



Steinberg-Krupp-Alzheimer-Forschungspreis 2005

Dr. Uta Lipka, geb. Keil, Frankfurt

Ginkgo Biloba EGb 761 und Piracetam schützen die Kraftwerke (Mitochondrien) von Nervenzellen

Bei der Alzheimer-Krankheit kommt es zu einer Schädigung von Nervenzellen im Gehirn, gefolgt von deren Absterben. Die Ursachen der Schädigung sind außerordentlich vielfältig und letztendlich auch noch nicht vollständig aufgeklärt. Vermehrt gebildete Sauerstoffradikale, die Anhäufung von Amyloid-beta (A β , Hauptbestandteil der in Alzheimer-Gehirnen gefundenen Ablagerungen), Induktion von programmiertem Zelltod (Apoptose) und ein gestörter Energiehaushalt können Ursachen des Untergangs von Nervenzellen sein.

Der wichtigste Energielieferant der Zellen, das ATP, wird hauptsächlich in den Kraftwerken der Zellen, den Mitochondrien gebildet. Geschädigte Mitochondrien spielen eine zentrale Rolle bei der Entscheidung, ob eine Zelle stirbt oder weiter lebt.

In der vorliegenden Dissertation wurden mit Zellkulturen akute, chronische und dosisabhängige Effekte von Amyloid-beta auf die Stickstoffmonoxid-Produktion und die mitochondriale Funktion untersucht.

Als Zellmodelle standen PC12-Zellen und HEK-Zellen, die die Schwedische Alzheimer-Mutation im Amyloidvorläuferprotein tragen und somit verstärkt A β produzieren (vergleichbar mit der Situation im Alzheimer-Gehirn) zur Verfügung. Interessanterweise wiesen sowohl PC12- als auch HEK-Zellen mit der Schwedischen Alzheimer-Mutation im Vergleich zu den jeweiligen Kontrollzellen signifikant erhöhte Stickstoffmonoxid-Spiegel auf. Dies ging in beiden Zellsystemen mit einem Abfall der ATP-Spiegel - einem Energieabfall in den Zellen - einher.

Passend zu diesem Befund war die Aktivität eines Bestandteils der mitochondrialen Energiegewinnung gestört. Zellen mit der Schwedischen Alzheimer-Mutation weisen somit einen gestörten Energiehaushalt auf.

Behandelt man diese Zellen mit einer Substanz, die die Amyloid-Bildung verhindert, so funktionieren die Mitochondrien wieder normal. Die gestörte Funktion der Mitochondrien scheint also durch die erhöhten Amyloid-beta-Spiegel hervorgerufen zu werden.

Anhand der in dieser Arbeit gewonnenen Daten konnte ein Modell sowohl für die sporadische als auch für die familiäre Alzheimer-Krankheit, entwickelt werden.

PC12-Zellen mit der Schwedischen Alzheimer-Mutation spiegeln hierbei die pathogenen Mechanismen in Patienten mit sporadischer Alzheimer-Krankheit (niedrige A β -Spiegel) wider, wohingegen HEK-Zellen mit der Schwedischen Alzheimer-Mutation die initialen Veränderungen bei Patienten mit familiärer Alzheimer-Krankheit (hohe A β -Spiegel) aufzeigen.

Die Fehlfunktion der Mitochondrien und ein gestörter NO-Stoffwechsel stellen entscheidende krankheitsauslösende Mechanismen, sowohl bei der sporadischen als auch bei der familiären Alzheimer-Krankheit, dar.

Zwei Medikamente, die bei der Behandlung der Alzheimer-Krankheit eingesetzt werden, Ginkgo-biloba-Extrakt EGb 761 und Piracetam haben in der Studie gezeigt, dass sie schützende Effekte auf die mitochondriale Funktion ausüben.

Aufgrund der wichtigen Rolle von mitochondrialer Fehlfunktion in der Pathogenese der Alzheimer-Krankheit stellen Ginkgo-biloba-Extrakt und Piracetam zwei sehr interessante Präventions- und Therapieoptionen bei Patienten mit leichten kognitiven Störungen bzw. bei Patienten mit Alzheimer-Krankheit dar.