisch »radix« = Wurzel)

AXON: Nervenzellfortsatz, der die Erregung der Nervenzelle weiterleitet (griechisch »axon« = Achse)

TÖDLICHE FLUGHUNDHÄPPCHEN

AUF DEN PAZIFIK-INSELN GUAM UND ROTA wird ein überdurchschnittlich hoher Anteil der Einheimischen (Chamorro) von einem rätselhaften Nervenleiden namens »Guam-ALS-PD-Demenz-Komplex« befallen, das Symptome von ALS sowie der Parkinson-Krankheit und der Alzheimer-Demenz in sich vereint. Lange vermuteten Wissenschaftler, dass sich die Insulaner durch den Genuss von Palmfarnsamen (*Cycas micronesica*) vergiften, da die Pflanze den Stoff β -Methylamino-Alanin (BMAA) enthält. Diese Aminosäure wirkt excitotoxisch, indem sie den Glutamat-Rezeptor der Nervenzellen übermäßig stimuliert.

Die Sache ist jedoch offenbar komplizierter, wie Forscher um Paul Cox vom National Tropical Botanical Garden auf Hawaii in langjähriger Detektivarbeit herausfanden: Die BMAA-Konzentration in den Samen reicht nämlich bei Weitem nicht aus, um die Krankheit auszulösen. Das Gift wird auch gar nicht von den Pflanzen selbst produziert. Vielmehr stammt es von Cyanobakterien, die in den Wurzeln des Palmfarns leben.

Von dort erreicht BMAA die Früchte, die von Kleinsäugetern wie dem Marianen-Flughund (*Pteropus mariannus*) verspeist werden. Flughunde gelten wiederum unter den Chamorro als Delika-

tesse bei rituellen Festen. Das in der Nahrungskette angereicherte Gift gelangt so in den menschlichen Organismus und kann hier sein excitotoxisches Potenzial voll entfalten. Als die Flughundpopulation auf Guam in den letzten Jahren stark zurückging, sank dort auch die Zahl der ALS-Fälle.



PAUL COX, SANDRA BANACK UND PATTI STEWART

GEFÄHRLICHER APPETIT
Ein Flughund genießt die Früchte des Palmfarns.

als Transportvehikel ein, denen ein Gen für den Wachstumsfaktor IGF-1 (Insulin-like Growth Factor) eingepflanzt worden war. Tatsächlich überlebten ALS-Mäuse, denen die Forscher diese Viren in den Muskel gespritzt hatten, deutlich länger als ihre unbehandelten Artgenossen. Ähnliche Erfolge verzeichnete eine belgische Arbeitsgruppe um Wim Robberecht von der Katholischen Universität Leuven ein Jahr später. Die Forscher brachten über einen Katheter den Wachstumsfaktor VEGF (Vascular Endothelial Cell Growth Factor) direkt in das Gehirn ihrer Versuchstiere.

ERSATZ AUS DER PETRISCHALE

Einen ganz anderen Heilungsweg sehen etliche Mediziner in den viel diskutierten Stammzellen. Hierbei handelt es sich um Zellen aus embryonalen oder adulten Geweben, welche die Fähigkeit besitzen, sich in praktisch jeden Zelltyp zu differenzieren. Damit könnten sie theoretisch die geschädigten Motoneurone ersetzen. Allerdings müssten die neuen Zellen nach der Implantation Kontakt mit den Synapsen des restlichen Nervensystems aufnehmen und sich in dessen Schaltkreise integrieren – ein nach heutigem

Stand des Wissens wenig realistisches Szenario.

Dennoch gibt es bescheidene Erfolge zu vermelden: Wie die Arbeitsgruppe von Jerònia Lladó 2004 zeigen konnte, reduzieren Stammzellen zumindest in einer Zellkultur die excitotoxische Wirkung des Glutamats auf Rückenmarksnuronen. Auch Tierversuche belegten, dass Stammzellen die Neurodegeneration verhindern können.

Insgesamt hat vor allem die Entdeckung der Gene, die bei familiärer ALS beteiligt sind, die Erforschung der Krankheit erheblich vorangebracht. Denn seitdem stehen gentechnisch veränderte Versuchstiere zur Verfügung, an denen neue Heilungschancen im Labor ausgelotet werden können – zum Teil mit viel versprechenden Resultaten. Sie gaben damit den Startschuss zu ersten klinischen Studien, die hoffentlich bald in einer wirksamen Therapie gegen amyotrophe Lateralsklerose münden werden. ◀

JOSEP E. ESQUERDA COLELL leitet als Professor für Zellbiologie an der spanischen Universität Lérida die Forschungsgruppe Zelluläre Neurobiologie. Ein Schwerpunkt seiner Arbeit sind neuromuskuläre Erkrankungen.

Ihre Meinung ist uns wichtig!

Wie hat Ihnen dieser besonders anspruchsvolle Artikel von ALS-Experte Josep E. Esquerda Colell gefallen?

Helfen Sie uns durch Ihr Feedback, **Gehirn&Geist** weiterzuentwickeln!

www.gehirn-und-geist.de/lesermeinung

Literaturtipps

Bruijn, L. I. et al.: Unraveling the Mechanisms Involved in Motor Neuron Degeneration in ALS. In: Annual Review Neuroscience 27, 2004, S. 723–749.

Tarabal, O. et al.: Protein Retention in the Endoplasmic Reticulum, Blockade of Programmed Cell Death and Autophagy Selectively Occur in Spinal Cord Motoneurons after Glutamate Receptor-Mediated Injury. In: Molecular and Cellular Neuroscience 29(2), 2005, S. 283–298.

Vande Velde, C., Cleveland, D. W.: VEGF: Multitasking in ALS. In: Nature Neuroscience 8(1), 2005, S. 5–7.

Weitere Literaturhinweise unter www.gehirn-und-geist.de/artikel/861976