© Artur / stock.adobe.com

▲ Mikrogliazellen können sich zusammenschließen und im Abbau toxischer Proteine gegenseitig unterstützen

Alle für einen: Teamwork unter Mikrogliazellen

Die Immunzellen des Gehirns, Mikrogliazellen, können sich bei Bedarf und unter bestimmten Umständen zu kollektiv agierenden Aggregaten zusammenschließen, um toxische Proteine schneller abzubauen. Das hat eine kürzlich in *Cell* publizierte deutsch-französische Studie gezeigt. Die Arbeit konzentriert sich auf das Protein Alpha-Synuclein (aSyn), welches beispielsweise im Gehirn von Parkinson-Erkrankten und Betroffenen mit Lewy-Körperchen-Demenz verklumpt und unlösliche Aggregate bildet, welche die Neuronen schädigen.

Dass Mikrogliazellen grundsätzlich versuchen, diese Aggregate abzubauen und zu entsorgen, ist bekannt. Neu ist laut den Forschern allerdings die Erkenntnis,

dass die Mikrogliazellen sich hierzu über schlauchähnliche Fortsätze zusammenschließen können, um sich gegenseitig zu unterstützen. Zum einen würden durch diese Verbindungen die aSyn-Aggregate unter den Partnern des Netzwerks verteilt. Zum anderen könnten die einzelnen Mikrogliazellen aber auch aktuell stark beanspruchte Nachbarzellen unterstützen, indem sie über die gebildeten Verbindungsschläuche Mitochondrien schicken.

Man hoffe, dass die Erkenntnisse mittelfristig neue therapeutische Perspektiven für neurologische Störungen ermöglichen.

Quelle: Scheiblich H et al (2021) *Cell*. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.09.007>

SARS-CoV-2 schädigt Endothelzellen im Gehirn

Dass SARS-CoV-2 auch das Gehirn angreift und schädigt, ist bekannt. Wie genau das Coronavirus jedoch kognitive und psychiatrische Symptome auslöst, ist weitgehend ungeklärt. Eine Lübecker Forschungsgruppe konnte in Zusammenarbeit mit Wissenschaftlern aus Frankreich, Spanien und Deutschland nun einen spezifischen Pathomechanismus identifizieren. Sie fanden heraus, dass die SARS-CoV-2-Hauptprotease M^{pro} das körpereigene Protein NEMO spaltet. NEMO ist essentiell für das Überleben von Gehirnendothelzellen – die Spaltung führt zum Zelltod durch Nekroptose. Die Au-

toren konnten dann ferner zeigen, dass die Deletion der rezeptorinteragierenden Proteinkinase (RIPK) 3, eines Vermittlers des regulierten Zelltods, im Mausmodell die Gefäßverengung und die Störung der Blut-Hirn-Schranke infolge der NEMO-Ablation verhindert. RIPK könnte daher ein potenzielles therapeutisches Ziel für die Behandlung der Neuropathologie von COVID-19 darstellen; die Forscher hoffen insbesondere, mit diesem Ansatz Long-COVID-Symptome behandeln zu können.

Wenzel J et al (2021) *Nature Neuroscience*. <https://doi.org/10.1038/s41593-021-00926-1>

Ein Mechanismus der Migräne-Aura entschlüsselt

Etwa ein Drittel aller Migränepatienten in Deutschland leidet zusätzlich unter vorübergehenden neurologischen Symptomen. Typisch ist hier die sogenannte Migräne-Aura, die sich meist in Form von Sehstörungen, wie etwa ein Flimmern vor den Augen, äußert und dem Kopfschmerz vorangeht. Im Gehirn ist während der Auren ein typisches Aktivitätsmuster zu erkennen: zunächst eine starke Erregungswelle, gefolgt von einer Ruhepause.

Ein Forschungsteam aus Tübingen und München konnte mithilfe eines Mausmodells nun grundlegende Mechanismen der Migräne-Auren bei einer bestimmten, genetisch bedingten Form der Migräne entschlüsseln. Offenbar führt ein hier zugrundeliegender Gendefekt zu einer Überdurchlässigkeit von Natriumkanälen. Im Mausmodell wurde beobachtet, dass dies eine Überaktivierung bestimmter Nervenzellen zur Folge hat. Genauer: eine Überaktivierung von Neuronen, die normalerweise die Aktivität von Pyramidenzellen hemmen. Anders als bisher angenommen seien damit laut den Forschern wohl doch nicht die Pyramidenzellen selbst Auslöser der Migräne-Auren. Die krankhafte Hirnaktivität bei den Mäusen besserte sich bei Verabreichung einer Substanz, die die übermäßige Natriumkanalaktivität blockiert. Damit habe man – zumindest bei dieser bestimmten Form der Migräne – einen Ansatzpunkt für die medikamentöse Behandlung. Darüber hinaus tragen die Erkenntnisse laut den Forschern dazu bei, den generellen Auslösemechanismus von Migräne-Auren zu entschlüsseln.

Quelle: Auffenberg E et al (2021) *J Clin Invest*. <https://doi.org/10.1172/JCI142202>

DGNeurologie 2022 • 5 (1): 3–4
<https://doi.org/10.1007/s42451-021-00409-4>
 Online publiziert: 7. Januar 2022
 © Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2022

Die Verarbeitung neu erlernter Laute im Gehirn ist individuell

Möchten wir uns eine neue Fremdsprache aneignen, so müssen wir zunächst deren Laute erlernen. Was dabei im erwachsenen Gehirn geschieht, hat ein kalifornisches Forscherteam nun untersucht.

In einer Studie wurden 10 erwachsene Epilepsiepatienten mit der Muttersprache Englisch beim Erlernen von Lauten aus dem Mandarin beobachtet. Die Patienten hatten im Vorfeld aufgrund ihrer Erkrankung Elektroden ins Gehirn implantiert bekommen, die nun eine Beobachtung der Aktivität verschiedener an der Spracherlernung beteiligter Hirnregionen ermöglichte.

Mandarin ist eine sogenannte tonale Sprache, bei der die Bedeutung eines Wortes unter anderem von zum Teil subtilen Veränderungen in der Tonhöhe der Stimme abhängt. Für Sprecher nicht-tonaler Sprachen ist es mitunter sehr schwierig, diese Klänge zu erkennen. Die Probanden sollten angeben, ob vorgespielte Töne anstiegen oder abfielen. Dies wurde in mehreren Sitzungen etwa 200 Mal wiederholt.

In der Auswertung der dabei jeweils aufgezeichneten Hirnaktivität zeigte sich ein Spektrum von Veränderungen, die über den gesamten Sprachkortex verteilt waren. In einigen Bereichen nahm die Aktivität zu, in anderen ab. Laut den Forschern reagierten einige Zellgruppen stärker auf fallende Töne, andere auf steigende. Interessanterweise war es von Person zu Person unterschiedlich, welche Hirnregionen durch welchen Ton stärker aktiviert wurden. Dies könnte laut den Forschern erklären, warum manche Menschen Laute und damit Fremdsprache leichter erlernen als andere.

Quelle: Yi HG et al (2021) PNAS. <https://doi.org/10.1073/pnas.2101777118>

▲ Moderate Bewegung kann die Überlebensdauer nach einer ALS-Diagnose verlängern

Die Rolle des Aktivitätsniveaus bei ALS

Die Amyotrophe Lateralsklerose (ALS) ist eine mit etwa 2–3 Fällen pro 100.000/Jahr relativ seltene neurodegenerative Erkrankung, bei der es zu einem Absterben von Motoneuronen kommt. Trotz neuer therapeutischer Ansätze ist die Erkrankung weiterhin unheilbar und führt in der Regel etwa zwei bis fünf Jahre nach der Diagnose zum Tod.

Forschende der Ulmer Universitätsmedizin sind in einer groß angelegten neuen Studie nun einer bislang nicht eindeutig geklärten Frage nachgegangen: ob und wie körperlich schwere Arbeit die Krankheitsentstehung und den Krankheitsverlauf beeinflusst. Tatsächlich wurde im Rahmen der Auswertung sehr schwere körperliche Arbeit als Risikofaktor für eine ALS-Erkrankung identifiziert. Und mehr noch: die Wissenschaftler aus den Bereichen der Neurologie und Epidemiologie beschrieben zudem ein neu entdecktes ALS-Frühsymptom: so sinkt offenbar das Aktivitätsniveau Betroffener bereits 5 Jahre vor der Diagnosestellung.

Bereits seit den 1960er-Jahren wird vermutet, dass schwere körperliche Arbeit einen Risikofaktor für ALS darstellen könnte; eine eindeutige Studienlage gab es hierzu bislang aber nicht. Basis für die nun durchgeführte Studie bildete das ALS-Register Schwaben, welches seit 2010 alle neu diagnostizierten ALS-Fälle

der Region erfasst. Für die Untersuchung wurden insgesamt 393 ALS-Erkrankte sowie 791 gesunde Kontrollpersonen über Dauer und Art ihrer Aktivitäten in verschiedenen Lebensphasen (20, 30, 40, 50, 60 Jahre) befragt. Um vergleichbare Daten zu generieren, rechneten die Forscher Angaben wie „schweißtreibende Aktivitäten“ oder „leichte Anstrengungen“ in den Bereichen Freizeit und Arbeit anschließend in den sogenannten „MET-Wert“ um (= Energie-Aufwendung bezogen auf Stunden pro Woche; 1 MET = Sauerstoffverbrauch von 3,5 ml/kg/min).

Die Auswertung der Daten zeigte, dass schwere körperliche Arbeit mit einem fast um das Doppelte erhöhten ALS-Risiko assoziiert ist, während Bewegung in der Freizeit offenbar keine vergleichbar negativen Auswirkungen hat. Außerdem scheint eine moderate Bewegung nach Krankheitsbeginn die durchschnittliche Überlebensdauer nach Diagnosestellung zu erhöhen (29,8 Monate gegenüber 15,4 Monaten bei einem inaktiven Lebensstil und 19,3 Monaten bei hoher körperlicher Belastung). Dementsprechend lautet die Empfehlung der Autoren, auch nach Symptombeginn in moderater Bewegung zu bleiben.

Rosenbohm A et al (2021) Neurology. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000012829>