

Forschungsförderung 2001

Kurzbeschreibung

Tierexperimentelle Modellierung aberranter neuronaler Plastizität bei der Alzheimerschen Erkrankung

Dr. rer. nat. Ulrich Gärtner,
Paul-Flechsig-Institut für Hirnforschung,
Leipzig

Die Alzheimersche Erkrankung ist derzeit die am weitesten verbreitete und zugleich schwerwiegendste dementielle Hirnerkrankung. Hauptrisikofaktor für die Mehrzahl der Fälle ist das zunehmende Lebensalter. Durch die Verschiebung der Altersstruktur der Bevölkerung in den kommenden Jahrzehnten wird die absolute Zahl der Krankheitsfälle und der Neuerkrankungen zunehmen.

Die klinischen Symptome der Alzheimerschen Erkrankung werden durch eine fortschreitende Degeneration der Hirnrinde und subkortikaler Kerngebiete hervorgerufen.

Als charakteristische histologische Leitbefunde der Erkrankung gelten pathologische Proteinablagerungen, welche aus Aggregaten abnorm phosphorylierter Proteine des Zytoskelettes (Tau-Protein, Neurofilamente) oder Amyloid (Plaques) bestehen. Sie stehen unmittelbar mit neurodegenerativen Prozessen in Verbindung.

Die zellbiologischen Ursachen dieser Veränderungen sind weitestgehend ungeklärt. Ein bislang weniger beachtetes Phänomen der Alzheimerschen Erkrankung sind aberrante Wachstumsprozesse von Neuronen. Diese sind für Hirnregionen beschrieben, welche zugleich von Neurodegeneration betroffen sind.

Es handelt sich dabei um proliferative Prozesse (sprouting) dendritischer und axonaler Elemente in unmittelbarer Nähe seniler Plaques. Zudem belegen morphometrische Untersuchungen, daß die dendritische Reorganisation bei der Alzheimerschen Erkrankung vom kompensatorischen Neuronenwachstum bei anderen neurodegenerativen Erkrankungen oder während des normalen Alterungsprozesses in ihrer morphologischen Charakteristik verschieden ist.

Die geschilderten Phänomene deuten auf eine veränderte strukturelle Plastizität in Folge eines gestörten Reparaturmechanismus hin, welcher letztlich zur Neurodegeneration führt. Gleichzeitig können die der gestörten plastischen Reorganisation zugrunde liegenden Mechanismen mit der Bildung pathologischer Proteinablagerungen ursächlich in Zusammenhang gebracht werden.

Unter diesem Aspekt scheint die erhöhte Aktivität der neurotrophen Signaltransduktion bei der Alzheimerschen Erkrankung einen für die Pathogenese elementaren Vorgang darzustellen.

Eine Schlüsselposition bei der intrazellulären Vermittlung neurotropher Effekte besitzt das kleine G-Protein Ras. Seine Funktion ist wesentlich für die funktionelle Stabilisierung von Neuronen und deren struktureller Plastizität.

Bei der Alzheimerschen Erkrankung wird das Ras-Protein insbesondere in sehr frühen Stadien der Erkrankung vermehrt exprimiert, was eine erhöhte Aktivität der Ras-vermittelten Signaltransduktion impliziert.

Das vorliegende Projekt nutzt ein transgenes Tiermodell, bei welchem Neuronen-spezifisch ein permanent aktives Ras-Protein exprimiert wird. Mit Hilfe morphometrischer und

topologischer Analysen sollen die Auswirkungen dieser anhaltend erhöhten Aktivität des Ras-Proteins auf die neuronale Zellmorphologie untersucht werden.

Es ist beabsichtigt zu klären, inwieweit die durch die permanente Ras-Aktivität hervorgerufenen morphologischen Veränderungen als Äquivalent zum aberranten neuronalen Phänotyp zu betrachten sind, wie er für die Alzheimersche Erkrankung typisch ist.

Damit leistet das Vorhaben einen Beitrag zur Aufdeckung pathophysiologischer Zusammenhänge und bildet die Grundlage zur Identifikation therapeutischer Interventionsmöglichkeiten.