

Rätselhafte Zerstörung von motorischen Nerven

Amyotrophe Lateralsklerose – schwierige Ursachenforschung und keine Heilung in Sicht

Bei der amyotrophen Lateralsklerose gehen die motorischen Nerven in Gehirn und Rückenmark zugrunde. Derzeit kennt man nur bei rund drei Prozent der Patienten eine genetische Ursache. Eine Heilung existiert zwar nicht, doch gibt es Therapien, die die Beschwerden lindern.

Der Beginn ist meistens unspektakulär: häufiges Stolpern und eine leicht gestörte Feinmotorik der Hände, manche Patienten haben überdies Schluckbeschwerden und müssen sich oft räuspern. Doch erst wenn vermehrt Krämpfe und Muskelzuckungen in Armen und Beinen auftreten, gehen die meisten zum Arzt. Und leider bekommen sie oft erst Wochen oder gar Monate später die korrekte Diagnose «amyotrophe Lateralsklerose» (kurz ALS), wie Markus Weber, Neurologe und Gründer des Muskelzentrums St. Gallen, im Gespräch beklagt. Das liege an zwei Gründen: Erstens sei die ALS eine vergleichsweise seltene Erkrankung – man geht von zwei bis drei Neuerkrankungen pro 100 000 Personen und Jahr aus –, und zweitens wiesen die Patienten zu Beginn keine ausschliesslich für die ALS typischen Symptome auf.

Was bewirkt ein defektes SOD1- Gen?

Doch es fehlen nicht nur Erkennungsmerkmale, die dem Arzt eine schnelle und sichere Diagnose ermöglichen, sondern man weiss auch nach wie vor immer noch sehr wenig über die Ursachen und den molekularen Verlauf der amyotrophen Lateralsklerose. Klar ist, dass es sich um eine fortschreitende Degeneration der Motoneurone in Gehirn und Rückenmark handelt. Dies führt zu einer immer stärker werdenden Schwächung und schliesslich zur Zerstörung der quergestreiften Muskulatur, wie sie in Armen und Beinen, aber auch im Schluck- und Atemapparat vorkommt. Nicht betroffen sind hingegen die Herz- und die Augenmuskeln. Und auch die kognitiven Fähigkeiten bleiben meistens intakt.

Im Durchschnitt drei bis vier Jahre nach dem Auftreten der ersten Symptome stirbt die Mehrheit der ALS-Patienten, aber manche überleben zehn Jahre oder länger, wie der berühmte britische Astrophysiker Stephen Hawking. Bei ihm wurde die Krankheit 1963 diagnostiziert. Seit 1968 ist der Cambridge-Professor auf einen Rollstuhl angewiesen, und seit 1985 kann er nur noch über einen Sprachcomputer kommunizieren, den er mit seinen Augen steuert.

Vor ungefähr zehn Jahren war kurzzeitig die Euphorie gross, denn man hatte ein Gen namens Superoxiddismutase 1 (SOD1) gefunden, welches in defekter Form ALS verursacht. Doch es stellte sich bald heraus, dass die SOD1-Gendefekte nur bei höchstens einem Viertel aller familiären ALS-Fälle (hier liegt die Erkrankung bei mehr als einem Familienmitglied vor) und in jeweils unterschiedlicher Form vorhanden sind. Zudem kommt nur bei ungefähr jedem zehnten ALS-Patienten in der Familie eine weitere solche Erkrankung vor, bei allen anderen tritt die amyotrophe Lateralsklerose ohne familiäre Häufung (im

Fachjargon: sporadisch) auf. Obwohl die SOD1-Mutationen also keineswegs die alleinige Krankheitsursache darstellen, wird heutzutage sehr viel über diese Mutationen und ihre Auswirkungen auf Motoneurone geforscht, so dass man den Eindruck gewinnen könnte, nur diese Mutationen seien von Bedeutung. Man habe eben die Hoffnung, mit diesen Arbeiten auch allgemeine Erkenntnisse über die ALS zu erhalten, erklärt Weber das Interesse an den SOD1-Mutationen.

Doch trotz vielen Forschungsprojekten mit Zellkulturen und gentechnisch veränderten Mäusen, die ein menschliches SOD1-Gen mit unterschiedlichen Mutationen in sich tragen, kann man noch nicht einmal genau sagen, wie eine SOD1-Mutation zur Zerstörung der Motoneurone führt. Aus Studien an Patienten weiss man, dass die verschiedenen SOD1-Mutationen zu einem unterschiedlichen Krankheitsverlauf führen können. Tierversuche haben ergeben, dass das – ausgehend von einem defekten Gen – fehlerhafte SOD1-Protein giftig wirkt. Möglicherweise, so lassen neue Veröffentlichungen vermuten, produzieren nicht die Motoneurone selber, sondern benachbarte Gliazellen mit einer SOD1-Mutation ein noch nicht identifiziertes Gift, das die Motoneurone zugrunde richtet.¹ Allerdings warnt Weber davor, die Rolle der Gliazellen zu überschätzen. Seiner Meinung nach sind diese Zellen bei der Entstehung einer ALS zwar wichtig, aber nicht die alleinige Ursache.

Deshalb wird derzeit weltweit bei ALS-Patienten mit der nichtfamiliären Form nach kleinen Unterschieden in ihren Genen im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen gefahndet. Auch Patienten des St. Galler Muskelzentrums sind hier beteiligt. Mittlerweile habe man auch eine ganze Liste von möglichen Krankheitsgenen, sogenannten Kandidatengen, betont Weber. Doch das Problem dabei sei, dass oftmals nur eine Gruppe von ALS-Patienten zum Beispiel im Gen namens SMN1 oder in jenem namens FMO1 Mutationen aufweise, nicht aber alle untersuchten Patienten. Man gehe deshalb heutzutage davon aus, dass mehrere Gene defekt sein müssten, damit eine Person eine Veranlagung für eine sporadische ALS habe, erklärt Weber. Doch erst im Zusammenspiel mit Umweltfaktoren, die man aber auch noch nicht kenne, komme es dann tatsächlich zum Ausbruch der Erkrankung. Bei den familiären Formen ist der Einfluss der Gendefekte laut Weber deutlich stärker als bei den sporadischen ALS-Varianten.

Das Leben der Patienten erleichtern

Während Wissenschaftler vor allem über die Ursachen forschen, suchen Ärzte nach einer Heilung der Krankheit. Bei Patienten mit einer SOD1-Mutation ist es derzeit nicht möglich, das defekte Gen durch eine gesunde Kopie zu ersetzen. Bei Mäusen ist es allerdings gelungen, das defekte Gen stillzulegen.² Dies zögerte den Ausbruch der Krankheit so lange hinaus, dass die überwiegende Zahl der behandelten Mäuse ein nahezu normales Lebensalter erreichte. Doch eine solche Therapie existiert für Menschen derzeit nicht – und sie könnte auch nur den Patienten

mit einer SOD1-Mutation helfen, also nur wenigen Prozent aller Betroffenen.

Für die grosse Mehrheit der ALS-Patienten steht momentan einzig der Arzneistoff Riluzol zur Verfügung. Dieser kann das Leben der Betroffenen allerdings nur um einige Monate verlängern. Je früher man mit der Einnahme beginne, desto besser sei die Wirkung des Arzneimittels, erklärt Weber. In den letzten Jahren sei zudem eine Vielzahl von Substanzen weltweit in klinischen Studien erprobt worden. Dazu zählten Immunmodulatoren, Nervenzell-unterstützende Faktoren, Gliazell-Inhibitoren sowie Moleküle, die in den Stoffwechsel von Neurotransmittern eingriffen. Doch keine dieser Substanzen habe sich als wirksam erwiesen. Weber hatte dies auch nicht erwartet. Seiner Meinung nach kann bei einer derart komplexen und auf vielen Ursachen beruhenden Erkrankung wie der ALS nur ein Cocktail aus verschiedenen Substanzen heilsam sein. Riluzol habe nämlich genau deshalb einen positiven Effekt auf den Verlauf einer ALS, weil es auf mehrere Arten auf die Neuronen sowie die Gliazellen einwirke.

Auch wenn es keine Wunderwaffe gebe, so stünden heute doch einige Therapiemöglichkeiten zur Verfügung, die das Leben der Patienten erleichtern, betont der St. Galler Neurologe. So könne man mit einer Magensonde, die durch den Bauch gelegt werde, die nicht mehr funktionierende Schluckmuskulatur umgehen. Und eine einfach aufzusetzende Atemmaske für zu Hause könne das Leben eines ALS-Patienten ebenfalls erleichtern. Zudem könnten diverse Beschwerden durch Physiotherapie und Sprachübungen gelindert werden. Auch gibt es Medikamente gegen Muskelkrämpfe und eine übermässige Speichelproduktion.

Gerade weil die Kombination von Therapien aus unterschiedlichen medizinischen Fachrichtungen sowie eine frühe Diagnose für die Lebensqualität der Patienten so wichtig seien, setze sich auch in Europa immer mehr die Idee durch, speziell ausgerüstete Zentren für Menschen mit ALS und anderen Muskelerkrankungen einzurichten, berichtet Weber. Während dies in den USA schon seit vielen Jahren gang und gäbe ist, wurde in der Schweiz 2002 auf Initiative der Schweizerischen Gesellschaft für Muskelkranke ein landesweites Projekt gestartet. Bis 2009 sollen sieben regionale Zentren entstehen, in denen speziell geschulte Fachärzte und Pflegekräfte Muskelkranke multidisziplinär behandeln. In St. Gallen, Bern und Basel existieren solche Zentren bereits, an den Universitätsspitälern von Genf und Lausanne ist ebenfalls eine professionelle Betreuung gewährleistet. In Zürich und im Tessin sind diese Zentren noch in der Planung. Zusätzlich stehen den Patienten mit amyotropher Lateralsklerose Spezialisten in den drei Rehabilitationszentren Nottwil, Leukerbad und Valens zur Verfügung.

Stephanie Lahrtz

¹ Nature Neuroscience, Online-Publikation vom 15. April 2007 (doi: 10.1038/nn1876 und 10.1038/nn1885); ² Nature Medicine 11, 423–433 (2005).