



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

**In-vivo-Untersuchungen zur mikroglialen Sekretion von
Stickstoffmonoxid als therapeutisches Ziel bei der Alzheimer
Krankheit**

Autor: Ulrike Liebl
Institut / Klinik: Neurologische Klinik
Doktorvater: Prof. Dr. K. Fassbender

Die Alzheimer Demenz ist eine chronisch entzündliche Erkrankung des Gehirns, charakterisiert durch Senile Plaques im Hippokampus und im Assoziationskortex. Die Senilen Plaques beinhalten neben fibrillären β -Amyloidablagerungen ($A\beta$) und dystrophen Neuriten auch aktivierte Mikroglia, einschließlich deren teils toxischer Produkte, wie das neurotoxische Stickstoffmonoxid (NO). Anhand eines speziell entwickelten Mikrodialyse-Mikroinjektionssystems gelang es direkt im Hippokampus, die NO-Ausschüttung durch injiziertes fibrilläres $A\beta$ *in vivo* zu provozieren, und durch weitere Substanzen therapeutisch zu beeinflussen. Nach Stimulieren der Mikroglia mit fibrillärem $A\beta$ *in vivo* bestand eine subakute – Charakteristikum einer mikrogliainduzierten – NO-Produktion. Im Gegensatz zu vorausgegangenen *In-vitro*-Beobachtungen war *in vivo*, um Mikroglia zu aktivieren, neben fibrillärem $A\beta$ weder eine Co-Stimulation mit $IFN-\gamma$ notwendig, noch zeigte die kombinierte Gabe einen zusätzlichen NO-Anstieg, was auf weitere bereits vorliegende, lokal vorhandene Mediatoren im lebenden Gehirn hinweist. Durch den selektiven iNO-Synthase-Inhibitor L-NIL erfolgte eine vollständige Unterdrückung der NO-Bildung. Zusammen mit der charakteristischen subakuten NO-Bildung durch alleinige $A\beta$ -Gabe, bekräftigt dies erneut die grundlegende Rolle der $A\beta$ -induzierten mikroglialen Toxizität bei Neuronenuntergängen bei Patienten mit AD. Eine therapeutische Beeinflussung der $A\beta$ -induzierten mikroglialen Aktivierung durch anti-inflammatorische Medikamente – hier durch den Cyclooxygenase-Hemmer Indomethacin – konnte trotz erfolgreicher epidemiologischer Studien *in vivo* nicht bestätigt werden. Diese Arbeit bekräftigt die Theorie der selbsterhaltenden chronischen Entzündung durch gegenseitige Interaktionen der $A\beta$ -Fibrillen mit aktivierter Mikroglia und folgender progredienter Neuronendegeneration als Endstrecke. Sie bietet weiter ein Modell für folgende pharmakologische Studien, diesen Pathomechanismus zu unterbrechen, und erweckt Hoffnung für neue Strategien, um das Fortschreiten dieser dementativen Erkrankung aufzuhalten.