

Die „aufsteigenden Sterne“ des Gehirns: Neue Optionen gegen Alzheimer?

Das Einwirken auf Astrozyten könnte helfen, Krankheitssymptome zu lindern

Bonn, 30. Mai 2018. Eine Untersuchung von Wissenschaftlern des DZNE deutet auf einen neuartigen Ansatz gegen die Alzheimer-Krankheit hin. In Studien an Mäusen fanden die Forscher heraus, dass die Blockade eines bestimmten Hirnrezeptors die Funktion des Gehirns normalisierte und die Gedächtnisleistung verbesserte. Der Rezeptor kommt auf sternförmigen, nicht-neuronalen Zellen vor, die an der Steuerung der Hirnaktivität und des Blutflusses beteiligt sind. Sie werden „Astrozyten“ genannt. Die Ergebnisse sind im [Journal of Experimental Medicine \(JEM\)](#) veröffentlicht.

Die Alzheimer-Krankheit ist eine häufige und bislang unheilbare Hirnerkrankung, die im fortgeschrittenen Stadium eine Demenz verursacht. Die Mechanismen, die ihr zugrunde liegen, sind noch nicht vollständig verstanden. Es scheint, dass bei dieser Erkrankung diverse Faktoren zusammenspielen. Dazu werden Entzündungsreaktionen gerechnet sowie schädigende Veränderungen des Blutflusses und der Aktivität der Hirnzellen.

„Das Gehirn enthält verschiedene Zelltypen wie etwa Neuronen und Astrozyten“, erläutert Dr. Nicole Reichenbach, Forscherin am DZNE und Erstautorin der in JEM veröffentlichten Studie. „Astrozyten unterstützen die Hirnfunktion und beeinflussen die sogenannte synaptische Übertragung, also die Kommunikation zwischen Neuronen, indem sie eine Vielzahl von Botenstoffen freisetzen. Überdies regulieren sie den Hirnstoffwechsel und tragen zur Regulierung des Blutflusses im Gehirn bei.“

Störungen der Netzwerkaktivität

Astrozyten sind – ähnlich wie Neuronen – in Netzwerken organisiert, die Tausende von Zellen umfassen können. „Für die Funktion des Gehirns ist es wichtig, dass solche Netzwerke ihre Aktivitäten koordinieren. Es ist wie bei einem Symphonieorchester. Die Instrumente müssen richtig gestimmt sein und die Musiker im Takt bleiben, um die korrekte Melodie zu spielen“, sagt [Professor Gabor Petzold](#), Forschungsgruppenleiter am DZNE und Leiter der aktuellen Studie.

„Interessanterweise kommt eine der Hauptaufgaben der Astrozyten dem sehr nahe: Sie tragen zur richtigen Balance in Gehirn bei. Denn sie helfen, die Neuronen gesund zu halten und die Funktion neuronaler Netzwerke zu bewahren. Doch bei der Alzheimer-Krankheit ist die Aktivität dieser Netzwerke gestört. Viele Zellen sind hyperaktiv, so auch Neuronen und Astrozyten. Erkenntnisse über die Funktion der Astrozyten sowie ein gezieltes Einwirken auf solche Netzwerkstörungen bergen daher großes Potenzial für die Behandlung von Alzheimer.“

Behandlung von Astrozyten linderte Gedächtnisprobleme

Im Rahmen einer Laborstudie erprobten Petzold und Kollegen diesen Ansatz an Mäusen. Die Tiere entwickelten aufgrund einer genetischen Veranlagung bestimmte Anzeichen der Alzheimer-Krankheit, die in ähnlicher Weise beim Menschen auftreten. Dabei handelte es sich im Gehirn um krankhafte Ablagerungen von Eiweißstoffen – den „Amyloid-beta-Plaques“ – und um abnorme

Netzwerkaktivitäten. Außerdem waren die Lernfähigkeit und das Erinnerungsvermögen beeinträchtigt.

Die Wissenschaftler des DZNE nahmen in ihrer Studie einen Rezeptor der Zellmembran namens P2Y1R ins Visier, der überwiegend auf Astrozyten vorkommt. In vorherigen Untersuchungen an Mausmodellen der Alzheimer-Krankheit hatten Petzold und Kollegen festgestellt, dass die Aktivierung dieses Rezeptors Astrozyten in Hyperaktivität versetzt. Die Forscher gingen nun den umgekehrten Weg: Sie behandelten die Mäuse mit verschiedenen P2Y1R-Antagonisten. Diese chemischen Verbindungen können an den Rezeptor binden, diesen damit abschalten. Die Behandlung dauerte mehrere Wochen.

„Wir haben festgestellt, dass die Langzeit-Behandlung mit diesen Wirkstoffen die Netzwerkaktivität des Gehirns normalisierte. Die Lernfähigkeit und das Gedächtnis der Mäuse wurden zudem deutlich besser“, sagt Petzold. Behandelt wurde auch eine Kontrollgruppe, die aus gesunden Tieren bestand. Bei ihnen hatte die Behandlung keine deutliche Wirkung auf die Aktivität der Astrozyten. „Dies deutet darauf hin, dass die Hemmung des P2Y1R-Rezeptors sehr spezifisch geschieht. Wenn es keine krankhafte Hyperaktivität gibt, wird die Netzwerkaktivität nicht gedämpft.“

Neue Ansätze für Forschung und Therapie?

„Dies ist eine experimentelle Studie und derzeit nicht direkt auf menschliche Patienten übertragbar. Unsere Ergebnisse deuten jedoch darauf hin, dass Astrozyten das Potenzial haben könnten, neue Behandlungsmöglichkeiten für die Alzheimer-Krankheit zu erschließen. Denn sie sind wichtige Garanten der neuronalen Gesundheit und normalen Netzwerkfunktion“, fasst Petzold die Befunde zusammen. In künftigen Untersuchungen wollen die Wissenschaftler in Astrozyten und anderen Zellen nun weitere etwaige Angriffspunkte für Medikamente identifizieren.

Originalveröffentlichung

P2Y1 receptor blockade normalizes network dysfunction and cognition in an Alzheimer's disease model

Nicole Reichenbach et al. Journal of Experimental Medicine (2018), DOI: [10.1084/jem.20171487](https://doi.org/10.1084/jem.20171487)