



Pressemitteilung

Alzheimer-Forschung an Mäusen: Wie es zur krankhaft gesteigerten Hirnaktivität kommt

Physiologen der Universität Tübingen entdecken einen Mechanismus, der die gesteigerte Freisetzung erregender Botenstoffe in der Großhirnrinde bewirkt – und Ansatzpunkte für neue Therapien bietet

Dr. Karl Guido Rijkhoek
Leiter

Janna Eberhardt
Forschungsredakteurin

Telefon +49 7071 29-76788
+49 7071 29-77853

Telefax +49 7071 29-5566
karl.rijkhoek[at]uni-tuebingen.de
janna.eberhardt[at]uni-tuebingen.de

www.uni-tuebingen.de/aktuell

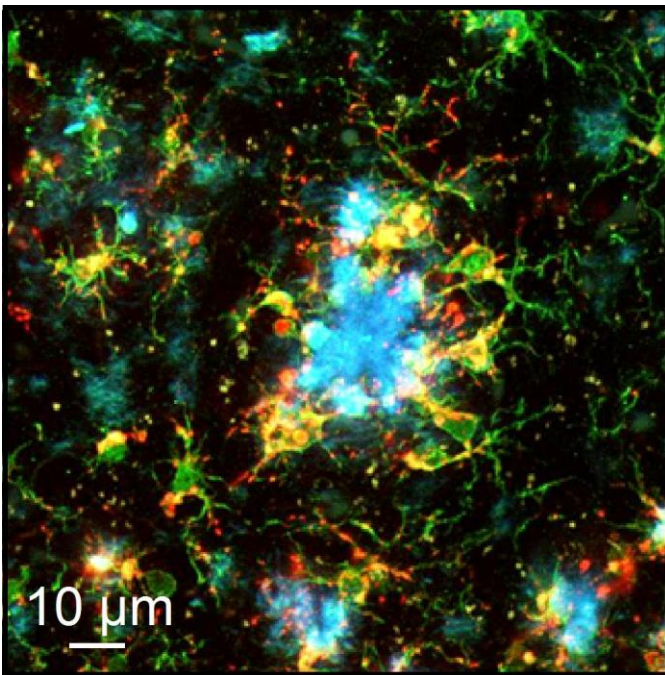
Tübingen, den 07.02.2018

Die Alzheimer-Krankheit ist die wichtigste Ursache der Demenz bei älteren Patienten. Die Betroffenen entwickeln Defizite bei Fähigkeiten wie dem Lernen, dem vernunftgesteuerten Denken, der Kommunikation und haben zunehmende Schwierigkeiten, die Herausforderungen des täglichen Lebens zu meistern. Um die Alzheimer-Krankheit besser zu erforschen, setzen Wissenschaftler Mäuse ein, in deren Gehirn sich ähnlich wie bei Alzheimer-Patienten bestimmte Proteine ablagern und die an Gedächtnisverlust leiden. Vor einigen Jahren war es dem Forscherteam um Professorin Olga Garaschuk vom Institut für Physiologie der Universität Tübingen gelungen zu zeigen, dass die Krankheit bei solchen Mäusen mit einer auffällig gesteigerten Aktivität der Nervenzellen im Gehirn einhergeht. Ähnliche Befunde gab es von menschlichen Alzheimer-Patienten. Nun konnte Garaschuks Forscherteam einen wichtigen Mechanismus dieser neuronalen Hyperaktivität bei Mäusen klären: An den Kontaktstellen zwischen den Nervenzellen kommt es zu einer Fehlfunktion der an der Signalweiterleitung beteiligten Kalziumspeicher. In der Folge werden zu viele Signalstoffe in die Großhirnrinde freigesetzt. Die Studie, die in der Fachzeitschrift *PNAS* veröffentlicht wurde, zeigt, wie sich aus den neuen Erkenntnissen Therapieansätze vor allem für die genetisch bedingte familiäre Alzheimer-Krankheit ergeben.

Die Kommunikation zwischen den Nervenzellen im Gehirn läuft größtenteils über elektrische Signale. Doch an der Synapse, dem Übergang von einer Nervenzelle auf die folgende, wird am Spalt auf chemische Signale umgeschaltet. Kalzium spielt dabei eine wichtige Rolle, es wirkt mit bei der Freisetzung von Botenstoffen, den Neurotransmittern. Die docken an die nachgeschaltete Nervenzelle an, in der wieder ein elektrischer Impuls ausgelöst und weitergeleitet wird. In der neuen Studie stellte Garaschuk fest, dass bei Mäusen mit krankhaft gesteigerter Aktivität der Nervenzellen im Gehirn die Kalziumspeicher in der Zelle vor dem synaptischen

Spalt fehlreguliert sind. „Dadurch wird eine größere Menge an Neurotransmittern in der Großhirnrinde freigesetzt, was zur Hyperaktivität der Nervenzellen führt“, sagt die Wissenschaftlerin.

Alzheimer tritt beim Menschen meistens sporadisch auf, größter Risikofaktor ist ein steigendes Lebensalter. Bei einem Teil der Erkrankten liegt jedoch auch eine erbliche Veranlagung für die Krankheit vor. Bei der familiären Alzheimer-Krankheit tragen 90 Prozent der Betroffenen eine Mutation im sogenannten Presenilin-Gen. „Interessanterweise reicht bei der Maus eine einzige Kopie eines solchen mutierten Gens aus, um die durch die Kalziumspeicher vermittelte neuronale Hyperaktivität hervorzurufen“, berichtet Garaschuk. Wirkstoffe, welche die Kalziumspeicher in der Zelle entleeren oder, wie ein zugelassenes Medikament es tut, die Freisetzung von Kalzium aus dem Speicher blockieren, unterdrücken die krankhafte Hyperaktivität. „Dadurch normalisiert sich die Funktion der Großhirnrinde“, sagt die Wissenschaftlerin. Diese Ergebnisse könnten in die Etablierung neuer Therapieansätze bei Alzheimer-Medikamenten einfließen.



Amyloide Proteinablagerungen (Plaques, blau) in der Großhirnrinde eines Mausmodells der Alzheimer-Erkrankung, umhüllt von kortikalen Immunzellen (Mikroglia, grün). In rot sind diejenigen Mikrogliazellen markiert, die die Fresseigenschaften hoch reguliert haben (positiv für CD-68). Abbildung: O. Garaschuk/PNAS

Publikation:

Chommanad Lerdkrai, Nithi Asavapanumas, Bianca Brawek, Yury Kovalchuk, Nima Mojtahedi, Maria Olmedillas del Moral, and Olga Garaschuk: Intracellular Ca²⁺ stores control in vivo neuronal hyperactivity in a mouse model of Alzheimer's disease. *PNAS*, DOI 10.1073/pnas.1714409115

Kontakt:

Prof. Dr. Olga Garaschuk
Universität Tübingen
Medizinische Fakultät
Institut für Physiologie
Telefon +49 7071 29-73640
olga.garaschuk[at]uni-tuebingen.de