

Pathogenese der amyotrophen Lateralsklerose

■ M. Tröger

Neurologische Klinik, Kantonsspital Aarau

Summary

Tröger M. [Pathogenesis of amyotrophic lateral sclerosis.] *Schweiz Arch Neurol Psychiatr* 2003; 154:202–4.

More than 100 years after the first account of amyotrophic lateral sclerosis (ALS) pathogenesis of the disease remains still an unresolved issue. Several pathogenetic hypotheses have been put forward to account for the selective neurodegeneration of motor neurons in amyotrophic lateral sclerosis. Excitotoxicity is an important mechanism leading to cell death in various conditions. Over the past few years, evidence has accumulated that supports the hypothesis that excitotoxic damage contributes to selective motor neuron death in amyotrophic lateral sclerosis. The capacity of glutamate transporters is reduced in affected CNS regions, possibly leading to an accumulation of glutamate in the synaptic cleft. The cause of this abnormality has not been cleared.

Oxidative stress is an other mechanism thought to contribute to a variety of processes such as ischaemic cell death, aging and neurodegenerative disease. Increased markers of oxidative damage have been demonstrated in familial and sporadic amyotrophic lateral sclerosis.

Other factors such as derangement of neurofilaments and, possibly in some patients, even immunological abnormalities may also be important.

Research on the mechanisms of cell damage in SOD-1 mutations has yielded additional insight into the pathogenesis of both familial and sporadic amyotrophic lateral sclerosis. SOD-1 mutations account for 10 to 20% of familial ALS cases and a small minority of patients with sporadic amyotrophic lateral sclerosis, but the development of

transgenic mice has generated an excellent tool for both pathogenetic and therapeutic research. SOD-1 is important in the detoxification of reactive oxygen species but it is apparent that not the loss of enzymatic function causes motor neuron death. It is rather the gain in a new neurotoxic property of the mutant SOD-1 that results in motor neuron damage.

As there exists experimental evidence for all of the above-discussed mechanisms, it is probable that not a single pathogenetic event leads to motor neuron death in amyotrophic lateral sclerosis but rather a cascade of linked mechanisms.

Keywords: amyotrophic lateral sclerosis; excitotoxicity; SOD-1 mutation

Einleitung

Mehr als 100 Jahre nach der ersten Beschreibung der amyotrophen Lateralsklerose (ALS) sind wir immer noch weit entfernt von einem umfassenden Verständnis der Pathogenese dieser Erkrankung. Ausgehend von experimentell erhobenen Daten wurden verschiedene Hypothesen der Pathogenese entworfen, die aber noch zu grossen Teilen spekulativen Charakter aufweisen. Die Identifikation der Mutationen der Superoxiddismutase 1 (SOD 1) bei einem Teil der Patienten mit familiärer amyotropher Lateralsklerose (F-ALS) hat grosse Hoffnungen geweckt, auch im Verständnis der häufigeren sporadischen amyotrophen Lateralsklerose (S-ALS) voranzukommen. Es sollen im folgenden Beitrag aktuelle Überlegungen zur Pathogenese der amyotrophen Lateralsklerose vorgestellt werden.

Exzitotoxizität

Eine lang anhaltende Aktivierung postsynaptischer Glutamat-Rezeptoren kann zum Absterben neuronaler Zellen führen. Dieser Mechanismus konnte sowohl für nekrotischen als auch apoptotischen Zelltod experimentell gezeigt werden.

Korrespondenz:
Dr. Mathias Tröger
Neurologische Klinik
Kantonsspital
CH-5001 Aarau
e-mail: Mathias.Troeger@ksa.ch

Verschiedene Befunde deuten darauf hin, dass bei der amyotrophen Lateralsklerose der Metabolismus von Glutamat, dem wichtigsten exzitatorischen Transmitter im Zentralnervensystem (ZNS), verändert ist. Belegt ist, dass die Glutamat-Konzentration in betroffenen Arealen des Zentralnervensystems reduziert ist [1], wobei auch nach vielen Untersuchungen aus methodischen Gründen umstritten bleibt, ob auch in Liquor und Serum von ALS-Patienten eine erhöhte Glutamat-Konzentration nachweisbar ist. Einen Erklärungsansatz für die gestörte Glutamat-Homöostase bieten die Befunde von Rothstein und Mitarbeitern [2], die eine reduzierte Kapazität der Glutamat-Transporter in den betroffenen ZNS-Arealen nachweisen. Ähnliche Befunde konnten auch bei transgenen Mäusen mit der SOD-1-Mutation der F-ALS erhoben werden. Dem scheint eine Mindereexpression des wichtigsten Transporters EAAT2 zugrunde zu liegen. Allerdings konnte die molekulare Basis dieser Auffälligkeit trotz intensiver Bemühungen nicht vollständig geklärt werden, Untersuchungen auf DNA- und RNA-Ebene verliefen negativ. Möglicherweise handelt es sich auch um ein Epiphänomen einer reaktiven Astrozytenproliferation, was aber eine pathogenetische Beteiligung nicht gänzlich ausschliesst.

Schon länger ist bekannt, dass der Liquor von ALS-Patienten eine nicht näher klassifizierbare Substanz enthält, die selektiv auf Motoneuronen toxisch wirkt. Dieser Effekt wird über den Non-NMDA-Subtyp des Glutamat-Rezeptors vermittelt und ist sowohl durch Antagonisten an diesem Rezeptor als auch durch Antioxidantien zu hemmen. Auch diese Befunde müssen als weitere Belege für eine Beteiligung exzitotoxischer Mechanismen an der Pathogenese der amyotrophen Lateralsklerose gelten.

Die oben erwähnten Befunde führten zu einer Reihe von Therapieversuchen mit Substanzen, die auf verschiedenen Wegen in den Metabolismus von Glutamat eingreifen. Für den nicht-kompetitiven Glutamat-Antagonisten Riluzol konnte in zwei Doppelblind-Studien eine Verlängerung der Überlebenszeit von ALS-Patienten belegt werden.

Veränderungen des Zytoskeletts

Durch die in Relation zum Zellkörper sehr langen Axone sind die Anforderungen an das Zytoskelett sehr hoch. Dies gilt sowohl für die Aufrechterhaltung der strukturellen Integrität wie auch für den axonalen Transport. Wesentlichen Anteil hieran haben die Neurofilamente, die aus Untereinheiten mit verschiedenem Molekulargewicht

aufgebaut sind (NF-L 68 kD; NF-M 95 kD; NF-H 115 kD). Die amyotrophe Lateralsklerose ist besonders gekennzeichnet durch einen Verlust der grosskalibrigen Axone, die reich an Neurofilamenten sind. Immunhistochemisch und elektronenmikroskopisch lassen sich post-mortem Akkumulationen von Neurofilament-Fragmenten nachweisen. Bei einzelnen ALS-Patienten konnten Deletionen im NF-H-Gen nachgewiesen werden [3]. Allerdings deuten verschiedene Befunde darauf hin, dass die meisten Auffälligkeiten des Neurofilamentsystems wohl als Epiphänomene zu deuten sind.

Oxidativer Stress

Nicht zuletzt die Identifikation der SOD-1-Mutation bei einem Teil der Patienten mit F-ALS stimulierte Untersuchungen zum Beitrag zytotoxischer freier Radikale am selektiven Zelltod der Motoneurone bei der amyotrophen Lateralsklerose. Die SOD-1 hat einen wesentlichen Anteil an der Detoxifikation freier Radikale in vivo. Zusätzlich konnte sowohl für die F-ALS als auch für die S-ALS gezeigt werden, dass Marker für oxidativen Stress erhöht sind [4]. Allerdings konnte bisher nicht der Beleg für eine Funktionsstörung der SOD-1 bei der S-ALS erbracht werden. Auch die SOD-1-Mutation wirkt wohl nicht über einen Funktionsverlust des Enzyms (loss of function), vielmehr ist ein neuartiger toxischer Mechanismus des Proteins (gain of function) anzunehmen.

Autoimmunmechanismen

Derzeit besteht wenig Zweifel daran, dass es sich bei der amyotrophen Lateralsklerose um eine neurodegenerative Erkrankung und nicht um eine Autoimmunerkrankung handelt. Dennoch existieren verschiedene klinische und experimentelle Daten, die auf einen Autoimmunmechanismus bei der amyotrophen Lateralsklerose hinweisen könnten. Schon länger bekannt ist, dass auch bei ALS-Patienten Antikörper gegen Ganglioside nachweisbar sein können, wie sie auch bei verschiedenen entzündlichen Neuropathien gefunden werden können. Die Gruppe von Appel hat in verschiedenen Arbeiten auf Antikörper gegen spannungsabhängige Kalzium-Kanäle hingewiesen, deren Konzentration mit der Krankheitsprogression zu korrelieren scheint [5]. Möglicherweise führen diese Antikörper über eine Aktivierung der Alpha1-Untereinheit des Kalzium-Kanals zu einem Ca⁺⁺-Einstrom in die Zelle und dadurch

zu einer Zellschädigung. Einschränkend bleibt anzumerken, dass diese Befunde bisher nicht von anderen Arbeitsgruppen reproduziert werden konnten und eine Selektivität des Mechanismus für Motoneurone noch nicht belegt ist.

Daneben ist eine Häufung von Lymphomen und monoklonalen Gammopathien bei ALS-Patienten bekannt. Dieser Befund ist von verschiedenen Arbeitsgruppen bestätigt worden [6]. Auch wenn Einigkeit besteht, dass diese wohl nicht eine eigentliche pathogenetische Bedeutung bei den meisten Patienten aufweisen, bleibt im klinischen Kontext dann doch oft die Frage bestehen, ob sich hieraus für einen einzelnen Patienten doch ein Therapieansatz ableiten lässt [7].

Familiäre amyotrophe Lateralsklerose

Die Identifikation der SOD-1-Mutation bei einem Teil der Patienten mit F-ALS hat wichtige Befunde ermöglicht. Insbesondere gelang es mit den transgenen Mäusen, die diese Mutation exprimieren, das derzeit beste Tiermodell der Erkrankung zu entwickeln. Dabei darf aber nicht vergessen werden, dass Patienten mit F-ALS eine Minderheit (um 5%) der ALS-Patienten darstellen und von diesen etwa nur 10–20% eine nachweisbare SOD-1-Mutation aufweisen. Wie bereits oben aufgeführt, ist es sicher nicht der Verlust katalytischer Kapazität, der zu einer Motoneuronschädigung führt, sondern eine andere toxische Eigenschaft des mutierten Genproduktes. Diskutiert wurde hier zum Beispiel eine Beteiligung von Cu aus dem katalytischen Zentrum des Proteins [8]. Bereits früh ist eine Störung der Mitochondrienfunktion nachweisbar [9]. Da besonders die grossen Motoneurone auf eine ungestörte Energiebereitstellung zur Erhaltung der Ionen-Homöostase angewiesen sind, könnte diese Beeinträchtigung der entscheidende Mechanismus in der Initiierung des Zellunterganges sein [10].

Neben den Mechanismen der Zellschädigung erlaubt das Tiermodell aber auch, den Ablauf der Krankheit besser zu untersuchen. Bereits lange vor Manifestation der ersten klinischen Auffälligkeiten sind in morphometrischen und elektrophysiologischen Untersuchungen Auffälligkeiten nachweisbar, was auf eine lange präklinische Phase auch beim Menschen hindeutet [11].

Zusammenfassung und Ausblick

Insgesamt konnte bisher eine Reihe interessanter Befunde erhoben werden, die eine Rolle in der

Pathogenese der amyotrophen Lateralsklerose spielen können. Bei vielen der angeführten Befunde muss im Moment noch offen bleiben, ob es sich um Teile der primären Pathogenese der amyotrophen Lateralsklerose handelt oder ob nicht doch eher Epiphänomene vorliegen. Nicht ausgeschlossen ist, dass Subtypen der amyotrophen Lateralsklerose existieren, die zwar klinisch nicht zu differenzieren sind, denen aber eine unterschiedliche Pathogenese zugrunde liegt. Daneben bestehen zwischen einigen der diskutierten Mechanismen interessante theoretische oder auch experimentell nachweisbare Vernetzungen, die ebenfalls zu berücksichtigen sind. Es wird die Aufgabe in der Zukunft sein, diese Zusammenhänge darzustellen und dann auch aus dem verbesserten pathogenetischen Verständnis der Erkrankung eine wirksame Therapie abzuleiten.

Literatur

- 1 Young AB. What's the excitement about excitatory amino acids in amyotrophic lateral sclerosis? *Ann Neurol* 1990;28:9–10.
- 2 Rothstein JD, Martin LJ, Kuncl RW. Decrease glutamate transport by the brain and spinal cord in amyotrophic lateral sclerosis. *N Engl J Med* 1992;326:1464–8.
- 3 Figlewicz DA, Krizus A, Martinoli MG, Meininger V, Dib M, Rouleau GA, et al. Variants of the heavy neurofilament subunit are associated with the development of amyotrophic lateral sclerosis. *Hum Mol Genet* 1994;3:1757–61.
- 4 Ferrante RJ, Browne SE, Shinobu SE, Bowling AC, Baik MJ, Macgarvey U, et al. Evidence of increased oxidative damage in both sporadic and familial amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurochem* 1997;69:2064–74.
- 5 Appel SH, Smith RG, Alexianu MF, Engelhardt JI. Autoimmunity as an etiological factor in sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Adv Neurol* 1997;42:646–54.
- 6 Rowland LP. Amyotrophic lateral sclerosis with paraproteins and autoantibodies. *Adv Neurol* 1995;68:93–105.
- 7 Nobile-Orazio E, Carpo M, Meucci N. Are there immunologically treatable motor neuron diseases? *Amyotroph Lateral Scler* 2001;2(Suppl 1):S23–30.
- 8 Azzouz M, Poindron P, Guettier S, Leclerc N, Andres C, Warter JM, et al. Prevention of mutant SOD1 motoneuron degeneration by copper chelators in vitro. *J Neurobiol* 2000;42:49–55.
- 9 Feldmeyer D, Kask K, Brusa R, Kornau HC, Kolhekar R, Rozov A, et al. Neurological dysfunctions in mice expressing different levels of the Q/R site-unedited AMPAR subunit GluR-B. *Nat Neurosci* 1999;2:57–64.
- 10 Bowling AC, Schulz JB, Brown RH Jr, Beal MF. Superoxide dismutase activity, oxidative damage, and mitochondrial energy metabolism in familial and sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurochem* 1993;61:2322–5.
- 11 Azzouz M, Leclerc N, Gurney M, Warter JM, Poindron P, Borg J. Progressive motor neuron impairment in an animal model of familial amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve* 1997;20:45–51.