

Steinberg-Krupp-Alzheimer-Forschungspreis 2002/2003

Dr. Heike Kölsch, Bonn, für Ihre Arbeit

„Polymorphism in the cholesterol 24S-hydroxylase gene is associated with Alzheimer's disease“

Zur Rolle von 24-Hydroxycholesterin bei der Pathogenese der Alzheimer Demenz

Die Alzheimer Demenz ist vorwiegend eine Erkrankung des höheren Lebensalter. Sie ist gekennzeichnet durch die Bildung von Proteinablagerungen, Entzündungen und zugrunde gehenden Nervenzellen im Gehirn der betroffenen Patienten. Die Ursachen dieser Prozesse sind weitgehend ungeklärt.

Studien der letzten Jahre belegen, daß Cholesterin bei dieser Erkrankung offensichtlich eine entscheidende Rolle spielt. So haben Alzheimer Patienten häufig in ihrer Vorgeschichte erhöhte Blut-Cholesterinspiegel. Substanzen, die die Cholesterinsynthese hemmen, verringern das Risiko an einer Alzheimer Demenz zu erkranken. Die Bildung des zu Ablagerungen aggregierenden Proteins in Gehirn von Alzheimer Patienten wird vermindert, wenn Cholesterin entzogen wird.

Der Cholesterinstoffwechsel des Gehirns ist von der Ernährung weitgehend unabhängig, da die Blut-Hirnschranke den Transport von Nahrungscholesterin vom Blut ins Gehirn verhindert. Ebenso wird auch der direkte Transport des im Gehirn gebildeten Cholesterins, ins Blut verhindert.

Um überschüssiges Cholesterin aus dem Gehirn zu entfernen, wird es durch ein Enzym, CYP46, in seine Transportform, das 24S-Hydroxycholesterin, gebracht. Wir haben festgestellt, daß 24-Hydroxycholesterin Nervenzellen in Kultur schädigt. Es wird daher diskutiert, ob eine erhöhte Konzentration dieser Substanz im Gehirn weitere Schädigungen verursacht.

Unsere Untersuchungen belegen, daß die Gabe von 24-Hydroxycholesterin zur Bildung freier Radikale führt, die Zellbestandteile schädigen. Antioxidantien wie Vitamin E und Östradiol-17 β können diese Schädigung verhindern.

Zusätzliche Studien müssen klären, ob die Gabe von Antioxidantien auch das menschliche Gehirn schützt. In weiterführenden Untersuchungen haben wir festgestellt, daß es im CYP46-Gen Variationen gibt, die das Risiko für eine Alzheimer Demenz und auch die Konzentration von 24S-Hydroxycholesterin/Cholesterin im Liquor von Alzheimer-Patienten beeinflussen können.

Diese Daten stützen die Hypothese, daß der Cholesterinstoffwechsel eine wichtige Rolle bei der Entstehung und im Verlauf der Alzheimer Demenz spielt. Allerdings sind weitere Studien notwendig, um die zugrunde liegenden Pathomechanismen im Detail zu klären und um neue Therapien für die Alzheimer Demenz entwickeln zu können.