



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

In vivo Charakterisierung des Einflusses von Cholesterin auf das in der Alzheimer Krankheit relevante β -Amyloid Peptid

Autor: Mark Stroick
Institut / Klinik: Neurologische Klinik
Doktorvater: Prof. Dr. Faßbender

Das Amyloid-Peptid ($A\beta$) ist der Hauptbestandteil der Amyloid-Plaques im Gehirn von Alzheimer Erkrankten und wird durch Spaltung des Amyloid Vorläufer Proteins (APP) durch die β - und γ -Sekretasen generiert. Der Cholesterinstoffwechsel ist mit der Produktion des Amyloid-Peptids verknüpft. Das zeigen frühere *in vitro* Studien, die durch Modulation der Cholesterinkonzentration eine Änderung der $A\beta$ -Sekretion erreichten. Ein weiterer wichtiger Hinweis auf die Beteiligung des Cholesterins bei der Alzheimer Demenz (AD) ist, dass Träger des $\epsilon 4$ -Allels des Apolipoprotein E ein erhöhtes Risiko aufweisen, an der sporadischen oder erblichen Form der AD zu erkranken. In zwei retrospektiven epidemiologischen Studien fand sich darüber hinaus bei Patienten unter Statintherapie ein erniedrigtes Risiko, eine AD zu entwickeln.

Diese Arbeit zeigt mittels serieller Liquorpunktionen am Meerschweinchen, dass durch Verringerung der Cholesterinkonzentration die $A\beta$ -Konzentration im Liquor gesenkt werden konnte. Die Substanzen Simvastatin und BM15.766 senken dabei reversibel die Konzentration der amyloidogenen Proteine $A\beta_{\text{gesamt}}$, $A\beta_{1-40}$ und $A\beta_{1-42}$ im Liquor. Erhöhung des Cholesterins durch Zufütterung von Cholesterinfutter bewirkte hingegen keine Änderung der $A\beta$ -Konzentration im Liquor.

Im Gehirngewebe und im Serum wurden Cholesterin und Cholesterinmetabolite gemessen. Statine inhibieren die Cholesterinsynthese direkt am Anfang der Synthesekette und BM15.766 blockiert den letzten Schritt der Cholesterinsynthese. Vereinbar mit einer zerebralen Wirkung der Cholesterinsenker waren die Reduktion der Konzentrationen des Lathosterins, einer Cholesterinvorstufe, unter Simvastatinbehandlung und die Erhöhung unter Behandlung mit BM15.766. Beide Blockadewege führen zu einer Reduktion des Cholesterins und des 24S-OH-Cholesterins, einem Marker für den Cholesterinabbau. Diese Ergebnisse zeigen, dass Cholesterin, ein Metabolit des Cholesterins wie z.B. das 24S-OH-Cholesterin oder ein Ungleichgewicht des intrazellulären Cholesterins eine entscheidende Rolle in der Prozessierung des $A\beta$ -Proteins und in der Alzheimer-Krankheit spielen.

Ungeachtet der Tatsache, dass der genaue Mechanismus, wie Cholesterin in die $A\beta$ -Prozessierung eingreift, nicht geklärt ist, kann die $A\beta$ -Konzentration durch cholesterinsenkende Medikamente kontrolliert werden. Dadurch ergibt sich ein potentieller Ansatz für eine protektive Statingabe zur Therapie und Prävention der Alzheimer-Krankheit, vor allem, da in epidemiologischen Studien gezeigt wurde, dass Statine die Prävalenz für die Alzheimer-Demenz und die vaskuläre Demenz um 70 % senken.