

SPEZIAL ALZHEIMER THERAPIE

Ein Molekül auf der Anklagebank

Kleine Eiweißschnipsel tragen die Hauptschuld am Ausbruch der Alzheimer-Krankheit, darüber sind sich die meisten Forscher einig. Warum dies so ist, erklärt ein neues Modell – und weist den Weg für künftige Therapien.

AUF EINEN BLICK

Alzheimer-Demenz – vom Modell zur Therapie

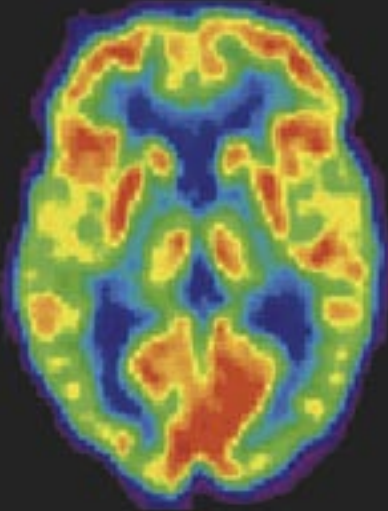
- 1** Morbus Alzheimer ist eine fortschreitende neurodegenerative Erkrankung, deren Ursachen weit gehend ungeklärt sind. Bislang ist sie nicht heilbar.
- 2** Die Hauptschuld am Neuronensterben tragen nach Ansicht vieler Wissenschaftler charakteristische Eiweißaggregate, so genannte Amyloid-Plaques, die sich im Gehirn der Erkrankten häufen.
- 3** Ein neues Modell erklärt die fatale Wirkung der Amyloid-Plaques: Sie stören bestimmte Calciumkanäle, blockieren so die Signalweiterleitung zwischen den Neuronen und destabilisieren das Zellskelett. Die Zelle stirbt ab.
- 4** Die Amyloid-Plaques bestehen aus speziellen Eiweißfragmenten – den A β -Peptiden. Daher versuchen Forscher, deren Entstehung zu verhindern oder die Eiweißstückchen mit Hilfe des Immunsystems zu beseitigen. Ein weiterer Ansatz zielt darauf ab, die Peptide so umzuformen, dass sie nicht mehr verklumpen können.

VON VERNON INGRAM

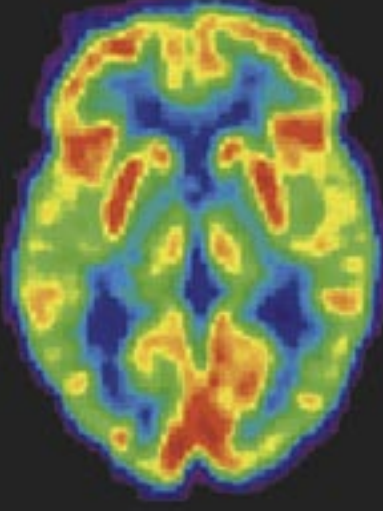
Du hast wohl den Verstand verloren!« Was uns im Alltag oft leicht und unbedacht über die Lippen kommt, wird für Menschen, die an der Alzheimer-Demenz erkranken, zur grausamen Wirklichkeit. Im fortgeschrittenen Krankheitsstadium kämpfen die Betroffenen nicht nur mit massivem Gedächtnisverlust, sie verlieren auch die Fähigkeit, sich zu orientieren oder Entscheidungen zu treffen. Selbst ganz alltägliche Dinge, wie das Zubereiten einer Mahlzeit, stellt Alzheimer-Patienten vor eine unlösbare Aufgabe. Mehr noch: Häufig verändert sich ihre Persönlichkeit oder sie leiden an psychiatrischen Symptomen wie Depressionen, Angstzuständen und Halluzinationen.

Morbus Alzheimer ist eine verheerende Krankheit, sowohl für den Betroffene

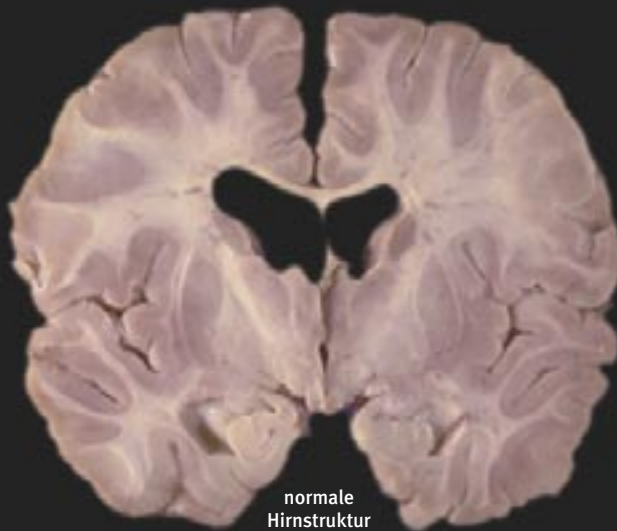
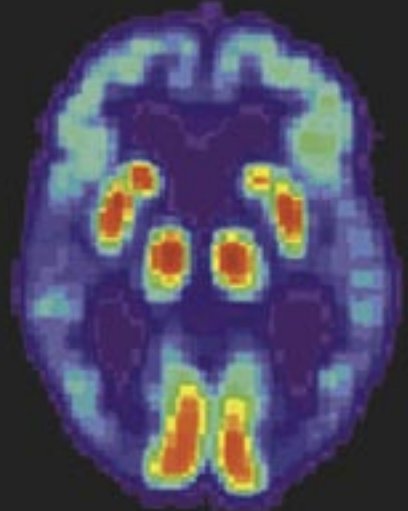
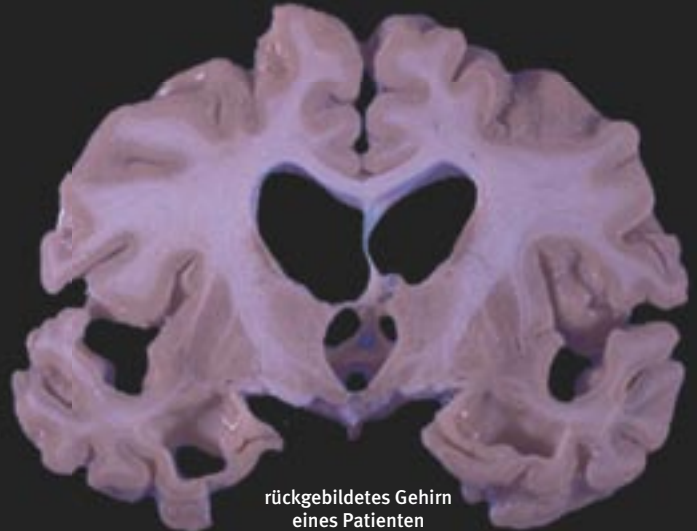
gesunder 20-Jähriger



gesunder 80-Jähriger



Alzheimer-Patient

normale
Hirnstrukturrückgebildetes Gehirn
eines Patienten

nen als auch für seine Angehörigen. Und sie ist beinahe hundert Jahre nach ihrer Erstbeschreibung noch immer unheilbar. Doch langsam, aber sicher hellt sich das düstere Bild ein wenig auf. Weltweit forschen Wissenschaftler mit großem Einsatz, um die Mechanismen zu entschlüsseln, die der Demenzerkrankung zu Grunde liegen und zum Nervenzerfall im Gehirn führen. Und sie setzen die gewonnenen Erkenntnisse in neue Therapieansätze um.

Unser Bild von der Krankheit ist noch lange nicht komplett. Als sicher gilt aber, dass das Gehirn in dramatischer Weise an Substanz verliert. Das beobachtete schon Alois Alzheimer 1906 bei der Obduktion seiner Patientin Auguste D., die im Alter von 56 Jahren im Zustand völliger geistiger Umnachtung gestorben war. Und er sah noch mehr: Als der Neuropathologe die bizarren Veränderungen

im Gehirn der Frau mit einer Silberfärbung besser sichtbar machte, entdeckte er außerhalb der Zellen zahlreiche Eiweißaggregate, so genannte senile Plaques. Außerdem fand er in den Neuronen seltsame Bündelstrukturen, die noch niemand zuvor gesehen hatte und die unter dem Mikroskop als lange verfilzte Fasern oder Fibrillen erschienen.

Erst viele Jahre nach Alzheimers Entdeckung kamen Wissenschaftler diesen Veränderungen im Gehirn langsam auf die Schliche. So gelang dem deutschen Chemiker Konrad Beyreuther – damals an der Universität Köln tätig – gemeinsam mit dem Australier Colin Masters der Nachweis, dass die senilen Plaques aus kleinen Eiweißschnipseln bestehen – aus Peptiden. Drei Jahre später erkannten Beyreuther und seine Kölner Kollegen, dass diese so genannten Amyloid-Peptide aus einem Vorläuferprotein

LOCHFRASS IM OBERSTÜBCHEN
Morbus Alzheimer hinterlässt Spuren im Gehirn. Die Positronen-Emissionstomografie (oben) bringt ans Tageslicht, wie die Durchblutung und damit die Aktivität im Denkgorgan der Patienten nachlässt. Hirnschnitte (unten) demonstrieren deutlich, dass das Nervengewebe extrem an Substanz verliert.

entstehen, dem Amyloid Precursor Protein, kurz APP genannt.

Das vollständige APP ist ein großes Molekül, das die Zellmembran durchspannt und in den meisten Gewebetypen verschiedenster Organismen vorkommt. Seine physiologische Funktion ist noch nicht völlig aufgeklärt – möglicherweise spielt es eine Rolle bei Zell- ▷

THERAPIE

▷ Zell-Kontakten oder schützt als eine Art Sicherung an den Synapsen, den Übertragungsstellen zwischen den einzelnen Neuronen, vor unkontrollierter Signalweiterleitung.

Den Zusammenhang zwischen dem Eiweißstoff und der Alzheimer-Demenz stützt auch folgende Beobachtung: Menschen mit Down-Syndrom (siehe Gehirn&Geist 4/2005, S. 56) erkranken sehr viel früher an dem Leiden als andere. Bereits ab dem 40. Lebensjahr sammeln sich in ihren Gehirnen die typischen Plaques und Fibrillenbündel an. Der Grund dafür: Die Betroffenen besitzen ein überzähliges Exemplar des Chromosoms 21 – und genau auf diesem liegt das APP-Gen. Daher kommt der Amyloid-Vorläufer bei Patienten mit Down-Syndrom in großer Menge vor, und entsprechend häuft sich das Peptid früher an.

Auch die erbliche Form des Morbus Alzheimer, die nur rund 0,1 Prozent aller Fälle ausmacht, weist eine Spur zum APP. Drei Gene fielen bei der Untersuchung

betroffener Familien durch diverse Mutationen auf: Die Erbanlage für APP selbst sowie zwei weitere, Presenilin 1 und 2 genannt, die offenbar direkt die Amyloid-Bildung beeinflussen. Bei Menschen mit solchen Veränderungen im Erbgut sammelt sich das schädliche Eiweißstückchen ebenfalls schneller an, sodass sie noch vor dem 60. Lebensjahr erkranken können.

GEFÄHRLICHE ALTERNATIVE

Doch wenn APP zu unserer normalen Ausstattung gehört, was geht dann im Gehirn von Alzheimer-Patienten schief? Wie entstehen die schädlichen Plaques? Eine entscheidende Antwort auf diese Frage lieferten Beyreuther und seine Kollegen sowie die Forschergruppe um Dennis Selkoe vom Brigham and Women's Hospital der Harvard University in Cambridge, Massachusetts. Das APP besitzt nämlich Schnittstellen, an denen drei verschiedene Enzyme, die α -, β - und γ -Sekretase, angreifen. Erfolgt die Proteinspaltung an der α -Position, entsteht ein harmloses Produkt, das nicht zur Amyloid-Bildung führt, sondern im Gegenteil Neurone schützt. In einem Nebenabbaueweg kann das Vorläufermolekül jedoch auch durch das Zusammenspiel von β - und γ -Sekretase zerlegt werden. Sie schneiden das so genannte $A\beta$ -Fragment heraus, und genau dieses findet sich in den Alzheimer-Plaques. Ob es – zumindest in geringen Mengen – auch einen sinnvollen biologischen Zweck im Gehirn erfüllt oder gänzlich unerwünscht ist, kann derzeit noch niemand sagen.

Sicher ist, dass es im Verlauf der Alzheimer-Erkrankung in großer Menge gebildet wird. Wie die Wissenschaftler um Beyreuther und Selkoe unabhängig voneinander beobachteten, kommt es hier nämlich zu einer drastischen Aktivitätsverschiebung zwischen den drei Proteinscheren: Während die Sekretasen β und γ bei den Demenzpatienten vermehrt zum Einsatz kommen, stellt das α -Enzym seine Arbeit weit gehend ein.

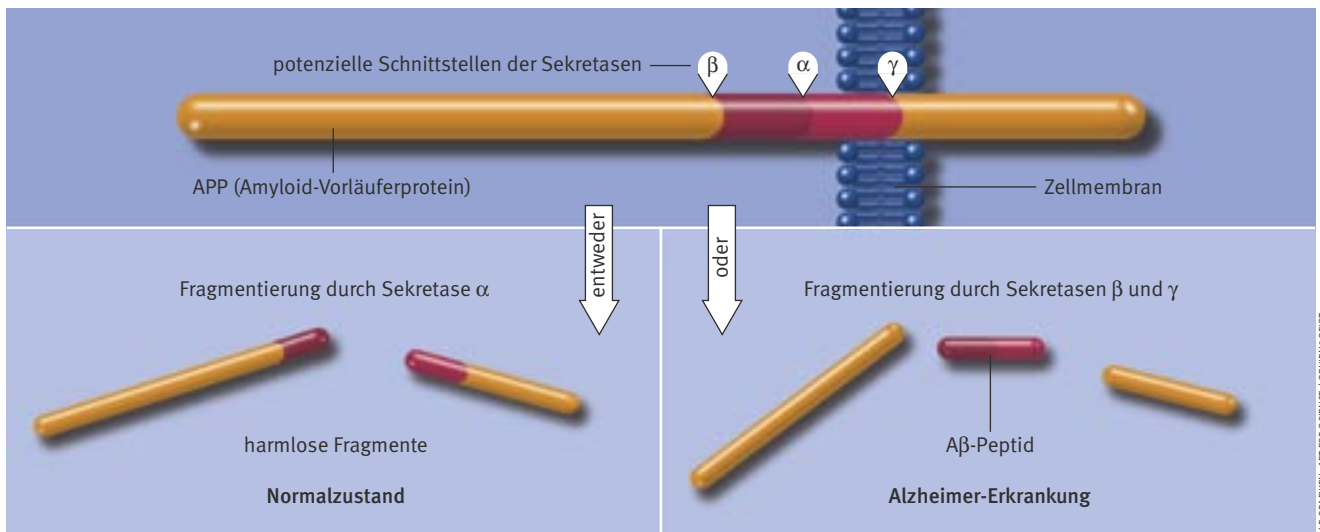
Das $A\beta$ -Fragment existiert übrigens in mehreren Versionen. Da die γ -Sekretase nicht immer exakt an derselben Stelle schneidet, schwankt die Länge des Bruchstücks zwischen 39 und 43 Aminosäurebausteinen. Als häufigste Form entsteht das vergleichsweise harmlose $A\beta_{1-40}$. Doch in geringerem Maß wird auch $A\beta_{1-42}$ produziert, das für Neuronen reines Gift ist. Dieses Fragment herrscht in den Alzheimer-Plaques vor und spielt vermutlich eine Hauptrolle bei der Krankheitsentstehung.

Direkt nach dem Ausschneiden aus dem Vorläuferprotein wird das $A\beta_{1-42}$ -Peptid aus der Zelle exportiert. Darin unterscheidet sich die Alzheimer-Demenz übrigens von den meisten anderen neurodegenerativen Erkrankungen, bei denen die entscheidenden Veränderungen im Zellinneren ablaufen. Therapieansätze, die sich gegen das amyloide Peptid richten, profitieren von dieser Besonderheit: Die Wirkstoffe müssen nicht erst in die Zellen hineingeschleust werden – ein Schritt, der häufig große Schwierigkeiten bereitet.

SCHNITTSTELLENPROBLEM

Das Amyloid-Vorläuferprotein (APP) besitzt drei Spaltstellen.

Setzt die Proteinschere an der α -Position an, so entstehen harmlose Fragmente. Kommen jedoch β - und γ -Sekretase zum Zug, produzieren diese so genannte $A\beta$ -Peptide, die sich im Gehirn zu Amyloid-Plaques verklumpen.



ALLE GABEN: ART FOR SCIENCE / GEHIRN&GEIST

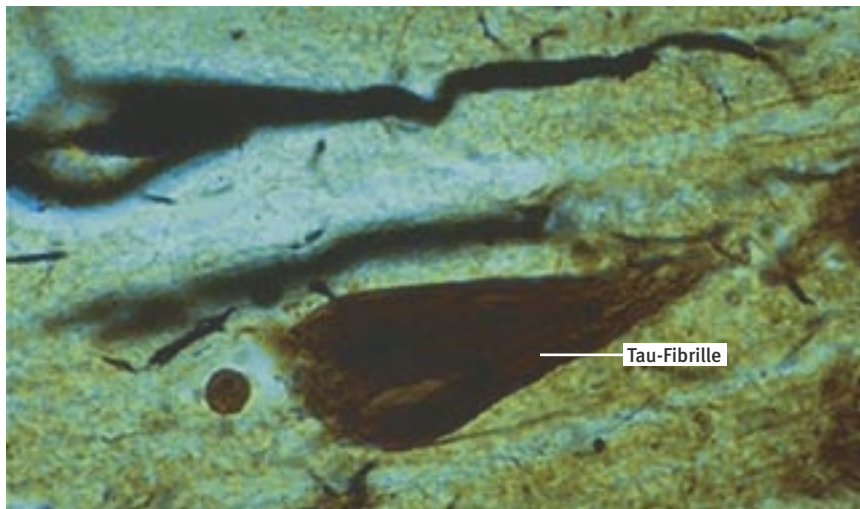
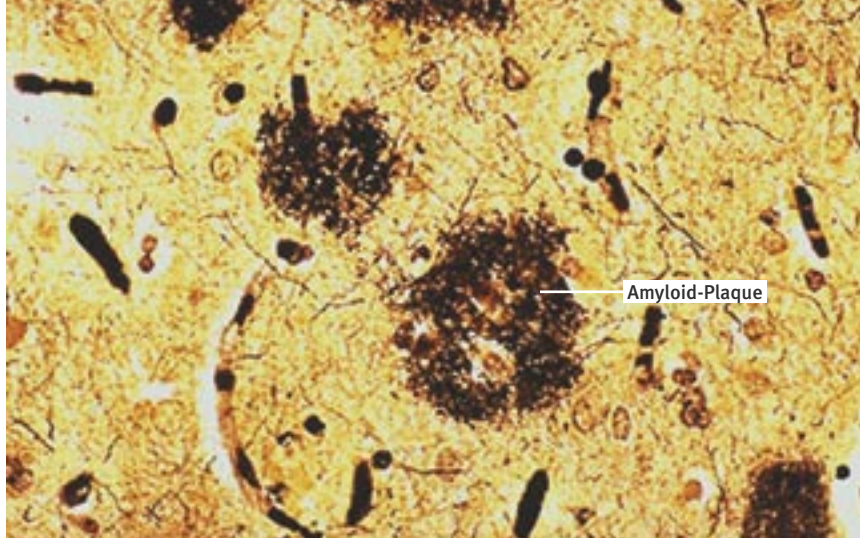
GEBALLTES ÜBEL

Alois Alzheimer entdeckte im Gehirn seiner Patientin seltsame Klumpen und Fasern. Es handelt sich dabei um Plaques aus A β -Peptiden (oben) sowie um veränderte Tau-Proteine (unten), die sich zu Fibrillen zusammengelagern und ihre Stützfunktion einbüßen.

Sobald A β 1-42 sich außerhalb der Zelle befindet, faltet es sich in charakteristischer Weise. An vielen Stellen nimmt es eine ziehharmonikaartige Form an, die Beta-Faltblattstruktur genannt wird. Dies brachte dem A β -Molekül seinen Namen ein. Die Faltblätter bewirken, dass sich das Peptid eng mit seinesgleichen zusammenlagert. Und diese Proteinklumpen versetzen den Nervenzellen dann den Todesstoß: Injiziert man sie ins Gehirn von Säugetieren, führen sie nachweislich zum Absterben von Neuronen.

Ungeklärt war bislang allerdings der zu Grunde liegende Mechanismus. Im Verlauf der letzten Jahre haben meine Mitarbeiter und ich am Massachusetts Institute of Technology in Cambridge, ein Modell entwickelt, das den Prozess des Neuronensterbens beschreibt (siehe Bild S. 22). Entscheidend ist dabei unsere Beobachtung, dass sich die A β -Klumpen selektiv an bestimmte Ionenkanäle der Zellmembran anlagern. Diese Tunnel öffnen sich in Gegenwart des Neurotransmitters Glutamat und erlauben so ein Einströmen von Calciumionen in die Zelle. Wir haben dabei ganz spezielle Kanäle im Visier: Sie zeichnen sich dadurch aus, dass sie an Stelle von Glutamat auch eine Substanz namens AMPA (α -Amino-3-hydroxyl-5-methyl-4-isoazolpropionsäure) binden, was ihnen die Bezeichnung AMPA-Kanäle eingebracht hat.

Dieser Kanaltyp scheint als einziger vom Amyloid-Peptid in seiner Funktion beeinträchtigt zu werden. In Gegenwart der A β -Aggregate – nicht jedoch der löslichen Fragmente – bleiben sie dauerhaft geöffnet. Dann strömen unaufhörlich Calciumionen in die Zelle hinein, bis sie schließlich abstirbt. Für dieses Modell sprechen auch Beobachtungen von Kollegen, wonach sich die non-stop-geöff-



BED. BILDER: EDWARD C. KLATT, FLORIDA STATE UNIVERSITY COLLEGE OF MEDICINE

neten AMPA-Kanäle nur in jenen Gehirnregionen finden, die bei der Alzheimer-Erkrankung Schaden nehmen.

Warum aber stellt der ständige Calciumstrom ein so großes Problem dar? Die Antwort liegt in der Tatsache, dass diese Ionen als unentbehrliche Signalgeber dienen, die in der Zelle an Dutzenden von biochemischen Systemen mitwirken. Zeitlich und räumlich begrenzte Änderungen der Calciumkonzentration steuern verschiedenste Vorgänge, von der Neurotransmitterausschüttung über die Genexpression bis hin zur Funktion von Zellorganellen.

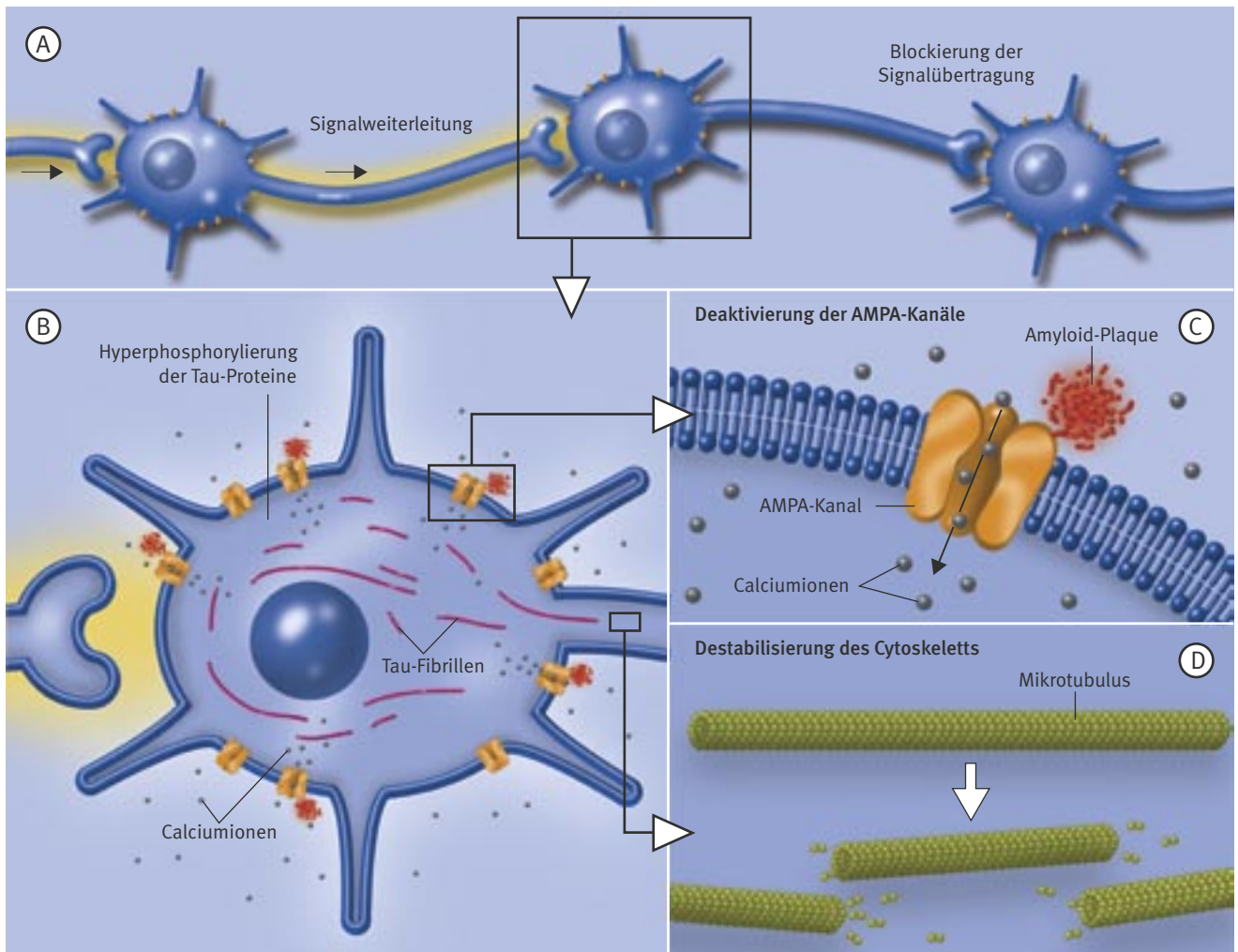
CHAOS DURCH CALCIUM

Auf Grund dieser zentralen Rolle ist normalerweise der Zu- und Abfluss der Ionen streng reguliert. Hält nun aber das zusammengeballte Alzheimer-Peptid die Kanäle dauerhaft offen, bricht das gesamte System zusammen. Als Folge kann die Zelle keine Neurotransmitter mehr ausschütten und nicht mehr auf äußere Reize reagieren, was zu Unterbrechungen

des Informationsflusses im Gehirn führt. Da sich große Mengen von AMPA-Rezeptoren in den Zellen des Hippocampus und der Hirnrinde befinden – Regionen, die für Gedächtnis und kritisches Denken unentbehrlich sind –, machen sich solche Blockaden bei Alzheimer-Patienten als kognitive Beeinträchtigungen bemerkbar.

Damit nicht genug: Die Fehlregulation des Calciumstroms unterbindet nicht nur die Kommunikation zwischen den Nervenzellen, sie verursacht auch die neurofibrillären Bündel, die schon Alois Alzheimer im Gehirn seiner Patientin auffielen. Diese langen Fasergruppen bestehen aus einem Protein namens Tau, das mit ungewöhnlich vielen Phosphatgruppen versehen ist. Der Grund: Das überschüssige Calcium aktiviert bestimmte Enzyme – Kinasen genannt –, und diese heften besonders viele Phosphatgruppen an das Tau-Protein. Es wird »hyperphosphoryliert«.

Diese chemische Veränderung hat weit reichende Folgen. Das Eiweißmole- ▷



KONTROLLVERLUST

Im Gehirn von Alzheimer-Patienten ist die Kommunikation der Nervenzellen gestört (A). Schuld sind Amyloid-Plaques, die sich an AMPA-Kanäle anlagern und diese dauerhaft offen halten, wodurch zu viel Calcium in die Zelle strömt (B, C). Eine Folge: Die Reizweiterleitung ist blockiert. Außerdem verursacht der Calciumüberschuss eine Veränderung der Tau-Proteine. Sie verbacken zu Fibrillen und verlieren ihre Stützfunktion für das Mikrotubuliskelett im Axon (D).

Fortsätze (Axone), die der Reizweiterleitung dienen. Das Protein heftet sich an ein dynamisches Röhrensystem, die sogenannten Mikrotubuli, die als Bestandteile des Zellskeletts für den strukturellen Zusammenhalt sorgen. Kann nun das veränderte Stützprotein seine Aufgabe nicht mehr erfüllen, nimmt die Katastrophe ihren Lauf: Die Struktur der Neurone bricht zusammen und ihre Verbindung untereinander reißt ab. Letztlich verlieren die Zellen die Kontrolle über die grundlegenden Stoffwechselläufe – und sterben.

Dieses Modell führt uns zu neuen Strategien für die Entwicklung geeigneter Therapien. Denn wenn die kleinen Eiweißschnipsel die Ursache für das massive Neuronensterben sind, müssen sie logischerweise für eine wirksame Behandlung beseitigt oder außer Gefecht gesetzt werden.

Seit geraumer Zeit stehen daher die β - und die γ -Sekretase im Fokus des In-

teresses. Die Idee: Könnte man diese Enzyme ausschalten, würde dies die Produktion der schädlichen Proteinschnipsel drosseln und die nachgeschalteten Prozesse unterdrücken, die letztlich das Gehirngewebe absterben lassen. Wichtigster Angriffspunkt ist die β -Sekretase, in Fachkreisen auch als BACE1 bekannt.

BLOCKIERTE PROTEINSCHERE

Interessanterweise kommt das Enzym nur in ganz bestimmten Regionen des Zentralnervensystems vor, und zwar vor allem in Hippocampus und Großhirnrinde – ein möglicher Grund dafür, dass gerade hier die alzheimer-typischen Ablagerungen und Schäden auftreten. Im übrigen Körper finden sich hingegen nur Spuren des Moleküls. Das weckte die Hoffnung, dass sich die Proteinschere möglicherweise blockieren lässt, ohne allzu starke Nebenwirkungen zu verursachen. Erste Hemmstoffe stehen bereits

▷ küll verklebt nicht nur zu Fasern, sondern büßt zudem seine Funktion ein, was wiederum das Neuronensterben beschleunigt. Im gesunden Gehirn stabilisiert Tau nämlich die Struktur der Nervenzellen – insbesondere der langen

zur Verfügung. Doch erst kürzlich entdeckten Karina Reiß von der Universität Kiel und Diana Dominguez von der Universität Leuven (Belgien), dass ein Ausschalten der β -Sekretase doch nicht ganz so harmlos ist wie bisher angenommen. Beobachtungen der beiden Wissenschaftlerinnen zufolge sterben Mäuse, die kein BACE1 herstellen können, nämlich häufig kurz nach der Geburt. Sehr wahrscheinlich erfüllt das Enzym im Körper also noch weitere wichtige Funktionen.

Ähnlich sieht es bei der γ -Sekretase aus. Sie besteht aus einem Eiweißkomplex, der vier verschiedene Enzyme enthält und daher ausreichend Angriffsfläche für eine Blockade ihrer Aktivitäten bieten sollte. Doch alle vier Komponenten scheinen neben dem APP auch noch andere Substrate zu spalten. Dies bewiesen Wissenschaftler, indem sie das Erbgut von Mäusen so veränderten, dass jeweils eine Untereinheit ausfiel: Die Tiere litten unter starken Nebenwirkungen und starben bereits im Mutterleib.

Für eine sinnvolle Therapie müsste man also eine Möglichkeit finden, um selektiv die Amyloid-Bildung zu unterdrücken, nicht aber die anderen Funktionen von β - und γ -Sekretase. Umgekehrt wäre es jedoch denkbar, diese beiden unangetastet zu lassen und stattdessen die Aktivität des α -Enzyms anzukurbeln, um das Gleichgewicht der drei Proteinscheren wieder in Richtung Normalzustand zu verschieben. Tatsächlich haben Forscher um Falk Fahrenholz von der Universität Mainz im letzten Jahr festgestellt, dass die α -Sekretase ADAM10 durchaus in der Lage ist, im Denkorgan für Ordnung zu sorgen. Die Wissenschaftler hatten Tiere eines speziellen Mäusestamms, der sehr stark zu alzheimerähnlichen Symptomen neigt, genetisch so verändert, dass in ihrem Gehirn das Enzym vermehrt gebildet wird. Tatsächlich wirkte diese Maßnahme der Bildung der vernichtenden Amyloid-Plaques entgegen.

Ein anderer wichtiger Therapieansatz zielt darauf ab, bereits vorhandene β -Peptide zu beseitigen – und zwar mit Hilfe des Immunsystems. Dies lässt sich beispielsweise durch eine aktive Immunisierung erreichen. Dazu injizieren Ärz-

NACHSCHUB FÜRS GEHIRN

NEUE HOFFNUNG FÜR ALZHEIMER-PATIENTEN kommt von der University of California in San Diego. Wissenschaftler um Mark Tuszynski publizierten im April 2005 eine Studie, in der es ihnen gelang, auf gentherapeutischem Weg dem Neuronensterben im Gehirn von Alzheimer-Patienten entgegenzuwirken. Sie entnahmen acht Freiwilligen mit moderaten Alzheimer-Symptomen Hautzellen und veränderten deren Erbgut so, dass es den Nervenwachstumsfaktor NGF produzierte. Die Wissenschaftler injizierten die derart ausgestatteten Zellen den Patienten ins Gehirn, wo sie das Neuronenwachstum anregen und so dem Kahlschlag entgegenwirken sollten. Positronentomografische Aufnahmen ließen keinen Zweifel: Die Hirnaktivität der Probanden war 22 Monate nach dem Eingriff deutlich erhöht. Außerdem hatte sich auch ihre Gedächtnisleistung erheblich verbessert.

te den Patienten einen Abschnitt des β -Peptids, was eine Immunantwort gegen das Amyloid provoziert.

Diese Strategie erregte großes Aufsehen – unter anderem weil sie im Tierversuch zu erstaunlichen Erfolgen führte. So berichteten Dennis Selkoe zusammen mit Dale Schenk von der Firma Elan Pharmaceuticals in Cambridge, Massachusetts, über bahnbrechende Ergebnisse mit »Alzheimer-Mäusen«. Die Wissenschaftler beobachteten bei den Nagern eine starke Immunantwort auf das verabreichte β -Peptid, was die Amyloid-Ablagerungen im Gehirn der Tiere dahinschwenden ließ. Sogar die Gedächtnisleistungen der Labormäuse besserten sich teilweise durch die Behandlung.

HERBER RÜCKSCHLAG

Doch die Enttäuschung folgte auf dem Fuße. Als man nämlich begann, den ersehnten Anti-Alzheimer-Impfstoff in einer großen internationalen Studie beim Menschen zu erproben, hatte dies fatale Folgen. Etwa fünf Prozent der 300 Freiwilligen erkrankten vier bis sechs Mona-

te nach Injektion der β -Schnipsel an einer schweren Hirnhautentzündung. Die Studie wurde daher im Frühjahr 2002 abgebrochen. Über die Ursachen dieser Nebenwirkungen wird noch spekuliert. Vielleicht waren sie das Ergebnis einer überschießenden Immunreaktion.

Die Forschung geht indes unvermindert weiter. Es gilt, verbesserte Impfstoffe zu finden. Derzeit stehen etwa kürzere β -Amyloid-Fragmente auf dem Prüfstand, von denen man sich erhofft, dass sie wirken, ohne Entzündungsreaktionen zu provozieren. Auch die passive Immunisierung ist noch stärker ins Licht des Interesses gerückt. Bei dieser Impfvariante bekommt der Patient ein Antiserum gespritzt. Die darin enthaltenen Abwehrmoleküle sind bereits gegen das Amyloid-Peptid gerichtet. Das Immunsystem des Behandelten selbst wird bei dieser Strategie nicht angeregt. Daher müssen Ärzte einen Passivimpfstoff immer wieder von Neuem verabreichen – eine Tatsache, die bislang meist als Nachteil betrachtet wurde. Möglicherweise führt aber gerade dieses umständlichere ▷

CHANCEN FÜR EIN NEUES LEBEN

FÜR VERLETZTE MIT SCHÄDEN
DES ZENTRALEN NERVENSYSTEMS

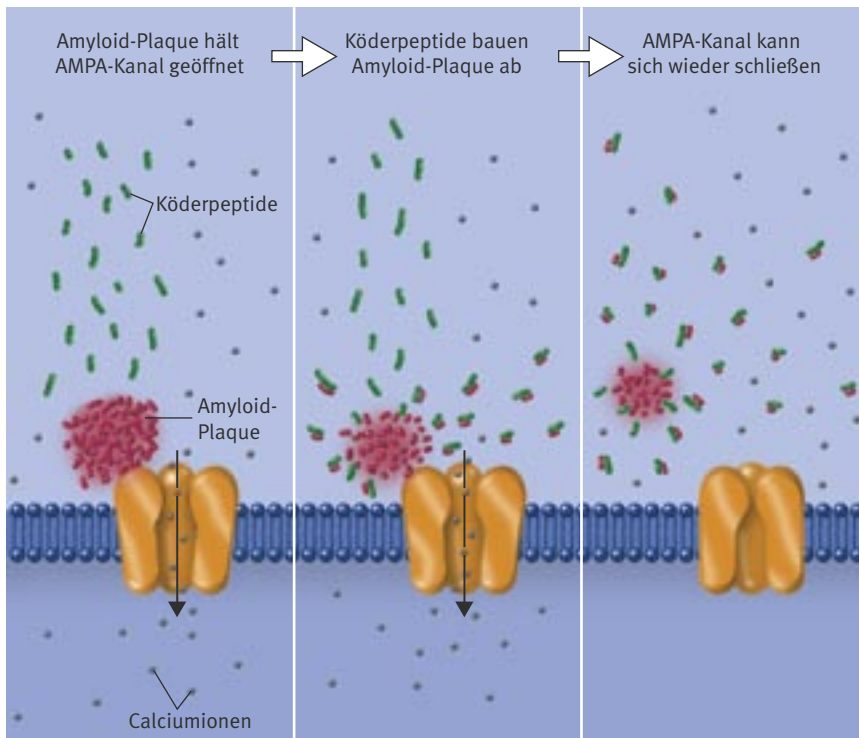
Jährlich erleiden 300.000 Menschen
Schädel-Hirn-Verletzungen. Ein Unfall
kann jeden treffen – jederzeit und an
jedem Ort. Helfen auch Sie!

Spendenkonto: **3000 3800**
Sparkasse Bonn · BLZ 380 500 00



Hannelore Kohl
Stiftung

Telefon: 0228 / 97 84 50
www.hannelore-kohl-stiftung.de



PEPTID AM HAKEN

Kleine Eiweißstückchen sollen helfen, die fatalen Amyloid-Plaques zu beseitigen. Als Köder heften sie sich an die Aβ-Peptide und zwingen diese, eine harmlose Struktur anzunehmen. Dadurch können diese nicht mehr miteinander verkleben und die Eiweißklumpen lösen sich auf. Der AMPA-Kanal schließt sich, der Calciumeinstrom versiegt und die Nervenzelle erfüllt wieder ihre normale Funktion.

▷ Verfahren zum Ziel, weil sich damit genau jene Schwierigkeiten umschiffen lassen, die bei der Behandlung mit den Aβ-Stückchen auftraten.

Doch selbst wenn sich in den nächsten Jahren zeigen sollte, dass eine der Immunisierungsstrategien aufgeht, so ist es trotzdem dringend erforderlich, auch völlig neue Behandlungsansätze zu ersinnen. Denn eine Immuntherapie eröffnet zwar die Aussicht auf eine Verringerung der Symptome, eine vollständige Heilung können wir jedoch kaum erwarten. Zudem setzen mögliche Nebenwirkungen der Dosierung enge Grenzen. Ähnliches gilt auch für die bisherigen Thera-

pieansätze, die auf eine Blockade der β-Amyloid-Produktion abzielen.

In meinem Institut beschreiten wir daher neue Wege und entwickeln ein Verfahren, bei dem wir versuchen, Aβ1-42 mit Hilfe eines anderen Peptids aus dem Verkehr zu ziehen. Wir verwenden dazu »Köder«, die eine enge Verbindung mit dem Aβ-1-42-Molekül eingehen und dadurch dessen toxische Wirkung abwenden. Der Trick: Die Köderstückchen heften sich an Amyloid-Fragmente und zwingen sie, eine harmlose Struktur anzunehmen. Dadurch können sich die Aβ-Peptide nicht mehr zu den vernichtenden Aggregaten zusammenballen. Bislang scheint die Strategie aufzugehen und verhindert – zumindest in der Kulturschale – den massiven Calciumeinstrom in die Nervenzellen. Und nicht nur das: Jüngste Experimente mit unserem effektivsten Köder, einem Peptid namens DAPH, bewirkten sogar eine Rückbildung der alzheimerartigen Neurofibrillen.

Diese Ergebnisse stimmen äußerst zuversichtlich – zumal die Fragmente so spezifisch an das Aβ1-42 binden, dass die Wahrscheinlichkeit schädlicher Nebenwirkungen sehr gering ist. Und sie bieten noch einen weiteren großen Vorteil. Da wir sie aus so genannten D-Aminosäuren zusammengesetzt haben – ei-

ner Form von Proteinbausteinen, die natürlicherweise nicht vorkommt –, steht nicht zu befürchten, dass sie im Organismus abgebaut und unwirksam gemacht werden. Eine zentrale Frage bleibt allerdings zu klären: Sind unsere Wirkstoffe in der Lage, vom Darm ins Gehirn zu gelangen? Falls nicht, könnte das zum limitierenden Faktor einer sonst schlüssigen Strategie werden.

Bis diese oder eine andere neue Therapie etabliert ist, werden Mediziner wohl weiterhin auf bereits zugelassene Wirkstoffe setzen – etwa Donepezilhydrochlorid, Galantamin und Rivastigmin, die den Neurotransmitter Acetylcholin schützen, oder auf den Rezeptorblocker Memantine. Sie bringen zwar keine Heilung, können aber doch die Kommunikation zwischen den Nervenzellen über einen gewissen Zeitraum unterstützen und damit zumindest das Fortschreiten der Krankheit etwas hinauszögern und helfen, die Lebensqualität der Betroffenen länger zu erhalten. ◀

VERNON INGRAM ist Professor für Biologie am Massachusetts Institute of Technology, Cambridge, USA.

© American Scientist Magazine (www.americanscientist.org)

Literaturtipps

Blanchard, B.J. et al.: Mechanism of Membrane Depolarization Caused by the Alzheimer Aβ₁₋₄₂ Peptide. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 293(4), 2002, S. 1197–1203.

Blanchard, B.J. et al.: Efficient Reversal of Alzheimer's Disease Fibril Formation and Elimination of Neurotoxicity by a Small Molecule. In: *PNAS* 101(40), 2004, S. 14326–14332.

Brandt, R., Hanser, H.: Kahlschlag im Gehirn. In: *Gehirn&Geist* 3/2003, S. 30–35.

Füsgen, I., Frölich, L. (Hg.): Innovative Therapieansätze – in welche Richtung geht die Alzheimer-Therapie? 14. Workshop »Zukunftsforum Demenz«, Dokumentationsband 10, 2004; zu bestellen unter: www.zukunftsforum-demenz.de

Jetzt abonnieren

und von topaktuellen Informationen profitieren



Die Zeitschrift für Erfahrungsaustausch und Diskussion

Ein Thema, viele Perspektiven

Jedes Heft mit einem aktuellen Themenschwerpunkt

- Aus Sicht unterschiedlicher Therapierichtungen und Berufsgruppen Psychoanalyse, Systemische Therapie, Verhaltenstherapie und **jetzt neu:** Humanistische Therapien
- Dargestellt anhand ausführlicher Einzelfälle

Die Themen:

- Heft 1/2000 Posttraumatische Belastungsstörungen
- Heft 2/2000 Paartherapie
- Heft 3/2000 Panik
- Heft 4/2000 Borderline Störungen
- Heft 1/2001 Gruppentherapie
- Heft 2/2001 Bulimie
- Heft 3/2001 Sexuelle Störungen
- Heft 4/2001 Depressionen
- Heft 1/2002 Chronische somatische Erkrankungen
- Heft 2/2002 Gefühle
- Heft 3/2002 Psychosen
- Heft 4/2002 Adoleszenz
- Heft 1/2003 Soziale Ängste
- Heft 2/2003 Sucht
- Heft 3/2003 Zwangsstörungen
- Heft 4/2003 Krisenintervention
- Heft 1/2004 Anorexie
- Heft 2/2004 Täter
- Heft 3/2004 Narzissmus
- Heft 4/2004 Therapeutische Beziehung
- Heft 1/2005 Schmerz
- Heft 2/2005 Grenzen und Herausforderungen
- Heft 3/2005 Psychotherapie in der Psychiatrie
- Heft 4/2005 Phobien

Inklusive Online-Zugang* Recherche im Volltext

www.thieme-connect.de
www.thieme.de/pid

*gilt nur für das persönliche Abonnement

Ja,

ich abonniere die Zeitschrift **PiD Psychotherapie im Dialog**

ab _____
Sie erscheint 4mal im Jahr. Die Hefte erhalte ich direkt vom Verlag.
Die Berechnung erfolgt jährlich über die Buchhandlung Thieme & Froberg GmbH,
Tempelhofer Weg 11-12, 10829 Berlin. Geschäftsführung: E. Straßmeir.

- Preis 2005 € 99,-
- Preis 2005 für Ärzte und Psychologen in psychotherap. Aus- und Weiterbildung € 62,-
- Preis Einzelhefte: € 29,90

Preisangaben inkl. MwSt. zzgl. Versandkosten. (Inland € 8,80; Auslandspreise auf Anfrage).
Der laufende Jahrgang wird anteilig berechnet. Das Abonnement läuft nach Bestelleingang
mindestens ein Jahr und kann anschließend jederzeit mit dreimonatiger Frist zum Jahres-
ende gekündigt werden.

X

Datum/Unterschrift _____

Vertrauensgarantie: Ich kann diese Bestellung innerhalb von 14 Tagen
(Poststempel) durch eine schriftliche Mitteilung an die Georg Thieme Verlag KG
widerrufen.

Name, Vorname _____

Straße/Postfach _____

PLZ, Ort _____

Beruf, berufliche Stellung _____

Telefon/Fax _____

e-mail _____ V 355

Anschrift: privat dienstlich
Tätigkeitsort: Praxis Klinik

Preisänderungen und Irrtümer vorbehalten.
©-Preis gültig in Deutschland.

FAX 07 11 / 89 31 - 901

Kundenservice
@thieme.de

Georg Thieme Verlag KG,
Rüdigerstr. 14, 70469 Stuttgart

Sitz- u. Handelsregister
Stuttgart, HRA 3499.
phG: A. Hauff

www.thieme.de

Thieme