



Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Fakultät für Klinische Medizin Mannheim
Dissertations-Kurzfassung

Veränderungen der neuronalen Calciumhomöostase durch Lipoproteine: Mögliche Bedeutung für die Alzheimersche Demenz

Autor: Susanne Eisert
Einrichtung: Zentralinstitut für Seelische Gesundheit Mannheim (ZI)
Doktorvater: Prof. Dr. W. E. Müller

Die Alzheimersche Erkrankung gewinnt als häufigste Form der Demenz in den westlichen Industriestaaten zunehmend an gesellschaftlicher und sozialmedizinischer Bedeutung. Einer der Risikofaktoren dieser Demenz, der dank umfangreicher Forschungsbemühungen in den letzten Jahren aufgeklärt werden konnte, scheint das Apolipoprotein E4 (Apo E4), eine der drei Isoformen des Apo E, zu sein. Apo E ist wichtiger Bestandteil des Lipoproteinsystems im Gehirn und Ligand der dort befindlichen Lipoproteinrezeptoren. Aus einer ganzen Reihe epidemiologischer Studien geht hervor, daß Apo E4-Träger häufiger und früher an der Alzheimerschen Demenz (AD) erkranken als Träger anderer Isoformen. Außerdem ist Apo E in den die AD definierenden neuropathologischen Hirnläsionen, den senilen Plaques und den Neurofibrillen, nachweisbar. Auf dieser Grundlage wurde dem Apo E4 eine Rolle in der Pathogenese der AD zugewiesen. Bislang ist jedoch weitgehend ungeklärt, auf welche Art und Weise Apo E4 risikoe erhöhend wirkt.

Darüber hinaus wird seit einigen Jahren diskutiert, daß Störungen der neuronalen Calciumhomöostase bei der Entwicklung der AD von Bedeutung sein könnten. Die freie intrazelluläre Calciumkonzentration, $[Ca^{2+}]_i$, nimmt bei einer Vielzahl neuronaler Funktionen, wie etwa bei der synaptischen Übertragung, bei der Kontrolle der neuronalen Erregbarkeit oder bei neuronalen Lernvorgängen, aber auch für das neuronale Überleben eine zentrale Stellung ein. β -Amyloid, der wichtigste Bestandteil der senilen Plaques, scheint seine neurotoxischen Effekte zumindest teilweise durch eine Destabilisierung der $[Ca^{2+}]_i$ auszuüben. Andererseits ist die Stabilisierung der $[Ca^{2+}]_i$ offenbar als ein wichtiger Mechanismus verschiedener neuroprotektiv wirkender Faktoren anzusehen.

Vor diesem Hintergrund sollte es Aufgabe der vorliegenden Arbeit sein, die Wirkung von Apo E auf die $[Ca^{2+}]_i$ näher zu charakterisieren. Hierzu wurde die $[Ca^{2+}]_i$ mit Hilfe des Fluoreszenzfarbstoffs Fura-2 in einem Modell vitaler, stoffwechselaktiver Hirnzellen, den mechanisch dissoziierten Maushirnzellen, unter dem Einfluß von Low density lipoprotein (LDL) und High density lipoprotein (HDL) untersucht. LDL wurde zum einen im Hinblick darauf gewählt, daß es Ligand am LDL-Rezeptor ist, einem wichtigen Rezeptor für Apo E-haltige Lipoproteine im Gehirn. Zum anderen erschien LDL angesichts von Berichten über eine spezifische Cholesterinverarmung der Membran im Gehirn von AD-Patienten aufgrund seines hohen Cholesteringehalts von besonderem Interesse. Während sich für HDL keine konsistenten Effekte auf die $[Ca^{2+}]_i$ in Mausneuronen ergaben, zeigte sich für LDL nach kurzer Vorinkubation eine konzentrationsabhängige Hemmung des Ca^{2+} -Influx, der in Maushirnzellen durch K^+ -Depolarisation auszulösen ist. Diese Reduktion des K^+ -induzierten $[Ca^{2+}]_i$ -Anstiegs ist abhängig von der Depolarisationsstärke und der extrazellulären Ca^{2+} -Konzentration, $[Ca^{2+}]_{ex}$. Darüber hinaus war bei höheren LDL-Konzentrationen bereits eine Erniedrigung der basalen $[Ca^{2+}]_i$ in Mausneuronen zu beobachten. Der LDL-Effekt auf den Ca^{2+} -Einstrom nach Depolarisation konnte durch zusätzliche Untersuchung der Phosphoinositid (PI)-Hydrolyse in Maushirnzellen auf einer zweiten Ebene bestätigt werden: Die Stimulation der PI-Hydrolyse nach K^+ -Depolarisation, die auf einer Aktivierung der Phospholipase C durch Erhöhung der $[Ca^{2+}]_i$ beruht, wird durch LDL ebenfalls reduziert.

Zeitverlauf und Konzentrationsabhängigkeit dieser LDL-Wirkung lassen es naheliegend erscheinen, daß die Hemmung der $[Ca^{2+}]_i$ - und der PI-Antwort nach Depolarisation nicht durch Cholesterin-induzierte Membranveränderungen, sondern durch Bindung an einen spezifischen Rezeptor, am ehesten den LDL-Rezeptor, vermittelt ist. Die Abhängigkeit der Hemmstärke von der K^+ -Konzentration und der $[Ca^{2+}]_{ex}$ könnten hierbei auf einen direkten Angriff am Ca^{2+} -Influx hinweisen. In Betracht zu ziehen sind insbesondere, in Analogie zu den Ca^{2+} -Antagonisten, eine Blockade spannungsabhängiger Ca^{2+} -Kanäle oder, entsprechend dem Wirkmechanismus des ebenso neuroprotektiv wirkenden sAPP, die Aktivierung einer K^+ -Leitfähigkeit durch Lipoproteine. Die bei höheren LDL-

Konzentrationen beobachtete Erniedrigung des $[Ca^{2+}]_i$ -Basalwerts könnte dagegen auf einen unspezifischen Membraneffekt des Lipoproteins zurückzuführen sein.

Die gezeigten LDL-Wirkungen könnten als Modell für entsprechende Effekte Apo E-haltiger Lipoproteine auf die $[Ca^{2+}]_i$ und die PI-Hydrolyse in Neuronen anzusehen sein. Apo E-haltige Lipoproteine könnten so zur $[Ca^{2+}]_i$ -Stabilisierung in Hirnzellen beitragen und damit, in Analogie zu verschiedenen anderen $[Ca^{2+}]_i$ -stabilisierenden Faktoren, neuroprotektiv wirken. Denkbar wäre eine Schutzfunktion der Lipoproteine im Gehirn vor der membran- und $[Ca^{2+}]_i$ -destabilisierenden Wirkung von β -Amyloid, aber auch vor anderen $[Ca^{2+}]_i$ -erhöhenden Noxen, die als pathogenetische Faktoren bei der Entwicklung der AD diskutiert werden.

Die Befunde zur pathophysiologischen Rolle von Apo E bei der Entwicklung der AD sind widersprüchlich. Eine Interpretation der hier vorgeschlagenen Effekte im Hinblick auf die Stellung von Apo E in der Pathogenese dieser Demenz fällt deshalb nicht leicht. Die Vorstellung einer $[Ca^{2+}]_i$ -stabilisierenden, neuroprotektiven Funktion von Apo E befindet sich jedoch in Übereinstimmung mit der Hypothese, daß nicht eine pathologische Wirkung des Apo E4, sondern der Ausfall wichtiger Schutzaufgaben von Apo E, insbesondere bei Apo E4-Trägern, von entscheidender Bedeutung bei der Entwicklung der AD ist. Diese Hypothese wird durch zahlreiche Untersuchungen gestützt, die wesentliche Funktionen von Apo E bei der Aufrechterhaltung der Integrität des synaptischen Apparates im Rahmen degenerativer Prozesse und bei der Stabilisierung des Cytoskeletts zeigen konnten. Darüber hinaus weisen eine Reihe von Befunden darauf hin, daß Apo E4-Träger sowohl aufgrund niedrigerer Apo E-Konzentrationen im Gehirn als auch aufgrund isoformspezifischer Unterschiede in der Wirkung von Apo E4 unter einem Mangel an diesen protektiven Apo E-Effekten leiden könnten. Angesichts der möglichen pathogenetischen Bedeutung von Störungen der neuronalen Calciumhomöostase bei der AD könnte somit gemutmaßt werden, daß auch der Ausfall einer $[Ca^{2+}]_i$ -stabilisierenden Apo E-Wirkung dazu beiträgt, das Erkrankungsrisiko von Apo E4-Trägern zu erhöhen.