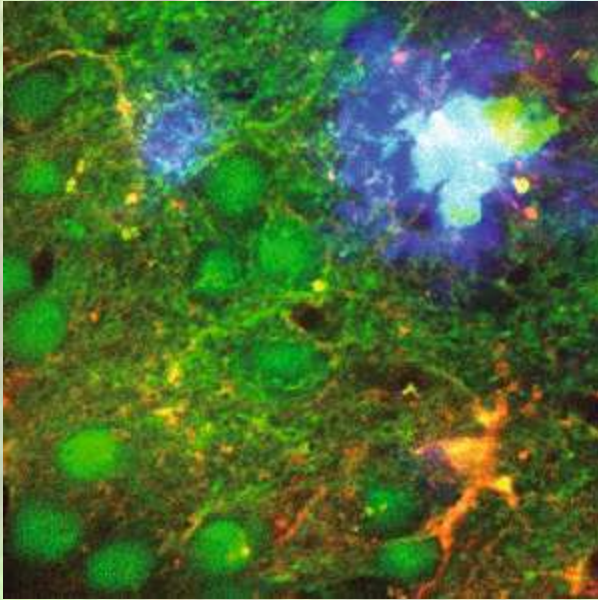


Leuchtzeichen im Gehirn

Alzheimer-Studie: Neurowissenschaftler machen die Aktivität von Nervenzellen im kranken Gehirn sichtbar



Blick in das Gehirn einer Maus mit zwei Genmutationen, die auch bei Alzheimer-Patienten vorkommen. Durch spezifische Anfärbungen sind die Nervenzellen (grün), Gliazellen (rot/gelb) und ein Alzheimer-typischer amyloider Plaque (blau) gut zu unterscheiden.

Alzheimer ist die häufigste neurodegenerative Erkrankung. Vor allem Personen über 65 Jahre sind davon betroffen. Untersuchungen auf zellulärer Ebene deuten darauf hin, dass der Verlauf der Krankheit mit einer gestörten neuronalen Aktivität einhergeht. Wissenschaftler am Institut für Neuro-

wissenschaften der TUM können mit optischen Methoden die Aktivität einzelner Nervenzellen von gesunden und kranken Tieren direkt beobachten. In Zusammenarbeit mit Forschern der Ludwig-Maximilians-Universität München und der Novartis Pharma AG arbeiten sie daran, im Mausmodell Ursachen und Auswirkungen der Krankheit aufzuklären.*

Alzheimer-Patienten – Frauen sind häufiger betroffen als Männer – verlieren zunehmend an kognitiver Leistungsfähigkeit sowie an Mobilität und zeigen Auffälligkeiten im Verhalten. Bevor aber die typischen Symptome auftreten, lagern sich im Gehirn unter anderem fehlerhaft gefaltete Amyloid-Beta-Peptide ab, was zu histologisch erkennbaren Veränderungen wie den amyloiden Plaques führt. Die Ursachen der Alzheimer-Erkrankung sind noch unklar, jedoch scheint ein Zusammenhang mit bestimmten Genmutationen zu bestehen. Als funktionelle Störungen wurden eine Abnahme der neuronalen Aktivität und die Verminderung synaptischer Ströme beobachtet. Das beeinträchtigt die synaptische Plastizität

– die als Voraussetzung für Lernvorgänge gilt –, was die verminderten Gedächtnisleistungen erklären könnte.

Um die Aktivität von Nervenzellen direkt beobachten zu können, entwickelten und verfeinerten die Neurowissenschaftler der TUM eine Methode, bei der sie die Zellen mit einem spezifischen Fluoreszenzfarbstoff anfärben. Wird der Farbstoff mittels Laser angeregt, verändert er in Abhängigkeit der Nervenzell-Aktivität die Intensität des emittierten Lichts. Die bildliche Darstellung der Nervenzellen und des umgebenden Gewebes am lebenden Organismus erlaubt es, die Aktivitätsmuster einzelner Zellen in Kontrolltieren und genetisch veränderten Stämmen zu beobachten und zu vergleichen. Untersucht wurden genetisch modifizierte Mäuse mit krankheitsspezifischen Genmutationen, wie sie auch bei menschlichen Patienten gefunden werden. Diese Mausmutanten entwickelten im Laufe des Alters die auch bei erkrankten Menschen typischen Verhaltensauffälligkeiten, beispielsweise Lernstörungen, sowie die Alzheimer-spezifischen Ablagerungen im Gehirn.

Die Untersuchungen bestätigten die bisherige Annahme, dass die Krankheit insgesamt die neuronale Aktivität sinken lässt. Der Grund ist, dass der Anteil an inaktiven Nervenzellen (»silent cells«) massiv zunimmt; diese Zellen zeigen keinerlei Aktivität. Überraschend aber: Die Wissenschaftler fanden auch eine Gruppe von Nervenzellen mit drastisch erhöhter Aktivität. Während die »silent cells« und normal aktive Neuronen gleichmäßig in der gesamten Großhirnrinde vorkamen, fanden sich die »hyperaktiven« Nervenzellen nur in der Nähe der amyloiden Plaques. Diese scheinen für das veränderte Aktivitätsmuster der »hyperaktiven« Zellen verantwortlich zu sein; denn bei jungen Tieren, die noch keine Plaques haben, finden sich auch keine »hyperaktiven« Zellen. Weitergehende Tests deuten darauf hin, dass die erhöhte Aktivität eventuell auf der gestörten synaptischen Hemmung beruht. Die »hyperaktiven« Zellen sind zumeist synchron aktiv – das könnte die Erklärung dafür sein, dass Alzheimer-Patienten verstärkt zu epileptischen Anfällen neigen.

Helmuth Adelsberger

* Science, 19. September 2008, Vol. 321, Seiten 1686-89