

Zu den bedrückendsten Konsequenzen des Alterns gehört die Demenz, die im hohen Lebensalter beinahe zwangsläufig auftritt und Pflegekosten in Milliardenhöhe verursacht. Die Alzheimer-Erkrankung ist die am häufigsten auftretende Demenz. Obwohl die Krankheit seit über einem Jahrhundert bekannt ist und die Forschung inzwischen vieles über die Ursachen und Krankheitsmechanismen zutage gefördert hat, gibt es immer noch keine wirkungsvolle Therapie. Erst vor wenigen Monaten wurde ein weiterer Hoffnungsträger wegen enttäuschender klinischer Resultate aus dem Rennen genommen. Was macht die Alzheimer-Demenz zu einer so schwierigen Erkrankung, und wieso dürfen wir trotzdem auf Therapieerfolge hoffen?

Alois Alzheimer sprach im November 1906 bei einer Tagung in Tübingen erstmals über diese „eigenartige Erkrankung der Hirnrinde“, die heute seinen Namen trägt. Er hatte bei einer dementen Patientin nach deren Tod ungewöhnliche Proteinablagerungen im Gehirn festgestellt – sogenannte Amyloid-Plaques und neurofibrilläre Bündel (Tangles). Auch heute noch definiert sich die Erkrankung über eine Kombination aus Demenz und dem Vorhandensein dieser beiden Proteinablagerungen. Lassen sich keine Plaques und Tangles feststellen, dann ist es auch keine Alzheimer-Krankheit. Was ist aber, wenn wir die Proteinablagerungen im Gehirn durch eine Therapie beseitigen, die klinischen Veränderungen aber bleiben? Haben wir dann die Alzheimer-Erkrankung geheilt, auch wenn die Menschen weiterhin dement sind? Oder wird es solche Fälle gar nicht geben, da die Proteinablagerungen tatsächlich ursächlich für die Erkrankung sind? Im Grunde stellen wir heute noch immer die gleichen Fragen, die sich schon Alois Alzheimer gestellt hat – ein ganzes Jahrhundert an Alzheimer-Forschung und noch immer keine befriedigende Antworten auf diese entscheidenden Fragen. Wie kann das sein?

Alzheimer ist eine altersbedingte Erkrankung. Mit 65 Jahren ist das Erkrankungsrisiko mit ein bis zwei Prozent gering. Mit 90 Jahren ist das Erkrankungsrisiko mit über vierzig Prozent sehr hoch. Vor hundert Jahren lag die durchschnittliche Lebenserwartung in Deutschland bei 50 Jahren. Kein Wunder also, dass die Alzheimer-Forschung lange Zeit ein Schattendasein geführt hat. Heute scheint zwar das individuelle Erkrankungsrisiko zurückzugehen, was hochinteressant ist und Anlass zu Spekulationen über Präventivmaßnahmen gibt, doch die Zahl der Alzheimer-Patienten nimmt wegen der steigenden Lebenserwartung weiterhin zu. Weltweit sollen 2050 über hundert Millionen Menschen an Alzheimer erkrankt sein, also mehr als die derzeitige Einwohnerzahl der Bundesrepublik.

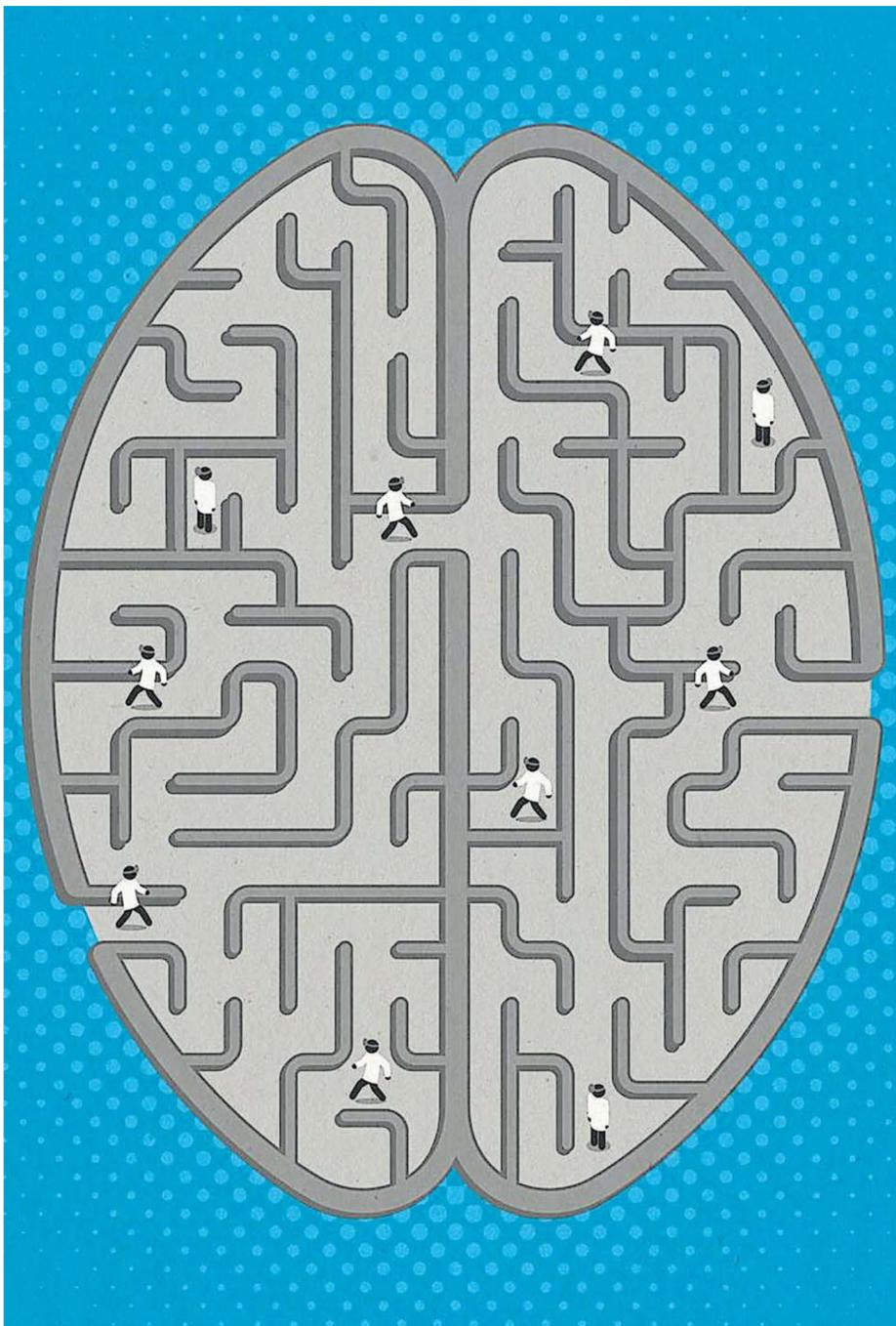
Erschwerend für die Alzheimer-Forschung ist, dass es keine natürlichen Tiermodelle gibt, an denen die Mechanismen der Erkrankung untersucht werden können. Tiere entwickeln keine Alzheimer-Demenz. Auch nicht unsere nächsten Verwandten, die Affen, mit denen uns eine bis zu 99-prozentige genetische Identität verbindet. Man versucht heute auch, herauszufinden, was nicht humane Primaten vor Alzheimer schützt. Affen entwickeln nämlich durchaus Plaques, doch dann scheint sich die Krankheit nicht weiterzuentwickeln. Tangles sieht man bei Affen nur selten, und die typischen klinischen oder „Verhaltensmerkmale“ einer Alzheimer-Demenz fehlen völlig. Letzteres ist zwar nicht ganz einfach zu eruieren, aber mit Ausnahme der Sprache können alle klinisch-diagnostischen Verfahren auch beim Affen angewendet werden.

Vor 20 Jahren wurden Mäuse dann derart genetisch verändert, dass sie Teilspekte der Alzheimer-Pathologie abbilden. Dafür machte man sich die Tatsache zunutze, dass es eine Familie in Schweden gibt, die sehr früh und genetisch bedingt an der Alzheimer-Demenz erkrankt. Der Grund dafür ist eine Genveränderung im Amyloidvorläuferprotein, aus dem das Amyloid-beta-Protein, kurz Abeta, herausgeschnitten wird, das sich dann als Plaques im Gehirn ablagert. Die Wissenschaftler haben transgene Mäuse gezüchtet, denen dieses menschliche Protein mit der entsprechenden Genveränderung ins Genom geschleust worden war. Und tatsächlich: Diese Mäuse entwickelten Plaques, und zwar schon nach wenigen Monaten. Etwas später konnte man auch Mäuse mit humanen Tangles züchten. Eine Paarung der Plaque-Mäuse mit den Tangle-Mäusen zeigte dann, dass die Plaques die Tangles induzieren und nicht umgekehrt. Es gibt allerdings auch Formen der Demenz, die nur mit der Bildung von Tangles einhergehen.

Doch wie lässt sich nachweisen, dass die Plaques die Ursache und nicht eine frühe Begleiterscheinung von Alzheimer sind? Der vielleicht überzeugendste Hinweis kommt von der Genetik. Man kennt heute nicht nur die Familie in Schweden, sondern viele andere Familien, die früh und erblich bedingt an der Alzheimer-Demenz erkranken. Bei all diesen Familien treten die Symptome typischerweise schon zwischen 40 und 50 Jahren auf, nicht erst im hohen Alter. Eine genaue Kartierung und Untersuchung dieser Genveränderungen ergab, dass alle Genmutationen – zumindest die in kultivierten Zellen – immer die gleiche Wirkung haben: Sie bringen die Zellen entweder dazu, mehr Abeta aus dem Amyloidvorläuferprotein herauszuschneiden oder aber Abeta-Varianten zu produzieren, die sehr aggregationsfreudig sind. In beiden Fällen lagert sich dann aggregiertes Abeta als Plaques im Gehirn ab. Zumin-

Warum wir Alzheimer immer noch nicht heilen können

Und trotzdem auf dem richtigen Weg sind. Die Demenzforschung wird mit systematischen Studien am Menschen zeigen, was die fortschreitende Zerstörung des Gehirns schon in frühen Jahren verursacht – und am Ende auch den Patienten etwas anbieten können. *Von Mathias Jucker*



dest für diese familiären Formen der Alzheimer-Erkrankung scheint man die Ursache verstanden zu haben. Die Frage, wie das aggregierende Abeta aber letztendlich zu der Demenz führt, lässt sich bis heute nur teilweise beantworten.

Alois Alzheimer konnte aus der Hirnautopsie kaum Schlüsse auf den Verlauf der Krankheit ziehen. Wir wissen heute, dass mindestens zehn bis zwanzig Jahre vor dem Auftreten der Krankheits Symptome bereits Veränderungen im Gehirn zu finden sind. Dass wir dies wissen, verdanken wir wiederum den Alzheimer-Familien. Man hat die Träger zu einem Zeitpunkt untersucht, an dem sie noch keinerlei Symptome hatten und die gemessenen Veränderungen zum erwarteten Auftreten der Symptome in Beziehung gesetzt. Da weltweit nur wenige Familien betroffen sind, schloss man sich zu der internationalen „Dian“-Studie (Dominantly Inherited Alzheimer Network) zusammen. Auch Deutschland spielt bei dieser Studie eine entscheidende Rolle. Heute werden weltweit über 500 Probanden (Mutationsträger und deren gesunde Geschwister als Kontrolle) aus mehr als 200 Familien untersucht. Dabei werden neben klinischen Routineuntersuchungen auch Blut und Liquor analysiert und die Veränderungen im Gehirn über Bildgebung bestimmt. Vor allem die Bildgebung hat eine rasante Entwicklung durchgemacht. Man kann heute mittels

Positronen-Emissions-Tomographie (PET) das aggregierte Abeta und somit die Plaques sichtbar machen. Seit kurzem können auch Tangles über die PET-Bildgebung dargestellt werden. Die Bildung und die Liquor-Veränderungen zeigen unmissverständlich, dass es bereits zehn bis zwanzig Jahre vor den ersten Symptomen Plaques und Tangles gibt und dass es zu einer Verkleinerung bestimmter Hirnregionen kommt. Dabei scheinen Abeta-Ablagerungen die erste messbare Veränderung zu sein. Vieles deutet darauf hin, dass dies auch auf die weitaus häufigere, nicht vererbte, sporadische Form von Alzheimer zutrifft. Doch nicht nur bei der Alzheimer-Krankheit sind Hirnveränderungen Jahrzehnte vor den ersten Symptomen messbar, es scheint bei fast allen altersbedingten neurodegenerativen Erkrankungen Jahre vor dem Auftreten der Symptome bereits zu Veränderungen im Gehirn zu kommen. Während wir bisher maximal zwanzig Jahre vorher Veränderungen im Hirn messen können, ist zu erwarten, dass es in Zukunft immer bessere und sensitivere Tests geben wird, mit denen man diese Veränderungen noch früher erkennen kann.

Eine Früherkennung neurodegenerativer Erkrankungen ist essentiell, damit die Krankheiten vor dem Auftreten der Symptome bekämpft werden können. Allerdings wird die Möglichkeit einer frühen Diagnose natürlich auch die Frage auf, ob wir uns dann alle testen lassen sollten, um unsere Zukunft besser planen zu kön-

nen. Doch was passiert mit den Menschen, die diese frühen Veränderungen tatsächlich besitzen, aber noch zehn bis zwanzig Jahre symptomfrei leben können? Wird unser Gesundheitssystem und unsere Arbeitswelt sie als gesund oder als krank einstufen? Derartige Fragen werden wir in Zukunft beantworten müssen. Heute werden Liquoruntersuchungen und Bildgebung normalerweise nur dann eingesetzt, wenn die klinische Diagnose bei symptomatischen Patienten gesichert werden muss. Gibt es keine Anzeichen für Abeta-Ablagerungen oder Veränderungen des Tau-Proteins, das Bestandteil der Tangles ist, wird die klinische Verdachtsdiagnose „Alzheimer“ revidiert. Da man sich keineswegs sicher ist, dass Abeta-Ablagerungen unweigerlich zur Demenz führen, werden keine Gesunden außerhalb der klinischen Studien untersucht.

Die nichthumanen Primaten zeigen auch, dass die Entwicklung von Plaques nicht zwangsläufig über Tangles zur Demenz führen muss. In diesem Zusammenhang wird auch oft auf eine Studie mit Nonnen hingewiesen, die ohne Anzeichen einer Demenz gestorben waren. Dennoch besaßen viele von ihnen Abeta-Ablagerungen, die mit denen in einem Alzheimer-Gehirn vergleichbar waren. Man könnte diesen Befund so erklären, dass die Frauen Symptome einer Alzheimer-Demenz entwickelt hätten, wenn sie noch zehn oder zwanzig Jahre länger gelebt hätten. Da sie aber im fortgeschritte-

nen Alter gestorben sind, könnte es aber auch sein, dass sich die Krankheit in dieser Gruppe langsamer entwickelt hat. Deshalb untersuchen laufende Forschungsprojekte, wie zum Beispiel die „Dian“-Studie, ob es eine Art von Resilienz gibt. Gibt es also Faktoren, die Menschen mit Abeta-Ablagerungen davor schützen, eine Demenz zu entwickeln oder zumindest die Zeit ohne Symptome hinauszögern. Es gibt erste gute Hinweise, dass dies tatsächlich der Fall ist.

Molekularbiologisch ist die Freisetzung von Abeta ein normaler Prozess, dessen physiologische Bedeutung aber bis heute nicht geklärt ist. Wir wissen jedoch, dass Abeta durch zwei Sekretasen – die Beta-Sekretase oder kurz BACE und die Gamma-Sekretase – aus dem Amyloidvorläuferprotein herausgeschnitten wird. Wenn diese Sekretasen zu aktiv sind oder wenn zu wenig Abeta abgebaut wird, kommt es zur Fehlfaltung und Aggregation von Abeta. Die Abeta-Aggregation breitet sich dann im Gehirn nach einem ähnlichen Mechanismus wie bei Prionenerkrankungen aus. Dabei zwingt das fehlgefaltete Abeta den anderen Abeta-Molekülen seine Form auf und bringt sie so ebenfalls zur Aggregation und Plaquebildung. Diese Kettenreaktion beginnt typischerweise in bestimmten kortikalen Regionen und breitet sich dann im gesamten Hirn aus. Auch die Aggregation von Tau und somit die Ausbreitung der Tangles scheint nach dem gleichen Prinzip abzulaufen. Vermutlich ist dieser Wirkungsmechanismus umso eher aufzuhalten, je früher in diesen Prozess eingegriffen wird. Unklar ist, ob die Proteinaggregation die Neurodegeneration kontinuierlich vorantreibt oder ob die Abeta- (und Tau-) Aggregationskeime einen neurodegenerativen Prozess in Gang setzen, der dann unabhängig von der weiteren Proteinaggregation fortschreitet. Letzteres wird für die Prionenerkrankungen postuliert und untermauert die Notwendigkeit einer möglichst frühen Intervention.

Geht man also davon aus, dass aggregiertes Abeta die Ursache der Alzheimer-Demenz ist, dann sind die oben beschriebenen transgenen Mausmodelle, die genau diesen Aspekt der Erkrankung widerspiegeln, geradezu ideal, um Therapien zu testen. Schon kurz nach der Entwicklung dieser Mäuse wurde berichtet, dass Abeta-Antikörper die Abeta-Aggregation und Plaquebildung vermindern können. Man nimmt an, dass die Antikörper nach Verabreichung ins Hirn einwandern und das Abeta binden. Das gebundene Abeta wird blockiert und wahrscheinlich durch im Gehirn vorhandenen Abwehrzellen, die Mikroglia, entfernt. Eine zweite und vielversprechende Abeta-Therapiestrategie sind BACE-Inhibitoren, die die Produktion von Abeta reduzieren. Die Entwicklung solcher Inhibitoren war äußerst schwierig, da es keine vergleichbaren Inhibitoren gibt, die man hätte modifizieren können. Auch sollten andere Sekretasen möglichst wenig gehemmt werden, um unerwünschte Nebenwirkungen zu minimieren. Ging es den Mäusen nach der Abeta-Immunotherapie und dem Einsatz der BACE-Inhibitoren besser? Die meisten Studien bejahen dies, doch da die Mäuse ein Modell für Abeta-Ablagerungen nicht aber für die Alzheimer-Demenz sind, kann die klinische Wirksamkeit nur am Menschen beurteilt werden.

Nachdem eine erste medien-trächtige klinische Abeta-Immunotherapie-Studie wegen starker Nebenwirkungen abgebrochen werden musste, gab es auch andere Ansätze, die aufgrund von Nebeneffekten oder verfehlten Zielen nicht weiter verfolgt wurden. Vor wenigen Wochen scheiterte dann auch Solanezumab, ein Antikörper, der bereits in der finalen Testphase 3 befand. Dies sind schwere Rückschläge für die Wissenschaftler und Pharmafirmen, aber vor allem auch für die Patienten. Nichtsdestotrotz haben diese Studien wichtige Erkenntnisse für laufende und zukünftige Studien gebracht. Solanezumab erkennt zum Beispiel vorwiegend die monomere Form von Abeta, während laufende Studien Antikörper testen, die vorwiegend die aggregierte Form von Abeta erkennen. Auch werden in den aktuellen Untersuchungen Antikörper und BACE-Inhibitoren bei Patienten in deutlich früheren (präsymptomatischen aber PET-Abeta-

positiven) Krankheitsstadien eingesetzt. Rückblickend gibt es gute Gründe dafür, dass viele der klinischen Studien keine positiven Resultate geliefert haben. Auch war das Wissen über die präsymptomatischen Stadien beim Beginn vieler Studien noch nicht vorhanden gewesen, und es mussten auch erst Erfahrungen mit der Planung solcher neuartigen Alzheimer-Studien gesammelt werden, was nun berechtigte Hoffnung auf bessere Erfolge für die neu geplanten Studien gibt.

Was aber ist, wenn wider Erwarten diese neuen klinischen Studien auch nicht den erhofften Erfolg bringen werden? Vielleicht ist Abeta doch nur in den Familien mit den Genveränderungen die Ursache der Erkrankung, nicht aber bei der sporadischen Form, also bei 99 Prozent der Alzheimer-Patienten? Die Beobachtung, dass die familiäre und die sporadische Alzheimer-Form in fast allen Belangen (mit Ausnahme des früheren Erkrankungsalters der familiären Fälle) gleich verlaufen und auch nach dem Tod bei der Autopsie kaum zu unterscheiden sind, lässt indirekt darauf schließen, dass Abeta auch bei sporadischem Alzheimer ursächlich ist. Dennoch gibt es die Tendenz, die neuen Studien vermehrt an Probanden durchzuführen, die die genannten Genmutationen oder andere genetische Risikofaktoren haben. Bei diesen Gruppen ist es leichter als in der Durchschnittsbevölkerung, die präsymptomatischen Stadien der Alzheimer-Krankheit zu identifizieren sowie den Verlauf einzuschätzen, was für die Planung klinischer Studien sehr wichtig ist. Vorteilhaft ist zudem, dass es sich um jüngere Probanden handelt. Denn heute weiß man, dass der an der sporadischen Alzheimer erkrankte Patient viele Begleiterkrankungen haben kann und sein Gehirn typischerweise noch weitere Veränderungen aufweist, die oft mit anderen neurodegenerativen Erkrankungen in Verbindung stehen. Das kann die Beurteilung des Therapieerfolgs erschweren. Die Behandlungsansätze – und dies ist wichtig für den sporadischen Alzheimer Patienten – beschränken sich aber nicht nur auf Abeta-gerichtete Therapien. Erste klinische Studien mit Antikörpern gegen Tau sind bereits angefallen und es wird auch intensiv nach Substanzen gesucht, die die Neurodegeneration per se stoppen können. Zudem sind erste Studien in Vorbereitung, die verschiedene Medikamente in Kombination testen werden.

Trotz der Anzeichen, dass die Alzheimer-Forschung und die zu erwartenden klinischen Studien auf dem richtigen Weg sind, ist ungewiss, wann eine Therapie (oder Prävention) gefunden werden wird. Das Gehirn ist unser bei weitem komplexestes Organ und die sporadische Alzheimer-Erkrankung manifestiert sich in einem bereits gealterten und veränderten Gehirn. Die Notwendigkeit, eine Therapie gegen Alzheimer zu finden, ist groß und wird mit der weltweit größer werdenden Patientenzahl immer dringlicher. Darüber hinaus darf man den individuellen Leidensdruck nicht vergessen. Vor allem Patienten, die schon unter schweren Symptomen leiden, sind bereit, höhere Risiken bei den Nebenwirkungen in Kauf zu nehmen, auch wenn die Erfolgchancen ungewiss sind. Inwieweit eine allgemeinnützige Forschung an nicht einwilligungsfähigen Personen möglich sein sollte, wird immer noch intensiv diskutiert.

Kritik an den heutigen Ansätzen der Alzheimer-Forschung und Therapiestrategien hilft wenig ohne wissenschaftlich fundierte Alternativen. Eine sehr früh einsetzende Abeta-Immunotherapie oder BACE-Inhibition sollte nach heutigem Wissensstand die Abeta-Aggregation und Plaquebildung verhindern. Dies allein oder kombiniert mit einer Tau-gerichteten Therapie sollte auch verhindern, dass Tangles entstehen und es zur Neurodegeneration kommt. Wie früh – und dies wird entscheidend sein – eine solche Therapie nötig ist, bleibt zu definieren. Sollte dann aber eine so behandelte Person keine Plaques und Tangles mehr aufweisen und dennoch die typische klinische Alzheimer-Demenz entwickeln, dann müsste konsequenterweise die Definition der Erkrankung revidiert werden, weil sie auf dem Vorhandensein der Proteinablagerungen im Gehirn basiert. Sicherheit ein sehr extremes und unwahrscheinliches Gedankenspiel, für das die Wissenschaft aber offenbleiben muss, solange es keinen klaren Therapieerfolg gibt. Vieles spricht aber dafür, dass wir auf dem richtigen Weg sind.

Prof. Dr. Mathias Jucker

Der Autor ist Professor für Zellbiologie neurologischer Erkrankungen am Hertie-Institut für klinische Hirnforschung der Universität Tübingen und am Deutschen Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen in Tübingen. Nach seinem Studium der Neurowissenschaften promovierte er an der ETH Zürich, bevor er für seine Postdoc-Stelle an das National Institute of Aging am NIH ging. Für seine Arbeiten erhielt er zahlreiche Preise und Ehrungen, zuletzt den MetLife Award for Medical Research der MetLife Foundation, New York. Sein Forschungsschwerpunkt sind die zellulären und molekularen Mechanismen, die zur Alterung des Gehirns und Morbus Alzheimer führen.



Die Vortragsreihe

Angelehnt an unsere frühere Serie zur Hirnforschung, die auf eine Kooperation der Gemeinnützigen Hertie-Stiftung und dieser Zeitung zurückgeht, werden in einer neuen Reihe „Hirnerkrankungen – wo stehen wir?“ renommierte Neurowissenschaftler ausgewählte Erkrankungen des Gehirns erklären. Es geht darum, die Historie und Präventionsmöglichkeiten sowie den Stand der Forschung zu Ursachen und Therapiemöglichkeiten kritisch zu beleuchten. Auch ein Ausblick in die Zukunft soll gewagt werden. Die mehr als ein Dutzend Vorträge werden zum Teil in Frankfurt stattfinden (zusammen mit der Goethe-Universität), zum Teil in vorhandene Veranstaltungsformate deutschlandweiter Kooperationspartner eingebunden. Die Veranstaltungen sind kostenfrei zugänglich. Die Artikel zum Vortrag publizieren wir in losen Abständen an dieser Stelle.

Eine Initiative der Gemeinnützigen Hertie-Stiftung in Zusammenarbeit mit der Frankfurter Allgemeinen Zeitung.

Gemeinnützige Hertie-Stiftung

Frankfurter Allgemeine Zeitung