



Die modifizierte Amyloid-Hypothese der Alzheimer-Demenz – intraneurales Aβ induziert Neurodegeneration

Oliver Wirths und Thomas A. Bayer

Zusammenfassung

Im vorliegenden Referat wird eine kurze Übersicht über die molekulare Pathologie der Alzheimer-Demenz (AD) gegeben, sowie die wichtigsten Tiermodelle und die möglichen Konsequenzen für neue Therapiestrategien besprochen. Die zurzeit zugelassenen und nur gering wirksamen Medikamente behandeln nur die Symptome der AD, eine kausale Therapie ist noch nicht möglich. Genetische, neuropathologische und biochemische Daten unterstreichen die Bedeutung der Amyloid-Hypothese der AD, welche die zurzeit einflussreichste Hypothese ist. Die daraus resultierenden neuen Forschungsansätze haben, so ist die Hoffnung, krankheitsmodifizierendes Potenzial. Auf der Grundlage der Amyloid-Hypothese wurden viele Behandlungsstrategien in präklinischen Tiermodellen ausgesprochen erfolgreich durchgeführt. Allerdings steht ein Behandlungserfolg bei Alzheimer-Patienten bislang leider noch aus. Das könnte daran liegen, dass die bisher genutzten Tiermodelle nur geringe Verhaltensdefizite und keinen alzheimer-typischen Nervenzellverlust hatten, obwohl sie alle mehr oder weniger viele Plaques entwickelt haben. Wir wissen heute, dass die Alzheimer-Plaques nicht für den massiven Zelltod verantwortlich sind. Seit einigen Jahren sind neuartige Tiermodelle entwickelt worden, die frühe intraneuronale Aβ-Akkumulationen, massiven Nervenzellverlust und robuste Verhaltensdefizite zeigen. Die erfolgreiche Behandlung eines Tiermodells mit solch einem Phänotyp wäre sicherlich vielversprechend und könnte vermutlich besser in die Klinik übertragen werden, als das bisher möglich ist. Die abschließende Validierung oder Falsifizierung der Amyloid-Hypothese und der darauf beruhenden Behandlungsstrategie kann jedoch nur durch eine klinische Prüfung erfolgen.

Abstract

The modified amyloid hypothesis of Alzheimer dementia – intraneuronal Aβ induces neurodegeneration

The present short review recapitulates the molecular pathology of Alzheimer's disease and discusses the most important animal models and current treatment strategies. The currently approved and only mildly efficient drugs treat only symptoms. Genetical, neuropathological and biochemical data support the importance of the amyloid hypothesis of Alzheimer's disease, which is at the moment the most influential hypothesis. The resulting research approaches have disease-modifying potential. At the basis of the amyloid hypothesis many treatment strategies have been performed, which were markedly successful in preclinical animal models. However, the treatment success in Alzheimer patients is unfortunately still lacking. This could be due to the used animal models showing mostly only marginal behavioural deficits and no Alzheimer-like nerve cell loss, although they all developed a more or less pronounced plaque load. We know however today, that Alzheimer plaques are not mainly responsible for the cell loss. Therefore novel animal models have been developed that show early intraneuronal Aβ accumulation, massive neuron loss and robust behavioural deficits. A successful treatment of an animal model with such a phenotype would be very likely better suited to be transferred into the clinic. The final validation or falsification of distinct Alzheimer hypotheses and the resulting treatment strategies will be obtained however only after clinical proof.

Keywords: intraneuronal Aβ42; amyloid; transgenic mice; neurodegeneration; treatment

Einleitung

Die Alzheimer-Demenz (AD) ist die häufigste Form der senilen Demenzen. Sie ist charakterisiert durch extrazelluläre Plaques, intrazelluläre Neurofibrillenbündel, Synapsen- und Nervenzellverlust, Hippokampusatrophie und Gedächtnisverlust. Die charakteristischen extrazellulären Plaques bestehen hauptsächlich aus β-Amyloid (Aβ)-Peptiden, welche durch proteolytische Spaltung des längeren Amyloid-Vorläufer-Proteins (APP) entstehen. Mutationen im Gen für APP und Präsenilin-1/-2 (PS1/PS2) sind für die meisten familiären AD-Fälle verantwortlich. Alle Mutationen führen zu einer verstärkten Ablagerung von Aβ, wobei zumeist die Bildung der mit der Aminosäure 42 endenden längeren Variante favorisiert wird. Neuere Forschungsergebnisse deuten auf eine entscheidende Rolle von Aβ-Peptiden hin, die innerhalb von Nervenzellen aggregieren und nicht in Form extrazellulärer Plaques abgelagert werden. Das Konzept der β-Amyloid-Kaskade besteht seit ca. 15 Jahren und bildet eine vernünftige Basis für die Entwicklung von Therapiestrategien. Allerdings war die Amyloid-Hypothese auch stets umstritten, weil die topografische Lage und Anzahl der Plaques nicht mit den klinischen Beobachtungen oder mit dem Nervenzellverlust korrelieren, ganz im Gegensatz zu Verteilung und Vorkommen der Tau-Neurofibrillenbündel. Man kann heute davon ausgehen, dass vor allem intrazelluläre Mechanismen und nicht Plaques bei der Aβ induzierten AD-Pathologie entscheidend sind.

APP Prozessierung

Die bei der Alzheimer-Erkrankung als toxisches Agens angesehenen Aβ-Peptide entstehen durch proteolytische Spaltung des längeren Amyloid-Vorläufer-Proteins (APP), das ein Typ-I-Membranprotein mit einer großen extrazellulären Domäne und einem kurzen zytoplasmatischen Anteil darstellt (Abbildung 1). Die Prozessierung erfolgt dabei auf zwei unterschiedlichen Wegen: Bei der nicht-amyloidogenen Prozessierung wird durch eine sequenzielle Spaltung der α- und nachfolgend der γ-Sekretase die Bildung von Aβ-Peptiden verhindert. Für den Schnitt an der α-Sekretase-Stelle sind Mitglieder aus der Familie der Disintegrin-Metalloproteasen verantwortlich, welche auch als ADAM („a disintegrin and metalloprotease“) bezeichnet werden. Bei der als pathologisch relevant eingestuften amyloidogenen Prozessierung erfolgt zunächst eine Spaltung

durch die β -Sekretase, die zur Bildung eines 99 Aminosäure langen membrangebundenen Fragments führt (C99). Für diese Spaltung ist in erster Linie das Enzym BACE1 („beta-site APP cleaving enzyme 1“) verantwortlich, ein Mitglied der Familie der Aspartylproteasen. Durch den nachfolgenden β -Sekretase-Schnitt kommt es zur Freisetzung von A β -Peptiden, die in der Regel 40-42 Aminosäuren lang sind. Bei der γ -Sekretase handelt es sich um einen Enzymkomplex, der mindestens aus den Komponenten Präsenilin, Nicastrin, APH-1 („anterior pharynx defective 1“) und PEN-2 („presenilin enhancer 2“) besteht (Blennow 2006).

Genetischer Einfluss

Bei der AD handelt es sich um eine heterogene Erkrankung mit sowohl familiären als auch sporadischen Formen, die sich bezüglich des Krankheitsbeginns, der Dauer und im Verlauf unterscheiden. Bei den frühen familiären Formen treten die Symptome in der Regel vor dem Alter von 65 Jahren auf. Diese familiären Fälle sind nur für einen Bruchteil der Gesamtzahl der Erkrankungen verantwortlich, während die im späteren Lebensalter auftretenden sporadischen Formen den überwiegenden Anteil ausmachen. Schon früh konnte nachgewiesen werden, dass der autosomal dominanten familiären Variante eine Mutation im Amyloid-Vorläufer-Protein (APP) Gen auf Chromosom 21 zugrunde liegt. Weitere Untersuchungen an anderen betroffenen Familien führten zur Identifikation weiterer APP-Mutationen, sowie zur Entdeckung von Mutationen in den Präsenilin-Genen (PS1-Chromosom 14, PS2-Chromosom 1), die für den überwiegenden Anteil der familiären AD-Fälle und einen in der Regel sehr frühen Krankheitsbeginn (zum Teil im Alter von 30 Jahren) verantwortlich sind. Alle diese Mutationen führen zu einer geänderten proteolytischen Prozessierung von APP und damit zu einer Erhöhung der Menge an A β -Peptiden. Es kommt dabei sowohl zu einer erhöhten Gesamtmenge an A β als auch zur gesteigerten Bildung der besonders toxisch geltenden A β 1-42 Peptide (Hardy 1996).

Während Mutationen im APP und den PS-Genen ausschließlich die frühen familiären Fälle betreffen, wurde bei den sporadischen Formen eine Assoziation mit dem ϵ 4- Allel des Apolipoprotein E (ApoE) Gens gefunden, die den bislang einzigen gesicherten genetischen Risikofaktor für die sporadische Variante darstellt. Eine Reihe weiterer Faktoren wurde in den letzten Jahren identifiziert, konnten jedoch bislang nicht konsistent repliziert werden. Bei anderen multifaktoriellen polygenen Störungen sind die wahren genetischen Faktoren mit jeweils geringen Effekten auch nicht konsistent replizierbar. Interessanterweise ist bekannt, dass Mutationen im Tau-Gen nicht zur AD führen, sondern zu einer anderen Form dementieller Erkrankungen, den Fronto-Temporalen Demenzen (FTD), die ebenfalls, wie AD durch die Bildung von Neurofibrillenbündeln gekennzeichnet ist. Allerdings finden sich keine Plaques. Dieser Befund unterstreicht die Bedeutung der Amyloid-Hypothese bei der Pathogenese der AD.

Die Amyloid-Hypothese

Die ursprüngliche Amyloid-Hypothese der AD geht von einer zentralen Rolle des A β -Peptids in der pathologischen Kaskade aus, dem weitere neuropathologische Veränderungen, wie die Bildung von Neurofibrillenbündeln, nachgeschaltet sind (Hardy 1991). Während bei der familiären Form Mutationen im APP und den Präsenilin-Genen als Ausgangspunkt gelten, sind

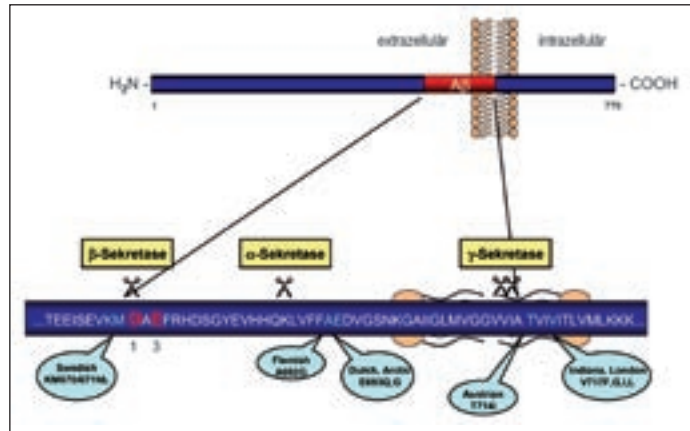


Abb. 1: Schematische Darstellung der Prozessierung von APP. Für die Freisetzung von A β -Peptiden sind zunächst ein Schnitt durch die β -Sekretase und ein nachfolgender Schnitt durch die γ -Sekretase notwendig. Bei der familiären Form vorkommende Mutationen führen zu einer geänderten Prozessierung mit in der Regel gesteigerter A β -Produktion.

bei der sporadischen Form lediglich Risikofaktoren, wie z. B. hohes Lebensalter, Bluthochdruck und Übergewicht bekannt. In jedem Fall führen jedoch erhöhte A β -Spiegel, vermehrte extrazelluläre Plaque-

EXQUISITE DETAIL.

Fine Science Tools is committed to serving the world's scientific and biomedical research communities with a full range of precision surgical and micro-surgical instruments. Unparalleled quality and customer service has made us the leading global distributor of fine European surgical tools.

finescience.de
+49 (0) 6221 905050

F · S · T
FINE SURGICAL INSTRUMENTS FOR RESEARCH™ FINE SCIENCE TOOLS



Ablagerungen, Dysfunktion von Nervenzellen und Synapsen, Nervenzellverlust sowie eine Atrophie spezieller Hirnregionen schließlich zur Ausprägung einer AD mit ihren typischen klinischen Symptomen (Abbildung 2, A).

Spiele intraneuronale A β -Peptide eine Rolle bei der AD?

Die Präsenz und die pathologische Relevanz intraneuronaler A β -Akkumulationen sind Gegenstand aktueller wissenschaftlicher Diskussionen. Es gibt zurzeit nur eine relativ begrenzte Anzahl von Studien, in denen A β -Peptide in Nervenzellen von Alzheimer-Patienten nachgewiesen wurden. Es scheint allerdings so zu sein, dass sich die A β -Peptide innerhalb der Nervenzellen vor allem in Patienten mit beginnender Demenz und kurzer Krankheitsdauer nachweisen lassen (Gouras 2000). Interessanterweise finden sich diese A β -Akkumulationen auch in Nervenzellen von sehr jungen Patienten mit Down-Syndrom, die aufgrund einer zusätzlichen Kopie des Chromosoms 21, auf dem das APP-Gen lokalisiert ist, erhöhte A β -Spiegel aufweisen. Bei diesen Patienten konnte gezeigt werden, dass intrazelluläres A β der extrazellulären Plauepathologie vorausgeht und das mit zunehmendem Alter und damit einhergehender gesteigerter extrazellulärer Ablagerung von A β -Peptiden in Form klassischer Amyloid-Plaques, ein Rückgang der intrazellulären Akkumulationen verbunden war (Gyure 2001).

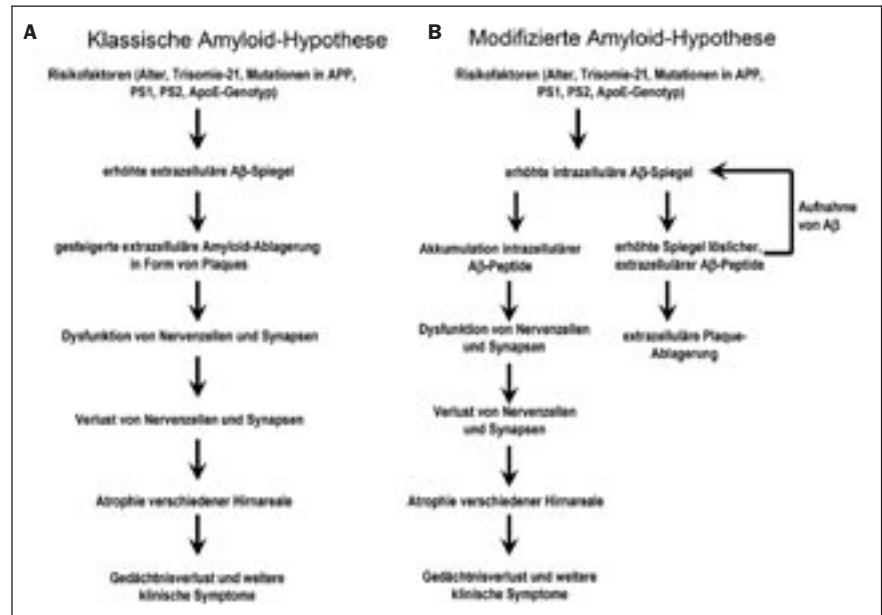


Abb. 2: Schematische Übersicht der Amyloid-Hypothese, die von einer zentralen Rolle des A β -Peptids in der Pathogenese der AD ausgeht (A). Aufgrund neuerer Erkenntnisse, die vor allem auf Experimenten in transgenen Mäusen beruhen, wird eine modifizierte Amyloid-Hypothese vorgeschlagen, in denen intrazelluläre Akkumulation von A β -Peptiden im Gegensatz zu extrazellulärer Plaqueablagerung von zentraler Bedeutung sind (B).

Tiermodelle sind für das Verständnis krankheitsrelevanter molekularer Prozesse unverzichtbar

Transgene Mäuse, die das humane APP-Gen überexprimieren, haben sich in den letzten Jahren als hervorragende

Modellsysteme der modernen Alzheimer-Forschung etabliert. Diese Modelle unterscheiden sich unter anderem durch die exprimierte APP-Isoform, APP-Mutationen, sowie die Höhe der Expressions-Spiegel und die Art der verwendeten Promotoren, die für die zellspezifische Expression des

Maus-Modell	Mutation APP	Mutation PS1	Promotor	Beginn der Plaque-Ablagerung	Nervenzell-verlust	Verhaltens-defizite	Referenz
APP695SDLx PS1M146L	Swedish, Durch, London	M146L	PDGF (APP) HMG-CoA (PS1)	8m	nein	n.a.	Wirths 2001
APP751SLx PS1M146L	Swedish, London	M146L	Thy1 (APP) HMG-CoA (PS1)	3m	ja (17m)	n.a.	Wirths 2002 Schmitz 2004
Tg2576	Swedish	-	Hamster Prion Protein	12m	nein	ja	Takahashi 2002, 2004
3xTg-AD	Swedish	M146V	Thy1 (APP, Tau) PS1 knock-in	6m	n.a.	ja	Oddo 2003 Billings 2005
APP751SL/PS1KI	Swedish, London	M233T, L235P	Thy1 (APP) PS1 knock-in	2m	ja (6m)	ja	Casas 2004; Wirths, 2007, 2008
Tg-APP(Arcswe)	Swedish, Arctic	-	Thy1	5-6m	n.a.	n.a.	Lord 2006
arcA β	Swedish, Arctic	-	Maus Prion Protein	7m	n.a.	ja	Knobloch 2007
5xFAD	Swedish, Florida, London	M146L, L286V	Thy1 (APP, PS1)	2m	ja	ja	Oakley 2006
APP-Au	Austrian	-	PDGF	-	n.a.	mild	Van Broeck 2008
TBA2	-	-	Thy1	2m	Ja	Ja	Wirths 2009

Transgens verantwortlich sind. Des Weiteren wurden Modelle entwickelt, die neben humanem APP auch mutante Formen des humanen Präsenilin-Gens exprimieren und als doppelt-transgen bezeichnet werden. Ein valides Alzheimer-Tiermodell sollte möglichst viele pathologische Veränderungen der humanen Erkrankung abbilden. Während die meisten Modelle durchaus eine altersabhängige extrazelluläre Plauepathologie, assoziierte Entzündungsreaktionen in Form von Mikro- und Astroglie und zum Teil auch Verhaltensdefizite aufweisen, ist der bei der humanen Erkrankung charakteristische Nervenzellverlust in der Regel nicht nachweisbar (Games 2006).

In den letzten zehn Jahren wurden eine Reihe unterschiedlicher Mausmodelle beschrieben, in denen frühe intraneuronale Akkumulationen von A β -Peptiden der extrazellulären Plauepathologie vorausgehen (siehe Tabelle 1). Die meisten dieser Mauslinien zeigen deutliche Akkumulationen von A β -Peptiden im somato-dendritischen Kompartiment von Nervenzellen des Subiculus, der CA1-Region des Hippokampus, sowie in kortikalen Bereichen, wobei das Ausmaß und die genaue Lokalisation in Abhängigkeit des verwendeten Promotor-Konstruktes variieren. Subzelluläre Untersuchungen mittels Immunfluoreszenz-Techniken in einem Modell, das sowohl mutantes humanes APP als auch mutantes humanes Präsenilin-1 exprimiert (APP/PS1) konnten zeigen, dass die A β -Peptide intrazellulär mit lysosomalen Markern co-lokalisiert sind. In weiterführenden elektronenmikroskopischen Untersuchungen wurden A β -Peptide im Lumen von multivesikulären Einschlusskörpern („multi vesicular bodies – MVBs“) detektiert (Takahashi 2002; Langui 2004). Bei diesen MVBs handelt es sich um eine spezielle Form später Endosomen, deren Inhalt unter physiologischen Bedingungen durch Fusion mit Lysosomen degradiert wird. Ein weiterer interessanter Aspekt dieses Mausmodells ist ein altersabhängiger Verlust von Nervenzellen im CA1-Feld des Hippokampus, der in dieser Größenordnung erstmalig in einem Tiermodell der Alzheimer-Krankheit nachgewiesen werden konnte und in einem Alter von 17 Monaten etwa 25% beträgt. Das Ausmaß des Nervenzellverlustes in dieser speziellen Hirnregion ist größer als das es durch die Anzahl extrazellulärer Plaques in dieser Region erklärbar wäre, sodass im Umkehrschluss andere Mechanismen, wie z.B. die stark ausgeprägten intrazellulären A β -Akkumulationen, am Zelltod beteiligt sein müssen (Schnitz 2004).

Ein vergleichbarer Phänotyp zeigte sich in verstärkter Form in einem weiterentwickelten Mausmodell, in dem humanes APP mit zwei Mutationen („Swedish, London“) auf einem homozygoten mutanten murinen Präsenilin - „knock-in“ - Hintergrund exprimiert wurde (APP/PS1KI). Das Wildtyp-Präsenilin wurde in diesem Modell durch mauseigenes mutantes Präsenilin ersetzt, sodass kein funktionelles endogenes Präsenilin mehr vorhanden ist. Die Ablagerung erster extrazellulärer Plaques ist bereits im Alter von zwei Monaten nachweisbar, denen massive intrazelluläre A β -Akkumulationen im Hippokampus, Kortex und Motoneuronen des Rückenmarks vorausgehen (Abbildung 3). Diese Tiere weisen im Alter von sechs Monaten bereits einen Nervenzellverlust von etwa 30% im CA1-Feld des Hippokampus auf und zeigen darüber hinaus ausgeprägte Verhaltensdefizite, die sich z.B. in Tests für Angstverhalten oder Arbeitsgedächtnis abbilden lassen. Zusätzlich sind im Alter von sechs Monaten auch pathologische Veränderungen in elektrophysiologischen Parametern, wie eine verminderte Langzeitpotenzierung, messbar (Abbildung 3), obwohl sich interessanterweise auch bei diesem Modell nur eine begrenzte Anzahl von Plaques in dieser Hirnregion finden lässt (Casas 2004; Breyhan 2009).

Intraneuronale A β -Akkumulationen (und nicht extrazelluläre Amyloid-Plaques) korrelieren mit Nervenzellverlust

Ob und in welchem Ausmaß extrazelluläre Plaques am Untergang von Nervenzellen beteiligt sind ist ebenfalls Gegenstand aktueller Forschungsarbeiten. Während Plaques vor einigen Jahren noch als ursächliches toxisches Agens betrachtet wurden, haben vermehrte Berichte über fehlende Korrelationen zwischen Plauepathologie, kognitivem Status und Nervenzellverlust die Amyloid-Hypothese in ihrer ursprünglichen Form in Frage gestellt. Der Zusammenhang zwischen einer potenziellen Toxizität extrazellulärer Plaques und dem Verlust von Nervenzellen wurde in dem zuvor beschriebenen APP/PS1KI - Mausmodell überprüft. Dazu wurden mit dem frontalen Kortex und dem Thalamus zwei Hirnregionen ausgewählt, in denen Mäuse im Alter von 12 Monaten vergleichbare Mengen an extrazellulären Plaques aufweisen (~ 13%) (Abbildung 4). Mittels stereologischer Methoden wurde die Anzahl an Nervenzellen in APP/PS1KI und PS1KI-Kontrolltieren in beiden Regionen zu verschiedenen Zeitpunkten bestimmt. Während sich die Anzahl der Nervenzellen im Thalamus der APP/PS1KI-Tiere zu keinem Zeitpunkt von der der Kontrolltiere unterscheidet, ist im frontalen Kortex der APP/PS1KI - Tiere bereits im Alter von sechs Monaten eine signifikante Verminderung der Nervenzellzahl um etwa 28% erkennbar. Im Gegensatz zur extrazellulären Plauepathologie unterscheiden sich Kortex und Thalamus durch die Präsenz intraneuronaler A β -Peptide. Während im Thalamus zu

Neuroscience Solutions from World Precision Instruments

Product Focus

The WPI Stereotaxic Frames are now available with the Neurostar Stereodrive system. The Stereodrive allows for motorized, computer-controlled stereotaxic positioning in all three orthogonal axes for electrophysiology and stereotaxic injections. Now you can toss the reference book and atlas. With Stereodrive, coordinates are at your fingertips.

for more information please visit
www.wpi-europe.com

World Precision Instruments Germany GmbH
Zossener Str. 55-58 D-10961 Berlin, Germany
Tel. +49 (0)30 6188845 Fax +49 (0)30 6188670
E-mail wpi@wpi-europe.com

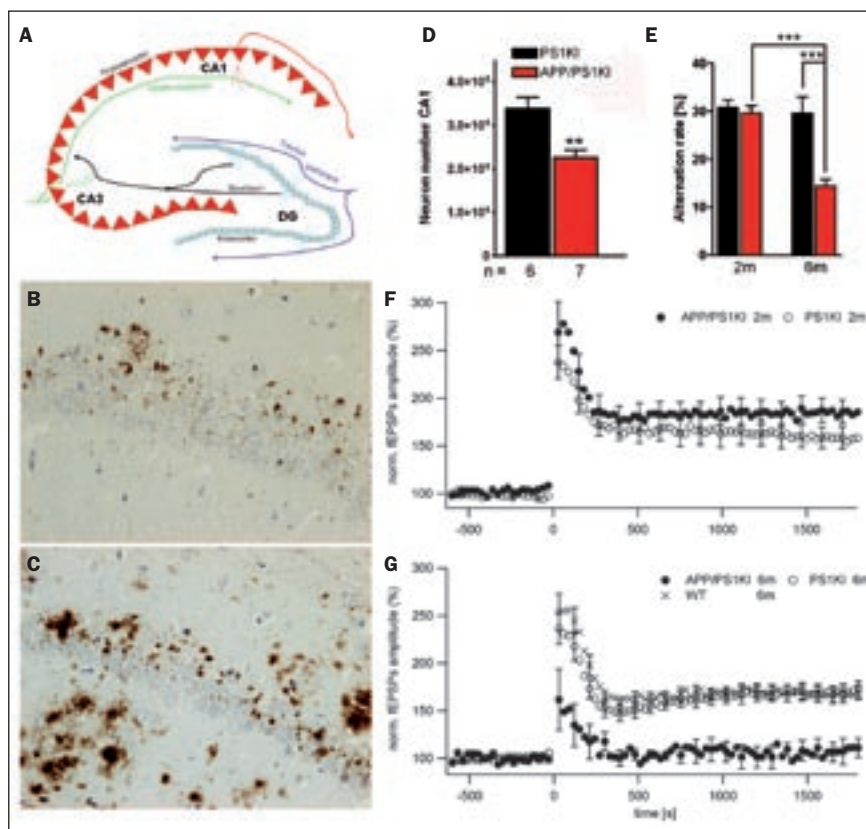


Abb. 3: In APP/PS1KI - Mäusen ist im Alter von sechs Monaten im CA1-Feld des Hippokampus (A) ein Nervenzellverlust von ~30% nachweisbar (C, D), dem intrazelluläre Akkumulationen von A β -Peptiden vorausgehen (2m, B). Außerdem sind zu diesem Zeitpunkt bereits Verhaltensdefizite in Alternierungstests (E) und Defizite in der synaptischen Übertragung in Form gestörter Langzeitpotenzierung nachweisbar (F, G).

keinem Zeitpunkt intraneuronales A β vorhanden ist, zeichnet sich der Kortex durch massive intrazelluläre A β -Akkumulationen aus, die bereits vor Auftreten der Plaque-pathologie nachweisbar sind (Abbildung 4; Christensen 2008). Dieser Befund legt nahe, dass extrazelluläre Plaques per se keine neurotoxische Funktion haben und wird durch die Tatsache gestützt, dass die meisten APP-basierten transgenen Alzheimer-Mausmodelle zwar enorme Mengen an A β -Plaques aufweisen, ein signifikanter Nervenzellverlust mit Ausnahme der zuvor besprochenen Modelle aber nicht auftritt. Wie bereits eingangs erwähnt, gibt es inzwischen eine Reihe von Modellen mit frühen intrazellulären A β -Akkumulationen, ein Nervenzellverlust ist allerdings auch in diesen Mäusen in der Regel nicht feststellbar (siehe Tabelle 1).

Was unterscheidet also das APP/PS1KI-Modell von anderen Mausmodellen der Alzheimer-Krankheit? Mit Hilfe von 2D-Gel-Analysen konnte gezeigt werden, dass neben den als für die Erkrankung kritisch angesehenen A β 1-42 - Peptiden auch eine

ganze Reihe weiterer Peptide zu finden sind, die Trunkierungen am Aminoterminus von A β aufweisen (z.B. A β 3-42, A β 4-42 u.ä.) (Casas 2004). Besonders hervorzuheben sind hier Pyroglutamat-3-42-modifizierte Peptide (A β 3pE-42), bei denen die freie Aminogruppe der in der Wildtyp-A β -Sequenz an Position 3 befindlichen Aminosäure Glutamat durch einen Ringschluss ein Lactam bildet (Abbildung 5). Diese Pyroglutamat-Peptide sind auch Bestandteil von Plaques im Gehirn von Alzheimer-Patienten und machen dort etwa 25% an der Gesamtheit der A β -Peptide aus (Harigaya 2000). Des Weiteren scheinen diese modifizierten Peptide eine stärkere Resistenz gegen proteolytischen Abbau sowie eine gesteigerte Aggregationsfähigkeit zu besitzen. Um die Hypothese zu überprüfen, dass die intrazelluläre Akkumulation von A β 3(pE)-42 - Peptiden mit einer gesteigerten Toxizität einhergeht, wurde ein Mausmodell entwickelt, das diese Peptide unter der Kontrolle eines nervenzellspezifischen Promotors exprimiert. Dabei wurde nur die Aminosäuresequenz

für A β 3-42, aber nicht die gesamte Sequenz des Vorläufers APP verwendet. Um möglichst hohe A β 3(pE)-42-Spiegel zu generieren, wurde das Glutamat an Position 3 durch die Aminosäure Glutamin ersetzt, da N-terminale Glutamine spontan zu Pyroglutamat zyklisieren können und Pyroglutamat sowohl aus einem endständigen Glutamat oder Glutamin gebildet werden kann (Abbildung 5). Die so generierten TBA2-Mäuse zeigen deutliche Akkumulationen von A β -Peptiden im Hippokampus und Kortex, die sich fast ausschließlich intrazellulär und nicht extrazellulär in Form von Plaques nachweisen lassen. Die Mäuse sind ferner durch schwerwiegende neurologische Defizite in Form von Bewegungsstörungen gekennzeichnet und haben eine deutlich reduzierte Lebenserwartung von etwa drei Monaten. Bei genauerer neuropathologischer Untersuchung fiel eine massive Akkumulation von A β -Peptiden in Purkinjezellen des Kleinhirns auf, die gut mit dem motorischen Phänotyp korreliert. Durch Doppelfärbungen mit A β und Calbindin konnte eine selektive Degeneration der A β -akkumulierenden Nervenzellen im Kleinhirn nachgewiesen werden (Wirh's 2009).

Die modifizierte Amyloid-Hypothese

Auf der Basis der zuvor erwähnten Ergebnisse in transgenen Mausmodellen sowie neueren Erkenntnissen aus Zellkultur-Experimenten und post-mortem Analysen, geht man heutzutage davon aus, dass intrazelluläre Akkumulationen von A β -Peptiden neben extrazellulärer Plaque-Ablagerung, eine zentrale Rolle in der pathologischen Kaskade einnehmen (Wirh's 2004). Demzufolge gehen der extrazellulären Plaque-Pathologie erhöhte Spiegel an intrazellulären A β -Peptiden voraus, was insbesondere in einer vermehrten Akkumulation der schlechter sekretierbaren und toxischeren A β 42-Varianten resultiert. Dies führt, vermutlich durch eine Beeinträchtigung intrazellulärer Transportvorgänge, im Ergebnis ebenfalls zu synaptischer und neuronaler Dysfunktion und den weiteren pathologischen Veränderungen, die bereits in der klassischen Amyloid-Hypothese besprochen wurden (Abbildung 2, B).

In der vorliegenden Übersicht haben wir verschiedene Tiermodelle für die AD besprochen mit Hauptaugenmerk auf dem APP/PS1KI-Mausmodell, da es bislang als eines der wenigen Modelle einen massiven Nervenzellverlust im Hippokampus zeigt. Der ausgeprägte Nervenzellverlust, die Hippokampusatrophie und der synaptische

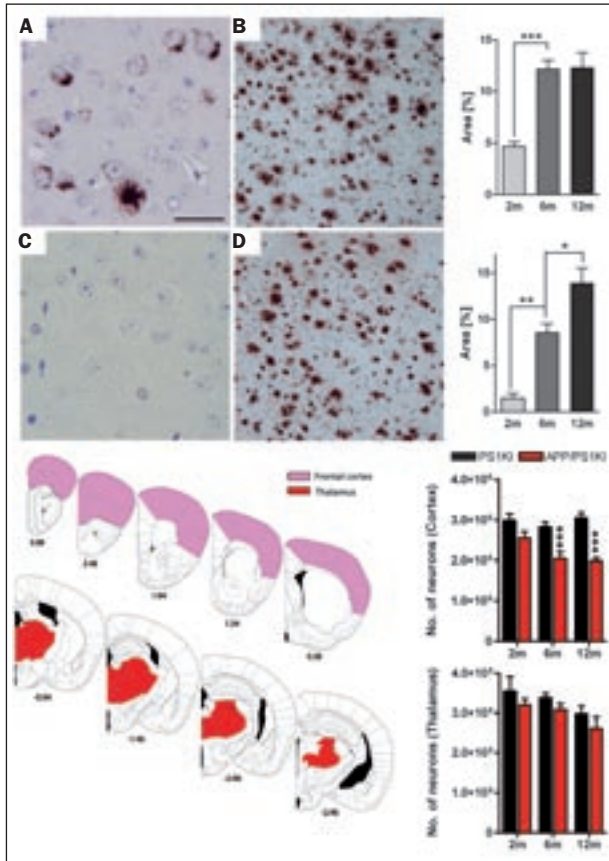


Abb. 4: Vergleichende Analyse der Pathologie und Nervenzellzahl im frontalen Kortex und Thalamus in APP/PS1KI - Mäusen. Im Alter von 12 Monaten findet sich kein Unterschied im Plaque-Load zwischen frontalem Kortex (B) und Thalamus (D). Intrazelluläre Aβ-Akkumulation lässt sich hingegen nur im frontalen Kortex (A), aber nicht im Thalamus nachweisen (C). Interessanterweise findet sich ein ~30%-iger Nervenzellverlust im frontalen Kortex, der offensichtlich durch die intrazelluläre Akkumulation von Aβ-Peptiden verursacht wird. Plaques haben keinen Einfluss auf den Nervenzellverlust, da in beiden Hirnregionen die gleiche Plaque-Belastung im Alter von 12 Monaten auftritt, im Thalamus aber keine Neurodegeneration nachweisbar ist.

Funktionsverlust entwickeln sich aufgrund der intraneuronalen Amyloid-Pathologie und nicht als Folge der extrazellulären Plaque-Ablagerungen. Diese aktuellen Befunde werfen die Frage auf, ob die alleinige Reduzierung extrazellulärer Plaques, z. B. durch Immunisierung, ausreichen wird, um die neurodegenerativen Veränderungen im Gehirn von Alzheimer-Patienten nachhaltig zu beeinflussen.

Literatur

- Bayer, T.A. und Wirths, O. (2008): Review on the APP/PS1KI mouse model: intraneuronal Abeta accumulation triggers axonopathy, neuron loss and working memory impairment. *Genes Brain Behav* 7 Suppl 1: 6-11.
- Casas, C., Sergeant, N., Itier, J.M., Blanchard, V., Wirths, O., van der Kolk, N., Vingdeux, V., van de Steeg, E., Ret, G., Canton, T., Drobecq, H., Clark, A., Bonici, B., Delacourte, A., Benavides, J., Schmitz, C., Tremp, G., Bayer, T.A., Benoit, P. und Pradier, L. (2004):

Massive CA1/2 neuronal loss with intraneuronal and N-terminal truncated Abeta42 accumulation in a novel Alzheimer transgenic model. *Am J Pathol* 165: 1289-1300.

Christensen, D.Z., Kraus, S.L., Flohr, A., Cotel, M.C. Wirths, O. und Bayer, T.A. (2008): Transient intraneuronal Abeta rather than extracellular plaque pathology correlates with neuron loss in the frontal cortex of APP/PS1KI mice. *Acta Neuropathol* 116: 647-655.

Games, D., Buttini, M., Kobayashi, D., Schenk, D. und Seubert, P. (2006): Mice as models: Transgenic approaches and Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 9: 133-149.

Gouras, G.K., Tsai, J., Naslund, J., Vincent, B., Edgar, M., Checler, F., Greenfield, J.P., Haroutunian, V., Buxbaum, J.D., Xu, H., Greengard, P. und Relkin, N.R. (2000): Intraneuronal Abeta42 accumulation in human brain. *Am J Pathol* 156: 15-20.

Wirths, O., Multhaup, G. und Bayer, T.A. (2004): A modified beta-amyloid hypothesis: intraneuronal accumulation of the beta-amyloid peptide - the first step of a fatal cascade. *J Neurochem* 91: 513-520.

Kurzbiografien

Prof. Thomas A. Bayer: 1984-1989 Studium der Biologie an der Universität Stuttgart und Florida in Gainesville, USA. 1993-1997 Promotion an der Universität zu Köln. 1997-2003 Postdoc am Institut für Neuropathologie und in der Klinik für Psychiatrie der Universität Bonn. 2000 Habilitation an der Universität Bonn. 2003 -2007 Leiter der Forscher-

International Symposium

Structure and Function of Synapses

04 – 05 December 2009, Lecture Hall Physiology
Freiburg, Germany



Sonderforschungsbereich 780 - Albert-Ludwigs-Universität Freiburg

Organization: Peter Jonas and Michael Frotscher

Deadline for Registration: 20 November 2009

www.sfb780.uni-freiburg.de



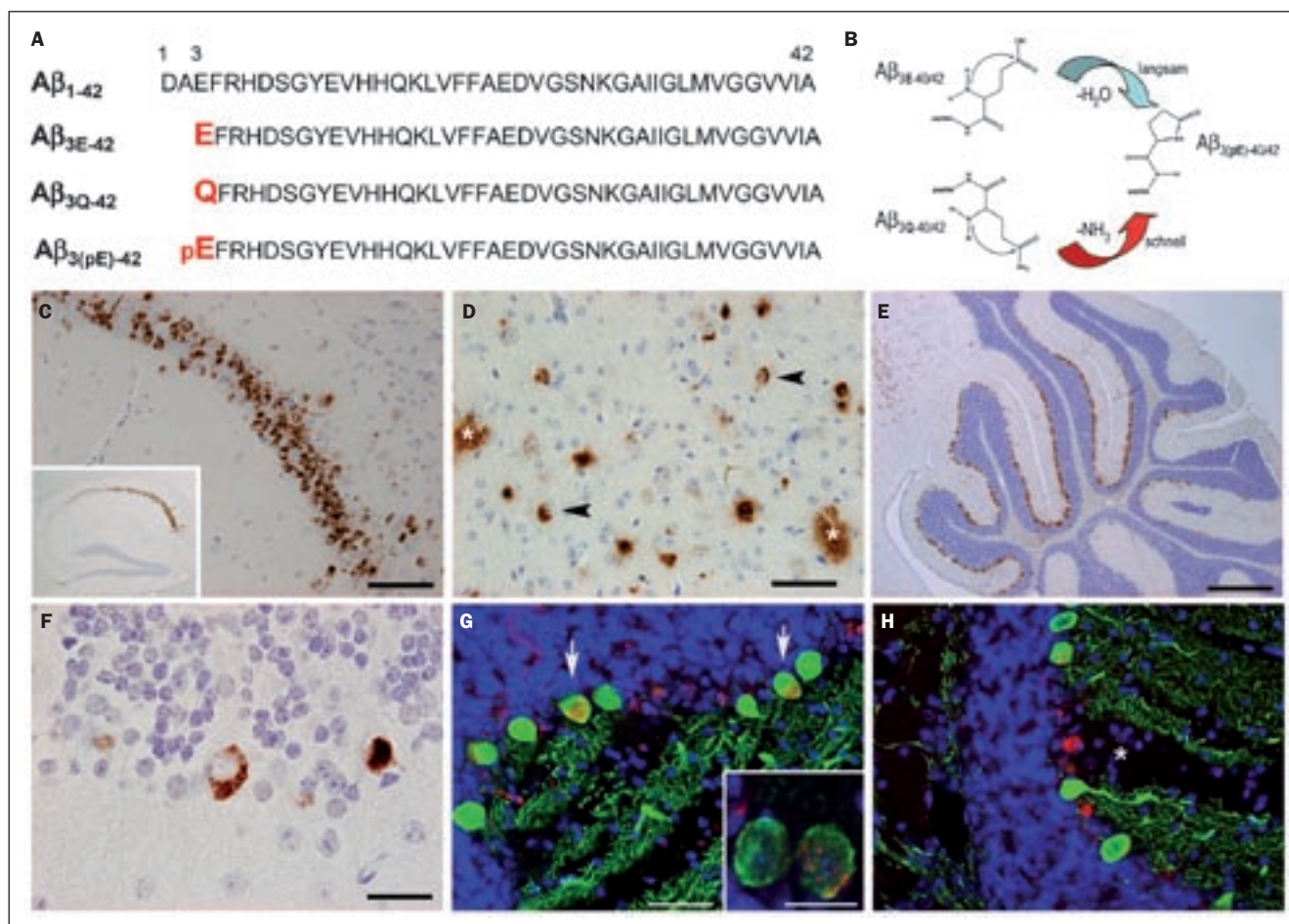


Abb. 5: Pyroglutamat Aβ ist toxisch *in vivo*. Sequenz von Aβ1-42 und N-terminal trunziertem Aβ beginnend mit Position 3. (A). Aβ1-42 beginnt mit Aspartat (D), Aβ3E-42 an Position 3 mit Glutamat (E) und Aβ3Q-42 mit Glutamin (Q). Sowohl N-trunkierte Aβ3E-42 als auch Aβ3Q-42 Peptide können in Pyroglutamat konvertiert werden. Die Umsetzung zu Pyroglutamat aus einem N-terminalen Glutamat (E) erfolgt langsam im Gegensatz zu einer raschen Bildung von Pyroglutamat aus einem N-terminalen Glutamin (Q) (B). TBA2-Mäuse zeichnen sich durch deutliche intrazelluläre Aβ-Akkumulationen im Hippokampus (C), Kortex (Pfeile, D) und Kleinhirn (E – H) aus, während extrazelluläre Plaques (Sternchen in D) nur vereinzelt auftreten. Purkinjezellen des Kleinhirns akkumulieren Pyroglutamat-Aβ-Peptide (F). Doppel-Färbungen von Purkinjezellen mit Calbindin (grün) und Aβ-Peptiden (rot) zeigen einen deutlichen Nervenzellverlust (G, H).

gruppe für Neurobiologie an der Klinik für Psychiatrie der Universitätskliniken des Saarlandes. 2004 Ernennung zum außerplanmäßigen Professor, Universität des Saarlandes. Seit Juni 2007 W2-Professur (auf Lebenszeit) für Molekulare Psychiatrie an der Universität Göttingen. Stipendien und Preise: Studienstiftung des deutschen Volkes (Grund- und Auslandsstipendium), Promotionsstipendium der Fritz-Thyssen-Stiftung, Alzheimer Forschung Initiative e.V. 2000-2001 und 2004-2006, Forschungspreis der „Freunde der Universitätskliniken Homburg“ 2004, 2005 und 2006: International Copper Association.

Sonstiges: Koordinator einer durch die Europäischen Kommission geförderten Alzheimer PhD Graduate School (2006-

2010); www.neurad-alzheimer.de/; seit 2007 Mitglied im Editorial Board «Journal of Biological Chemistry»; Gasteditor für ein 2007 Supplement für Genes, Brain and Behavior; seit 2008 Mitglied im wissenschaftlichen Beirat der «Alzheimer Forschung Initiative e.V.»

Dr. Oliver Wirths: 1994-1999 Studium der Biologie an der Rheinischen-Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn. 2000-2003 Promotion an der Universität Bonn. 2003-2004 Postdoktorand in der Klinik für Psychiatrie der Universität des Saarlandes. 2004-2006 wissenschaftlicher Assistent (C1) an der Klinik für Psychiatrie der Universität des Saarlandes. Seit 2006 wissenschaftlicher Mitarbeiter (unbefristet) und Projektleiter an der Klinik für Psychiatrie

der Universität Göttingen, Abteilung für Molekulare Psychiatrie.

Stipendien und Preise: 2001 6-monatiges Forschungsstipendium („Marie Curie Training Site Fellowship“) an der Katholischen Universität Leuven, Belgien; 2003 Ph.D. Zertifikat der European Graduate School of Neuroscience („EURON“).

Korrespondenzadresse

Oliver Wirths, Thomas A. Bayer
Klinik für Psychiatrie
Universitätsmedizin Göttingen
Von-Siebold-Straße 5
37075 Göttingen
Tel.: +49 551 3922912
E-Mail: owirths@gwdg.de
tbayer@gwdg.de

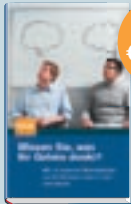


Spektrum Sachbücher

Bildungsfutter und Lesespaß in einem!

Spektrum
AKADEMISCHER VERLAG
Sachbuch

► Können Sie Ihrem Gehirn trauen?



**Jetzt
€ 9,95!**

1. Auflage 2007, 234 S.,
geb. m. SU
€ (D) 9,95 /
€ (A) 10,23 / CHF 14,50
ISBN 978-3-8274-1832-6

Cordelia Fine

Wissen Sie, was Ihr Gehirn denkt?

Ein unterhaltsames Buch über die oft ungeahnten „Machenschaften“ unseres Gehirns. Cordelia Fine fasst mit leichter Feder neuere psychologische und neurobiologische Forschungen zusammen und zeigt, wie sich unser so leistungsfähiges Denkgorgan die Welt zurechtbiegt und uns bei zahlreichen Gelegenheiten austrickt und in die Irre führt. Selbsttäuschungen, verzerrte Erinnerungen, Wunschdenken, unrealistischer Optimismus, moralische Entschuldigungen und hartnäckige Vorurteile – wer will (und könnte) sich davon freimachen?

► Bewusstsein: Eines unserer letzten großen Geheimnisse



**Jetzt
€ 19,95!**

1. Auflage 2005, 504 S.,
geb. m. SU
€ (D) 19,95 /
€ (A) 20,50 / CHF 29,–
ISBN 978-3-8274-1578-3

Christof Koch

Bewusstsein – ein neurobiologisches Rätsel

Ein Buch zu dem größten noch ungelösten Problem in der Biologie – geschrieben von einem der renommiertesten Neurowissenschaftler unserer Zeit. Der Autor erklärt das Gedankengerüst, das er und Francis Crick entwickelt haben, um das alte Leib-Seele-Problem zu verstehen. Das Herzstück dieses Gerüsts ist ein tragender Ansatz, die neuronalen Korrelate des Bewusstseins zu entdecken und zu charakterisieren: feine, flackernde Muster von Gehirnaktivität, die wirklich jeder bewussten Erfahrung zugrunde liegen.

► Rock Around the Brain



Neu!

1. Auflage 2009, 432 S.,
geb. m. SU
€ (D) 26,95 /
€ (A) 27,71 / CHF 42,–
ISBN 978-3-8274-2078-7

Daniel J. Levitin

Der Musik-Instinkt

Musik ist eine uralte, ewig junge menschliche Leidenschaft. Woher bezieht Musik ihre Macht, ihre Magie? Daniel Levitin, der die Neugier des Neurowissenschaftlers mit der Erfahrung des erfolgreichen Musikproduzenten verbindet, erkundet in diesem Buch die vielfältigen Beziehungen zwischen Musik, Gefühl, Gehirn und Geist. Er schlägt damit Brücken zwischen Kunst und Wissenschaft – zwischen dem Genießen von Musik und den damit einhergehenden Vorgängen in unseren Gehirnzellen sowie den Wirkungen auf unsere Psyche. Levitin arbeitet nicht nur neueste Forschungsergebnisse aus Psychologie und Neurobiologie auf, sondern zieht zur Veranschaulichung auch zahlreiche Musikbeispiele heran – von Mozart bis Metallica.

► Was weiß das Gehirn über den Körper und seine Umgebung?



Neu!

1. Auflage 2009, 340 S.,
24 Abb., geb. m. SU
€ (D) 24,95 /
€ (A) 25,65 / CHF 36,50
ISBN 978-3-8274-2099-2

Sandra Blakeslee / Matthew Blakeslee

Der Geist im Körper

In diesem hochaktuellen und faszinierenden Buch erkunden die beiden Wissenschaftspublizisten Sandra und Matthew Blakeslee das spannende neue Forschungsfeld der „Körperkarten“ – detaillierten Repräsentationen der Innen- und Außenwelt im Gehirn – und widmen sich der Frage, wie diese Verbindung von Körper und Geist sich äußert und wie ihre Entschlüsselung unser Leben verändern kann. Warum machen Computerspiele süchtig? Wie können Sie in Ihrem Lieblingssport besser werden, indem Sie nur in Ihrer Vorstellung üben? Antworten auf solche Fragen finden sich in unseren Körperkarten.

► Ein Dialog über die Macht unserer Gefühle und Emotionen



Neu!

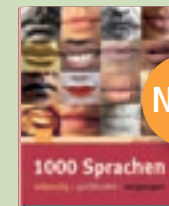
1. Auflage 2009, 354 S.,
geb. m. SU
€ (D) 24,95 /
€ (A) 25,65 / CHF 39,–
ISBN 978-3-8274-2117-3

Dalai Lama / Paul Ekman

Gefühl und Mitgefühl

In ihren tiefgründigen Zwiegesprächen ringen der Dalai Lama und Paul Ekman um Antworten auf bedeutende Fragen des emotionalen Erlebens. Wo in der Kultur und in der Evolution sind die Ursprünge für Hass und für Mitgefühl zu suchen? Sollte man sogar einem Folterter mit Mitgefühl begegnen – und ist das biologisch überhaupt möglich? Kann uns die Wissenschaft etwas über den Nutzen der buddhistischen Meditation verraten? Was ist das Geheimnis emotionaler Achtsamkeit? Lässt sich das buddhistische Gedankengebäude in Übungen übersetzen, die jedem einzelnen Menschen helfen, ein besseres Leben zu führen?

► Eine Entdeckungsreise zu den Sprachen dieser Welt



Neu!

1. Auflage 2009, 288 S.,
405 Abb., geb. m. SU
€ (D) 39,95 /
€ (A) 41,07 / CHF 62,–
ISBN 978-3-8274-2100-5

Peter K. Austin (Hrsg.)
1000 Sprachen

Es gibt heute über 6000 Sprachen auf der Welt. Dieses einzigartige Erbe der Menschheit ist bedroht, denn nach Schätzungen von Sprachwissenschaftlern könnte bis zum Jahre 2050 die Hälfte aller derzeit existierenden Sprachen ausgestorben sein. Das vorliegende Buch lädt zu einer linguistischen Entdeckungsreise um den ganzen Globus ein – einer Reise, die durch alle Kontinente führt und uns die Vielfalt, Komplexität und Schönheit der menschlichen Sprache näherbringt, von den großen Welt-sprachen über die regional oder lediglich lokal bedeutsamen Verständigungssysteme bis zu den akut gefährdeten oder schon lange untergegangenen Sprachen.



Mit vielen Farbfotos

Erhältlich in jeder Buchhandlung oder direkt beim Verlag:

► unter www.spektrum-verlag.de

► per E-Mail: SDC-bookorder@springer.com

► telefonisch: + 49 6221 345-0

► per Fax: + 49 6221 345-4229

► per Post: Springer Verlag Heidelberg

Kundenservice Bücher • Haberstrasse 7 • D- 69126 Heidelberg

Alle Preise zzgl. Versandkosten (D: € 3,50 / A: € 3,90 / CH: SFR 6,20, jeweils pro Lieferung). Sämtliche Preise inkl. Mehrwertsteuer. Preise unter Vorbehalt. Der € (A)-Preis ist uns vom dortigen Importeur als Mindestpreis genannt worden. Der sFr-Preis ist eine unverbindliche Preisempfehlung.

Spektrum
AKADEMISCHER VERLAG