

Kurzfassung eingereicherter Arbeiten

Stress führt zur Ausschüttung von Glucocorticoiden (GC). Vorangegangene Studien zeigten, dass GC für stressbedingte Angst und Depression sowie Gedächtnis- und Lernstörungen verantwortlich sind. Dies ist auf Veränderungen in der Struktur und Funktion von Neuronen zurückzuführen. Stress und GC führen insbesondere zu einer Atrophie von Dendriten (den Teilen des Nervensystems, die synaptische Kontakte zwischen den Neuronen ermöglichen). Die Alzheimer-Demenz (AD) ist eine neurodegenerative Erkrankung, deren Hauptmerkmale Atrophie und Untergang von Neuronen sind, und zwar in den Gehirnarealen, die das Gedächtnis regulieren. Ich ging von epidemiologischen Studien aus, die darauf hinweisen, dass Stress und GC kausal mit Entstehung und Fortschreiten der Alzheimer-Demenz in Verbindung zu bringen sind und dass depressive Patienten eine höhere Wahrscheinlichkeit haben, an AD zu erkranken. Meine Arbeitshypothese war: Zelluläre Mechanismen, die durch Stress und GC ausgelöst werden und Depression verursachen können, können auch zur Alzheimer-Demenz führen.

Meine Experimente an neuronalen Zelllinien und Ratten fokussierten auf Produktion und Metabolismus des Amyloid-Präcursorproteins (APP) und den Phosphorylierungsstatus sowie die biologische Aktivität des zytoskelettalen Proteins Tau. Fehlerhafte Prozessierung von APP führt zur Bildung von zwei Peptiden, Amyloid β ($A\beta$) und C99, die in ihrer löslichen Form den Verlust von Synapsen bewirken und zu Verhaltensstörungen führen, die bei den Frühstadien der Alzheimer-Demenz auftreten. Die unlöslichen Amyloid-Plaques, die für die Alzheimer-Demenz typisch sind, entwickeln sich im Verlauf der Krankheit durch Kumulierung von $A\beta$. Tau ist verantwortlich für die Aufrechterhaltung der strukturellen Integrität von Neuronen. Bei pathologischem Geschehen wie z.B. der Alzheimer-Demenz ändert sich die Funktion von Tau durch das Auftreten vermehrter Phosphor-Gruppen. Dies führt zur Anhäufung von Tau in Neuronen und schließlich zu „tangles“ und neuronaler Fehlfunktion.

Die wichtigsten Ergebnisse meiner Untersuchungen, die ich in einer Übersichtsarbeit zusammengefasst habe sind:

- Stress und Glucocorticoide verursachen eine erhöhte Bildung von $A\beta$ und hyperphosphoryliertem Tau sowohl in Zellkulturen als auch in Tieren;
- die oben erwähnten biochemischen Änderungen gehen einher mit signifikanten Defiziten in Stimmung und Emotion sowie in der Lernfähigkeit und in Gedächtnisleistungen, die den Verhaltensdefiziten bei Alzheimer-Patienten ähneln;
- die schädlichen Wirkungen einer schon vorher bestehenden erhöhten Bildung von $A\beta$ werden durch Stress und GC verschlimmert;
- Stress und GC ändern die Bildung von Amyloid-Präcursorproteinen und die Hyperphosphorylierung von Tau durch eine erhöhte Aktivität bestimmter Enzyme, die in den Stoffwechsel von APP (BACE) und Tau (GSK3B und cdk5) involviert sind;
- Stress und GC stellen einen Hauptrisikofaktor für die Entwicklung und Verschlimmerung der Alzheimer-Demenz dar.

Obwohl die Genetik eine Rolle bei der Alzheimer-Demenz spielt, lässt sich nur ein geringer Teil der AD-Fälle durch genetische Faktoren erklären. Die meisten Fälle werden als „sporadisch“, durch nicht-genetische Gründe ausgelöst, betrachtet. Meine Untersuchungen weisen darauf hin, dass Stress und GC Faktoren sind, die eine wichtige Rolle bei „sporadischen“ Formen der Alzheimer-Demenz spielen. Es wird interessant sein herauszufinden, ob Stress und GC eine kumulierende Wirkung bei Patienten haben, die eine genetische Prädisposition für AD aufweisen. Diese Hypothese kann mit Hilfe transgener Mausmodelle der AD weiter erforscht werden.