



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

**Konformationsabhängige Interaktion von Mikroglia und dem
Alzheimer-Peptid β A4**

Autor: Frank Mühlhauser
Institut / Klinik: Neurologische Universitätsklinik Mannheim
Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. K. Faßbender

In dem Hauptmerkmal der Alzheimer'schen Erkrankung, den neuritischen Plaques, findet man um ein Zentrum fibrillär organisierter β -Amyloid-Proteine (β A4) aktivierte Mikroglia. Mikroglia produzieren Stickstoffmonoxid, ein multifunktionelles Molekül, dass in hohen Dosen zur neurotoxischen Radikalbildung führt. In dieser Arbeit gelang zunächst die *in vitro* Herstellung und der Nachweis verschiedener Aggregationsformen des amyloidogenen β A4-Monomers, welches das Zentrum der neuritischen Plaques bildet. Photometrische und ultrastrukturelle Untersuchungen identifizierte eindeutig zwei verschiedene Isoformen: fibrillär und nicht-fibrillär. Unter Verwendung eines optimierten Mikrodialyse/Mikroinjektions-Modells sowie mikroglialer Primärkulturen in einem weiteren Schritt zeigte die Applikationen der β A4-Isoformen sowohl *in vivo* als auch *in vitro* eine subakute, konformations- und dosisabhängige Stickstoffmonoxid-Produktion der Mikroglia durch β A4. Interessanterweise war eine Präaktivierung der Mikroglia *in vivo* nicht notwendig, was auf zusätzlich Faktoren im intakten Hirngewebe hinweist. Da weitere Produkte aktivierter Mikroglia (inflammatorische Zytokine, freie Radikale, NO oder Proteasen) eine erhebliche Toxizität für Neuronen besitzen, könnte die chronische amyloid-getriggerte Aktivierung der Mikroglia eine wichtige pathogenetische Rolle für die Neurodegeneration in der Alzheimer'schen Krankheit und in anderen Hirnamyloidosen darstellen. Umgekehrt entsprechen die lokalen physikochemikalen Bedingungen einer Entzündung mit Erwärmung, Aufkonzentrierung und pH- Verminderung den Parameter des hier effektiv angewendeten Protokoll zur Fibrillogenese, weshalb die Interaktion von Mikroglia und Amyloid ein selbstpropagierender Pathomechanismus bei der Alzheimer'schen Krankheit darstellen kann. Die Unterbrechung dieses Kausalkette könnte pharmakologisch durch Inhibierung der Mikrogliaaktivität bewirkt werden.