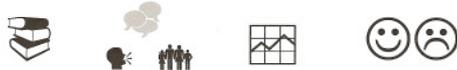


Über medikamentöse Maßnahmen

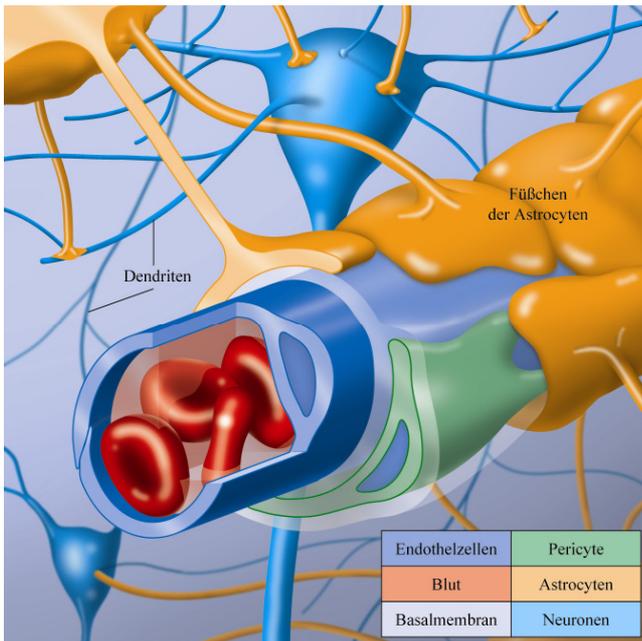
Ständig geistern Informationen über womöglich vorbeugend wirksame Ernährungsformen, Lebensmittel oder pflanzliche Extrakte durch die Presse. Manche Menschen schwören auf die Wirkung von Fischöl, andere auf das Extrakt der Ginkgo-Pflanze, welches in vielen Varianten als Gedächtnis unterstützendes Mittel vertrieben wird. Die Pharmaforschung ist weltweit fieberhaft auf der Suche nach effektiven, in die zellulären oder molekularen Prozesse eingreifenden, Wirkstoffen. Im Erfolgsfall winkt ihnen ein Milliardengeschäft. Bis heute existiert kein wirklich effektives Medikament gegen die Ursachen der Alzheimer-Erkrankung. Lediglich verlaufsverzögernde Wirkstoffe sind auf dem Markt. Meist richten sie sich gegen den, bedingt durch das Absterben entsprechender Neuronen, abfallenden Acetylcholin-Spiegel im Gehirn, oder gegen den erhöhten Spiegel des Neurotransmitters Glutamat (wobei dessen Ursache, oder gar der direkte Zusammenhang zur Alzheimer-Erkrankung nicht nachgewiesen zu sein scheint).

Aufgaben



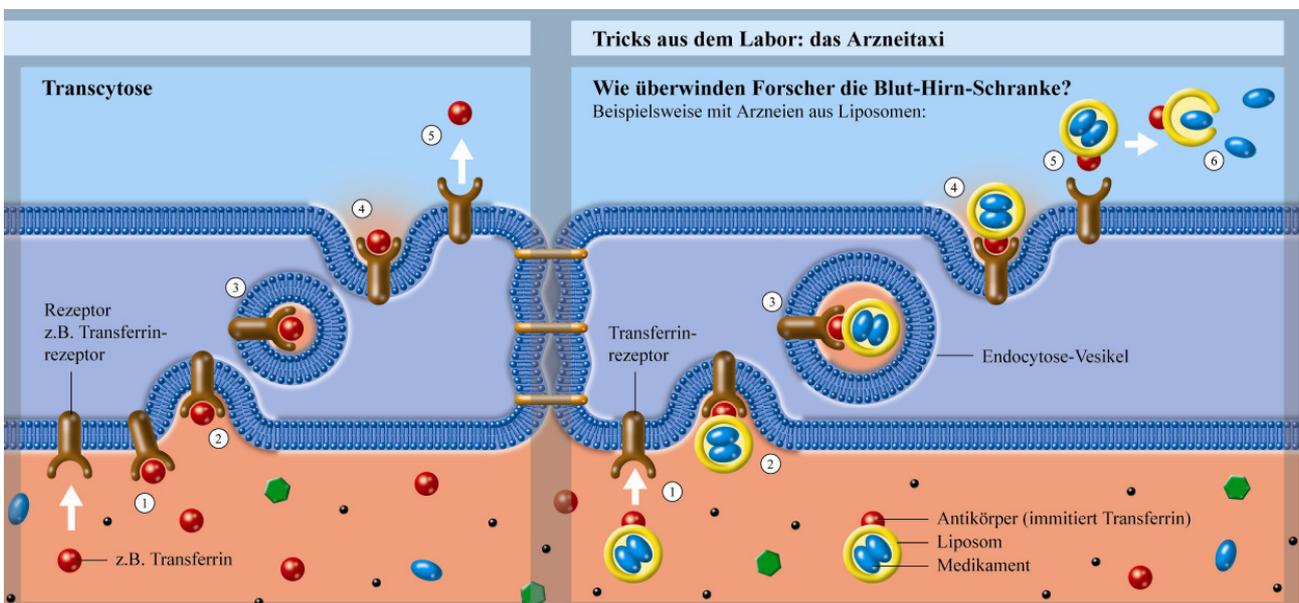
- In Ihrer bisherigen Arbeit haben Sie nun sehr viele Informationen über die molekularen und zellulären Grundlagen von Morbus Alzheimer erfahren. Rekapitulieren Sie ihre Kenntnisse über die Ursache der Alzheimer-Krankheit. Nennen Sie logische Angriffspunkte für mögliche pharmazeutische Produkte und erläutern Sie wie Ihre Medikamente an den jeweiligen Strukturen wirken sollen. Begründen Sie Ihre Aussagen.
- Lesen Sie dann den Artikel „Medikamente gegen den Hirnverfall“ (M. Wolfe; in Spektrum der Wissenschaft, September 2006). Überprüfen Sie, inwieweit ihre eigenen Ideen mit den im Text erwähnten Methoden übereinstimmen. Ergänzen Sie ihre Aussagen diesbezüglich. Beschreiben Sie darüber hinaus Ansatzpunkte, die ihnen nicht eingefallen sind, die aber im Text erläutert werden.
- Versuchen Sie über das Internet oder über andere Quellen herauszufinden, welche Demenz spezifischen Medikamente generell zur Verfügung stehen. Nennen Sie zwei unterschiedliche wirksame Substanzen und beschreiben Sie kurz ihre Wirkungsweise.
- Alle Medikamente, die im Gehirn ihren Wirkungsort haben, müssen effektiv die Blut-Hirn-Schranke passieren können. Beschreiben Sie anhand der Abbildungen 1 und 2 deren Aufbau und den dargestellten Transportmechanismus für Wirkstoffe.
- Abbildung 3 zeigt die Strukturformel des Wirkstoffs Donepizil. Erläutern Sie anhand der Strukturformel, warum das Molekül nicht auf die in Teilaufgabe d beschriebene Weise über die Blut-Hirnschranke transportiert werden muss.

Abbildung 1



Mit freundlicher Genehmigung von Fritz Höffeler, Art for Science, Hamburg

Abbildung 2



Mit freundlicher Genehmigung von Fritz Höffeler, Art for Science, Hamburg

Abbildung 3

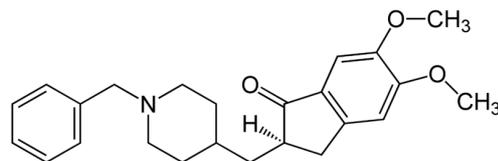


Abbildung von Jens Langner in

<http://de.wikipedia.org/w/index.php?title=Datei:Donepizil-Enantiomere.png&filetimestamp=20090121000407>

Über medikamentöse Maßnahmen

Lösungen zu Aufgabe a

In Ihrer bisherigen Arbeit haben Sie nun sehr viele Informationen über die molekularen und zellulären Grundlagen von Morbus Alzheimer erfahren. Rekapitulieren Sie ihre Kenntnisse über die Ursache der Alzheimer-Krankheit. Nennen Sie logische Angriffspunkte für mögliche pharmazeutische Produkte und erläutern Sie wie Ihre Medikamente an den jeweiligen Strukturen wirken sollen. Begründen Sie Ihre Aussagen.

Lösungen zu Aufgabe b.

Lesen Sie dann den Artikel „Medikamente gegen den Hirnverfall“ (M. Wolfe; in Spektrum der Wissenschaft, September 2006). Überprüfen Sie, inwieweit ihre eigenen Ideen mit den im Text erwähnten Methoden übereinstimmen. Ergänzen Sie ihre Aussagen diesbezüglich.

Beschreiben Sie darüber hinaus Ansatzpunkte, die ihnen nicht eingefallen sind, die aber im Text erläutert werden.

Schülerhypothese Angriffspunkt 1:

Blockade der β -Sekretase durch kompetitive oder irreversible Hemmung. Damit würde die erste Voraussetzung zur Bildung der A β 42-Fragmente wegfallen.

Ergänzung:

Computermodell des aktiven Zentrums haben zur Entwicklung solcher Hemmstoffe geführt. Untersuchungen an β -Sekretase-knock-out-Mäusen haben keine Nebenwirkungen gezeigt..

Problem: Keine Durchlässigkeit an der Blut-Hirn-Schranke.

Schülerhypothese Angriffspunkt 2:

Blockade der γ -Sekretase durch kompetitive oder irreversible Hemmung. Damit würde die zweite Voraussetzung zur Bildung der A β 42-Fragmente wegfallen.

Ergänzung:

Problem: Das Molekül hat einen wichtigen Einfluss auf Differenzierungsprozesse von Zellen (Notch-Pathway)

Ist dennoch in verschiedener Form in der Untersuchungsphase:

Hemmung nicht über das aktive Zentrum, sondern über einen allosterisch wirkenden Bindungspartner. Manche solcher Wirkstoffe verändern damit die Lage des Schnitts im APP und verhindern somit die Bildung von A β 42.

Schülerhypothese Angriffspunkt 3:

Entzündungshemmende Substanzen würden Zellschädigungen durch von Gliazellen attackierten Amyloid-Plaques vermindern.

Ergänzung:

Im Text nicht als Maßnahme erwähnt, aber so etwas wird verwendet:

„Einnahme des nicht steroidalen Antiphlogistikums (NSAID) Ibuprofen war in einer Fall-Kontroll-Studie in *Neurology* (2008; 70: 1672-1677) mit einem signifikant verminderten Risiko auf die Entwicklung einer Alzheimer-Demenz assoziiert. Bei anderen NSAID bestand dieser Zusammenhang nicht.“ (<http://www.aerzteblatt.de/v4/news/news.asp?id=32285>, 06.05.2008)

Schülerhypothese Angriffspunkt 4:

Kopplung der A β 42-Fragmente an einen Wirkstoff, der dadurch die Bildung der oligomeren Formen verhindert, und somit deren Konsequenzen.

Ergänzung:

Heparinähnliche Wirkstoffe binden an A β (siehe auch „Über die Herkunft von A β und Amyloidplaques) und verhindern somit die Zusammenlagerung.

Schülerhypothese Angriffspunkt 5:

Blockade der MARK durch kompetitive oder irreversible Hemmung. Dadurch würden Tau-Proteine weniger stark phosphoryliert, wodurch sich wiederum keine NFTs bilden könnten, sodass das Cytoskelett betroffener Zellen intakt bliebe.

Ergänzung:

Laut Text wird daran geforscht, es ist aber noch kein Wirkstoff gefunden worden.

Andere Methoden:

6. Aktive Impfung

Aktive Impfungen gegen A β waren erfolgreich (Abbau von Ablagerungen), führten teilweise aber auch zu massiven Entzündungen im Gehirn (überschießende Immunantwort).

7. Passive Impfung

Passive Impfungen mit AK gegen A β scheinen in klinischen Studien erfolgreich zu verlaufen, wenn auch nicht genau bekannt ist wie die Ergebnisse zustande kommen.

8. Gentherapeutische Maßnahme

Injektion eines neuronalen Wachstumsfaktors ins Gehirn. Dadurch werden Neuronen am Leben gehalten. Das Verfahren wird momentan weiter verfolgt.

Lösungen zu Aufgabe c

Versuchen Sie über das Internet oder über andere Quellen herauszufinden, welche Demenz spezifischen Medikamente generell zur Verfügung stehen. Nennen Sie zwei unterschiedliche wirksame Substanzen und beschreiben Sie kurz ihre Wirkungsweise.

*Die sogenannten Antidementiva sind v.a. den **Cholinesterase-Inhibitoren** (Donepezil, Rivastigmin Galantamin, Tacrin) und den **Antagonisten des NMDA-Rezeptors** (Memantin) zuzuordnen.*

Cholinesteraseinhibitoren:

Blockieren das Enzym Cholinesterase, welches im synaptischen Spalt Acetylcholin abbaut. Da, bedingt durch den Verlust an Neuronen in manchen Arealen, viel zu wenig Acetylcholin vorliegt, wird durch die Medikamente dessen Verfügbarkeit erhöht. Die Stoffe können aber lediglich den Verlauf der Krankheit verlangsamen.

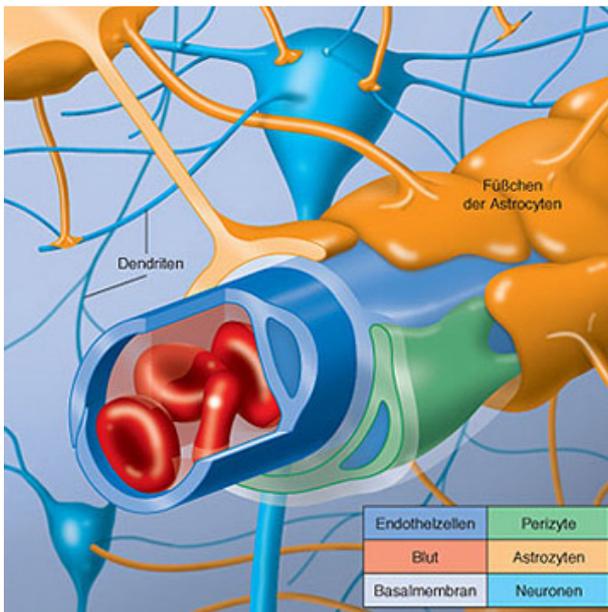
NMDA-Antagonisten:

Der NMDA-Rezeptor (N-Methyl-D-Aspartat) wird über den Neurotransmitter Glutamat erregt. Etwa 70 Prozent der erregenden Neurotransmitter-Prozesse finden nicht unter Beteiligung von Acetylcholin, sondern unter Beteiligung von Glutamat statt. Unverzichtbar ist Glutamat bei der Vermittlung von Sinneswahrnehmungen, an der Ausführung von Bewegungen und an höheren Gehirnfunktionen wie Lernen und Gedächtnis. Bei Alzheimer-Patienten ist die Regulation von Aufnahme und Ausschüttung von Glutamat gestört, sodass verhältnismäßig zu viel Glutamat an den Synapsen wirkt. Die resultierende Überreizung führt zu einigen der für Morbus Alzheimer typischen Symptome. Bei Blockade der entsprechenden Rezeptoren wird dieser Effekt zumindest teilweise wieder aufgehoben. Auch hier kann die Substanz allerdings lediglich den Verlauf der Krankheit verlangsamen.

Lösungen zu Aufgabe d

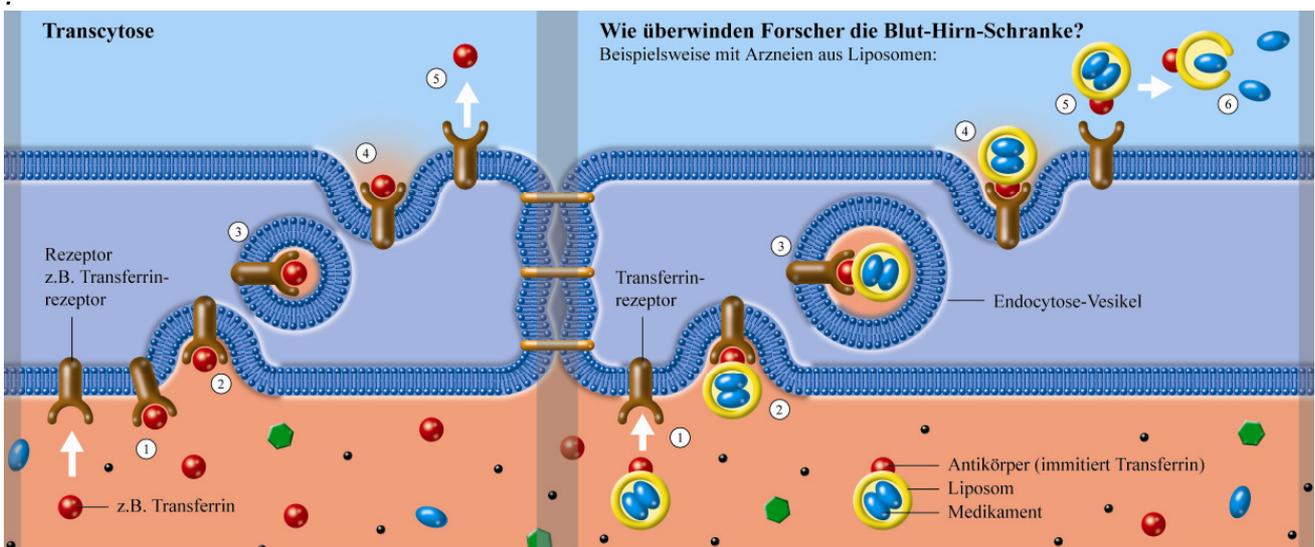
Alle Medikamente, die im Gehirn ihren Wirkungsort haben, müssen effektiv die Blut-Hirn-Schranke passieren können. Beschreiben Sie anhand folgender Abbildungen deren Aufbau und den dargestellten Transportmechanismus für Wirkstoffe.

Die Blut-Hirn-Schranke verhindert, dass Substanzen aus den Blutgefäßen ungehindert in das Gehirngewebe eindringen können. Zu diesem Zweck sind die Blutgefäße im Gehirn von verschiedenen Zellen des Gehirns (wie eine Isolierung) eng umschlossen. Außerhalb der normalen Endothelzellen, die jedes Blutgefäß des Körpers bilden, liegt eine Schicht aus Perizyten, die von einer Basalmembran umgeben sind. [Anmerkung: Perizyten besitzen kontraktile Filamente und können daher gefäßverengend oder gefäßweiternd wirken.]



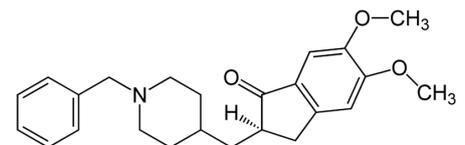
Auch dies ist bei allen Blutgefäßen vorhanden. Die besondere Isolierung der Gehirngefäße (die Blut-Hirn-Schranke) besteht aus den Ausläufern der Astrozyten, welche das Gefäß eng umschließen

Der Einschleusungsprozess erfolgt über Rezeptor-vermittelte Endocytose. Zu diesem Zweck wird der Wirkstoff in ein Liposom eingeschlossen, welches aufgrund seines lipophilen Charakters durch die Membran diffundieren kann. Allerdings muss dem Vesikel hierzu ein Molekül angefügt werden, welches an den – die Endocytose vermittelnden - Rezeptor bindet.



Lösung zu Aufgabe e

Abbildung 3 zeigt den die Strukturformel des Wirkstoffs Donepezil. Erläutern Sie anhand der Strukturformel, warum das Molekül nicht auf die in Teilaufgabe d beschriebene Weise über die Blut-Hirnschranke transportiert werden muss.



Das Moleküle weist einen lipophilen Charakter auf, da es ein sehr großes Kohlenwasserstoffgerüst besitzt, in/an welches nur wenige polare Strukturen (z.B. eine Carbonylgruppe) eingebaut/angefügt sind. Lipophile Moleküle können – wie wir das bspw. von Steroidhormonen kennen – die lipophile Membran einfach passieren.