



Motoneuronerkrankungen und amyotrophe Lateralsklerose (ALS): von der molekularen Analyse der Ursachen zu neuen therapeutischen Ansätzen

Jochen H. Weishaupt, Friederike von Lewinski, Mathias Bähr und Bernhard U. Keller

Zusammenfassung

Die amyotrophe Lateralsklerose (ALS) ist eine neurodegenerative Erkrankung, die durch eine selektive Zerstörung von Motoneuronen gekennzeichnet ist. Untersuchungen der letzten Jahre haben neue Einblicke in die molekularen und zellulären Ursachen der ALS ermöglicht, wobei die Analyse der familiär bedingten Erkrankungsformen besonders wertvolle Erkenntnisse gebracht hat. Aus heutiger Sicht haben Störungen der glutamatergen synaptischen Übertragung, oxidativer Stress, mitochondriale Dysfunktion und eine gestörte Proteinfaltung eine zentrale Bedeutung für die Pathogenese der ALS-Erkrankung. Der vorliegende Artikel zeigt auf, wie das Zusammenspiel verschiedenartiger Störungen zur selektiven Degeneration von Motoneuronen führen kann. Trotz beeindruckender Fortschritte in der Grundlagenforschung haben klinische Studien bisher noch keine befriedigende medikamentöse Behandlung identifizieren können. Dabei zeichnet sich ab, dass eine effektive Therapie nicht durch einen einzelnen Wirkstoff, sondern erst durch eine Kombination verschiedenartiger neuroprotektiver Maßnahmen erreicht werden kann. Darüber hinaus versprechen gentherapeutische Ansätze und eine Stammzellbehandlung neue Therapiemöglichkeiten, die allerdings bisher auf vorklinische Studien beschränkt sind. Neben der Identifikation neuer therapeutischer Ansätze ist es wichtig, effiziente Marker für die ALS zu identifizieren, um schon im frühen Stadium der Erkrankung neuroprotektive Maßnahmen einleiten zu können.

Abstract

Motoneuron Disease and Amyotrophic Lateral Sklerosis (ALS): From Molecular Analysis to Novel Clinical Therapies

Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is a neurodegenerative disorder characterized by selective degeneration of motoneurons in the cortex, brain stem and spinal cord. Although the molecular basis of ALS is not completely understood, research in the last years has achieved valuable insights into the underlying pathomechanisms. This is particularly valid for familial forms of ALS, which have been studied in great detail. Different models for the pathogenesis of the disease have been formulated, including the role of oxidative stress, disruptions of glutamatergic synaptic transmission, dysfunction of mitochondria and disrupted protein structure. In this report, we summarize the most relevant pathogenetic mechanisms and illustrate how these might synergistically interact during selective motoneuron degeneration. In spite of impressive progress in basic research, clinical studies did not yet identify a substantially improved therapy. More recent studies suggest that an effective therapy might result from a combination of different pharmacological substances. Novel therapies based on gene therapy and stem cells promise great potential for the future, but they are presently restricted to preclinical tests. Besides identification of novel therapies, it is important to define efficient clinical markers to achieve an efficient neuroprotection in early phases of the disease.

Key words: amyotrophic lateral sclerosis; neurodegenerative disorder; motoneurons; mutations

Einleitung und Hintergrund

Die amyotrophe Lateralsklerose ist die am weitesten verbreitete Motoneuronerkrankung bei Erwachsenen. Erste Symptome beginnen meist im Alter von 50-60 Jahren mit einem schnell fortschreitenden Krankheitsverlauf, wobei die Patienten häufig 2-5 Jahre nach der Diagnose versterben. Verschiedene klinische Subtypen der ALS unterscheiden sich durch die primäre Verteilung der Muskelschwäche und durch das Ausmaß der Schädigung von zerebralen oder spinalen Neuronen des pyramidal-motorischen Systems (Abb. 1).

Unter dem Begriff Motoneuronerkrankung werden übergreifend Erkrankungen zusammengefasst, welche mit einer Degeneration von Motoneuronen einhergehen. Im Gegensatz zur ALS sind eine Reihe von Motoneuronerkrankungen bekannt, welche ganz überwiegend mit einer Degeneration von entweder zerebralen Neuronen (z.B. spastische Spinalparalyse) oder spinalen Motoneuronen (z.B. spinale Muskelatrophie) einhergehen, und zum Teil einen deutlich früheren Krankheitsbeginn haben als die ALS.

Ein herausgehobenes Merkmal der ALS-Erkrankung ist die selektive Zerstörung von Motoneuronen im Kortex, Hirnstamm und Rückenmark, die in der Folge zu der oben genannten Muskelschwäche und motorischen Ausfällen führt. Allerdings zeigten Untersuchungen an post mortem Gewebe von Patienten, die über einen längeren Zeitraum überlebten, dass die ALS-typischen, pathologischen Veränderungen grundsätzlich auch außerhalb der besonders betroffenen Motoneurongebiete auftreten können. Diese Beobachtung legt nahe, dass Motoneurone zwar besonders empfindlich gegenüber ALS-typischen Zerstörungsmechanismen sind, dass bei langanhaltendem Krankheitsverlauf aber auch Nervenzellen außerhalb des motorischen Systems zerstört werden können.

In den letzten Jahren wurden eine Reihe von molekularen und zellulären Mechanismen als mögliche Ursache für die ALS-Erkrankung diskutiert. Die aktuellen Forschungsarbeiten stellen die mitochondriale Fehlfunktion, die gestörte synaptische Übertragung und einen pathologisch veränderten Proteinabbau in den Vordergrund, wobei vermutlich erst das synergistische Zusammenspiel der verschiedenartigen Mechanismen zur irreversiblen Zellschädigung führt. In dem vorliegenden Übersichtsartikel skizzieren wir dazu die wichtigsten Modellvorstellungen und diskutieren einige neuere Erkenntnisse, die eine neue Basis für zukünftige therapeutische Ansätze liefern könnten.

Genetische Grundlagen

Die meisten Fälle der klassischen ALS-Erkrankungen treten sporadisch auf, d.h. ohne erkennbaren Erbgang und familiäre Häufung. Lediglich in 10% der Fälle liegt ein Mendel'scher, in den meisten Fällen autosomal-dominanter, Erbgang vor. Darüber hinaus konnten mehrere genetische Veränderungen als Risikofaktoren für ALS identifiziert werden. Im Folgenden soll schwerpunktmäßig auf 2 Gene, in welchen sich ALS-assoziierte Mutationen finden, eingegangen werden (Tabelle 1).

Von den familiären, monogenetisch vererbten ALS-Fällen werden ca. 15% durch Mutationen im Gen für Superoxid-Dismutase 1 (SOD1; ALS1) verursacht, entsprechend ca. 2% aller ALS-Fälle. Über 100 verschiedene Punktmutationen im SOD1-Gen konnten bislang identifiziert werden, welche mit autosomal-dominantem, in seltenen Fällen auch mit rezessivem Erbgang zur Motoneurondegeneration führen. Die Identifikation von SOD1 als das krankheitsrelevante Gen des Locus 21q22.1 ermöglichte die Generierung eines genetischen Tiermodells für ALS durch transgene Expression punktmutierter humaner SOD1 (mtSOD1) in Mäusen. Es hat sich seit Anfang der 90er Jahre zum bevorzugt eingesetzten Tiermodell in der ALS-Forschung entwickelt. SOD1-transgene Mäuse, von denen mittlerweile eine Reihe verschiedener Stämme mit unterschiedlichen Punktmutationen existieren, entwickeln abhängig von der Stärke der Genexpression und der verwendeten Mutation in der Regel nach wenigen Monaten eine der menschlichen ALS klinisch und histopathologisch sehr ähnliche Erkrankung. Wie bei der menschlichen Erkrankung findet eine Motoneurondegeneration (allerdings ganz vorwiegend der spinalen Neurone) statt mit daraus resultierenden Lähmungen, letztlich auch der Atemmuskulatur. Somit liegt mit dem mtSOD1-Modell ein sehr „authentisches“ *in vivo*-Modell der Erkrankung vor.

Die physiologische Funktion von SOD1 ist relativ gut verstanden. Es handelt sich um ein ubiquitäres, im neuronalen Gewebe stark exprimiertes Enzym, welches unter physiologischen Bedingungen als Superoxid fangendes Protein eine protektive Funktion ausübt und intrazellulärem, oxidativem Stress entgegenwirkt. Jedoch weisen fast alle experimentellen Ergebnisse darauf hin, dass der molekulare Pathomechanismus nicht auf einem Verlust der physiologischen Enzymaktivität beruht („loss-of-function theory“). Vielmehr nimmt das in der ALS mutierte SOD1-Protein offensichtlich eine qualitativ neue, toxische Eigenschaft an (toxic gain-of-function). So findet sich bei vielen SOD1-Mutationen und in den entsprechenden transgenen Maus-Stämmen eine hohe Rest-Aktivität der normalen Enzym-Funktion, welche nicht mit der klinischen Ausprägung der Krankheit korreliert. Zudem führt ein genetischer *knock-out* der endogenen Maus-SOD1 nicht zu einer Motoneuronerkrankung in Mäusen.

Neueste Befunde weisen zudem darauf hin, dass die Wirkung von mutierter SOD1 zwar zur Degeneration speziell von Motoneuronen führt, diese Toxizität jedoch nicht in den Motoneuronen allein vermittelt wird. Zum Beispiel führte die selektive Expression von mutierter SOD1 nur in Neuronen oder Astrozyten in transgenen Mäusen nicht zum Auftreten einer Neurodegeneration. Für die komplette Ausprägung des Phänotyps in SOD1-transgenen ALS-Mäusen ist eine Expression des mutierten Proteins sowohl in neuronalen als auch nicht-neuronalen Zellen notwendig. Dabei scheint die SOD1-Expression in Motoneuronen vor allem den Beginn der Symptomatik zu beeinflussen, während mikrogliale mutierte SOD1 einen starken Einfluss auf die Krankheitsprogression in mtSOD1 Mäusen hatte. Somit scheint mtSOD1 nicht nur innerhalb einer Zelle polytop anzugreifen, sondern es findet auch ein Zusammenspiel

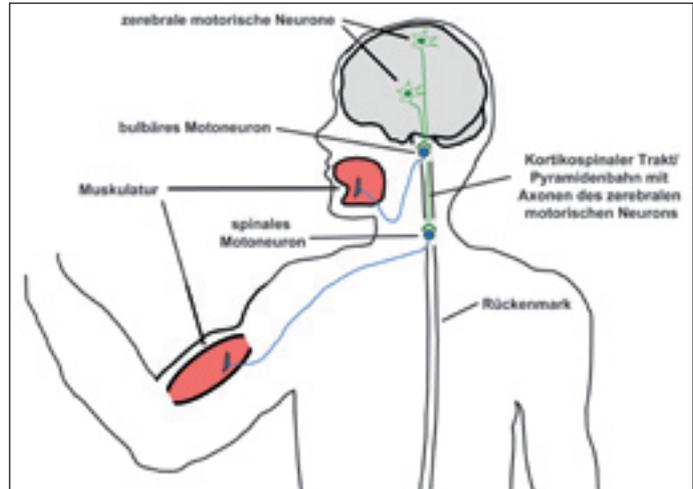


Abb. 1: Selektive Schädigung von Motoneuronen in der ALS. Die selektive Schädigung von ausgewählten Motoneuronpopulationen ist ein wichtiges Kennzeichen der ALS. Besonders geschädigt werden „obere“, zerebrale Motoneurone im Motorkortex, bulbäre Motoneurone, die z.B. an der Steuerung der Zungenbewegung beteiligt sind, sowie die Alpha-Motoneurone im Rückenmark. Grün dargestellt ist der Verlauf der Pyramidenbahnen vom Motorkortex hin zum Rückenmark.

WORLD PRECISION INSTRUMENTS

NANOFIL
SUBMICROLITER INJECTION SYSTEM

NANOFIL IS A SPECIALLY DESIGNED 10 OR 100µL SYRINGE TO MAKE QUANTITATIVE NANOLITER INJECTION MUCH EASIER AND MORE ACCURATE THAN ANY OTHER METHOD CURRENTLY IN USE! CAN BE USED FOR DIRECT INJECTION BY HAND OR INSTALLED ON WPI'S UMP2 MICROSYRINGE PUMP.

FIND MORE INFORMATION AT
WWW.WPI-EUROPE.COM
TEL +49 30 6188845 E-MAIL WPIDE@WPI-EUROPE.COM



Tab.1: Genetische Grundlagen der ALS-Erkrankung

Erkrankung	Locus	Gen	Erbf.	Eigenschaften
Erkrankungsbeginn überwiegend im Erwachsenenalter:				
ALS1	21q22.21	SOD1	AD/AR	typischer ALS Phänotyp
ALS3	18q21	Unbekannt	AD	typischer ALS Phänotyp
ALS6	16q12	Unbekannt	AD	schnelles Fortschreiten der Erkrankung
ALS7	20ptel	Unbekannt	AD	schnelles Fortschreiten der Erkrankung
ALS8	20q13.33	VAPB	AD	langsames Fortschreiten; jedoch wie bei typischer ALS Beteiligung von zerebralen und spinalen Neuronen gleichermaßen
ALS-OFTD	9q21-22	Unbekannt	AD	ALS mit fronto-temporal Demenz
ALS mit Parkinson und Demenz	17q21	MAPT	AD	ALS mit Parkinson-Syndrom und Demenz
fortschreitende, geringe MND Funktionsstörung	2q13	DCTN1	AD	V.a. Beteiligung der spinalen Motorneurone; bulbäre Symptomatik, erstes Symptom häufig Simmbandlähmung
Erkrankungsbeginn überwiegend im Kindes-/Jugendalter:				
ALS2	2q33	ALSIN	AR	ALS und PLS-Phänotyp; langsame Entwicklung
ALS4	9q34	Senataxin	AD	langsames Fortschreiten; früher Beginn, jedoch wie bei typischer ALS Beteiligung von zerebralen und spinalen Neuronen
ALS5	15q15.1-q21.1	Unbekannt	AR	keine pseudobulbären Zeichen; langsames Fortschreiten
Genveränderungen als Risikofaktoren für sporadische ALS:				
6q12	VEGF			
22q12.1- q13.1	Neurofilament schwere Kette			
MtDNA	Deletionen			
6q21.3	HFE			
14q11.2	Angiogenin			
19q13.2	ApoE (ε4)			
Abkürzungen: AD, autosomal dominant; ALS, amyotrophe Lateralsklerose; ApoE; Apolipoprotein E; AR, autosomal rezessiv; DCTN1, Dynactin p150 Untereinheit; FTD, fronto-temporal Demenz; HFE, haemochromatosis Gen (involviert im Eisenmetabolismus); Erbf., Erbfaktoren; MAPT, Mikrotubuli-assoziiertes Protein Tau; MND, Motorneuron Erkrankung; MtDNA, mitochondriale DNA; PLS, Primär laterale Sklerose; SOD1, Superoxid-Dismutase 1; VAPB, vesikel-assoziiertes Membranprotein; VEGF, vaskulärer Endothel-Wachstumsfaktor.				

mehrerer SOD1-exprimierender Zelltypen statt, was letztlich zur Motoneurondegeneration führt. Kürzlich publizierte Befunde weisen sogar auf eine mögliche Rolle von extrazellulärer SOD1 hin. Während SOD1 ursprünglich als zytoplasmatisch lokalisiertes Protein beschrieben wurde, stellte sich heraus, dass auch eine Sekretion in den Extrazellulärraum stattfindet, welche durch die ALS-assoziierten Mutationen vermindert wird. Allerdings wird auch mutierte SOD1 zu einem geringeren Teil sekretiert. Zur Mikroglia-Aktivierung, Astrozytose und letztlich Motoneurondegeneration könnte ein verminderter Spiegel an Wild-Typ SOD1, oder auch mutierte extrazelluläre SOD1 beitragen.

Als ein weiteres Gen monogenetisch vererbter ALS konnte ALSIN (ALS2) identifiziert werden. Wie bei sporadischer und mtSOD1-assoziiierter ALS findet sich hier meist eine gemischte Beteiligung des ersten und zweiten Motoneurons mit langsamem Fortschreiten der Erkrankung. Die ALSIN-assoziierte, autosomal rezessiv vererbte Motoneuronerkrankung beginnt jedoch bereits im Kinder- oder Jugendalter (Yang et al. 2001; Eymard-Pierre et al. 2002; Hadano et al. 2006). Bei dem ALSIN-Genprodukt handelt es sich um ein in neuralem Gewebe angereichertes 184kDa großes Protein mit drei Guanin-Nucleotid-Austausch-Domänen (guanine-nucleotide-exchange factor; GEF). GEFs sind an der

Signaltransduktion durch kleine G-Proteine beteiligt. Diese wirken wie molekulare Schalter in Signaltransduktionskaskaden und spielen eine wichtige Rolle bei der Organisation des Zytoskeletts oder der Bewegung von Organellen innerhalb der Zelle. Tatsächlich findet sich ALSIN-Protein assoziiert mit Endosomen und könnte beim Recycling dieser Organellen eine Rolle spielen. Passend zum autosomal-rezessiven Erbgang ALSIN-assoziiierter Motoneuronerkrankungen ist das mutierte Protein sehr instabil, was vermuten lässt, dass es sich bei der Motoneuronschädigung im Gegensatz zur SOD1-assoziierten ALS-Erkrankung um eine loss-of-function Mutation handelt. Mäuse mit homozygotem Knock out des ALSIN-Genes zeigen nur milde motorische Störungen, jedoch Veränderungen im endosomalen Transport. Dadurch könnte z.B. auch der Transport für Rezeptoren von Neurotrophinen verändert sein, ein Mechanismus, durch welchen die Neurotrophin-Wirkung moduliert werden kann.

Eine Reihe von weiteren Gen-Defekten führen zu Motoneuronerkrankungen, die nicht dem Bild der klassischen ALS mit Beteiligung sowohl von erstem als auch zweitem Motoneuron entsprechen. Es finden sich monogenetisch vererbte Motoneuronerkrankungen mit annähernd ausschließlicher Degeneration des ersten Motoneurons (z.B. spastische Spinalparalyse verursacht durch Mutationen im Gen für paraplegin) oder zweiten Motoneurons (z.B. spinale Muskelatrophie durch Mutationen im Gen für *survival of motoneuron protein* (SMN)). Nicht immer findet sich bei familiären Motoneuronerkrankungen eine ausschließliche Beteiligung der Motoneurone. Mutationen z.B. im Tau-Gen (auf dem Chromosom 17q21) führen zu einer Motoneuron-Erkrankung im Erwachsenenalter mit zusätzlicher Demenz und Parkinson-Syndrom mit autosomal-dominanter Vererbung (Lynch et al. 1994).

Abgesehen von den monogenetisch vererbten Motoneuronerkrankungen wurden eine Reihe von Genveränderungen entdeckt, welche Risikofaktoren für das Auftreten von ALS darstellen, z.B. im Gen für Neurofilament oder *vascular endothelial growth factor* (VEGF). Bestimmte homozygote Haplotypen in der Promoterregion des VEGF-Gens, die zu einer reduzierten VEGF-Expression führen, führen in mehreren europäischen Populationen zu einem 1,8-fach erhöhten Risiko an ALS zu erkranken, was jedoch nicht in allen Studien bestätigt werden konnte. VEGF wurde ursprünglich als angiogener Faktor

identifiziert, und hat in verschiedenen experimentellen Modellen neuroprotektive Wirkung gezeigt. Tatsächlich entwickeln transgene Mäuse mit reduzierter VEGF-Expression eine der ALS ähnliche Erkrankung, was ein zusätzlicher Hinweis auf die Notwendigkeit einer normalen VEGF-Expression für das Überleben von Motoneuronen ist.

Das bisher über die genetischen Ursachen der ALS bekannte Wissen weist auch darauf hin, dass es sich bei Motoneuronen zwar um eine besonders susceptible Neuronpopulation handelt, Motoneuronerkrankungen jedoch auf Defekten sehr unterschiedlicher Gene beruhen können, und vermutlich eine entsprechende Heterogenität in der molekularen Pathogenese vorliegt. Dennoch zeigen sich hinsichtlich der Funktion der Gene, welche bei erblichen Krankheiten mit Motoneurondegeneration beteiligt sind, einige gemeinsame Themen; so z.B. axonaler Transport und dafür notwendige Zytoskelettfunktionen (Tau-Protein, Neurofilament, Dynactin/Dynein, Kinesin KIF5A) oder Funktion und Transport intrazellulärer Vesikel (Alsin, VAPB).

Pathogenetische Mechanismen: Störungen der glutamatergen Synapsen

Ein besonders wichtiger Mechanismus, der mit der zellulären Grundlage der ALS-Erkrankung in Verbindung gebracht wird, ist die Störung der exzitatorischen (glutamatergen) synaptischen Transmission. Hierbei gibt es zahlreiche Hinweise, dass ein erhöhter Kalziumeinstrom durch synaptisch aktivierte Glutamat-rezeptorkanäle zur selektiven Schädigung von Motoneuronen beiträgt (Abb. 2). Die Bedeutung dieser glutamatvermittelten Zellschädigung („Exzitotoxizität“) wird u.a. dadurch unterstützt, dass eine pharmakologische Modifikation des Glutamatstoffwechsels durch das Medikament Riluzol bis heute die einzige neuroprotektive Therapie darstellt, die eine Verlangsamung des Krankheitsverlaufs bei ALS-Patienten bewirken kann. Erhöhte extrazelluläre Glutamatspiegel, die bei einigen Patienten nachgewiesen werden konnten, werden im Rahmen dieses Modells als eine reduzierte Glutamataufnahme durch die Gliazellen interpretiert (siehe z.B. Rothstein et al. 1995). Die molekularen Grundlagen dieses gestörten Glutamatttransports sind allerdings auch bis heute nicht vollständig aufgeklärt. Diskutiert wird zum Beispiel eine oxidative Schädigung des astrozytären Glutamatttransporters EAAT2 durch reaktive Sauerstoffverbindungen, aber ebenso eine gestörte Expression des zugrundeliegenden Proteinkomplexes EAAT2 (Maragakis und Rothstein, 2001). Der pathologisch veränderte Kalziumeinstrom in der ALS wird hauptsächlich über Ca^{2+} permeable Glutamat-rezeptoren des AMPA-Rezeptortyps vermittelt, die in betroffenen Motoneuronen eine deutlich größere Stromdichte aufweisen als in ALS-resistenten Neuronen (Carriedo et al. 1996). Bemerkenswert ist auch, dass eine Aktivierung von AMPA Rezeptoren über einen kalziumabhängigen Mechanismus die Expression von Neurofilament herabsetzen und die Phosphorylierung von Neurofilamenten verändern kann, ein Prozess, der für die unten angesprochene Aggregatbildung in verwundbaren Motoneuronen relevant sein könnte (Vartiainen et al. 1999).

Oxidativer Stress

Oxidativer Stress wird ebenfalls als wichtiger Mechanismus in der Pathogenese der ALS genannt, als Amplifikator, möglicherweise aber auch als Initiator des Krankheitsprozesses (Simpson et

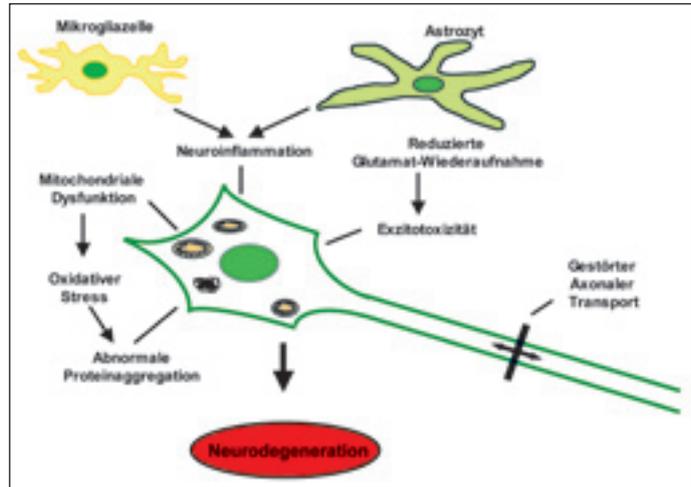


Abb. 2: Pathologische Mechanismen in der ALS. Neben der direkten Schädigung der Motoneurone deuten zahlreiche Hinweise auf die Beteiligung von Gliazellen, z.B. durch ein gestörtes Transportsystem für die Glutamataufnahme. Darüber hinaus gibt es Hinweise für die Beteiligung von oxidativem Stress, mitochondrialer Dysfunktion, gestörtem axonalem Transport, Proteinaggregation etc. Für eine genauere Beschreibung siehe Text „pathogenetische Mechanismen“.

F · S · T
FINE SCIENCE TOOLS

Fine surgical instruments and accessories for research

- Spring scissors
- Forceps
- Scalpels
- Sutures
- Retractors
- Clamps
- And much more



Fine Science Tools GmbH
Im Weiher 12, D-69121 Heidelberg,
Germany
Telefon: +49(0)62 21 / 90 50 50
Telefax: +49(0)62 21 / 90 50 590
E-Mail: europe@finescience.com
Web: www.finescience.com

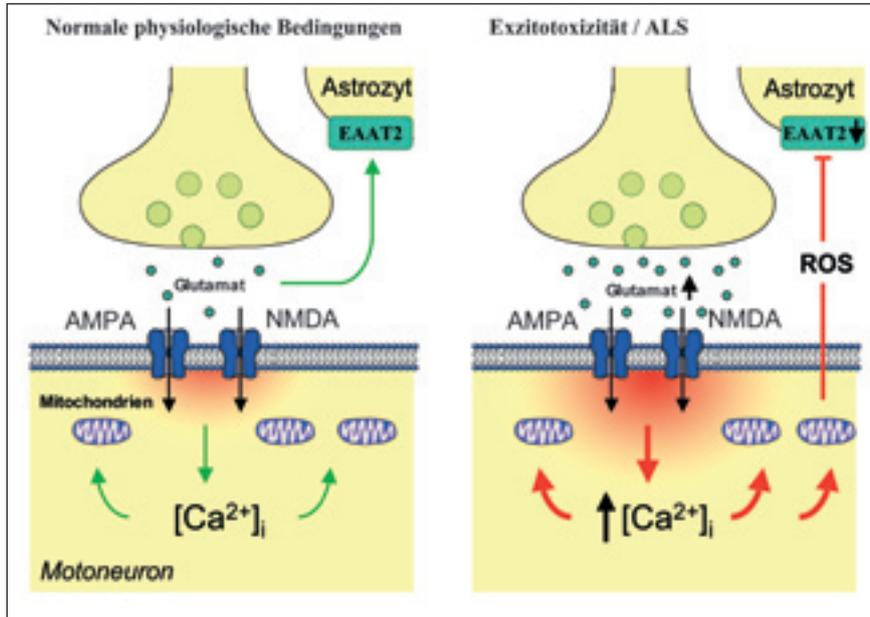


Abb. 3: Exzitatorische synaptische Übertragung in Motoneuronen unter physiologischen und pathophysiologischen Bedingungen. Unter physiologischen Bedingungen öffnet der Neurotransmitter Glutamat NMDA und AMPA Rezeptorkanäle mit hoher Kalziumleitfähigkeit und wird danach unter anderem durch gliale Glutamattransporter aus dem synaptischen Spalt entfernt. In der ALS kommt es durch Störungen in der Glutamataufnahme und der Mitochondrien zu einer verlängerten Anwesenheit des Glutamat im synaptischen Spalt. Die daraus resultierenden, pathologischen Kalziumerhöhungen belasten die mitochondriale Funktion zusätzlich und führen zur erhöhten Bildung von ROS, was wiederum die gliale Glutamataufnahme weiter beeinträchtigt.

al. 2003). Verschiedene Studien ergaben Hinweise für erhöhten oxidativen Metabolismus und die Bildung reaktiver Sauerstoffverbindungen („reactive oxygen species“, ROS) in betroffenen Motoneuronen (Abb. 3), z.B. über den Nachweis erhöhter biochemischer Marker für oxidativen Stress in *post mortem* Gewebe von Patienten. Auch in Neuronen des transgenen mtSOD1-Mausmodells der ALS findet man vermehrt Protein- und Lipidoxidation, sowohl im präklinischen als auch im symptomatischen Stadium. Quelle der ROS sind in erster Linie Mitochondrien, wo freie Sauerstoffradikale bei der Aktivität der Atmungskette entstehen. Daneben können ROS auch in nicht neuronalem Gewebe, z.B. Mikroglia, gebildet werden. Die Hypothese, dass oxidativer Stress wesentlich zur Pathogenese der ALS-Erkrankung beiträgt, steht ebenfalls im Einklang mit einer Vielzahl von anderen Aspekten der Motoneurondegeneration, z.B. der Hypothese der Neuroinflammation (s.u.). Darüber hinaus gibt es zahlreiche Hinweise, dass auch eine glutamatinduzierte Kalziumüberladung zu erhöhten ROS Spiegeln führt, was die enge Verknüpfung von oxidativem und exzitotoxischen Stress in Motoneuronen nachhaltig unterstreicht (Rao & Weiss, 2004). Neuere Untersuchungen zeigen zudem einen en-

gen Zusammenhang zwischen oxidativer Modifikation von Proteinen, z.B. mutiertem SOD1, und vermehrter Aggregation (Furukawa et al. 2006), ein weiteres Indiz für das synergistische Zusammenspiel verschiedenartiger pathogener Mechanismen in der ALS.

Proteinaggregation

Ein wichtiges histopathologisches Kennzeichen der ALS sind zytoplasmische Proteinaggregate in den betroffenen Motoneuronen. Bis jetzt unbeantwortet ist jedoch die Frage, inwieweit diese Aggregate pathogenetisch eine Rolle spielen. Zum einen könnten sie harmlosen Nebenprodukte des Degenerationsprozesses darstellen, zum anderen über Sequestration von z.B. antiapoptotischen Proteinen den zellulären Stoffwechsel direkt beeinträchtigen und am Untergang der Motoneurone beteiligt sein (Bruijn et al. 2004). Die Aggregate können unterschiedliche Proteine enthalten, u.a. mutierte SOD1 in familiären Formen der ALS, Neurofilamente, Hitzeschockproteine (Hsp 70, Hsp 40) oder Ubiquitin (Strong et al. 2005). Es wird vermutet, dass eine abnormale Proteinfaltung und -Löslichkeit, z.B. im Falle der mutierten

SOD1, sowie gestörte Proteindegradation für die Bildung der Aggregate verantwortlich sind. Bereits vor der Bildung von lichtmikroskopisch sichtbaren Aggregaten könnten fehlgefaltete Proteine, wie z.B. mutierte oligomerisierte SOD1, vermehrt Chaperone binden, und diese protektiven Proteine so dem Zellmetabolismus entziehen. Dabei wirken oxidative Modifikationen von Proteinen begünstigend auf die Aggregation. Schließlich kann, wie bei anderen „Aggregaterkrankungen“ wie z.B. Morbus Parkinson oder Morbus Huntington nicht ausgeschlossen werden, dass es sich bei der Bildung der Aggregate um einen protektiven Mechanismus handelt, um den Zellmetabolismus vor toxischen, denaturierten Proteinen zu schützen.

Mitochondriale Defekte

Sowohl in sporadischen als auch familiären Formen der ALS scheinen Mitochondrien eine entscheidende Rolle zu spielen. Erste Hinweise gaben histopathologische Untersuchungen, die geschwollene und degenerierte Mitochondrien in Motoneuronen noch vor Beginn der klinischen Symptomatik zeigten (Wong et al. 1995; Kong und Xu, 1998). Im Verlauf wurden mitochondriale DNA Veränderungen bei ALS-Patienten nachgewiesen (Swerdlow et al. 1998; Vielhaber et al., 2000). Zudem fanden sich Hinweise für eine Aktivierung mitochondrialer Apoptose-Kaskaden, z.B. der Nachweis einer Freisetzung von Zytocrom c oder die mitochondriale Translokation von Bax im ALS-Mausmodell. Als funktionelle Beeinträchtigungen wurden reduzierte Aktivitäten der Atmungskettenenzyme, eine Störung der Kalziumhomöostase und vermehrte Produktion freier Sauerstoffradikale gezeigt. Einige dieser Veränderungen wurden auch als Folge erhöhter glutamaterger Stimulation beschrieben. (Carriedo et al. 2000; Memzies et al. 2002). Neuere Studien rücken mitochondriale Dysfunktion insbesondere in der Pathogenese der familiären, durch mutiertes SOD1 bedingten Form der ALS in den Mittelpunkt. Im Gegensatz zu Wild-Typ SOD1 akkumuliert mtSOD1 in Mitochondrien, was zu einer Hemmung mitochondrialer Transportprozesse führen könnte, und aggregiert innerhalb der mitochondrialen Matrix. Außerdem konnten Aggregate von mtSOD1 mit dem anti-apoptotischen Protein Bcl-2 nachgewiesen werden, welche sich spezifisch in Fraktionen spinaler Mitochondrien fanden. Weiterhin konnte gezeigt werden, dass mtSOD1 direkt die Funktion der Atmungskette beeinträch-

tigt, möglicherweise über eine Hemmung der Assoziation von Komplex IV mit der mitochondrialen Membran (Mattiuzzi et al. 2002; Kirkinezos et al. 2005). Als Folge der mitochondrialen Funktionsstörung besteht eine vermehrte Empfindlichkeit gegenüber glutamaterger Stimulation und metabolischer Belastung, was letztendlich das Risiko für eine selektive Motoneurondegeneration erhöht (Kaal et al. 2000).

Störungen des axonalen Transports

Aufgrund der großen Axonlänge von Motoneuronen ist sowohl anterograde als auch retrograde axonale Transport von Proteinen und Organellen besonders wichtig (Jablonka et al. 2004). So ist es nicht erstaunlich, dass Defekte im anterograden axonalen Transport von Motoneuronen eines der frühesten Merkmale in der Pathogenese von SOD1 Mäusen darstellen (Williamson und Cleveland 1999). Für den schnellen retrograden Transport spielt der Dynein-Dynactin Proteinkomplex eine zentrale Rolle. Veränderungen der Dynein-Dynactin Interaction durch z.B. Mutationen in einer Untereinheit von Dynactin sind ebenfalls mit der Degeneration von Motoneuronen sowohl in transgenen Mäusen als auch beim Menschen assoziiert (Hafezparast et al. 2003). Interessanterweise führt eine Kreuzung von mtDynactin-transgenen Tieren mit mtSOD1-Mäusen zu einer Verbesserung des axonalen Transports und erhöhten Überlebensraten, was die zentrale Bedeutung des Gleichgewichts von antero- und retrogradem Transport in Motoneuronen unterstreicht (Kieran et al. 2005).

Neuroinflammation

Studien an *post mortem* Hirngewebe von ALS-Patienten zeigen eine Aktivierung und Proliferation von Mikroglia in den Hirnarealen, die von der Motoneurondegeneration besonders betroffen sind. Dasselbe wurde für das SOD1-Mausmodell nachgewiesen, wobei die Veränderungen bereits vor Beginn der klinischen Symptomatik festzustellen waren (Sargsyan et al. 2005). Aktivierte Mikrogliazellen setzen bekanntermaßen Entzündungsmediatoren wie z.B. Prostaglandine und ROS frei, was wiederum eine erhöhte Glutamatfreisetzung aus Astrozyten nach sich ziehen kann (siehe oben). Erhöhte Konzentrationen von Prostaglandin E₂ und dem an der Bildung beteiligten Enzym Cyclooxygenase 2 (COX-2) wurden dementsprechend im Hirngewebe von ALS-Patienten und mtSOD1-Mäusen

nachgewiesen. Dadurch dass diese Substanzen in der Pathogenese der ALS eine Rolle spielen, wird auch erklärt, dass eine Hemmung von COX-2 die Ausprägung der ALS typischen Pathologie verzögern und das Überleben transgener SOD1-Mäuse verlängern kann (Drachman et al. 2002; Pompl et al. 2003). Neueste Daten legen auch nahe, daß extrazellulär sekretierte SOD1 für die entzündliche Aktivierung nicht-neuronaler Zellen (mit-) verantwortlich sein könnte. Insgesamt gibt es also zahlreiche Hinweise, dass die Neuroinflammation eine Rolle bei der ALS spielt, unklar ist jedoch, ob sie ursächlich beteiligt oder eine Begleiterscheinung der fortgeschrittenen Neurodegeneration ist. Jedenfalls deuten die bisherigen Untersuchungen darauf hin, dass die Neuroinflammation über die Freisetzung von Entzündungs-Mediatoren an der Propagation der Erkrankung beteiligt sein könnte.

Die besondere Verwundbarkeit von Motoneuronen in der ALS

Ein wichtiger Teil der aktuellen Forschungsarbeit bezieht sich auf die besondere Verwundbarkeit von Motoneuronen in der ALS. Hierbei fällt auf, dass verwundbare Motoneuronen im Vergleich zu anderen Nervenzellen einige außergewöhnliche Merkmale besitzen, wie z.B. ihre besondere Größe, die hohe metabolische Aktivität, ihre Empfindlichkeit gegenüber mitochondrialen Störungen und ihre geringe Fähigkeit zum Puffern von intrazellulären Kalziumkonzentrationen (Vanselow und Keller, 2000) oder zur verstärkten Expression von protektiven Chaperonen. Darüber hinaus besitzen Motoneuronen eine hohe Dichte von Glutamatrezeptoren, wobei unter pathophysiologischen Bedingungen der vergleichsweise hohe Anteil von kalziumpermeablen AMPA Rezeptoren offensichtlich einen besonderen Risikofaktor darstellt (Shaw 2005; Van Damme et al. 2002; Carriedo et al. 2000). Motoneurone zeigen darüber hinaus eine geringe Expression der kalziumbindenden Proteine Parvalbumin und Calbindin, was einen zusätzlichen Risikofaktor bei Kalziumerhöhungen repräsentiert. Wie im zellulären Modell in Abb. 3 dargestellt, gibt es zahlreiche experimentelle Hinweise, dass bei pathophysiologischen Kalziumerhöhungen über die Aktivierung der Mitochondrien freie Sauerstoffradikale entstehen, die wiederum über ihre Inhibition der Glutamataufnahme in Gliazellen zu einer noch weiter erhöhten Glutamatkonzentration im Extrazellulärraum führen. Insgesamt fördert also diese Signalkaskade einen „Teufelskreis“

aus erhöhten Glutamatkonzentrationen, Kalziumeinstrom und oxidativem Stress, der im Zusammenspiel das Absterben der betroffenen Motoneurone initiieren oder beschleunigen könnte (Rao und Weiss 2005; v. Lewinski und Keller 2005).

Klinische Ansätze in der ALS

Seit vielen Jahren wird versucht, eine verbesserte Therapie für die ALS-Erkrankung zu entwickeln, wobei in den letzten Jahren über 20 klinische Studien durchgeführt wurden (aktuelle Übersicht bei Goodall und Morrison 2006). Trotzdem konnte bisher nur für einen Wirkstoff, Riluzol, eine signifikante Verlängerung der Überlebenszeit der ALS-Patienten nachgewiesen werden. Leider ist aber auch der klinische Nutzen von Riluzol begrenzt, da die Überlebenszeit der Patienten nur um etwa 3 Monate verlängert wird, was für die Patienten oft nicht als verzögerter Krankheitsverlauf subjektiv spürbar wird.

Viele der bisher überprüften Wirkstoffe zeigten zwar gute neuroprotektive Wirkungen im transgenen mtSOD1-Mausmodell der ALS, wobei in manchen Fällen sowohl ein verlangsamtes Fortschreiten der Erkrankung als auch eine Verlängerung der Überlebenszeit beobachtet werden konnte. Meist konnte dann aber in klinischen Studien keine Wirkung nachgewiesen werden.

In einem neuen interessanten Ansatz konnte kürzlich ein Konsortium im Rahmen des amerikanischen National Institut of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) über 1000 bereits für andere klinische Anwendungen zugelassenen Wirkstoffe in verschiedenen *in vitro* und *in vivo* Protokollen auf neuroprotektive Wirkungen in der ALS untersuchen. Ein überraschendes Ergebnis war die Identifizierung von Antibiotika aus der Beta-Lactam-Gruppe, welche offensichtlich über eine Erhöhung der Expression des Glutamattransporters EAAT2 eine neuroprotektive Wirkung auf ALS-vulnerable Motoneuronen ausüben (Rothstein et al. 2005). Darauf aufbauend wird aktuell Ceftriaxon, ein Beta-Lactam Antibiotikum mit langer Halbwertszeit, in klinischen Studien getestet. Davon unabhängig haben Studien mit einer Kombination von Wirkstoffen, wie z.B. Minocyclin, Riluzol und Nimodipin im mtSOD1-Mausmodell sehr gute Ergebnisse gezeigt (siehe z.B. Morrison 2002; Rothstein 2003). Dies Ergebnis deutet darauf hin, dass in Zukunft am ehesten eine Kombination von Wirkstoffen zu einer verbesserten Therapie der ALS-Erkrankung beitragen könnte.



Antiglutamaterge Substanzen und mitochondriale Stabilisatoren

Der neuroprotektive Effekt von Riluzol wird im Wesentlichen seiner antiglutamatergen Wirkung zugeschrieben, wobei der genaue Wirkmechanismus in Motoneuronen nicht vollständig aufgeklärt ist. Klinische Studien mit anderen antiglutamatergen Substanzen und Kalziumantagonisten verliefen jedoch enttäuschend, wobei u.a. Topiramate, Verapamil, Lamotrigin und Dextromethorphan getestet wurden (Choudry et al. 2005). Daneben zeigten antioxidativ wirkende Substanzen wie z.B. Vitamin E, N-Acetylcysteine (NAC) und Catalase ebenfalls gute Wirkungen im mtSOD1-Mausmodell, die aber in klinischen Studien am Menschen nicht bestätigt werden konnten (Goodall und Morrison 2006). Ähnliches gilt für Kreatin, das unter physiologischen Bedingungen die mitochondriale Atmungskette stabilisieren und die präsynaptische Aufnahme von Glutamat fördern sollte (Klivenyi et al. 1999). Eine Hochdosis-Behandlung mit Melatonin, das vermutlich über antioxidative Eigenschaften wirkt, zeigte ebenfalls neuroprotektive Wirkungen im mtSOD1-Mausmodell (Weishaupt et al. 2006). Nach einer ersten Sicherheitsstudie an 31 ALS-Patienten steht aktuell eine kontrollierte klinische Studie noch aus.

Wachstumsfaktoren und gentherapeutische Ansätze

Berücksichtigt man die selektive Degeneration der Neuronen in der ALS, dann erscheint es attraktiv, durch den gezielten Einsatz von Wachstumsfaktoren die Regeneration der besonders geschädigten Motoneuronen anzuregen (Lai et al. 1997; Borasio et al. 1998). Vor diesem Hintergrund wurden die Wachstumsfaktoren CNTF (Ciliary Neurotrophic Factor), GDNF (Glial cell line-derived neurotrophic factor) und IGF-1 (Insulin-ähnlicher Faktor) zunächst im Tierexperiment untersucht. Alle Faktoren zeigten gute Effekte in mtSOD1-Mäusen, wobei die Studien am Menschen aber ebenfalls enttäuschend verliefen. Subkutan verabreichtes IGF-1 zeigte in einer amerikanischen Studie einen signifikanten Effekt, aber dieses Ergebnis konnte in einer folgenden europäischen Studie nicht bestätigt werden (Borasio et al. 1998). Zur Zeit wird eine dritte Studie durchgeführt, wobei ein möglicher Grund für die bisher enttäuschenden Ergebnisse die schwierige Erreichbarkeit der Motoneurone für Wachstumsfaktoren sein könnte.

Gentherapeutische Behandlungen haben ein interessantes Potential in der Behandlung

der ALS-Erkrankung, da sie über geeignete virale Transportsysteme gezielt auf Motoneurone ausgerichtet werden könnten (Kaspar et al. 2003; Friederici und Boulis 2005). Zur Zeit werden verschiedene Strategien ausprobiert, wobei zunächst die Expression von Wachstumsfaktoren und anti-apoptischen Genen im Vordergrund stehen. In diesem Fall werden virale Vektoren direkt in die beeinträchtigten Gebiete des ZNS eingebracht oder retrograd nach Injektion in den betroffenen Muskel in die Motoneuronen transportiert. Bisher durchgeführte gentherapeutische Studien unter Verwendung von Adenoviren (AAV) als Transportsystem für IGF-1 und GDNF haben in der Tat positive Effekte in mtSOD1-Mausmodellen gezeigt, und weitere Studien werden derzeit durchgeführt. Intramuskuläre Injektionen von Lentiviren als Vektor für VEGF zeigten ebenfalls positive Wirkungen im mtSOD1-Mausmodell, und die ersten Studien an Primaten werden aktuell durchgeführt. Eine alternative Strategie zur Gentherapie beruht auf dem sog. „knock-down“ von Genen, wie z.B. dem mtSOD1-Gen. Tatsächlich zeigen erste Studien im mtSOD1-Modell positive Ergebnisse nach Einführung von short interference RNA (siRNA) Molekülen, die die Proteinexpression von mtSOD1 reduzieren und damit zur Protektion der Motoneuronen beitragen (Ralph et al. 2005).

Stammzelltherapien

Die Stammzelltherapie hat in letzter Zeit im Bereich der ALS-Erkrankungen erhebliche Aufmerksamkeit erlangt. Beispielsweise gab es zahlreiche Medienberichte über die Behandlung von ALS-Patienten durch fötale olfaktorische Stammzellen in China. „Erfolge“ konnten aber durch seriöse wissenschaftliche Daten nicht bestätigt werden (Watts, 2005). Humane embryonale Stammzellen können zwar dazu gebracht werden, wichtige Motoneuron-Gene zu exprimieren, aber aus heutiger Sicht erscheint es noch ein langer Weg bis zu der Bestätigung, dass solche Stammzellen auch als ausdifferenzierte Motoneuronen in das zentrale oder periphere Nervensystem integrieren werden können. Ein weiterer Therapieansatz auf der Basis von Stammzellen beruht darauf, gliale Stammzellen in das Rückenmark zu integrieren, um neurotrophe oder andere Faktoren, die den Verlauf der Krankheit positiv beeinflussen, zu generieren. Obwohl also die Stammzelltherapie ein interessantes Potential für die Zukunft verspricht, sind überzeugende klinische Anwendungen bestenfalls in der langfristigen Perspektive zu erwarten.

Zusammenfassung und Ausblick

Der vorliegende Artikel illustriert die zahlreichen pathogenen Mechanismen in der ALS und zeigt auf, wie verschiedenartige Signalkaskaden bei der selektiven Zerstörung von Motoneuronen zusammenwirken. Obwohl also in den letzten Jahren bedeutende Fortschritte im Verständnis der molekularen und zellulären Prozesse erreicht werden konnten, ist die relative Bedeutung einzelner Signalwege bei der Initialisierung bzw. der Progression der ALS-Erkrankung nur unvollständig aufgeklärt. Durch die bisherige Grundlagenforschung konnten zwar einige potentiell wertvolle Wirkstoffe identifiziert werden, allerdings konnten diese Erkenntnisse bisher nicht in wirksame klinische Therapien umgesetzt werden. Ein Grund für die bisher enttäuschend verlaufenden klinischen Studien könnte sein, dass die ALS-Erkrankung auf der molekularen und zellulären Ebene durch ein synergistisches Zusammenwirken sehr unterschiedlicher Störungen verursacht wird. Vor diesem Hintergrund ist zu erwarten, dass erfolgreich Therapieansätze nicht primär auf der Stabilisierung eines einzelnen Signalwegs beruhen werden, sondern erst die Kombinationen verschiedener therapeutischer Ansätze mit unterschiedlichen molekularen Angriffspunkten eine erfolgversprechende Protektion der betroffenen Motoneuronen erreichen kann.

Literatur

- Bruijn, L.I., Miller, T.M. and Cleveland, D.W. (2004): Unraveling the mechanisms involved in motor neuron degeneration in ALS. *Annu Rev Neurosci* 27, 723-749.
- Gurney, M.E., Pu, H., Chiu, A.Y., Dal Canto, M.C., Polchow, C.Y., Alexander D.D., Caliendo, J., Hentati, A., Kwon, Y.W., Deng, H.-X., Chen, W., Zhai, P., Sufit, R.L., Siddique, T. (1994): Motor neuron degeneration in mice that express a human Cu, Zn superoxide dismutase. *Science* 264: 1772-1775.
- Maragakis, N.J. und Rothstein, J.D. (2001): Glutamate transporters in neurologic disease. *Arch Neurol* 58 (3), 365-370.
- Rao, S.D. and Weiss, J.H. (2004): Excitotoxic and oxidative cross-talk between motor neurons and glia in ALS pathogenesis. *Trends Neurosci* 27, 17-23.
- Rosen, D.R. et al. (1993): Mutations in Cu/Zn superoxide dismutase gene are associated with familial amyotrophic lateral sclerosis. *Nature* 362, 59-62.
- Rothstein, J.D. et al. (2005): Beta-lactam antibiotics offer neuroprotection by increasing glutamate transporter expression. *Nature* 433, 73-77.
- Rowland, L.P. and Shneider, N.A. (2001): Amyotrophic lateral sclerosis. *N Engl J Med* 344 (22), 1688-1700.

Trotti, D., Danbolt, N.C. and Volterra, A. (1998): Glutamate transporters are oxidant-vulnerable: a molecular link between oxidative and excitotoxic neurodegeneration? *Trends Pharmacol Sci* 19, 328-334.

von Lewinski, F. und Keller, B.U. (2005): Ca²⁺, mitochondria and selective motoneuron vulnerability: implications for ALS. *Trends Neurosci* 28, 494-500.

Weishaupt, J.H. et al., (2006): Reduced oxidative damage in ALS by high-dose enteral melatonin treatment. *J Pineal Res*, in press.

Ausgewählte Referenzen zum Text. Bei Bedarf kann eine ausführliche Literaturliste bei den Autoren angefordert werden.

Danksagung

Die zugrunde liegende Arbeit wurde unterstützt von der DFG, dem SFB 404, dem DFG Forschungszentrum „Center of Molecular Physiology of the Brain“, dem BMBF und dem Bernstein Center for Computational Neuroscience (BCCN). Darüber hinaus danken wir Frau Dr. C. Leutbecher für ihre Hilfe bei der Erstellung des Manuskripts.

Kurzbiographien

Mathias Bähr: geb. 24.1. 1960 in Mainz. Studium der Humanmedizin in Tübingen. Nach Beginn der Facharztausbildung für Neurologie in Düsseldorf bei Prof. Freund (1985-1986) DFG-Ausbildungsstipendium am MPI für Entwicklungsbiologie in Tübingen bei Prof. F. Bonhoeffer (1986-1989), unterbrochen durch ein Max-Planck-Stipendium für einen Auslandsaufenthalt an der Washington University St. Louis (Prof. R.P. Bunge und Prof. Dennis O'Leary). Ab

1989 wiss. Assistent bei Prof. Dichgans. 1993 Facharzt und Habilitation für Neurologie. Seit 1994 Oberarzt der Klinik, seit 1998 leitender Oberarzt der Neurologischen Universitätsklinik Tübingen. Seit 2001 Direktor der Abteilung Neurologie an der Universitätsklinik in Göttingen, seit 2002 stellvertretender Sprecher des DFG-Forschungszentrums, Molekularphysiologie des Gehirns (CMPB) in Göttingen.

Bernhard Keller: geb. 1.10.1957 in Hofgeismar, Kreis Kassel. Studium der Physik/Biophysik in Göttingen und San Diego und anschließend wiss. Mitarbeiter am MPI für biophysikalische Chemie in Göttingen (Abt. Prof. E. Neher, Prof. A. Konnerth). Im Jahr 1994 Habilitation in den Fächern Biophysik und Physiologie an der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen und anschließend Heisenbergstipendiat der Deutschen Forschungsgemeinschaft. Seit dieser Zeit Leiter einer Forschungsgruppe am Zentrum Physiologie und Pathophysiologie der Universität Göttingen mit dem Forschungsschwerpunkt „Motoneuronenerkrankungen und ALS“.

Friederike von Lewinski: geb. Bergmann, geboren 1974 in Wuppertal. 1993-2000 Studium der Medizin an den Universitäten Freiburg i.Br. und Innsbruck. 2000 Dissertationsarbeit zum Dr. med. am Physiologischen Institut der Leopold-Franzens-Universität Innsbruck (Leitung Prof. Dr. Deetjen). Seit 2000 Ärztin und wissenschaftliche Mitarbeiterin der Abteilungen für klinische Neurophysiologie (Zentrum Neurologische Medizin, Prof. W. Paulus) und Neurophysiologie (Zentrum

Physiologie und Pathophysiologie, Prof. B. Keller) der Universität Göttingen. 2003 Forschungsaufenthalt an der Cornell University, Ithaca (Prof. W. W. Webb). Erwerb des PhD in Neurowissenschaften 2004.

Jochen Weishaupt: Geboren 1971. 1992-1998 Studium der Medizin in Heidelberg und Promotion im Labor von Prof. Peter H. Seeburg und Fr. Prof. Hannah Monyer am Zentrum für Molekulare Biologie Heidelberg (ZMBH). Forschungsaufenthalt an der Washington University of St. Louis (Prof. D. W. Choi). 1998-1999 Praktisches Jahr an der Universität Tübingen, Harvard Medical School, Boston, und am Albert-Einstein-College, New York. 1999-2000 Arzt im Praktikum an der Neurologischen Universitätsklinik Tübingen (Direktor Prof. J. Dichgans), seit 1999 wissenschaftliche Tätigkeit in der Arbeitsgruppe von Prof. Mathias Bähr. Seit 2001 wissenschaftlicher Assistent und Facharztausbildung an der Neurologischen Universitätsklinik Göttingen (Direktor Prof. Mathias Bähr). Seit 2001 Aufbau einer eigenen wissenschaftlichen Arbeitsgruppe mit Schwerpunkt neuronaler Zelltod/neurodegenerative Erkrankungen (M. Parkinson, ALS).

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Bernhard U. Keller
Universität Göttingen
Zentrum Physiol. u. Pathophysiologie
Humboldtallee 23
37073 Göttingen
Tel.: +49 (0) 551 39 9677
Fax: +49 (0) 551 39 5923
e-mail: bkeller1@gwdg.de

Einladung zur Mitgliederversammlung auf der 7. Göttinger Tagung der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft am 29. März – 1. April 2007

Termin: Samstag, 31. März 2007,
12.00 -13.00 Uhr

Vorläufige Tagesordnung:

1. Begrüßung durch den Präsidenten
2. Bestätigung des Protokolls der letzten Mitgliederversammlung
3. Bericht des Schatzmeisters

4. Mitteilungen
5. Bericht zur Göttinger Tagung
6. Wahl des neuen Vorstandes
7. Aktivitäten der Gesellschaft
8. Verschiedenes

Vorschläge für weitere Tagesordnungspunkte reichen Sie bitte **bis spätestens 1. März 2007** bei der Geschäftsstelle ein.

Kontakt:

Neurowissenschaftliche Gesellschaft e.V.
Max-Delbrück-Centrum für
Molekulare Medizin (MDC)
Robert-Rössle-Str. 10
13092 Berlin
e-mail: gibson@mdc-berlin.de