

# Der Programmierte Zelltod im Zentralen Nervensystem

**Stefan Klussmann**  
Abteilung Immungenetik

**dkfz.**

GERMAN  
CANCER RESEARCH CENTER  
IN THE HELMHOLTZ ASSOCIATION

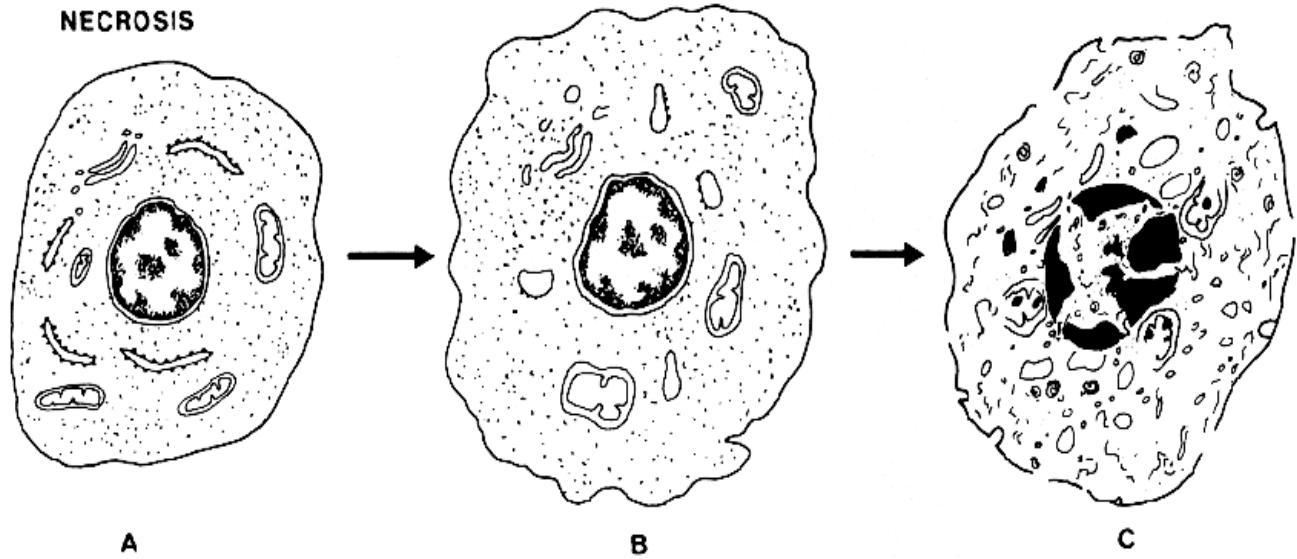
Jede Zelle muss sterben ...  
... früher oder später !

- **Wann ?**
- **Wieso ?**
- **Wie ?**

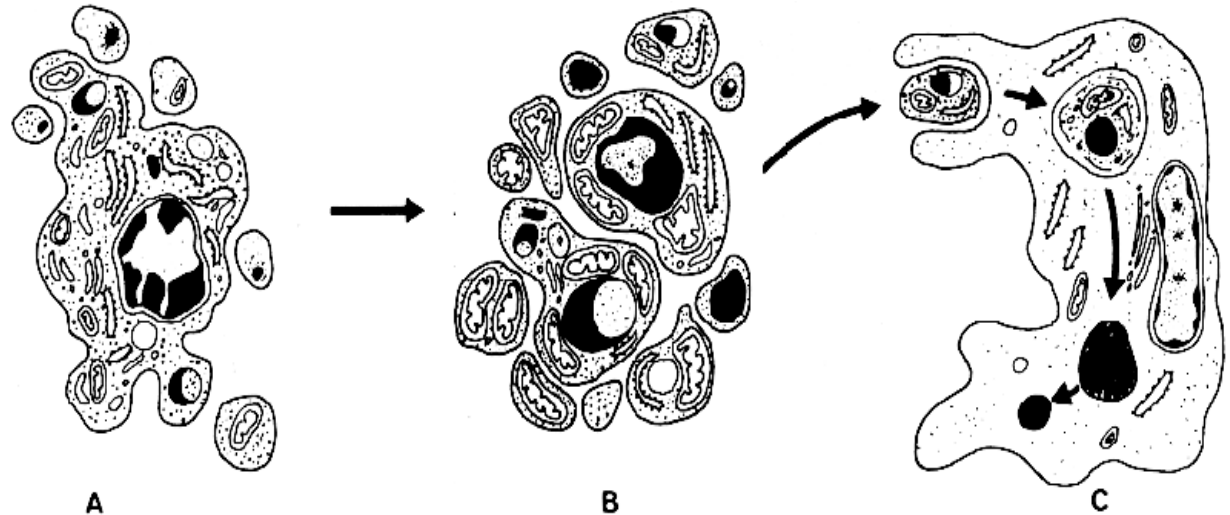
# Arten von Zelltod: Nekrose – Apoptose **dkfz.**

**Nekrose**

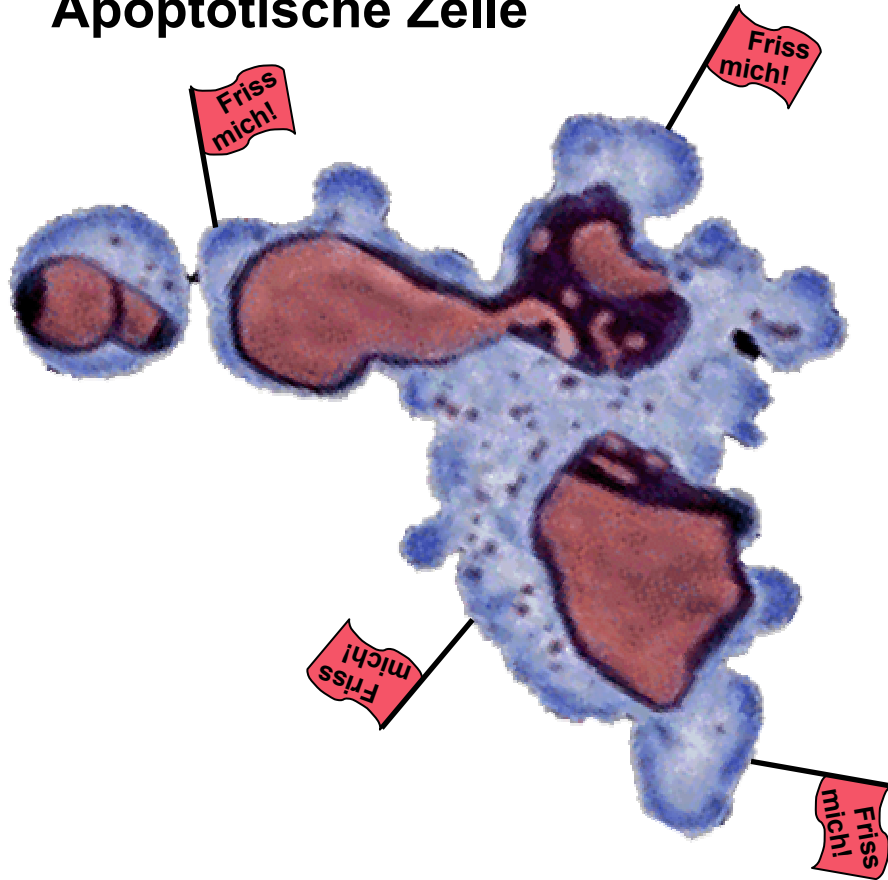
**NECROSIS**



**Programmierter  
Zelltod  
=  
Apoptose**



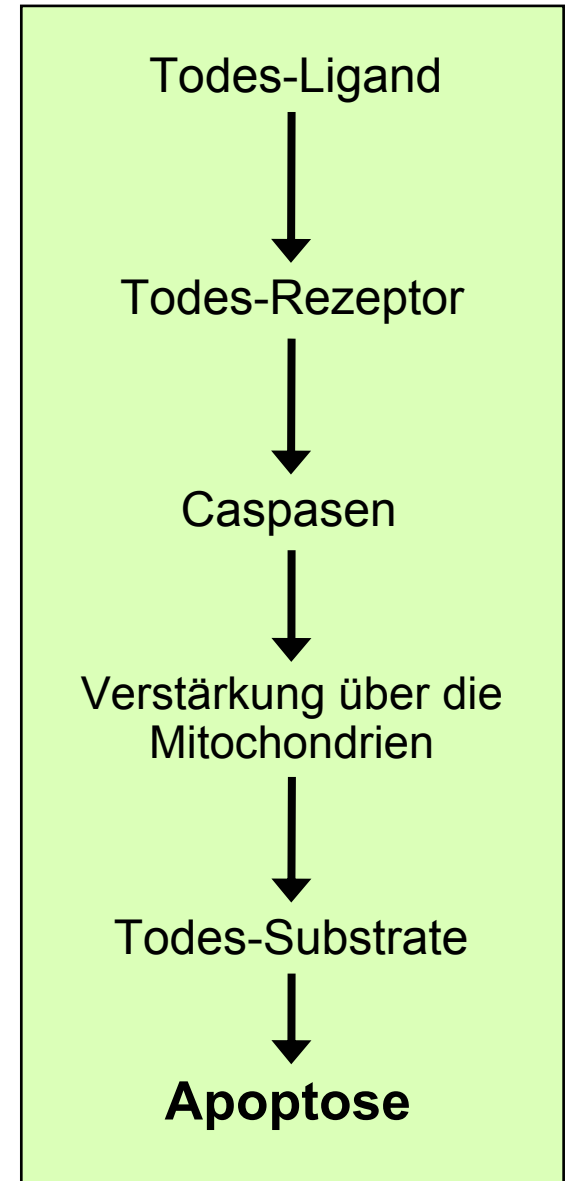
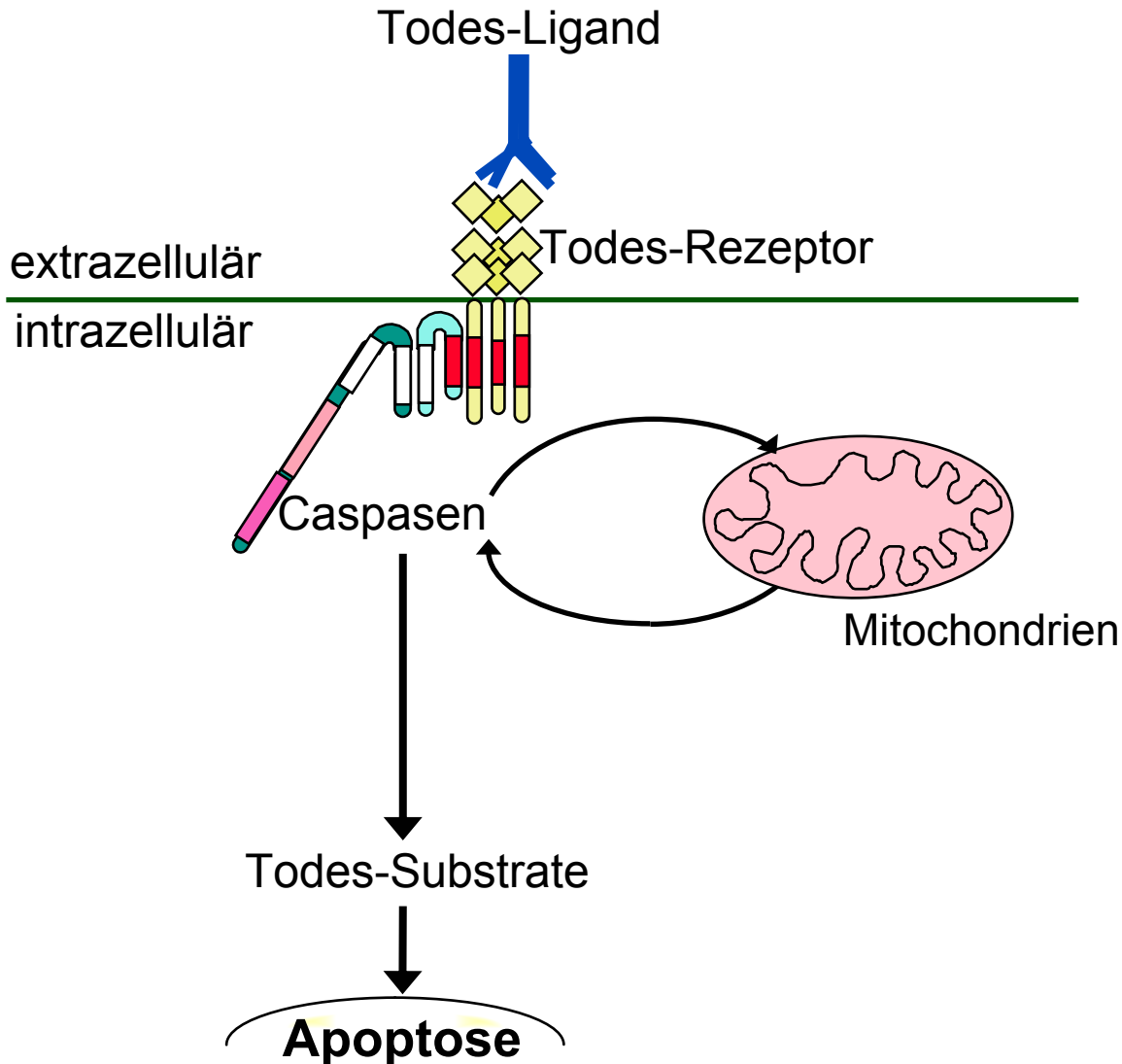
## Apoptotische Zelle



## Phagozytierende Zelle



# Signalkaskade der Apoptose

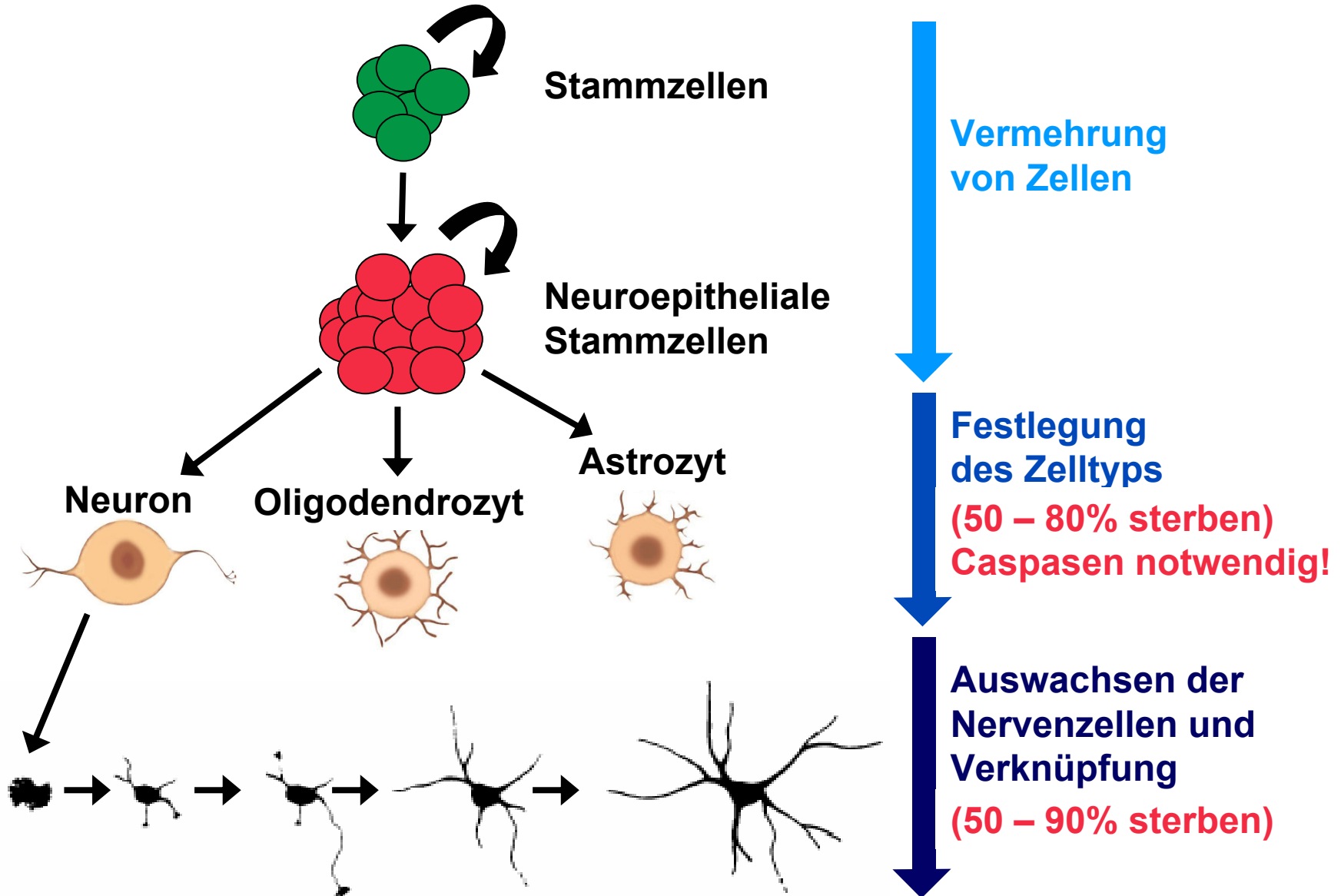


# Apoptose unter dem Mikroskop



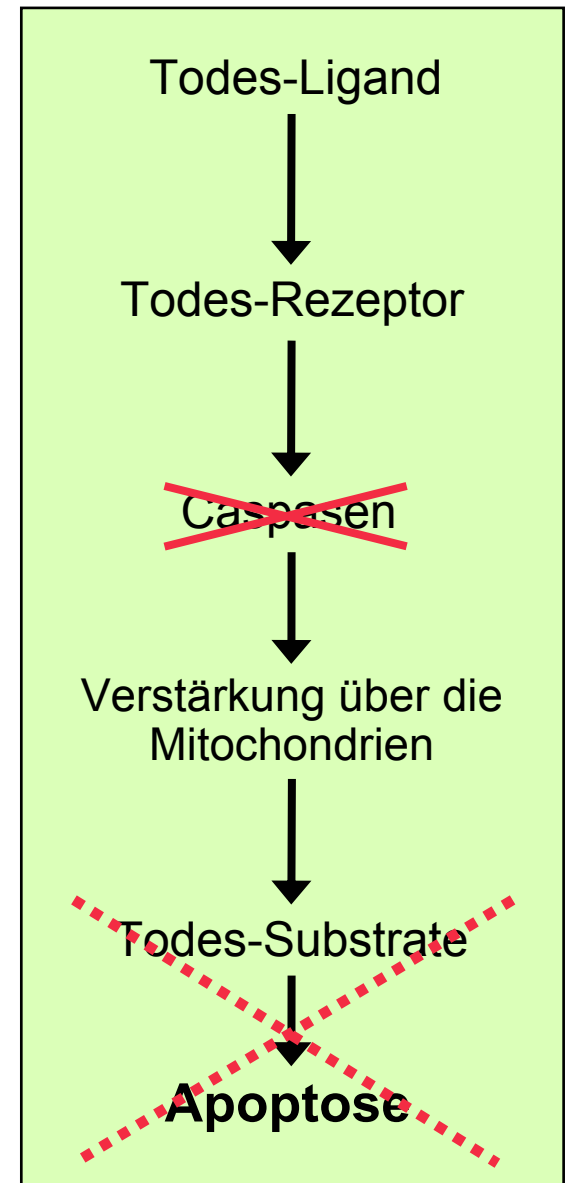
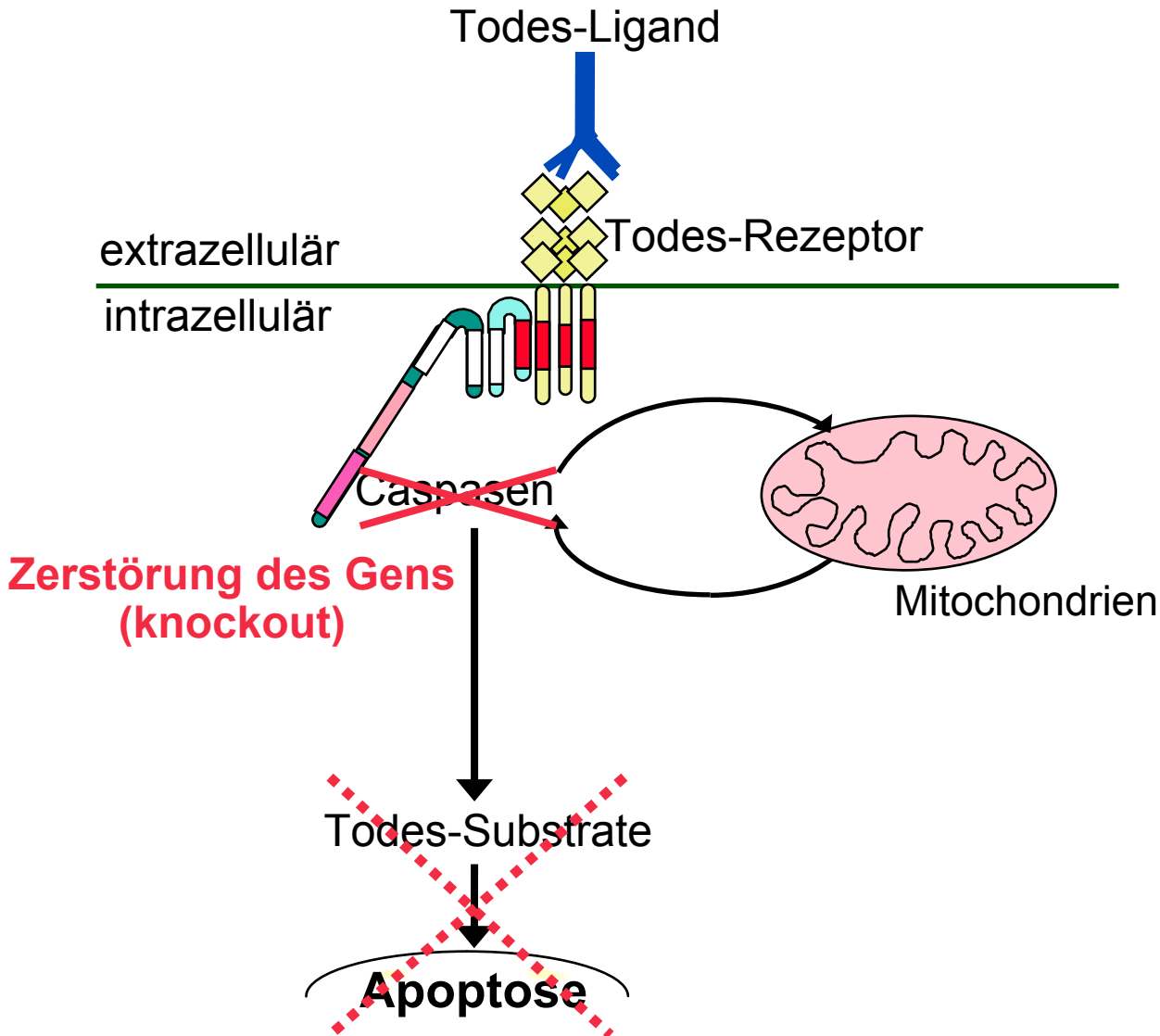
- Apoptose ist notwendig für korrekte Entwicklung des ZNS
- 50-80% aller neuronaler Vorgängerzellen sterben während der Entstehung des ZNS
- Von den überlebenden Nervenzellen stirbt nochmals ein Großteil während des „Fine-Tunings“ des Nervensystems

# Entstehung von Nervenzellen





# Apoptose in knockout Mäusen



## Exencephalie



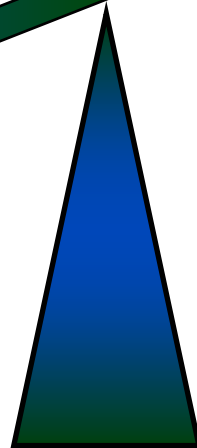
Wild-Typ

Caspase-3/-9-knockout

Neurodegenerative Erkrankungen  
Alzheimer  
Schlaganfall  
Rückenmarksverletzungen

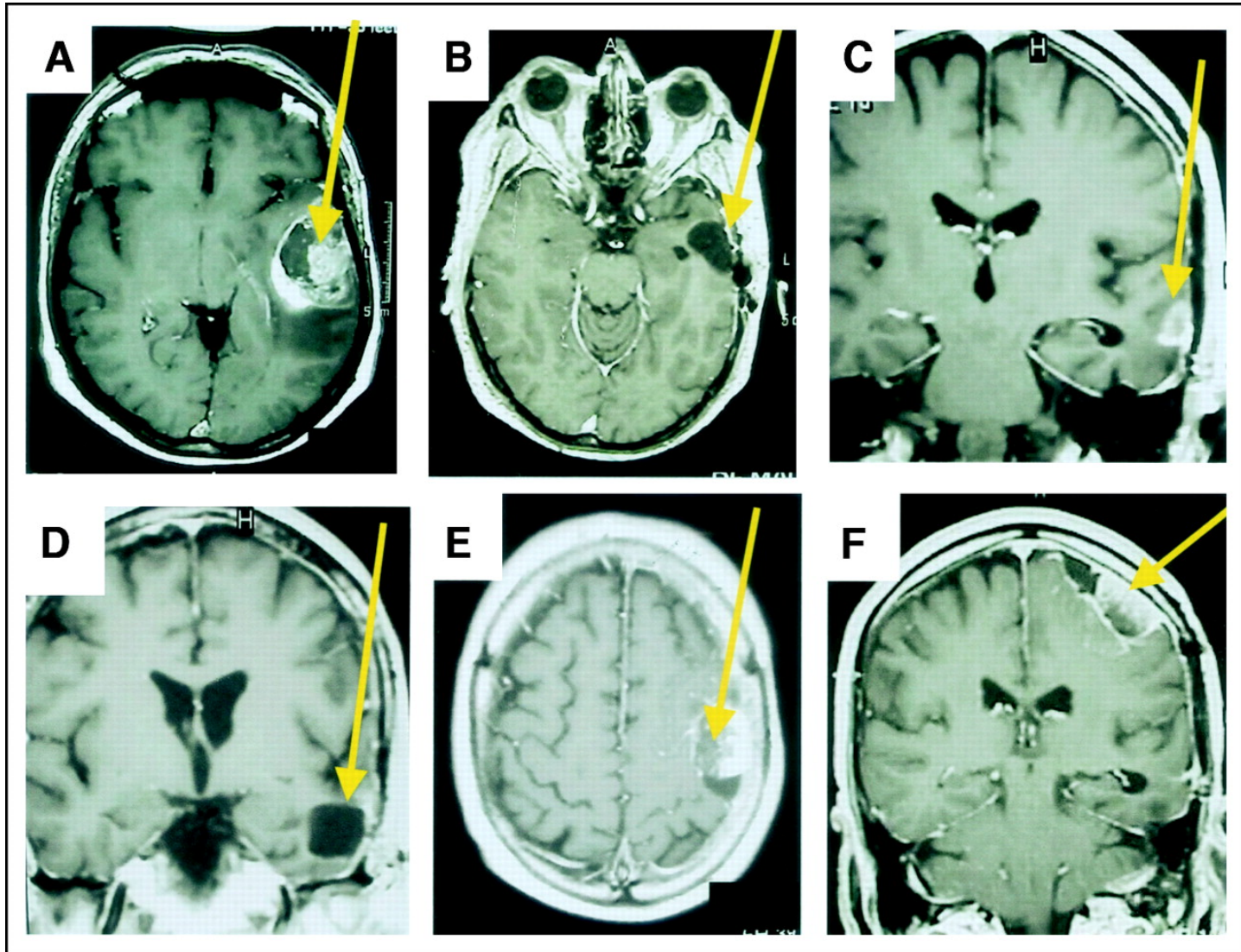


Krebs



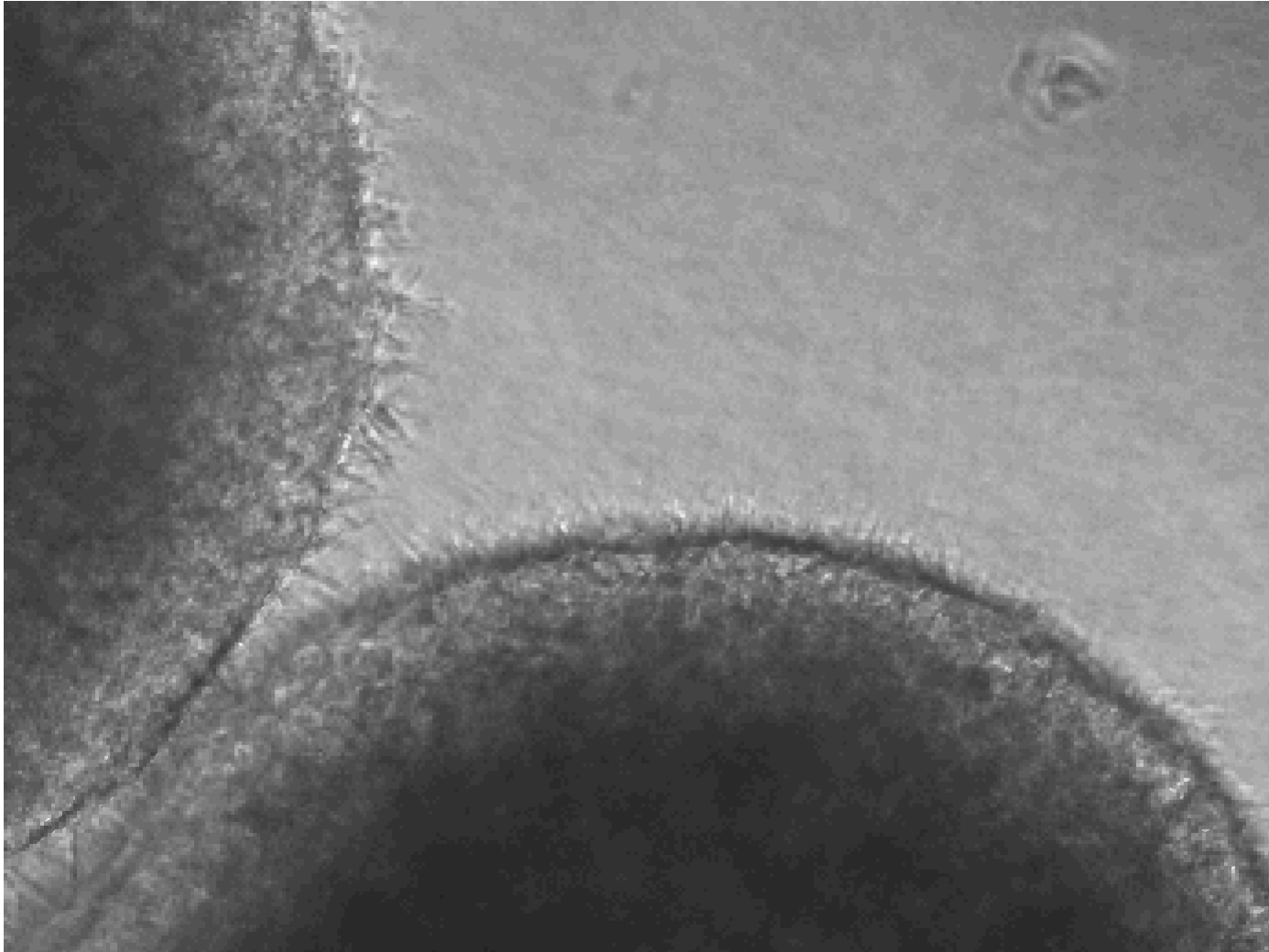
- Glioblastome sind die häufigsten bösartigen Hirntumore
- Invasion von umliegendem Hirngewebe durch einwandernde Tumorzellen
- Extrem schlechte Prognose: 10-30 Monate
- **Weitgehend unempfindlich gegenüber üblichen Behandlungsmethoden**
- **Resistenz gegenüber Apoptose-induzierenden Therapien**

# Zu wenig Apoptose: Glioblastome **dkfz.**

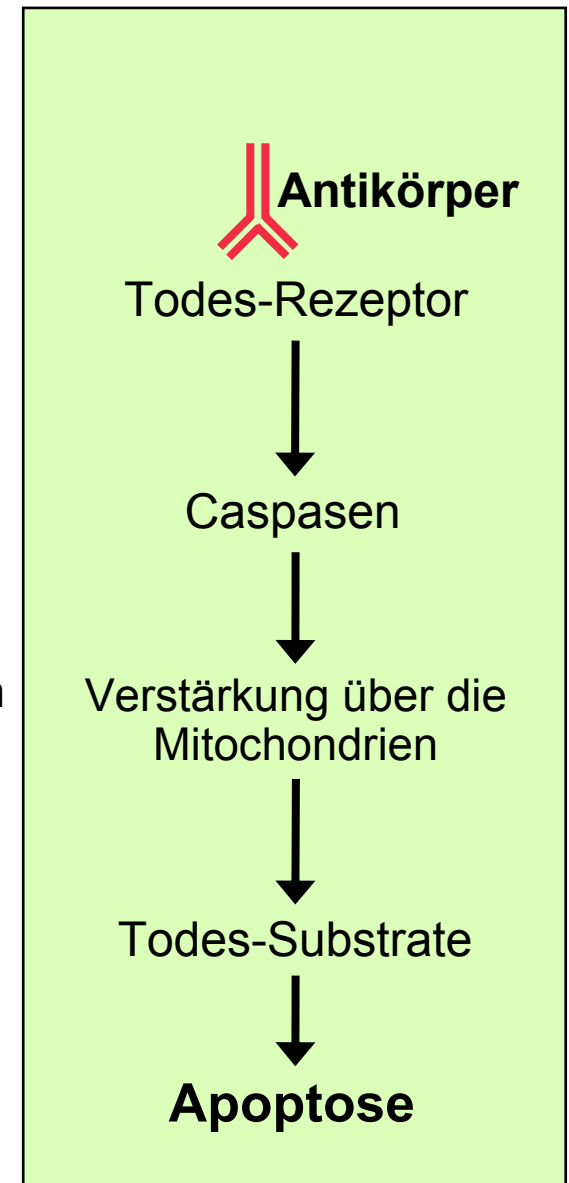
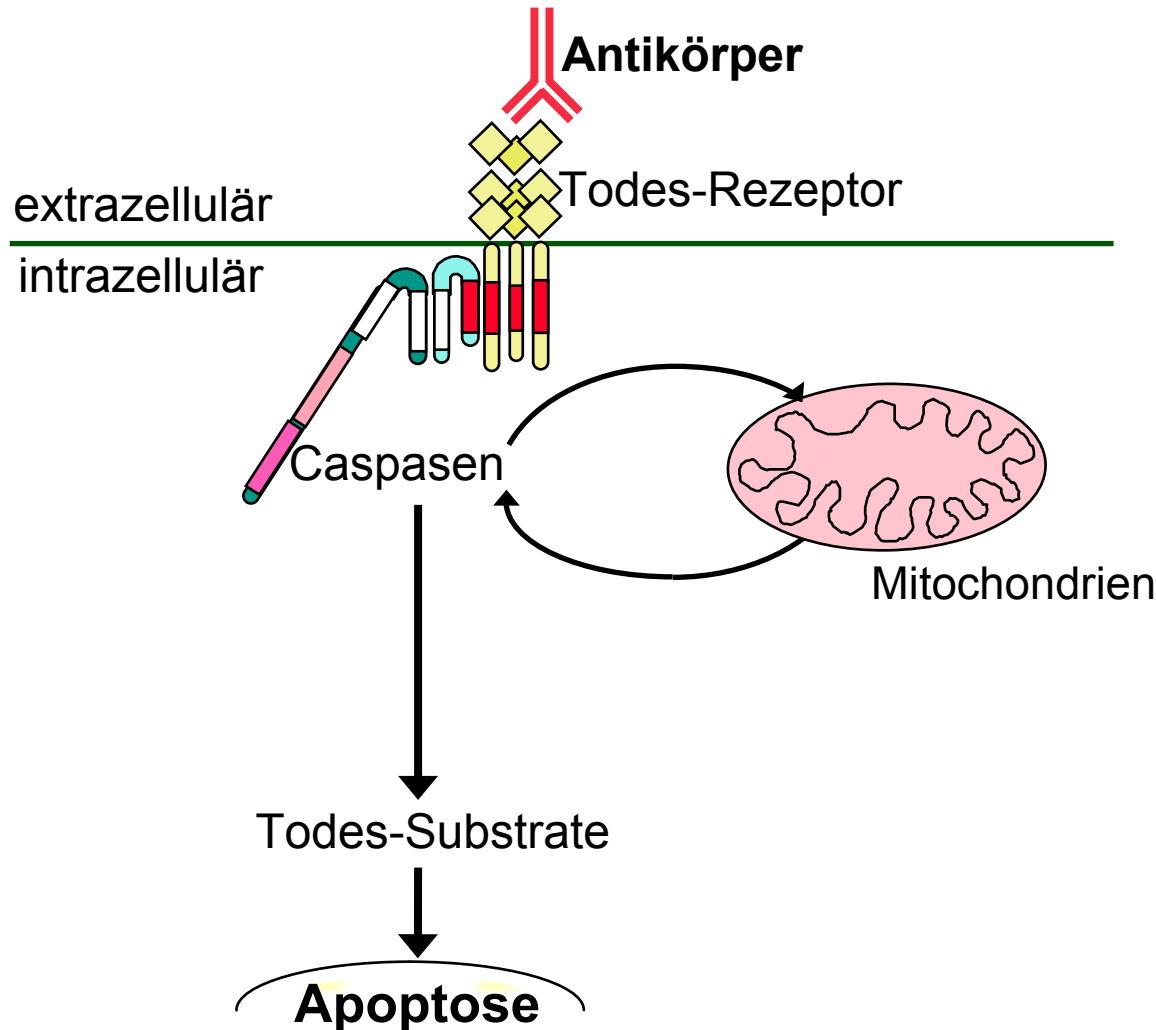




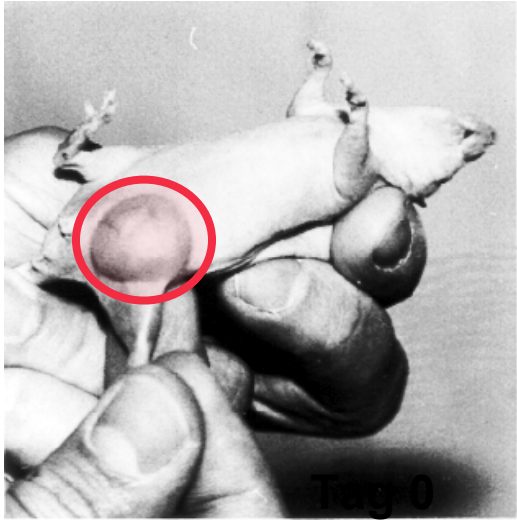
# Aggressive Krebszellen: Invasion



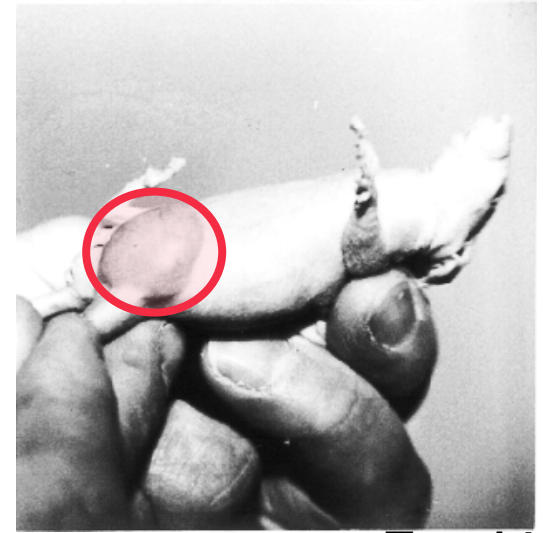
# Krebstherapie: Auslösen von Apoptose **dkfz.**



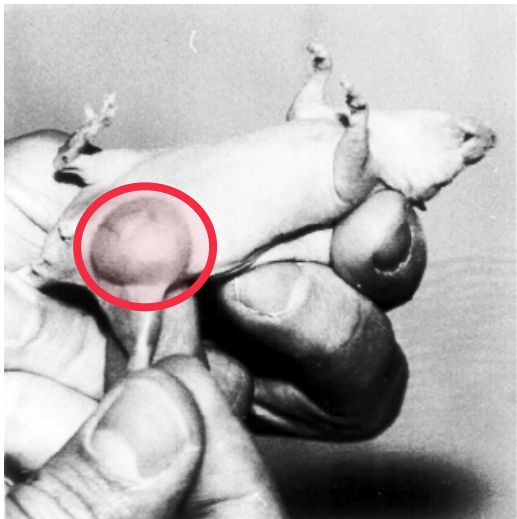
# Krebstherapie: Auslösen von Apoptose **dkfz.**



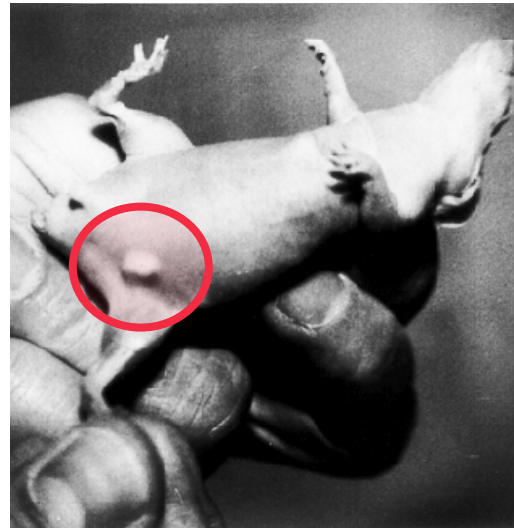
Tag 0



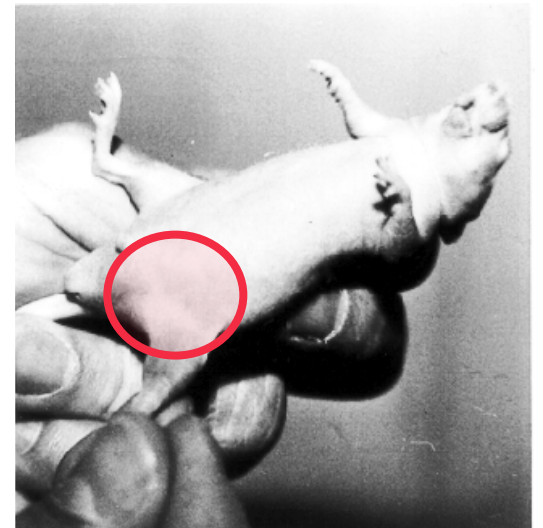
unbehandelt Tag 14



Tag 0



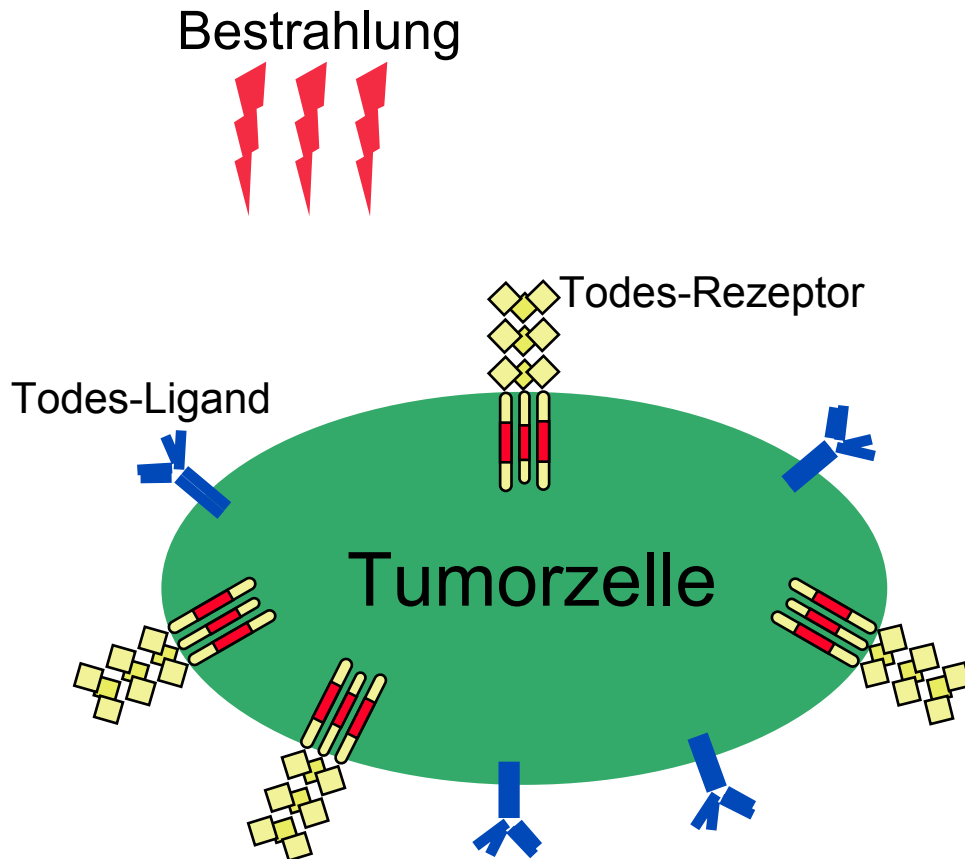
Antikörper Tag 7



Antikörper Tag 14



# Tumorthherapie durch Bestrahlung **dkfz.**



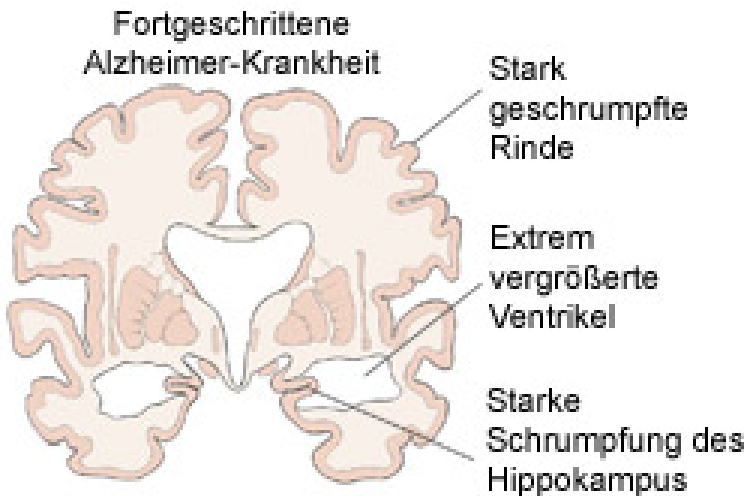
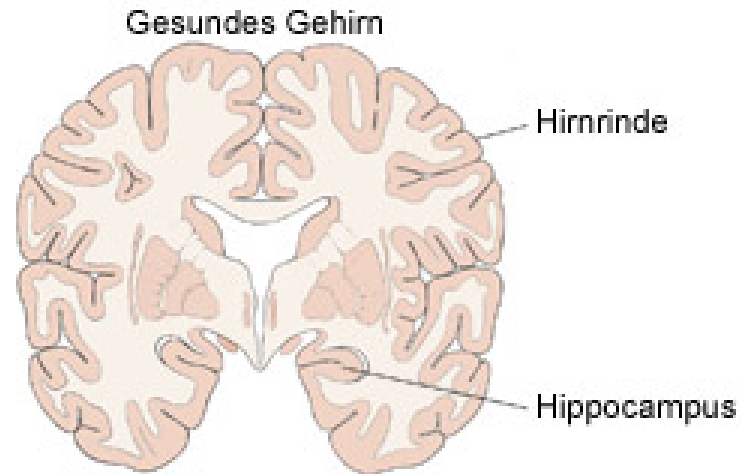
## Vor Bestrahlung:

- wenig Todes-Rezeptor
- wenig Todes-Ligand
- **insensitiv für Apoptose**

## Nach Bestrahlung:

- mehr Todes-Rezeptor
- mehr Todes-Ligand
- **sensitiver für Apoptose**

- **Zu viel Apoptose – Chronische Erkrankungen**
  - Alzheimer
  - Parkinson
  - Huntington
  - Amyotrophische Laterale Sclerose (ALS)
  - Etc.
- **Zu viel Apoptose – Akute Erkrankungen**
  - Schlaganfall
  - Querschnittslähmung
  - Traumatische Kopfverletzungen
  - Etc.



## Vorkommen:


- ca. 700.000 Fälle (Deutschland)

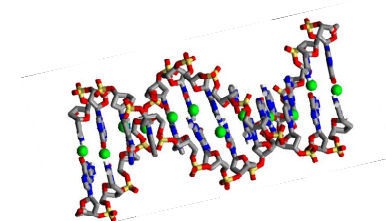
## Symptome:

- Voranschreitende Verschlechterung des Gedächtnisses
- Emotionale Instabilität
- Realitätsverlust
- Anreicherung von „amyloiden Plaques“ und „Fibrillen“

## Bedeutung von Apoptose:

- Tod von Neuronen im limbischen System

Caspase-Aktivität 



## Häufigkeit:

- Über eine Million Menschen leben mit den Folgen eines Schlaganfalls (Deutschland)
- Dritthäufigste Todesursache nach Herzerkrankungen und Krebs
- Häufigste Ursache für Behinderungen

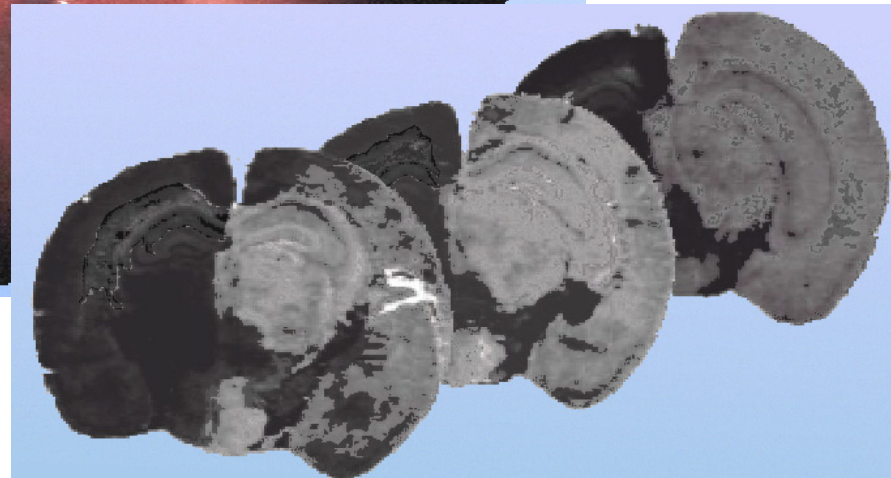
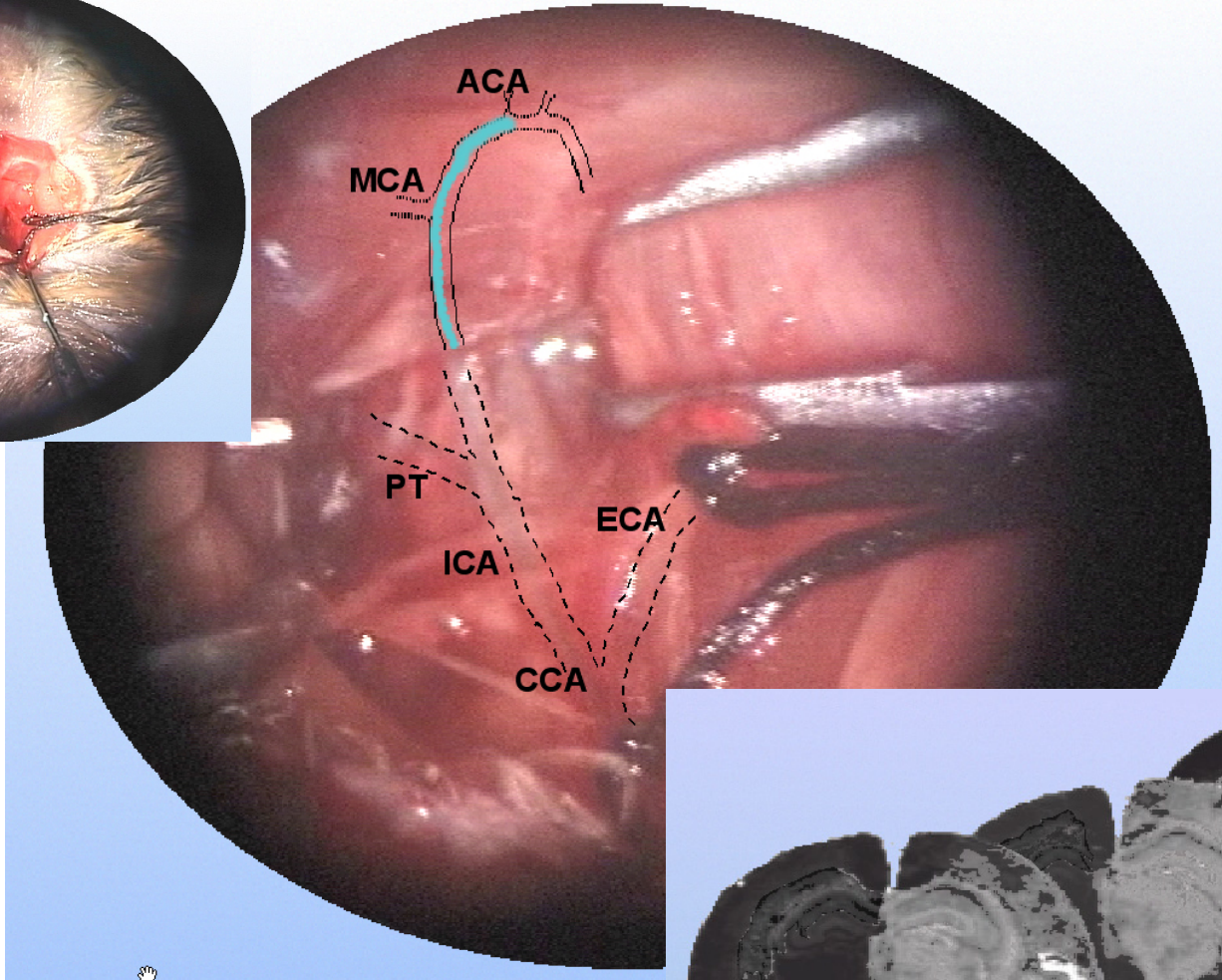
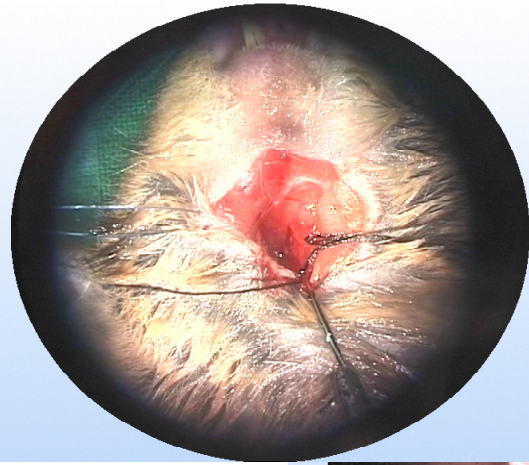
## Problem:

- Schlaganfall bewirkt Verstopfung eines Blutgefäßes
- Besondere Empfindlichkeit der Nervenzellen gegenüber Sauerstoffmangel
- Sauerstoffmangel löst Apoptose aus

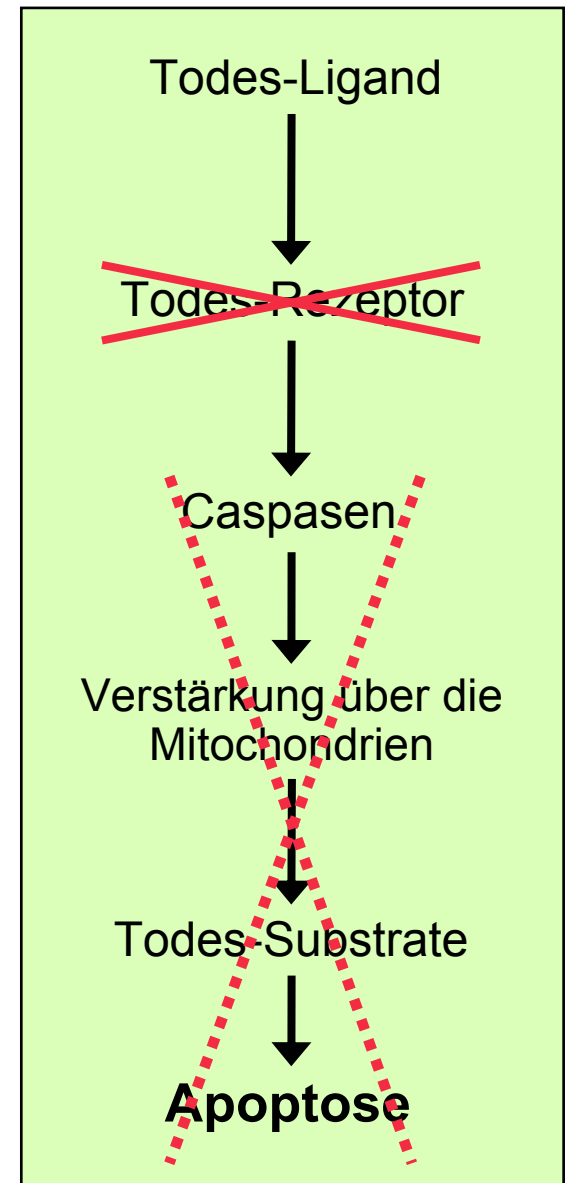
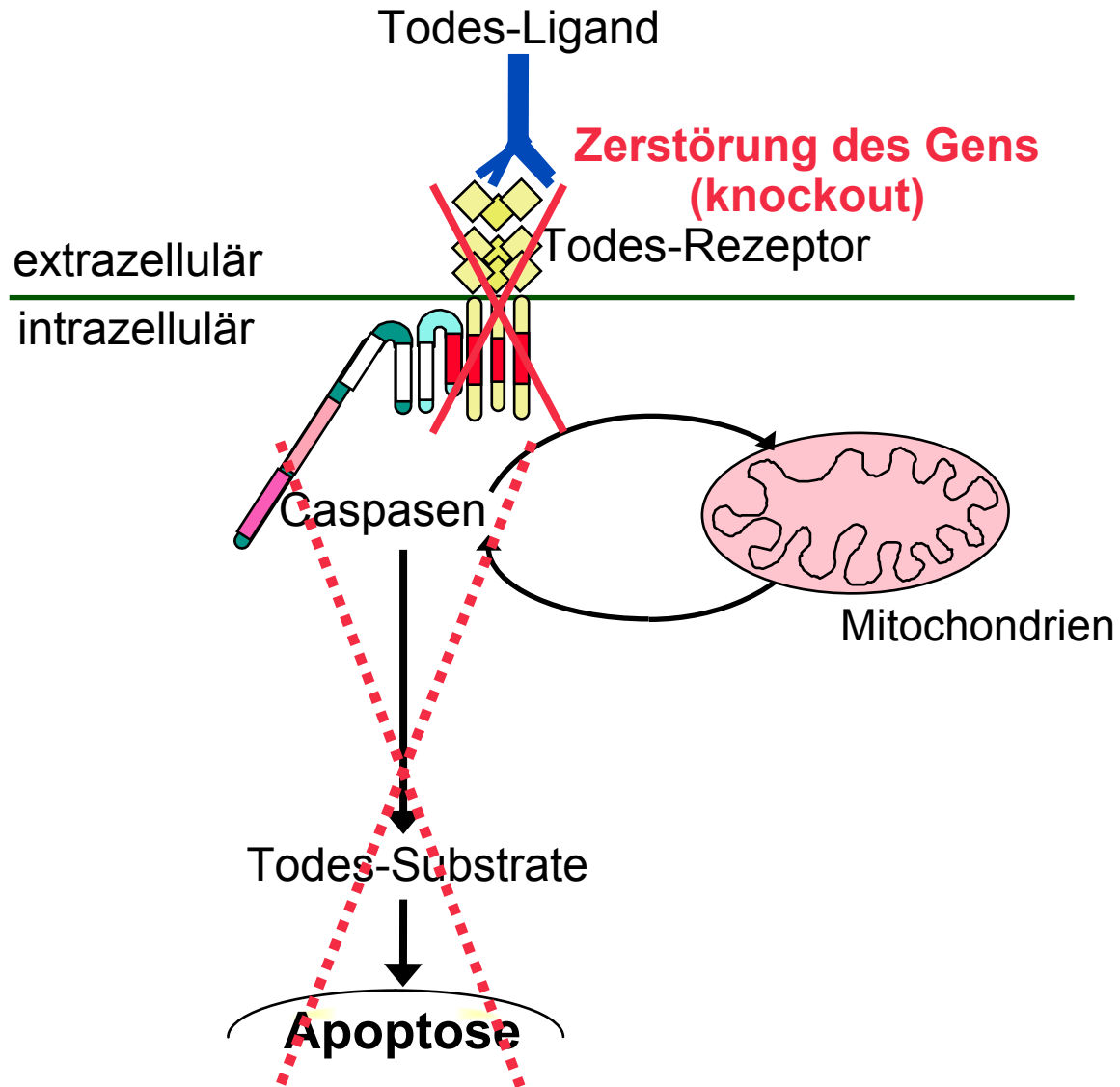
## Therapie:

- tPA in ausgewählten Fällen

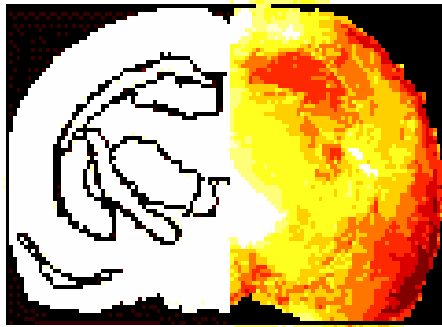
# Schlaganfall in der Maus



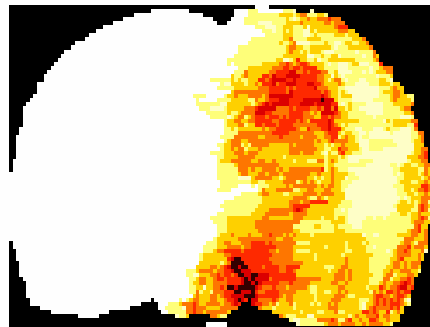
# Therapie: Apoptose-Verhinderung **dkfz.**



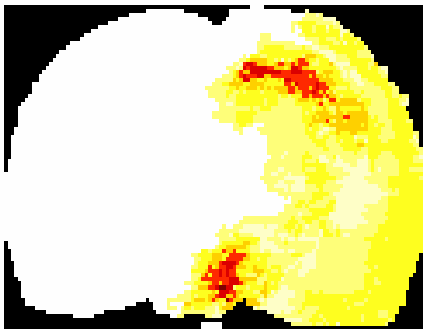
# Therapie: Verhinderung von Apoptose **dkfz.**



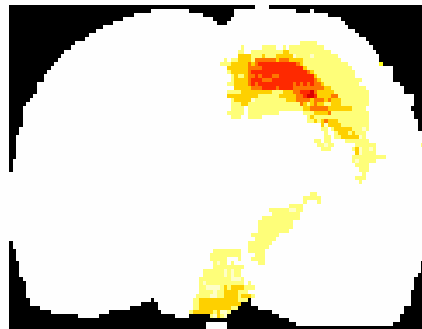
Wild-Typ



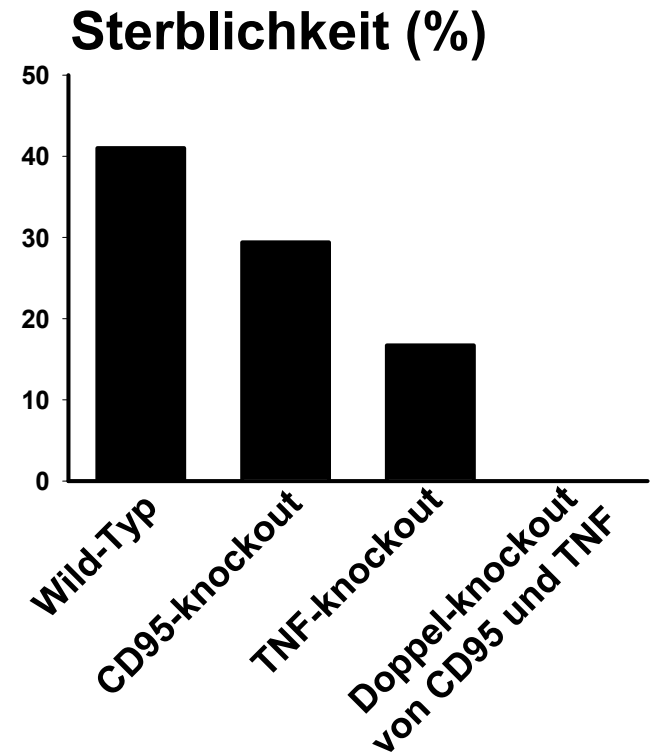
CD95-knockout



TNF-knockout



Doppel-knockout  
von CD95 und TNF



## Häufigkeit:

- ca. 1.500 neue Fälle pro Jahr in Deutschland
- Etwa 70.000 Leute leben mit den Folgen solch einer Verletzung
- Rückenmarksverletzungen sind für die Mehrheit der Todesfälle und bleibenden Behinderungen in jungen Leuten verantwortlich

## Problem:

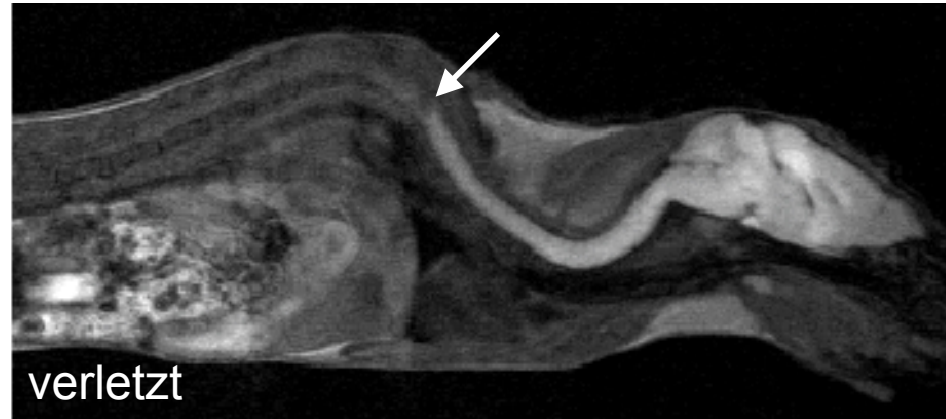
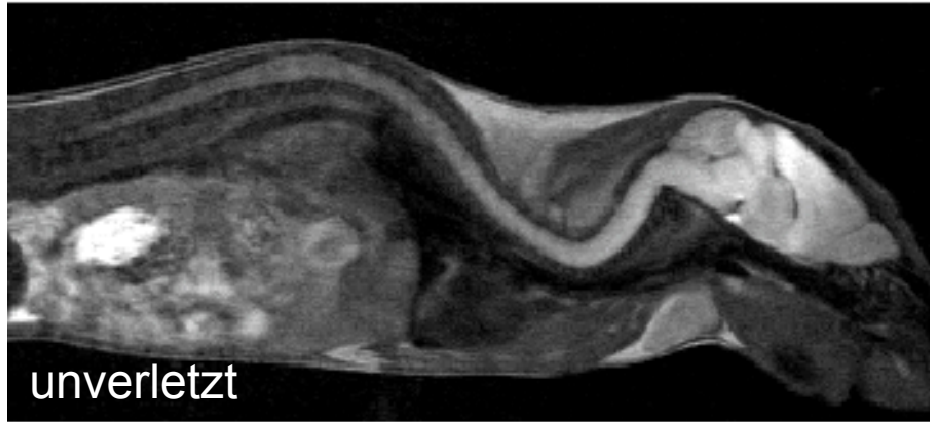
- Besondere Empfindlichkeit der Nervenzellen gegenüber Sauerstoffmangel
- Sauerstoffmangel löst Apoptose aus

## Therapie:

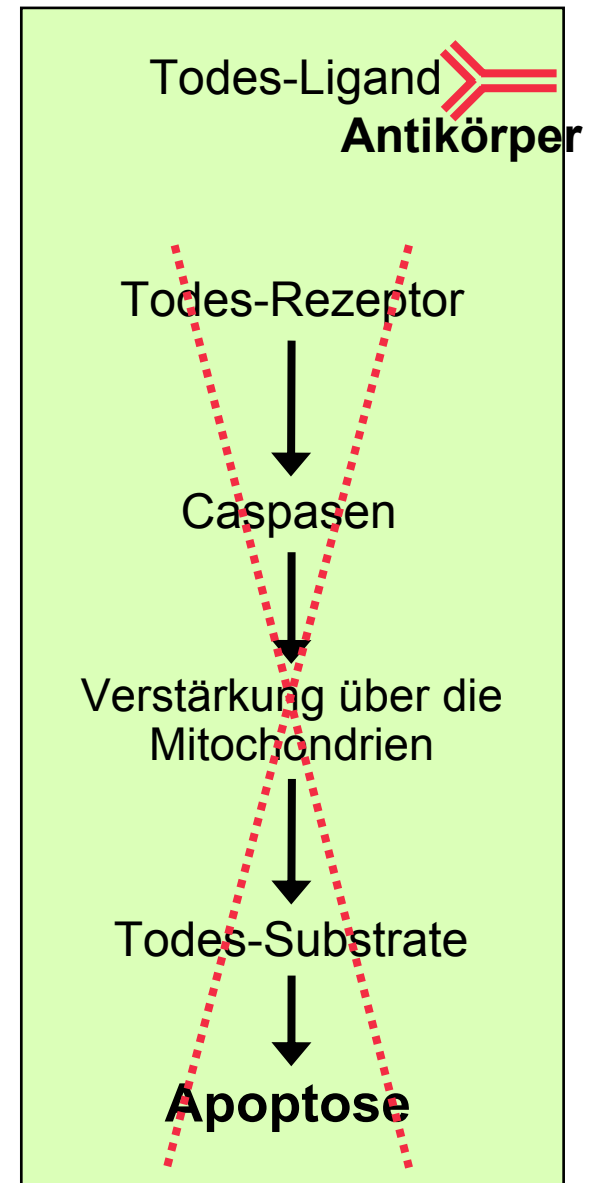
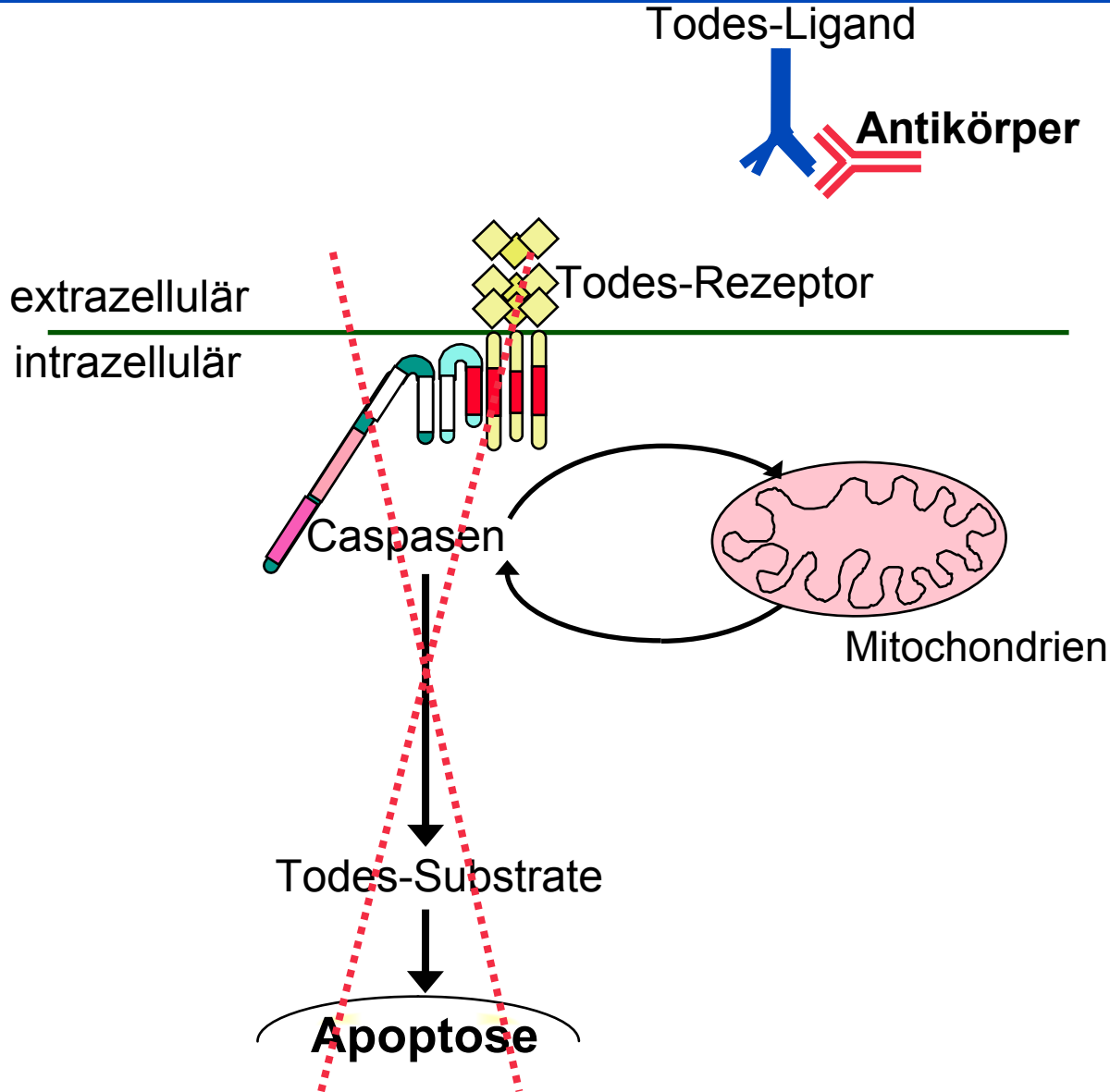
- Steroide in hoher Konzentration in den ersten Stunden nach der Verletzung
- Rehabilitation



# Querschnittslähmung in der Maus **dkfz.**



# Therapie: Apoptose-Verhinderung **dkfz.**



# Therapie: Verhinderung von Apoptose **dkfz.**

***uninjured***

***untreated  
one week after  
SCI***

***$\alpha$ CD95L-treated  
one week after  
SCI***

# ... die Beteiligten ...

- **Ana Martin-Villalba**
- Deana Demjen
- Susanne Kleber
- Cecilia Zuliani
- Nina Schreglmann
- Elisabeth Letellier



- **Peter H. Krammer**

**Neurodegenerative Erkrankungen**

Alzheimer

Parkinson

Schlaganfall

Rückenmarksverletzungen

**AIDS**



**Krebs**

**Autoimmunerkrankungen**

