



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

Pro- und anti-inflammatorische Modulation des Alzheimer Amyloid-Peptid-Metabolismus *in vivo*

Autor: Christian Alexander Riedel
Institut / Klinik: Neurologische Klinik
Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. K. Faßbender

Die Alzheimer Erkrankung ist die häufigste Ursache einer progressiven Demenz. Sie stellt zur Zeit die viert- bis fünfhäufigste Todesursache dar.

Dem Alzheimer Amyloid-Peptid (A β) wird in der Pathogenese der Alzheimer Erkrankung eine Schlüsselrolle eingeräumt. Das β - und γ -sekretorische A β ist ein Hauptbestandteil der Senilen Plaques und entsteht ebenso wie das nicht aggregationfähige α -sekretorische sAPP aus einem gemeinsamen Vorläuferprotein, dem β APP. Somit ist der Amyloid-Peptid-Metabolismus und die Einflüsse auf diesen entscheidend für die Entstehung des M. Alzheimer verantwortlich.

In der hier durchgeführten Arbeit wurde der Einfluss pro- und anti-inflammatorischer Stimuli auf die Sekretion der Alzheimer Peptide *in vivo* untersucht. Hierfür wurde ein Meerschweinchenmodell mit einer stereotaktischen Hippokampusinjektion von inflammatorischen Substanzen und Liquorpunktionen über 3 Wochen entwickelt.

Die Induktion einer experimentellen Entzündung mit LPS / IFN- γ und die Behandlung mit inflammatorischen Zytokinen (IL-1 β und TNF- α) führte zu einer Verschiebung im APP-Metabolismus, wobei die Sekretion von sAPP durch die proinflammatorischen Substanzen vermindert und die Freisetzung von A β erhöht wurde. Die Behandlung des LPS / IFN- γ stimulierten Meerschweinchens mit dem gebräuchlichen unselektivem Cyclooxygenasehemmer Indometacin äußerte sich in einer deutlichen Suppression des gesamten APP-Metabolismus mit einer verminderten Sekretion sowohl von sAPP als auch von A β .

Diese Ergebnisse verdeutlichen die Bedeutung der Inflammation für den Amyloid-Peptid-Metabolismus bei der Entstehung der Alzheimer Erkrankung. Die Entwicklung von anti-inflammatorischen Substanzen, die das Gleichgewicht der metabolischen Wege verändern, könnte ein vielversprechender therapeutischer Ansatz sein, den APP-Metabolismus günstig zu beeinflussen und so die Alzheimer Krankheit zu heilen.