

Diesen Artikel können Sie als Audiodatei beziehen, siehe: www.spektrum.de/audio

Medikamente gegen den Hirnverfall

Erstmals besteht Hoffnung, zukünftig einer Alzheimer-Demenz entgegensteuern zu können. Denn die Forscher verstehen die molekularen Ursachen der Erkrankung inzwischen besser.

Von Michael S. Wolfe

Unser Gehirn gleicht in mancher Hinsicht einem äußerst komplexen Biocomputer. Es sammelt, verarbeitet und speichert die verschiedensten Informationen und ruft sie passend wieder auf. In dieser Analogie erinnert die fortschreitende Alzheimerkrankheit an das schrittweise Löschen einer Festplatte – wobei zuerst die jüngeren Dateien vernichtet werden und nach und nach auch ältere verloren gehen. Ein erstes Zeichen ist oft, dass jemand Ereignisse der letzten Tage nicht mehr erinnert, etwa ein Telefonat mit einem Freund oder den Besuch eines Handwerkers. Mit der Zeit verschwinden aber auch zunehmend Erinnerungen an frühere Lebensphasen, und zuletzt erkennen die Patienten sogar vertraute Menschen nicht mehr. Es ist diese Zerstörung der persönlichen Lebensgeschichte, der Individualität, die Alzheimer zu einer grausamen Krankheit macht.

Weiter greift der Computervergleich leider nicht mehr. Dem Gerät kann man neue Programme und Dateien aufspielen. Doch bei Alzheimer geht zugleich mit dem Gedächtnis viel von der neuronalen Grundsubstanz des Gehirns verloren, sozusagen seiner Hardware: den über 100 Milliarden Nervenzellen mit ihren 100 Billionen Kontakten untereinander.

Die meisten heutigen Alzheimer-Medikamente nutzen, dass bei der Krankheit zu einem Großteil Neuronen absterben, die den Botenstoff (den Neurotransmit-

ter) Acetylcholin freisetzen. Indem die Wirkstoffe den normalen Abbau des Botenstoffs blockieren und so die noch vorhandene Menge an Acetylcholin anheben, können sie den geistigen Verfall zunächst etwas mildern und verzögern. Oft geht es den Patienten vorübergehend sogar wieder besser. Meist aber helfen solche Arzneien nur etwa sechs bis zwölf Monate, denn den fortgesetzten Neuronenverlust können sie nicht aufhalten. Auch das Medikament Memantin scheint den Krankheitsverlauf zu verlangsamen. Es blockiert die Überaktivität von Glutamat, einem weiteren Neurotransmitter. Ob es länger als ein Jahr wirkt, ist noch nicht klar.

Ablagerungen in der Hirnrinde

Noch Mitte der 1990er Jahre glaubten die wenigsten Forscher daran, dass es in absehbarer Zeit Therapien gegen Alzheimer geben könnte. Zu wenig wussten sie damals über das molekulare und zelluläre Geschehen im Hintergrund der Krankheit. Das ist heute anders. Gerade in den letzten Jahren hat die Wissenschaft manches zu den zerstörerischen Prozessen herausgefunden. Diese Fortschritte erlauben inzwischen, Gegenstrategien auf molekularer Ebene zu ersinnen. Dazu existieren etliche Ansätze, die darauf abzielen, den Hirnverfall zu verzögern oder sogar zu stoppen. Die ersten davon werden bereits an einigen Patienten getestet. Manche der vorläufigen Ergebnisse lassen hoffen, die Krankheit bald im Frühstadium bekämpfen zu können. Dass im-

mer mehr Forscher solche Hoffnung im Zusammenhang mit Alzheimer äußern, ist durchaus ungewohnt.

Die Erkrankung geht mit zwei auffallenden molekularen Veränderungen im Hirngewebe einher, die der deutsche Neurologe und Psychiater Alois Alzheimer (1864–1915) vor 100 Jahren zum ersten Mal beschrieb. Zum einen handelt es sich um verklumpte Ablagerungen außerhalb der Nervenzellen, Plaques genannt, zum anderen um verfilzte Faserbündel oder Neurofibrillen in den Nervenzellen und deren signalleitenden Fortsätzen. Beide Strukturen bestehen, wie man heute weiß, aus Proteinmaterial. Die Plaques setzen sich hauptsächlich aus Beta-Amyloid – kurz A-Beta – zusammen, einem kleinen Stück eines größeren Proteins (siehe Kästen S. 31 und S. 32/33). Die Neurofibrillen bilden sich aus Tau-Protein (Kasten S. 34/35).

Diese sonderbaren Strukturen fand Alzheimer sowohl in der Hirnrinde als auch im limbischen System, somit in Gebieten für höhere Hirnfunktionen, die unter anderem für Lernen und Gedächtnis sowie andere kognitive Leistungen wichtig sind. Seit jener Entdeckung rätselten die Forscher fast bis zum Ende des 20. Jahrhunderts über die Bedeutung beider Phänomene. Vor allem war lange nicht klar, ob diese abnormen Moleküle einfach anzeigen, dass dort Nervenzellen gestorben sind, oder ob sie selbst erst den Zelltod auslösen. Mittlerweile sehen wir die Zusammenhänge etwas deutlicher. Wie es scheint, kommt beiden moleku- ▷



Die Welt von Alzheimerkranken zerfällt nach und nach. Selbst alte Erinnerungen verschwinden am Ende. Dem sollen Therapien künftig Einhalt gebieten.

▷ laren Gebilden durchaus eine fatale Rolle zu. Mehr noch: Recht viel spricht heute dafür, dass das Beta-Amyloid den Anstoß für die Verheerungen gibt und sich die Tau-Bündel erst in der Folge bilden. Die Forscher bezeichnen diese Vorstellung als Amyloid-Kaskaden-Hypothese.

Das Beta-Amyloid haben erstmals 1984 George G. Glenner und Cai'ne W. Wong isoliert und charakterisiert, damals an der Universität von Kalifornien in San Diego. Es handelt sich um ein kurzes Peptid, das von einem größeren Protein abgespalten wurde: dem Amyloid-Vorläuferprotein, englisch abgekürzt APP (siehe Kasten rechts). Das APP durchmisst die äußere Zellmembran. Um das Beta-Amyloid herauszuschneiden, sind zwei Enzyme (so genannte Proteasen) tätig: die Beta- und die Gamma-Sekretase. Obwohl das praktisch bei allen Körperzellen stattfindet, kennen wir den Sinn des Vorgangs noch nicht. Forscher vermuten derzeit, dass diese Zerlegung zu einem Signalübertragungsweg gehört.

Wie auf dem Bild zu erkennen, ragt der Beta-Amyloid-Abschnitt aus der Zellmembran nach außen, und ein Teil liegt in der Membran. Weil die Grundmoleküle von Zellmembranen Wasser abweisende Lipide sind, müssen Proteine, die sie durchziehen, aus Wasser abweisenden Aminosäuren bestehen. Das aber hat zur Folge, dass die abgetrennten Beta-Amyloide im wässrigen Medium außerhalb der Zellen an diesen Enden zusammenfinden. Sie lagern sich zu kleinen löslichen Gebilden zusammen (siehe Kasten S. 32). Dass daraus bei genügender Menge Faserstrukturen ähnlich wie in den Plaques bei einer Alzheimer-Demenz entstehen können – zumindest im Laborversuch –, wies Peter T. Lansbury Jr., der heute an der medizinischen Fakultät der Harvard-Universität in Boston (Massachusetts) forscht, in den frühen 1990er Jahren nach. Beides, die löslichen Gebilde aus Beta-Amyloiden wie

die Plaques bildenden Amyloidfasern, erwiesen sich in der Zellkultur als giftig für Nervenzellen. Überdies ließ sich an Mäusen zeigen, dass schon die löslichen Aggregate Lern- und Gedächtnisprozesse beeinträchtigen können.

Nicht allein diese Befunde sprechen dafür, dass das Beta-Amyloid eine verheerende Reaktionskaskade auslösen kann. Noch mehr erhärten den Verdacht genetische Untersuchungen an Familien, bei denen Alzheimer besonders oft vorkommt. In diesen Familien wurden seltene Erbfehler gefunden, in deren Folge die Demenz typischerweise vor dem 60. Lebensjahr durchbricht, also relativ früh.

Mutationen begünstigen Hirnablagerungen

Die ersten betreffenden Mutationen in dem Gen des Amyloid-Vorläuferproteins APP – und dort speziell in und um die Abschnitte, die für A-Beta (Beta-Amyloid) kodieren – entdeckten im Jahr 1991 John A. Hardy, jetzt am Nationalen Institut für Altersforschung der USA in Bethesda (Maryland), und seine Kollegen. Wenig später erkannten Dennis J. Selkoe von der Harvard-Universität und Steve Younkin von der Mayo-Klinik in Jacksonville (Florida) unabhängig voneinander, dass jene Mutationen die Bildung von A-Beta begünstigen – manche generell, andere die einer besonders zu Ablagerungen neigenden Variante des Amyloids. Auffällig ist zudem, dass Menschen mit Down-Syndrom (Trisomie 21: Sie haben drei Kopien von Chromosom 21) oft schon früh, im mittleren Alter, an Alzheimer leiden. Das Chromosom 21 trägt das APP-Gen, und die Betroffenen bilden von Geburt an erhöhte A-Beta-Mengen. Amyloid-Ablagerungen lassen sich teils schon bei Zwölfjährigen nachweisen.

Bald stießen die Forscher auch auf Mutationen an anderen Genen, deren Produkte die Herstellung von Beta-Amyloid regulieren. Peter St. George-Hyslop

und Kollegen von der Universität Toronto (Kanada) identifizierten im Jahr 1995 an den Genen für die verwandten Enzyme Präsenilin 1 und 2 Veränderungen, bei denen die Träger typischerweise schon im vierten oder fünften Lebensjahrzehnt an besonders aggressiven Formen von Alzheimer erkranken. Wie wir inzwischen wissen, steigt infolge dieser Mutationen der Anteil an solchen A-Beta-Varianten, die zum Verklumpen, also zu Plaques, tendieren. Wichtig war dann des Weiteren die Erkenntnis, dass die Präseniline Bestandteil der Gamma-Sekretase sind: Sie gehören somit zu einer der beiden Proteasen, die das Beta-Amyloid aus dem APP herauschneiden (Kasten rechts). Die Gamma-Sekretase ist, wie sich herausstellte, ein Proteinkomplex.

Neben diesen drei Genen, die für ein frühes Auftreten der Krankheit verantwortlich sein können, besteht auch bei einer bestimmten Variante des Gens für Apolipoprotein E im späteren Leben ein erhöhtes Alzheimerisiko. Diese Proteinvariante ist beteiligt, wenn A-Beta-Moleküle zu löslichen Aggregaten und sich ablagernden Fasern verkleben. Es dürfte noch eine Reihe weiterer genetischer Faktoren geben, die den Ausbruch der Demenz fördern, auch wenn ihr Beitrag im Einzelnen eher klein sein mag. Wie Studien an Mäusen zeigen, könnten sogar Umweltfaktoren einigen Einfluss haben. Zum Beispiel setzt körperliche Aktivität das Risiko vielleicht herab.

Die große Frage ist, wieso das Beta-Amyloid den Nervenzellen schadet, wenn es in löslichen Klumpen beziehungsweise unlöslichen Fasern vorliegt. Genau verstehen Forscher den Zusammenhang immer noch nicht, doch wird das Bild langsam deutlicher. Offenbar lösen jene außerhalb der Zellen auftretenden Molekülhaufen eine Ereignislawine aus, die sich bis ins Innere der Nervenzellen fortsetzt und dort letztlich – das erscheint entscheidend – auch die Tau-Proteine verändert. Hierbei sind offenbar Kinasen genannte Enzyme beteiligt, die Proteine mit Phosphatgruppen bestücken, nun aber zu viel des Guten tun. Sie überladen das Tau förmlich mit Phosphat, das nun die verfilzten Fasern, die charakteristischen Neurofibrillenbündel, ausbildet.

Nervenzellen scheinen auf reguläres Tau-Protein angewiesen zu sein. Es hilft, die langen, röhrenförmigen Mikrotubuli in den Nervenzellausläufern zu stabilisie-

IN KÜRZE

- ▶ Zu den Hauptverdächtigen bei der Alzheimer-Demenz gehört **ein Peptid**, das im Gehirn charakteristische Aggregate bildet: **A-Beta oder Beta-Amyloid** genannt. Anscheinend regt dieses Molekül den Untergang von Hirnzellen an.
- ▶ Forscher entwickeln und testen bereits **verschiedene gezielte Therapien**, teils mit Medikamenten, welche die Entstehung von A-Beta aufhalten beziehungsweise verhindern sollen, dass das Peptid Schaden anrichtet.
- ▶ Einige Substanzen werden bereits **am Menschen geprüft**, manche auch schon an Alzheimerpatienten.

ren, die Bestandteil des Zellskeletts sind und allerlei große Moleküle zu den jeweiligen Bestimmungsorten transportieren. Wenn das Tau zu Fasern verfilzt und seine normale Funktion nicht mehr erfüllt, werden die Mikrotubuli schwer beeinträchtigt (siehe Kasten S. 35). Dafür spricht auch die Beobachtung, dass bei Mutationen im Gen des Tau-Proteins ebenfalls abnorme Filamente aus Tau auftreten können, die in dem Fall andere neurodegenerative Erkrankungen hervorrufen. Demnach scheinen Tau-Filamente allgemein ein Absterben von Nervenzellen zu bewirken. Bei der Alzheimerkrankheit entstehen sie in Reaktion auf Beta-Amyloid-Aggregate.

Es gäbe viele Ansatzpunkte, um diese Prozesskaskade aufzuhalten. Günstig wäre es, sie gleich am Anfang zu unterbrechen. Das heißt, man müsste verhindern, dass solche A-Beta-Aggregate entstehen. Hier bietet sich an, die Proteasen zu blockieren, die das Beta-Amyloid aus dem APP herauschneiden. Dergleichen erfolgt in der Regel mit passenden Hemmstoffen. Auch mit Proteasehemmern haben Mediziner bereits Erfahrung. Bei Aids etwa oder auch gegen Bluthochdruck werden solche Mittel erfolgreich eingesetzt.

Blockade von Enzymen

Zunächst zur Beta-Sekretase: Sie macht, außerhalb der Zellmembran, den ersten Schnitt am APP (siehe Bild rechts oben). Unabhängig voneinander entdeckten im Jahr 1999 fünf Forschergruppen dieses Enzym. Besonders reichlich kommt es in Hirnneuronen vor. Das Enzym gehört in eine Proteasefamilie (die Aspartatproteasen; Aspartate sind Salze der Aminosäure Asparaginsäure), über deren chemische Eigenschaften die Forscher bereits eine Menge wissen. Insbesondere haben sie eine gute Vorstellung vom Reaktionszentrum dieser Enzyme (siehe weiter unten). Dank dessen gelang es bald, der räumlichen Struktur und Funktionsweise der Beta-Sekretase genauestens auf die Schliche zu kommen.

Computergestützt ließen sich bereits spezifische Hemmstoffe entwickeln, die das Enzym in Labortests wirksam abblocken. Bisher sieht es so aus, als sei die Blockade der Beta-Sekretase ein gangbarer Weg der Alzheimerbehandlung. Denn als bei Mäusen das Gen für die Protease ausgeschaltet wurde, waren keine unerwünschten Auswirkungen we-

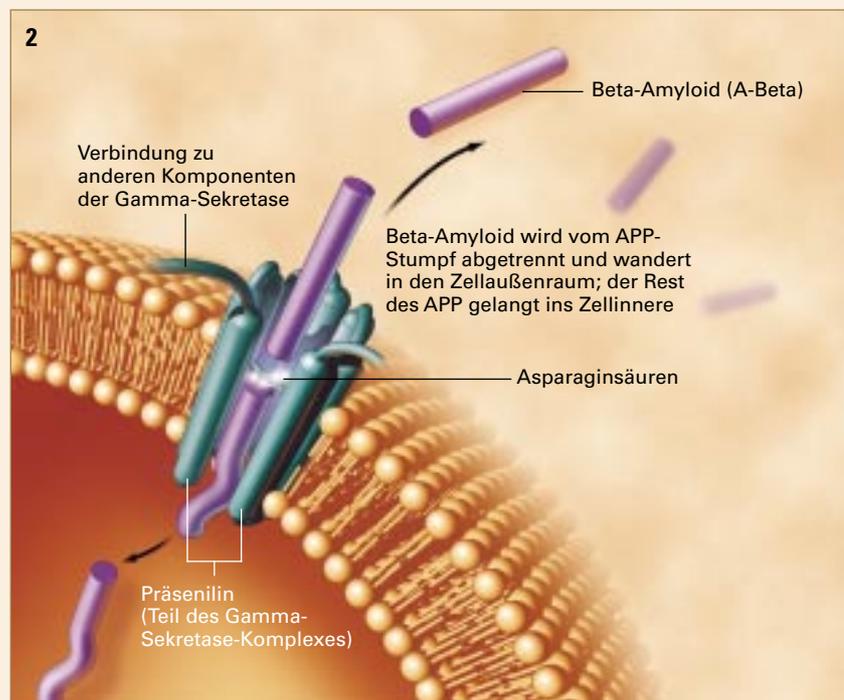
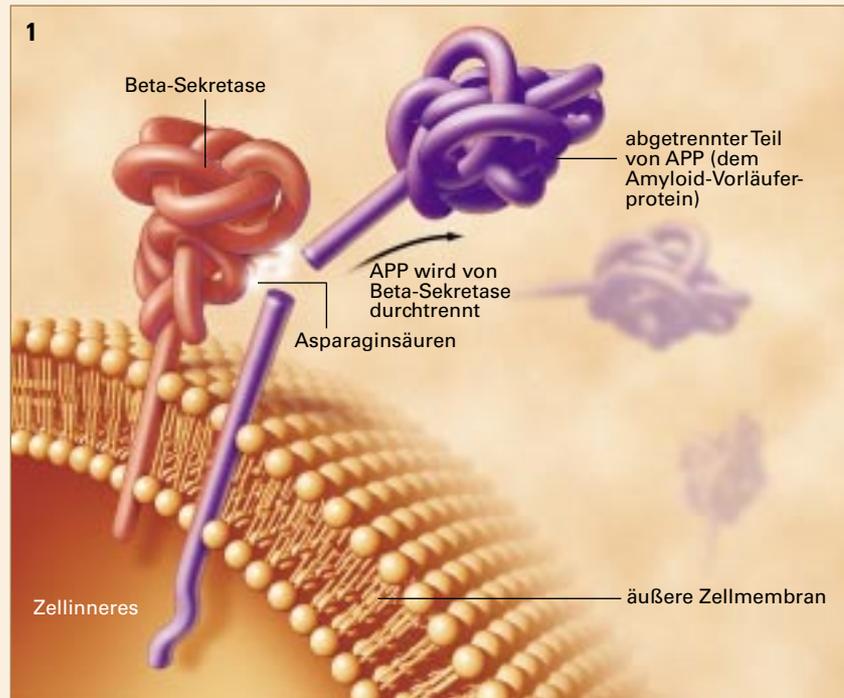
Den Anfang macht eine verhängnisvolle Schere

Die Amyloid-Kaskaden-Hypothese zur Entstehung einer Alzheimer-Demenz besagt: Zuerst bilden sich Mengen von Beta-Amyloid (A-Beta), einem kleinen Peptid, das in zwei Schritten aus dem Vorläuferprotein APP (lila) herausgeschnitten wird.

Den ersten Schnitt – außerhalb der Zelle und der äußeren Zellmembran –

setzt die Beta-Sekretase (1). Anschließend zerschneidet die Gamma-Sekretase (ein Enzymkomplex) den in der Membran verbliebenen Stumpf. Dies geschieht in der Zellmembran durch die Enzymkomponente Präsenilin, einen Bestandteil der Gamma-Sekretase (2).

Besonders den zweiten Schritt sollen neue Wirkstoffe manipulieren.



ALLE GRAFIKEN DIESES ARTIKELS: TAMITOLPA

▷ gen Fehlens des Enzyms ersichtlich. Allerdings eignen sich die bisher entwickelten Hemmstoffe noch nicht für klinische Tests. Das Haupthindernis bisher: Ein potenzielles Wirkmolekül muss so klein sein, dass es die Blut-Hirn-Schranke passiert. Die Endothelzellen um die feinen Blutgefäße im Gehirn lassen, anders als sonst im Körper, zwischen sich fast keine Lücken. Ein Medikament muss darum direkt durch diese Zellen hindurchtreten können – das heißt vor allem: zweimal deren Außenmembranen passieren –, und das in genügender Menge.

Die andere Protease, auf die Forscher zielen, ist die schon erwähnte, sehr komplexe Gamma-Sekretase. Dieses Enzym schneidet den aus der Zelle ragenden Stumpf des restlichen APP ab – und tut das bemerkenswerterweise mitten in der Zellmembran (S. 31, Bild unten). Insbesondere zwei Entdeckungen führten zum Verständnis dieser Protease. Zum einen wies Bart De Strooper von der Katholischen Universität Leuven (Belgien) 1998 nach, dass die Gamma-Sekretase auf Präsenilin 1 angewiesen ist: Schaltet man jenes Präsenilin-Gen bei Mäusen aus, setzt das die Schnittrate am APP stark herab. Die zweite Entdeckung gelang in meiner Arbeitsgruppe – damals an der Universi-

tät von Tennessee in Memphis. Wir fanden heraus, dass man die Gamma-Sekretase mit Molekülen derselben chemischen Kategorie blockieren kann wie die Beta-Sekretase. Letztere setzt ein Paar von Asparaginsäuren ein, wenn sie das APP durchtrennt. Nun hatten wir den Schlüssel.

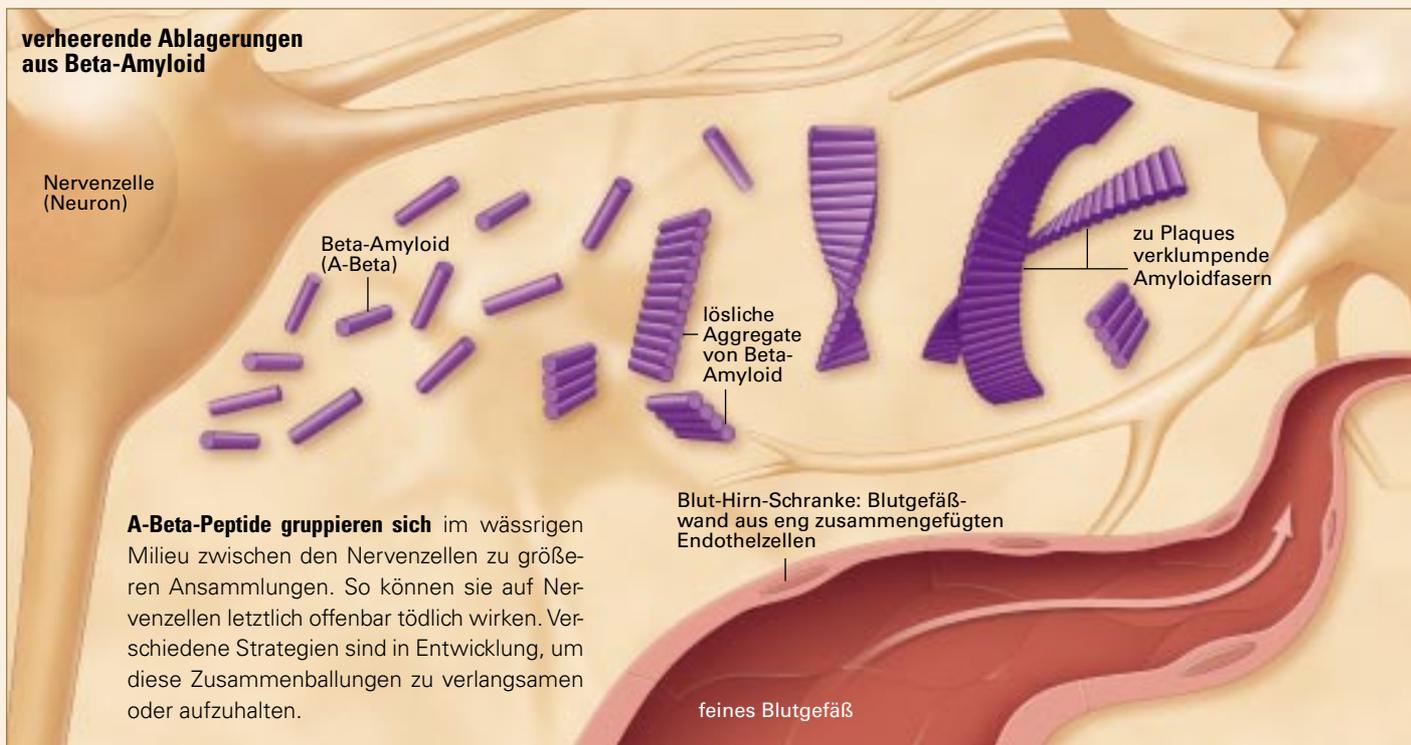
Klein genug für die Blut-Hirn-Schranke

Und tatsächlich – während eines Forschungsaufenthalts bei Selkoe an der Harvard-Universität identifizierten Weiming Xia und ich am Präsenilin zwei Asparaginsäuren, die laut Strukturmodell in der äußeren Zellmembran positioniert sind. Wir zeigten auch, dass die Gamma-Sekretase eben diese beiden Aminosäuren benötigt, um das Beta-Amyloid abzutrennen. Demnach handelt es sich beim Präsenilin um eine ungewöhnliche Aspartatprotease – die in Zellmembranen eingewoben ist. Später erkannten wir und andere Forscher: Jene Wirkstoffe, welche die Gamma-Sekretase hemmen können, lagern sich an das Präsenilin an. Wie sich auch herausstellte, kann die Gamma-Sekretase nur arbeiten, wenn das Präsenilin einen Komplex mit drei weiteren Membranproteinen bildet. Heute gilt die Gamma-Sekretase als erste Vertreterin einer neuen Proteaseklasse, wobei diese En-

zyme offenbar mittels eines besonderen chemischen Mechanismus innerhalb von Zellmembranen tätig sind. Das Beste daran für unsere Zwecke ist: Moleküle, die Gamma-Sekretase blockieren, sind klein genug, um die Blut-Hirn-Schranke passieren zu können.

Vor zwei Jahren erzählte ich in der Schulklasse meines zehnjährigen Sohns von unserer Forschung. Ich kam dabei auch auf die Amyloid-Aggregate zu sprechen und in dem Zusammenhang auf die Suche nach Alzheimer-Medikamenten. Als ich beschrieb, wie wir entscheidende Enzyme entschärfen wollen, damit die schädlichen Gebilde nicht mehr auftreten, unterbrach mich einer der Jungen: »Aber was ist, wenn das Enzym irgendwas Wichtiges macht? Dann würde man den Menschen doch schaden!« Wie Recht das Kind hatte! Die Gamma-Sekretase übt wirklich wichtige Funktionen aus. Sie wird zum Beispiel bei verschiedenen Zellreifungsprozessen benötigt, etwa wenn sich Zellen des Knochenmarks zu Blutzellen ausdifferenzieren. Und zwar durchtrennt das Enzym den so genannten Notch-Rezeptor, ein Zelloberflächenprotein. Das abgetrennte Stück sendet zum Zellkern ein Signal über die Entwicklungsrichtung der Zelle.

Eine denkbare Strategie: Impfen, um das Gehirn zu »putzen«





Mäuse erleiden schwere Nebenwirkungen, wenn diese Signalkaskade mit hochdosierten Hemmstoffen gegen das Enzym gestört wird. Immerhin hat ein Wirkstoff der Firma Eli Lilly die erste Stufe der vorgeschriebenen Sicherheitsprüfungen, die klinischen Studien der Phase I an gesunden Testpersonen, bestanden. Jetzt sollen damit Tests der Phase II an einigen Patienten in einem frühen Alzheimerstadium folgen. Im Übrigen sind inzwischen Hemmmoleküle für die Gamma-Sekretase identifiziert, mit denen nur die Herstellung des Beta-Amyloids aufhört und das Entwicklungs-

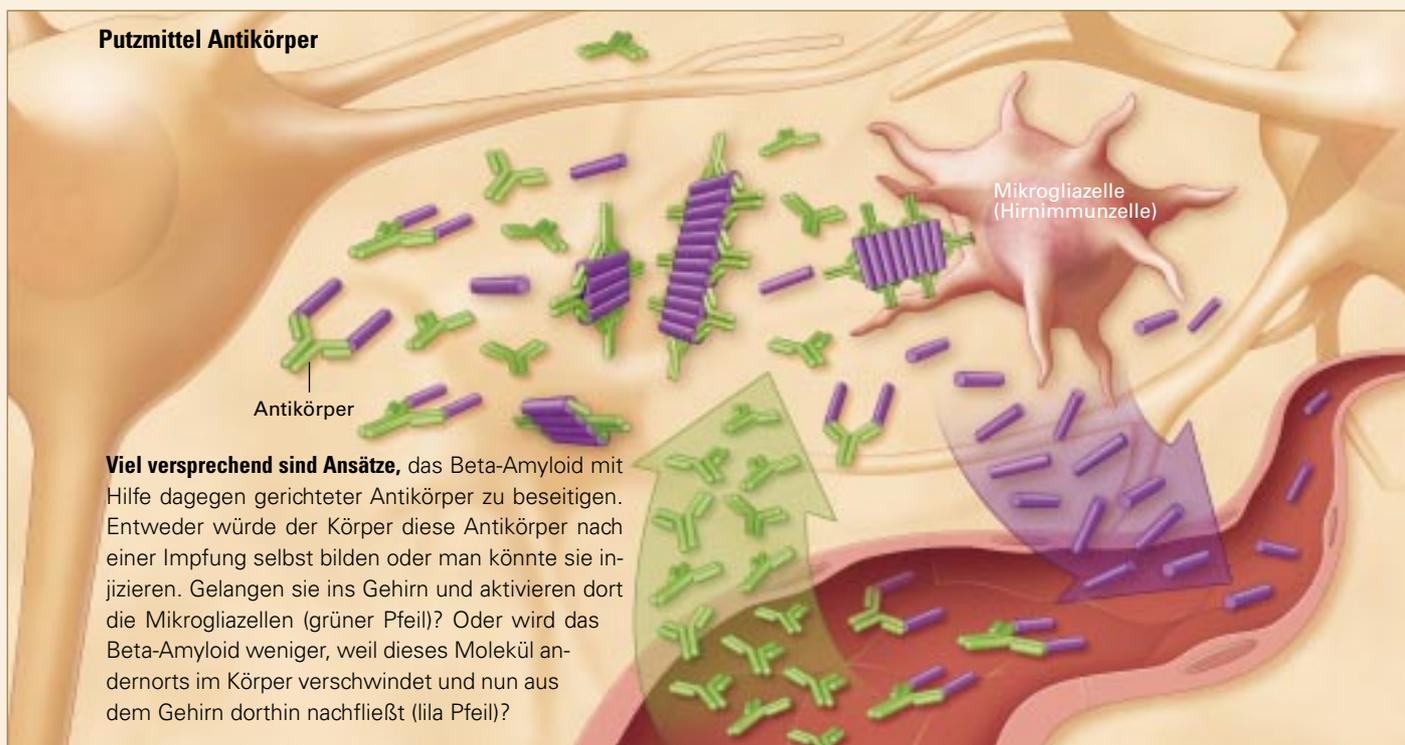
signal nicht beeinträchtigt wird. Diese Hemmstoffe blockieren nicht direkt das reaktive Zentrum des Enzyms mit den beiden Asparaginsäuren, sondern sie verändern seine räumliche Konfiguration.

Manche Hemmmoleküle bringen die Gamma-Sekretase sogar dazu, eine kürzere Version von A-Beta herzustellen, die weniger leicht verklumpt. Eine solche viel versprechende Substanz, Flurizan, haben Forscher um Edward Koo von der Universität von Kalifornien in San Diego und Todd Golde von der Mayo-Klinik entwickelt. Sie könnte sich zur Behandlung von Alzheimer im Früh-

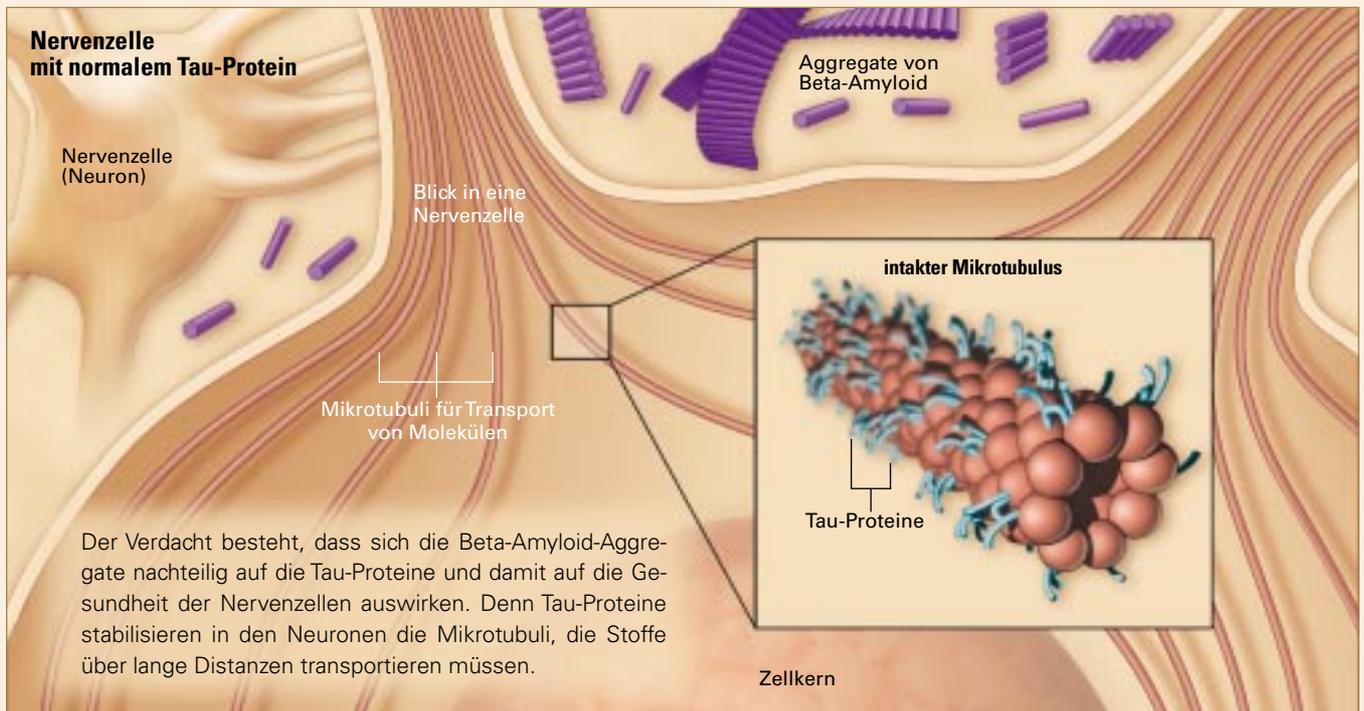
stadium eignen. Die klinischen Tests der Phase II hat sie bereits passiert. Nun laufen Studien der Phase III an, an denen über 1000 Patienten aus den ganzen USA teilnehmen sollen.

Es gibt auch Bestrebungen, die schädlichen Amyloid-Gebilde nachträglich zu beseitigen. Da wäre etwa die Idee, gegen Alzheimer zu impfen. Bei einer so genannten aktiven Immunisierung zum Beispiel würde das Immunsystem lernen, die fatalen A-Beta-Moleküle wegzuräumen. Bahnbrechend war in dem Zusammenhang 1999 eine Studie von Forschern um Dale B. Schenk von Elan Corporation in San Francisco: Sie injizierten A-Beta gentechnisch veränderten Mäusen, die alzheimerähnliche Plaques bilden und entsprechende Ausfälle zeigen.

Das erzeugte tatsächlich eine wirksame Immunreaktion gegen das Beta-Amyloid. Bei geimpften jungen Tieren entstanden nun solche Ablagerungen erst gar nicht, und bei den etwas älteren verschwanden sie wieder. Die Mäuse bildeten Antikörper gegen das Beta-Amyloid, und es schien, als hätten diese Antikörper die hirneigenen Immunzellen, die Mikroglia, dazu gebracht, die A-Beta-Aggregate zu attackieren (siehe Bild unten). Dabei verbesserten sich auch die



Am Ende Zelltod wegen verfilzter Tau-Protein-Fasern



▷ Lernleistung und das Gedächtnis der Tiere. Dieses günstige Ergebnis ebnete schnell den Weg für klinische Studien am Menschen.

Die erste Teststufe verlief glatt. Nachdem dann aber in klinischen Prüfungen der Phase II ein paar hundert Alzheimerkranke mit A-Beta geimpft worden waren, trat bei einigen dieser Patienten eine Gehirnentzündung, eine Enzephalitis, auf. Die Tests mussten 2002 vorzeitig abgebrochen werden. Nachforschungen weckten den Verdacht, eine überschießende Reaktion der T-Zellen des Immunsystems könnte schuld gewesen sein. Die Tests brachten dennoch ein erhofftes Resultat. Viele der Teilnehmer bildeten Antikörper gegen das Beta-Amyloid, und es gab Anzeichen, dass sich ihr Gedächtnis und Konzentrationsvermögen leicht gebessert hatten.

Um den Antikörpereffekt zu nutzen und zugleich die Gefahren einer aktiven Impfung zu umgehen, wandten sich einige Forscher der passiven Impfung (oder passiven Immunisierung) zu. Dazu werden maßgefertigte Antikörper verabreicht, ohne dass die Immunabwehr der Betroffenen angestachelt wird. Die für Menschen verträglichen Antikörper stammen von manipulierten Mauszellen. Ein Verfahren passiver Immunisierung

von Elan Corporation durchläuft bereits klinische Tests der Phase II.

Ein wenig mysteriös bleibt schon, wieso schlichtes Impfen es möglich macht, A-Beta-Plaques im Gehirn zu beseitigen. Man weiß nicht recht, wie gut Antikörper aus dem Blut über die Blut-Hirn-Schranke ins Gehirn eindringen können. Aber vielleicht müssen sie nicht einmal im Gehirn auftauchen. Einiges deutet darauf hin, dass es genügt, wenn die Antikörper das A-Beta abfischen, das anderswo im Körper vorkommt. Gewöhnlich streben Moleküle den Ausgleich von Konzentrationsunterschieden an, bewegen sich also gern hin zur geringeren Konzentration. Vielleicht saugt ja dieser Effekt das Amyloid quasi aus dem Gehirn.

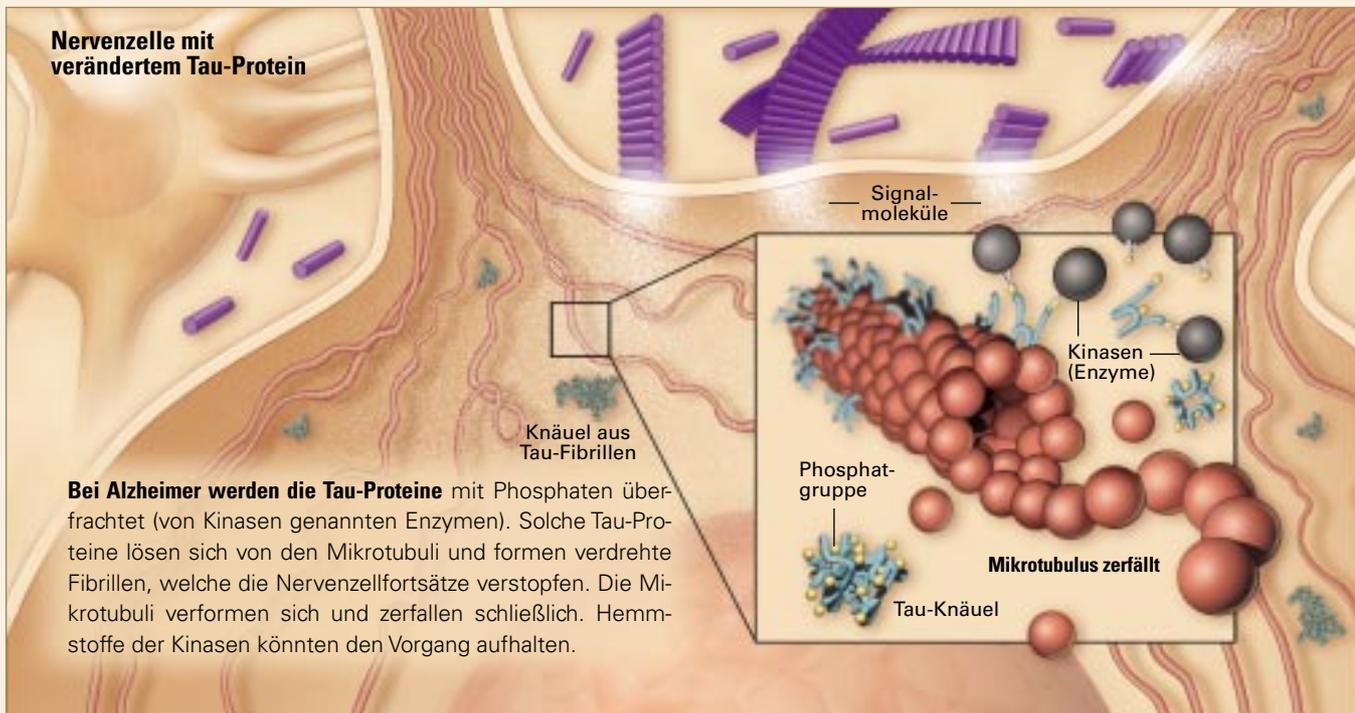
Wirkstoffe im Patiententest

Auch wenn eine passive Impfung gegen Alzheimer im Augenblick die günstigere Option zu sein scheint, ist doch die aktive Impfung noch lange nicht aus dem Rennen. Meine Harvard-Kollegin Cynthia Lemere leitet Forschungen, bei denen die Immunisierung nicht mit dem kompletten A-Beta-Molekül erfolgt, sondern mit ausgewählten Teilstücken des Peptids. Wie sich zeigt, kann es so gelingen, nur die Antikörper produzierenden

B-Zellen des Immunsystems anzuregen. Nicht stimuliert würden die T-Zellen, die in den erwähnten Tests offenbar die Gehirnentzündung hervorriefen.

Es gibt auch Ansätze, die Aggregation von A-Beta ohne Zuhilfenahme von Immunfunktionen zu unterbinden. Mehrere Firmen haben bereits Substanzen identifiziert, die den Prozess und seine zerstörerische Wirkung aufhalten könnten. Beim Wirkstoff Alzhemed, den die Firma Neurochem in Quebec (Kanada) entwickelt, handelt es sich um ein kleines Molekül, das offensichtlich den natürlichen Blutgerinnungshemmstoff Heparin imitiert. Im Blut wirkt Heparin, ein Polysaccharid, einerseits der Verklumpung von Blutplättchen entgegen. Andererseits kann es sich an A-Beta binden, was dessen Bereitschaft erhöht, sich zusammenzulagern. Indem sich Alzhemed an die gleiche Stelle legt und so das Heparin verdrängt, sorgt es für weniger Aggregate. Selbst in sehr hohen Dosen erwies sich Alzhemed als nicht oder wenig giftig. Damit behandelte, leicht an Alzheimer leidende Personen scheinen von dem Medikament profitiert zu haben. Die Substanz befindet sich jetzt schon in Phase III der klinischen Tests.

Die Amyloid-Ablagerungen sind bei Alzheimer indes nur der eine Übeltäter.



Der andere sind die Tau-Filamente in den Nervenzellen, die verfilzten Neurofibrillenbündel. Könnte man deren Auftreten verhindern, ließen sich wahrscheinlich viele Nervenzellen retten. Ein Ziel wäre hier vor allem die Blockade jener Kinasen (spezieller Enzyme), welche das Tau-Protein mit Phosphatgruppen überfrachten. Zwar wird an der Entwicklung geeigneter Hemmstoffe intensiv geforscht, doch es existieren noch keine Kandidaten, um damit klinische Tests beginnen zu können. Die Hoffnung ist aber, dereinst gleichzeitig und aufeinander abgestimmt sowohl gegen Amyloid-Aggregate als auch gegen Tau-Fibrillen vorgehen zu können.

Forscher prüfen auch, ob bei Alzheimer Statine helfen würden, gebräuchliche Medikamente zur Senkung des Cholesterinspiegels. Epidemiologische Studien wecken nämlich den Verdacht, dass das Alzheimerisiko bei Einnahme von Statinen abnimmt. Woran das liegen könnte, ist noch nicht völlig klar. Vielleicht entsteht weniger APP. Oder vielleicht werden die Sekretasen beeinträchtigt, die das Beta-Amyloid abtrennen. Schon jetzt laufen dazu klinische Studien in der Phase III. Sie sollen zeigen, ob Mittel wie Lipitor von der Firma Pfizer tatsächlich Alzheimer verhindern können.

Erwähnt sei auch ein spannender neuer Ansatz mit einer genetischen Zelltherapie. Forscher um Mark Tuszynski an der Universität von Kalifornien in San Diego entnahmen Patienten mit leichten Alzheimersymptomen Hautzellen, in die sie dann das Gen des Nervenzellwachstumsfaktors (englisch abgekürzt NGF, *nerve growth factor*) einschleusten. Diese Zellen wurden den Patienten ins Vorderhirn implantiert. Hier sollten sie den Wachstumsfaktor freisetzen – und damit das Absterben der Acetylcholin produzierenden Nervenzellen verhindern. NGF ist ein sehr großes Protein, das sich nicht über das Blut ins Gehirn einschleusen lässt – darum das umständliche Verfahren. Diese Studie umfasste zwar nur ganz wenige Patienten, und auch Kontrollversuche fehlen noch. Doch die anschließende Beobachtung erwies, dass sich der geistige Abbau offenbar verlangsamt. Zumindest rechtfertigt das nun eingehendere klinische Prüfungen.

Vermutlich wird nicht jeder vorgestellte Therapieansatz die Erwartungen erfüllen. Wenigstens einen tauglichen Wirkstoff hoffen die Forscher letztlich aber zu finden, der den allmählichen Verlust von Hirnzellen eindämmt oder vielleicht sogar ganz aufhalten kann. Das wäre ein Durchbruch, der Millio-

nen von Menschen vor einem Alzheimer-Schicksal bewahren würde. Auch für die regenerative Behandlung von anderen Demenzerkrankungen wäre das ein Meilenstein.

Die Frage ist, ob ein Angriff auf das Beta-Amyloid auch noch im fortgeschrittenen Alzheimerstadium helfen würde. Wir Forscher zumindest sehen das Verhalten optimistisch. Viele von uns ermutigt die Fülle an Entdeckungen der jüngsten Zeit, darauf zu hoffen, dass die Suche nach Therapiewegen nicht vergeblich sein wird. ◀



Michael S. Wolfe ist außerordentlicher Professor für Neurologie am Brigham and Women's Hospital und an der medizinischen Fakultät der Harvard-Universität in Boston (Massachusetts). Im Januar 2006 gründete er an der medizinischen Fakultät das Labor für Experimentelle Alzheimer-Wirkstoffe.

Spezial Demenz: Alzheimer – Früherkennung – Stammzelltherapie in: Gehirn&Geist: Medizin für das Gehirn, Dossier 1, 2006, S. 74

Therapeutic strategies for Alzheimer's Disease. Von Michael S. Wolfe in: Nature Reviews Drug Discovery, Vol. 1, S. 859, November 2002

Weblinks zu diesem Thema finden Sie bei www.spektrum.de unter »Inhaltsverzeichnis«.