

Rolle der Mikroglia bei M. Alzheimer

PD Dr. Klaus Fassbender, Neurologische Klinik Mannheim der Universität Heidelberg

Die Alzheimer'sche Erkrankung ist die häufigste Form der Demenz mit einer Prävalenz von 30% der über 85jährigen. Aufgrund der zunehmenden Lebenserwartung wird die Anzahl der erkrankten Personen in den nächsten Jahren noch erheblich zunehmen.

Das Amyloid Peptid (A β) ist der wesentliche Bestandteil der Senilen Plaques, welche die charakteristische Hirnläsion der Alzheimer Krankheit darstellen. Wie diese Amyloid Ablagerungen die Neuronen schädigen und letztlich zur Demenz führen, ist allerdings noch ungeklärt.

Bislang konzentrierte sich die Alzheimer Forschung auf die Neuronen. Histologische Untersuchungen zeigen jedoch, daß Mikroglia, die 4x häufiger als Neuronen sind, sich in großer Anzahl an den Senilen Plaques ansammeln. Aus *in vitro* Studien geht hervor, daß A β sowohl diese Entzündungszellen des Gehirns aktivieren kann. Im aktivierten Zustand setzen sie toxische Mediatoren wie Stickoxyd, proteolytische Enzyme oder inflammatorische Zytokine frei. Diese können auf Dauer benachbarte Neuronen schädigen. Epidemiologische Studien die ergaben, daß die jahrelange Einnahme von Entzündungshemmer seltener Alzheimer bekommen, unterstützen eine Beteiligung inflammatorischer Vorgänge bei dieser Erkrankung.

Die Gruppe um PD Dr. K. Faßbender aus der Neurologischen Universitätsklinik Mannheim charakterisierte im Rahmen einer Kooperation mit der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. Dr. Beyreuther des Zentrums für Molekulare Biologie in Heidelberg erstmals die gliale Aktivierung durch Amyloid-Peptid *in vivo*. Hierzu wurde dieses Schlüsselmolekül der Alzheimer'schen Krankheit stereotaktisch in den Hippokampus der Ratte unter tiefer Narkose injiziert und anschließend mittels Mikrodialysetechnik Indikatoren der Mikrogliaaktivierung analysiert.

Sowohl *in vivo* als auch in Experimenten an Mikrogliazellen beobachteten sie, daß die Amyloid Peptid-Monomere zu langen Fibrillen zusammengelagert sein müssen (wie die in den Plaques der Fall ist) um Mikroglia zu aktivieren. Schließlich waren Faßbender und Kollegen in der Lage, die Stickoxyd-Freisetzung durch oral verabreichte Inhibitoren der hierfür verantwortlichen Enzyme (iNOS) zu hemmen.

Dies läßt möglich erscheinen, daß die für Alzheimer typischen Amyloid-Ablagerungen alleine schon ausreichend sind, chronisch eine Mikrogliaaktivierung in Hirngewebe zu unterhalten. Da Mikroglia sehr toxische Mediatoren freisetzen, die über Jahre und Jahrzehnte

auch die umgebenden Neuronen schädigen können, könnte eine persistierende Mikrogliaaktivierung durch Amyloid Plaques den langsam progredienten Neuronenuntergang bei der Alzheimer'schen Krankheit erklären. Potentiell therapeutisch bedeutsam könnten demnach Substanzen sein, welche die Aktivierung der Mikroglia hemmen oder - wie hier untersucht- die Freisetzung des toxischen Strickoxyds verhindern.