

## Steinberg-Krupp-Alzheimer-Forschungspreis 2001

Frau Dr. med. Christine Stadelmann, Berlin/Wien

„Activation of Caspase-3 in Single Neurons and Autophagic Granules of Granulovacuolar Degeneration in Alzheimer's Disease“

### **Nervenzelluntergang bei der Alzheimer-Krankheit**

Eines der zentralen neuropathologischen Kennzeichen der Alzheimer-Krankheit ist ein ausgeprägter, oft über 50% reichender Verlust von Nervenzellen, der in einer für die Kognition wichtigen Schaltstelle des Gehirns, dem Hippokampus, besonders ausgeprägt ist. Das Ausmaß dieses Verlusts an Nervenzellen und synaptischen Verknüpfungen ist eng korreliert mit der klinisch beobachteten Reduktion der Hirnleistung.

Die molekularen Mechanismen, die zu diesem Absterben von Nervenzellen führen, sind noch unbekannt. Wir beschäftigten uns in mehreren Studien mit der Frage, ob im Falle der Alzheimer-Krankheit der sogenannte apoptotische oder programmierte Zelltod, der nach einem genau definierten genetischen Programm abläuft, eine Rolle spielt.

Das Vorliegen von apoptotischem im Gegensatz zum zellulär nicht gesteuerten nekrotischen Zelltod würde die Möglichkeit bieten, mit spezifischen Hemmstoffen gezielt in den Ablauf des Zelltodes einzugreifen und den Zelluntergang zu verhindern.

In unseren Studien in der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. Hans Lassmann am Institut für Hirnforschung in Wien konnten wir an Hirngewebe von Alzheimer-Patienten zeigen, dass bei der Alzheimer-Krankheit die Anzahl der Nervenzellen mit fragmentierter, d.h. zerstörter und somit unbrauchbarer DNS im Vergleich zu Kontrollgehirnen deutlich erhöht war, was wir auf eine erhöhte Vulnerabilität von Alzheimer-Nervenzellen gegen eine Vielzahl von schädigenden Einflüssen deuteten.

In einer nachfolgenden Studie konnten wir nachweisen, dass einzelne Nervenzellen bei der Alzheimer-Krankheit die aktivierte Form von Caspase-3, einem zentralen Enzym der apoptotischen Kaskade, in ihrem Zytoplasma enthalten. Unsere Studien konnten also einerseits zeigen, dass die Nervenzellen bei der Alzheimer-Krankheit anfälliger für eine Fragmentierung der DNS sind und dass andererseits ein geringer Anteil der Nervenzellen aktivierte Caspase-3 enthält, was auf einen apoptotischen Untergang dieser Zellen schließen lässt.

Da sich der Nervenzellverlust bei der Alzheimer-Krankheit in der Regel über mehrere Jahre erstreckt, ist der Nachweis von einigen wenigen sterbenden Neuronen zu einem gewissen Zeitpunkt ausreichend.

Insgesamt machen die Studien Hoffnung darauf, dass mittels Hemmstoffen der apoptotischen Kaskade, beispielsweise von Caspase-Inhibitoren, der Zelltod bei der Alzheimer-Krankheit aufgehalten werden kann.

Allerdings muss noch geklärt werden, ob die Nervenzellen dadurch ihre volle Funktionstüchtigkeit wieder erlangen. Außerdem bleibt noch unklar, wie die bei der Alzheimer-Krankheit gefundenen intrazellulären Verklumpungen von Neurofilamenten sowie die extrazellulären Ablagerungen von Amyloid mit dem Nervenzelltod in Beziehung stehen.