

Prionen-ähnliche Aspekte der Alzheimer Pathologie

Dr. Yvonne Eisele, DZNE – Deutsches Zentrum für neurodegenerative Erkrankungen e.V., Standort Tübingen

Zusammenfassung der Artikel „Induction of cerebral β -amyloidosis: intracerebral versus systemic A β inoculation“ (Proc Natl Acad Sci U S A 106(31): 12926-31) und „Peripherally applied A β -containing inoculates induce cerebral β -amyloidosis“ (Science 2010 Nov 12; 330(6006):980-2.)

Bei der Alzheimer-Erkrankung kommt es im Gehirn zu auffälligen Veränderungen: zur Ablagerung von normalerweise löslichen Eiweißen. Es entstehen zum einen sogenannte Plaques aus fehlgefaltetem und abgelagertem Amyloid- β -Eiweiß (A β), zum anderen entstehen sogenannte neurofibrilläre Bündel in den Nervenzellen, die aus fehlgefaltetem und abgelagertem Tau-Eiweiß bestehen. Wenn zahlreiche dieser Eiweiß-Ablagerungen vorhanden sind, kann es zu Funktionsstörungen des Gehirns kommen und zu den Symptomen der Demenz. Obwohl die Demenz vom Alzheimer-Typ die häufigste Demenz-Erkrankung weltweit darstellt, ist bisher noch immer ungeklärt, was genau diese krankhaften Eiweiß-Ablagerungen auslöst.

Die oben genannten Studien beschäftigen sich mit der Frage, unter welchen Umständen weitere, zahlreiche A β -Ablagerungen ausgelöst werden, wenn im Körper zunächst nur geringste Mengen der fehlgefalteter A β -Eiweiße vorhanden sind. Für diese Untersuchungen wurden Extrakte aus Hirngewebe verwendet, das krankhafte, Alzheimer-typische Plaques enthielt. Geringe Mengen dieser Extrakte wurden in die Gehirne genveränderter (transgener) Mäuse gegeben, die genetisch so verändert worden waren, dass sie die menschliche Form des A β -Eiweißes produzieren und damit ein Modell für die Alzheimer-Erkrankung darstellen. Nach unterschiedlich langen Zeiträumen wurde das Gehirn der Mäuse analysiert. Es zeigte sich, dass immer dann weitere A β -Ablagerungen ausgelöst wurden, wenn das verwendete Extrakt bereits geringe Mengen der krankhaften A β -Ablagerungen („Aggregationskeime“) enthielt. Dagegen wurden keine Ablagerungen ausgelöst, wenn die Extrakte aus gesundem Hirngewebe gewonnen wurden. Die Ablagerungen konnten in verschiedenen Gehirnregionen ausgelöst werden. Außerdem nahmen sie über die Zeit weiter zu und breiteten sich in weitere Gehirnregionen aus. In der zweiten Studie zeigte sich, dass die krankhaften A β -Eiweiße auch dann weitere Ablagerungen im Gehirn auslösen, wenn man sie nicht direkt dorthin gibt, sondern auch, wenn die Extrakte in den Bauchraum gegeben wurden. Das bedeutet, dass die krankhaften A β -Ablagerungen möglicherweise aus der Körperperipherie ins Gehirn wandern können und dort weitere, Alzheimer-typische Krankheitsprozesse auslösen.

Das Prinzip, dass geringe Mengen fehlgefalteter Eiweiße in der Lage sind, weitere Fehlfaltungen und Ablagerungen auszulösen, ist von Prionenerkrankungen, zu denen auch BSE gehört, bekannt. Daher diskutiert die Forschung derzeit, ob die A β -Ablagerungen möglicherweise gesunde Eiweiße krankhaft verändern können, also ob ein prionen-ähnlich Mechanismus der A β -Fehlfaltung und -Ablagerung vorliegt.

Trotz der genannten Gemeinsamkeiten zwischen den Eiweißablagerungen der Alzheimer- und denen der Prionenerkrankung gibt es bisher keine Hinweise darauf, dass die Alzheimererkrankung auf natürlichem Wege in gleicher Weise übertragbar sein könnte, wie die Prionenerkrankung. Die Gemeinsamkeiten finden sich auf molekularer und biochemischer Ebene und diese Studien zeigen, wie wichtig es ist, bereits geringe Mengen an A β -Ablagerungen zu unterbinden, um eine weitere Ausbreitung des Krankheitsprozesses aufzuhalten.