

Immer noch kein Wirkstoff gegen die Alzheimerkrankheit

NZZ vom 19. Januar 2011, S.62

*Von den Problemen bei der Entwicklung eines Medikaments
und möglichen Alternativen*

Die alzheimersche Krankheit ist bis heute nicht komplett verstanden, und es gibt kein Medikament, das sie aufhalten kann. Zudem erfolgt die Diagnose oft zu spät. Forscher suchen deshalb nach neuen Wegen.

Johannes Gräff

2010 war ein bitteres Jahr für die Alzheimer-Forschung. Ein anfangs vielversprechend aussehender klinischer Versuch der amerikanischen Firma Eli Lilly an mehreren tausend Alzheimerpatienten musste abgebrochen werden. Die behandelten Patienten entwickelten vermehrt Hautkrebs, und zudem verschlechterte sich ihr Gedächtnis, anstatt sich zu verbessern. Trotz dem immensen Forschungsaufwand der Pharmaindustrie steht die am häufigsten vorkommende Demenz - weltweit leiden über 35 Millionen Menschen und fast jeder Zweite der über 85-Jährigen daran - also weiterhin ohne wirkungsvolles Medikament da. Woran liegt das?

Die Amyloid-Kaskade

Eine überwältigende Mehrheit therapeutischer Ansätze der Alzheimer-Forschung gründet auf der 1992 aufgestellten Hypothese der Amyloid-Kaskade. Diese postuliert, dass am Anfang der Alzheimerkrankheit das Protein β -amyloid steht. Dieses Peptid wird infolge nicht geklärter Ursachen im Gehirn von Alzheimerpatienten vermehrt produziert, worauf es ausserhalb der Nervenzellen zu etwa 50 Mikrometer grossen sogenannten Plaques verklumpt. Diese sind für die Nervenzellen giftig und führen zu deren Absterben, was das Schrumpfen des Gehirns und den markanten Gedächtnisverlust erklärt.

Um die Amyloid-Klumpen zu bekämpfen, werden grundsätzlich zwei Strategien verfolgt. Zum einen versucht man, deren Auftreten zu verhindern, indem man entweder die in der Produktion von β -amyloid involvierten Enzyme abschaltet - dies ist auch der Ansatz von Eli Lilly - oder die chemischen Bindungen zwischen den einzelnen β -amyloid-Peptiden blockiert. Zum anderen strebt man danach, den Abbau von β -amyloid oder den Plaques zu beschleunigen, indem man den Patienten Proteasen verabreicht, welche die Peptide zerschneiden, oder Antikörper entwickelt, die dem Immunsystem dabei helfen, die Plaques zu beseitigen.

In der Zellkultur und bei Mäusen, die aufgrund von gentechnischen Veränderungen Alzheimer-ähnliche Symptome entwickeln, zeigen diese Strategien durchaus Erfolg. Kaum testet man sie jedoch an Patienten, erweisen sie sich als ineffizient. Dies liegt zum einen daran, dass die Gene, welche den Mäusen eingeschleust werden, die weit weniger häufig vorkommende Form von familiärer Alzheimer-Demenz verursachen. Diese genetisch bedingte Variante macht jedoch nur etwa fünf Prozent aller Alzheimererkrankungen aus. Zum anderen werden den Mäusen menschliche und damit körperfremde Gene eingeschleust, die bereits natürliche Abwehrreaktionen hervorrufen können, die durch die medikamentöse Behandlung zusätzlich verstärkt werden und so schneller zu einer Besserung der Symptome führen als beim Menschen.

Ausserdem sind die Enzyme, die das β -amyloid herstellen, auch bei der Produktion von Proteinen involviert, die für die normale Funktion des Nervensystems wichtig sind. So wird auch deren Herstellung durch Wirkstoffe, welche die Enzyme hemmen, beeinflusst, was die bei Eli Lilly beobachteten Nebenwirkungen erklären könnte. Es werden aber auch alternative Behandlungsmöglichkeiten gesucht, welche die Demenz aufhalten, ohne das β -amyloid selbst zu tangieren. So soll etwa die Funktionsfähigkeit der noch verbleibenden Nervenzellen verbessert werden, wie dies auch die seit einigen Jahren verwendeten Acetylcholinesterasehemmer tun, die allerdings nur mässig wirksam sind.

Wie Lennart Mucke von der University of California in San Francisco in mehreren Arbeiten zeigte, könnte eine weitere Strategie darin bestehen, das im Alzheimer-Gehirn abnormal häufig

phosphorylierte Protein Tau abzubauen, das die Signalweiterleitung innerhalb der noch verbleibenden Nervenzellen hemmt. Da phosphoryliertes Tau zudem auch zum Absterben von Nervenzellen führen kann, verspricht man sich von diesem Ansatz einiges. Ein Medikament befindet sich bereits in Versuchen an kleinen Patientengruppen. Ob diese oder andere Ansätze jedoch frei von Nebenwirkungen bleiben, wird sich erst noch weisen.

Neuer Ansatz bei Bluttest

Möglicherweise kommt aber auch jede zukünftige Behandlung zu spät, weil die Krankheit von den Betroffenen anfangs nicht bemerkt oder ignoriert wird. Hinzu kommt, dass die Amyloid-Plaques und der damit einhergehende Verlust von Nervenzellen oft schon Jahre vor den ersten Anzeichen der Demenz auftreten. Zum Zeitpunkt der Diagnose ist die Zerstörung im Gehirn meist schon zu weit fortgeschritten. Deshalb ist eine technisch einfache Erkennung von Alzheimer zu einem Zeitpunkt, da die Krankheit noch asymptomatisch ist, dringend vonnöten.

Seit ein paar Jahren wird an der Entwicklung von Bluttests gearbeitet, die darauf basieren, dass das β -amyloid und seine verklumpenden Zwischenprodukte eine Abwehrreaktion im Körper hervorrufen, die durch bestimmte Proteine im Blut gekennzeichnet ist. Das Ziel ist es, ein Protein-Profil auszumachen, mit dem man die Krankheit diagnostizieren kann. Bisherige Tests beruhten darauf, bekannte Proteine, nämlich die etwa hundert bei Immunreaktionen im Nervensystem am häufigsten auftretenden, auf ein für die Alzheimerkrankheit charakteristisches Profil zu untersuchen. Die Crux besteht jedoch darin, dass es vom einzelnen β -amyloid-Molekül bis hin zu den Plaques eine Vielzahl von Stadien gibt, die unterschiedliche Immunreaktionen auslösen können. Basiert man die Tests wie bis anhin auf bereits bekannten Proteinen, besteht das Risiko, etwas zu übersehen.

Forscher um den Chemiker Thomas Kodadek vom Scripps Institute in Florida schlugen deshalb kürzlich einen neuen Weg ein. Sie spekulierten, mit einer genügend grossen Anzahl künstlicher und nach dem Zufallsprinzip hergestellter Peptide - über 15 000 - alle Stadien der Amyloid-Kaskade nachahmen und damit in Blutproben von Alzheimerpatienten entsprechende Antikörper ködern zu können, die bei gesunden nicht oder in anderen Mengen vorkommen. Tatsächlich fanden sie auf diese Weise drei bisher unbekannte Antikörper, mittels deren die Diagnose mit über 90-prozentiger Treffsicherheit erstellt werden konnte. Zwar wurde die Methode erst mit dem Blut von zwanzig verstorbenen Patienten erprobt. Dennoch erhofft man sich davon eine Ergänzung zu den bereits in der Entwicklung befindlichen Bluttests.

Resistent gegen die Folgen der Zerstörung im Gehirn

Eine längere Ausbildungszeit mildert möglicherweise die Auswirkung von neuropathologischen Veränderungen

Ein krankheitsbedingter Verlust von Hirnmasse wirkt sich nicht bei allen Menschen gleich auf die Gehirnleistung aus. Warum das so ist und ob dies zur Prävention verwendet werden kann, ist Gegenstand der Forschung.

Lena Stallmach

Das Gehirn eines Verstorbenen sagt nicht unbedingt viel über dessen geistige Gesundheit vor dem Tod aus. So ist es bei einigen Personen voll von pathologischen Veränderungen, die typisch für die alzheimersche Krankheit sind, wie Amyloid-Plaques und der Verlust von Hirnsubstanz, obwohl der Verstorbene bis kurz vor seinem Tod absolut gesund erschien. Bei anderen ist das Gegenteil der Fall, die geistige Abnahme ist von wenig pathologischen Veränderungen im Gehirn begleitet. In den 1990er Jahren fingen Forscher an, diesem Phänomen mehr Beachtung

zu schenken. Denn es schien, dass einige Personen durch bestimmte Faktoren besser vor den Auswirkungen der Neurodegeneration geschützt waren.

Reservekapazität des Gehirns

Die ersten Studien zu diesem Thema zeigten, dass Alzheimerpatienten mit einer längeren Schulbildung oder einem grösseren Kopfumfang und damit mehr Hirnvolumen bei vergleichbaren kognitiven Fähigkeiten mehr pathologische Veränderungen aufwiesen als andere. Die Beobachtungen führten zu der Kognitive-Reserve-Hypothese, die in den 1990er Jahren vom mittlerweile verstorbenen amerikanischen Neurologen Robert Katzman und vom Neuropsychologen Yaakov Stern von der Columbia University in New York formuliert wurde. Die Hypothese besagt, dass jedes Gehirn eine individuelle Reserve-Kapazität hat, die beeinflusst, wie sehr sich krankhafte Veränderungen auf die kognitiven Leistungen auswirken.

Bei einer Person mit wenig Reserve kann sich schon ein geringer Hirnabbau bemerkbar machen, Personen mit viel Reserve verkraften dagegen ein grösseres Mass der Zerstörung. In unzähligen Studien wurden mittlerweile verschiedene Tätigkeiten mit einer höheren Reservekapazität in Verbindung gebracht, dazu gehören eine lange Schul- oder Berufsausbildung, ein anspruchsvoller Beruf, ein dichtes soziales Netzwerk und anregende Freizeitbeschäftigungen. Sie können die Krankheit zwar nicht verhindern, möglicherweise zögern sie aber den Beginn der Symptome heraus. Dies wurde nicht nur bezüglich der Alzheimer-, sondern auch im Zusammenhang mit anderen neurodegenerativen Krankheiten beobachtet. Einige Studien zeigen auch, dass geistig aktive Personen nach Ausbruch der Krankheitssymptome schneller sterben als der Durchschnitt der Alzheimerpatienten. Womöglich ist der Schaden im Gehirn zu diesem Zeitpunkt schon so weit fortgeschritten, dass es bis zum Tod nicht mehr lange geht.

Doch wie kommt es überhaupt zu der unterschiedlichen Widerstandsfähigkeit gegenüber den krankhaften Veränderungen? Stern beschrieb 2002 in einer vielzitierten Publikation zwei Modelle: die passive Gehirnreserve, die in der Anatomie des Gehirns zu sehen ist, und die aktive kognitive Reserve, die durch das Netzwerk der Nervenzellen gebildet wird. Die Modelle ergänzen sich. Die passive Reserve wird durch die Grösse des Gehirns oder die Anzahl der Nervenzellen gebildet und ist zu einem grossen Teil genetisch bestimmt. Heute nimmt man allerdings an, dass die Neubildung von Nervenzellen im Hippocampus - der für die Gedächtnisbildung besonders wichtig ist - und die Anzahl Verbindungen zwischen den Nervenzellen durch verschiedene Tätigkeiten ein Leben lang modifiziert werden können.

Die aktive Reserve liegt zum einen in der Leistungsfähigkeit der neuronalen Netzwerke, zum anderen in der Fähigkeit, bei einer Verletzung auf kompensatorische Nervenzellverbände auszuweichen, so lautet die Theorie. Seit einigen Jahren versuchen Wissenschaftler nun, diese aktive kognitive Reserve mit bildgebenden Verfahren zu untersuchen.

Effizientere Netzwerke

In verschiedenen Studien wurde beobachtet, dass die neuronale Aktivität bei jungen Menschen in den betroffenen Hirnarealen ansteigt, wenn sie eine kognitive Aufgabe lösen, deren Schwierigkeitsgrad zunimmt; zum Beispiel das Wiedererkennen einer Zahl aus einer vorher gezeigten Zahlenreihe, die mit jeder Runde umfangreicher wird. Die Aktivitätszunahme ist allerdings nicht bei allen gleich. Eine geringere Zunahme bei steigendem Schwierigkeitsgrad wird als eine effizientere Nutzung des neuronalen Netzwerks interpretiert. Erste Untersuchungen weisen darauf hin, dass Menschen mit einer höheren Schulbildung leistungsfähigere Nervenzellverbände haben.

In anderen Studien werden die Netzwerke, die bei einer kognitiven Aufgabe aktiviert werden, bei jungen und alten Personen oder bei gesunden Alten und Alzheimerpatienten verglichen.

Offenbar verwenden alte Menschen verglichen mit jungen und Alzheimerpatienten verglichen mit gesunden alten Menschen zum Teil andere Netzwerke. So konnte etwa die Gruppe von Stern zeigen, dass ältere Menschen im Vergleich zu jüngeren bei einem Test, in dem sie sich unterschiedliche Formen merken mussten, ein zusätzliches Netzwerk aktivierten. Wahrscheinlich sei das eine Netzwerk im Alter nicht mehr effizient genug, deshalb wichen sie auf ein zusätzliches aus, sagt Stern. Ob und wie dies mit der Reservekapazität des Gehirns zusammenhängt, untersucht Stern derzeit.

Weiterhin unklar ist, ob die Pufferfunktion des Gehirns durch geistig anspruchsvolle Tätigkeiten gesteigert werden kann. Die Hoffnung, dass das Gehirn fit bleibt, wenn es gefordert wird, führte zur Erprobung verschiedener kognitiver Interventionen bei älteren Menschen und Alzheimerpatienten, wie etwa Gedächtnistraining. Der Nutzen davon sei jedoch bescheiden, sagt Alexander Kurz, der Leiter des Zentrums für kognitive Störungen an der Technischen Universität München. Die Probanden würden zwar besser in der Aufgabe, die sie trainierten, aber für die Bewältigung des Alltags bringe das meist wenig.

Ohnehin sei die Schlussfolgerung, dass geistig anspruchsvolle Tätigkeiten vor den Auswirkungen der Neurodegeneration schützen würden, fragwürdig, sagt Kurz. Man hat zwar eine positive Korrelation zwischen geistiger Aktivität und Reservekapazität festgestellt, ob aber Erstes die Ursache für Zweites ist oder umgekehrt, weiss man nicht. Vielleicht sind effizientere Nervenzellverbände der Grund dafür, dass Personen sich länger bilden und ihr Gehirn im Beruf oder in der Freizeit mehr fordern. Dennoch rät auch Kurz dazu, im Alter möglichst aktiv zu bleiben, schon allein, weil es ein gutes Gefühl ist, etwas gemacht zu haben. Und wer weiss, vielleicht schützt es ja trotzdem gegen das Vergessen, auch wenn dies wissenschaftlich noch nicht endgültig geklärt ist.
