



In der gesamten westlichen Welt versuchen Wissenschaftler, die Mechanismen der Entstehung der Altersdemenzen zu ergründen. Während zahlreiche Forschungsprojekte die Rolle der Neuronen in den Mittelpunkt ihrer Arbeit stellen, konzentriert sich die Göttinger Arbeitsgruppe unter der Leitung von Prof. Dr. Klaus Faßbender auf die Mikrogliazellen im Nervengewebe. Die Forscher konnten insbesondere zeigen, dass die neuronale Produktion des so genannten Amyloid Peptids und dessen Vereinigung zu langen Fibrillen bei der Aktivierung der Mikrogliazellen von zentraler Bedeutung ist, welche ihrerseits die Neuronen schädigen können. Außerdem wird der Zusammenhang zwischen dem Cholesterinstoffwechsel und der Freisetzung von Amyloid Peptiden erforscht. Dabei wird der Frage nachgegangen, ob Cholesterin-senkende Mittel wie Statine eine mögliche Behandlungsform gegen die Alzheimer Krankheit darstellen.

Die Demenz ist eine der häufigsten Erkrankungen der zweiten Lebenshälfte. Man geht zur Zeit von einer Million Erkrankten in Deutschland aus. Aufgrund der zunehmenden Überalterung unserer Gesellschaft wird damit gerechnet, dass im Jahr 2010 bereits 1,8 Millionen Menschen demenz sein werden. Abgesehen von der erheblichen Belastung, die die Demenzerkrankung für den Patienten selbst und seine Familie darstellt, verursacht sie auch hohe Kosten durch stationäre Pflege. Mit einem Anteil von mehr als 50 Prozent ist die Alzheimer'sche Erkrankung die häufigste demenzielle Erkrankung, gefolgt von der so genannten vaskulären Demenz und Mischformen zwischen beiden, die zusammengekommen circa 90 Prozent aller Demenzen ausmachen.

Die gegenwärtig zur Verfügung stehenden Therapiekonzepte greifen nicht in die pathophysiologischen (krankmachenden) Prozesse ein und können als symptomatische Therapien nur eine begrenzte Wirkung haben. Die großen Fortschritte beim Verständnis der Pathogenese der Demenzen in den letzten zehn bis 15 Jahren ermöglichen allerdings die Entwicklung mehrerer kausaler therapeutischer Strategien. Die vor einem Jahr von der Universität Mannheim/Heidelberg nach Göttingen umgesiedelte Arbeitsgruppe um Prof. Dr. Klaus Faßbender war zunächst vor allem an der vaskulär bedingten Demenz interessiert. Noch in Mannheim konnte sie zeigen, dass bei dieser Demenz die er-

Die Alzheimer Krankheit

Auf der Suche nach neuen therapeutischen Angriffspunkten

Klaus Faßbender

höhte Blutkonzentration des Metaboliten Homozystein – einer Gefäß schädigenden Aminosäure, die unter normalen Bedingungen schnell abgebaut wird – ein zentraler Risikofaktor ist (Lancet 1999; 354: 1029). Das ist deshalb bedeutsam, weil diese Hyperhomozysteinämie ganz einfach durch die Gabe der Vitamine B6, B12 und Folsäure behandelt werden kann. In den letzten Jahren ist die Arbeitsgruppe vor allem auf dem Gebiet der Alzheimer-Forschung engagiert: Insbesondere bearbeitet sie die Beziehung zwischen gestörtem Cholesterinstoffwechsel und der Alzheimer Krankheit und die Rolle der Entzündungsprozesse im Gehirn bei dieser Erkrankung. Wie unten ausgeführt, haben beide pathogenetischen Aspekte erhebliches Potenzial, Angriffsziele für zukünftige therapeutische Interventionen bei der Alzheimer Krankheit zu werden.

Cholesterin und Alzheimer Krankheit

Schon lange gibt es Hinweise für eine enge Verbindung zwischen der Alzheimer Krankheit und dem Cholesterin-Metabolismus. So haben Träger einer bestimmten genetischen Variante des Lipid-Transport-Proteins »Apolipoprote-

in E« (Variante $\epsilon 4$ Allele) ein erhöhtes Risiko für die Erkrankung. Klinische Untersuchungen ergaben, dass die Cholesterinkonzentrationen im Blut und im Hirngewebe von Alzheimer-Patienten erhöht sind und mit dem Ausmaß der intrazerebralen Ablagerungen des Amyloid Peptids – auch als Senile Plaques bezeichnet – korrelieren. Der wichtigste Bestandteil dieser für die Alzheimer Erkrankung charakteristischen Senilen Plaques ist das Amyloid Peptid (Abb. 1). Dieses kleine Peptid wird für die Entstehung der Erkrankung verantwortlich gemacht. Epidemiologische Studien zeigen, dass die Einnahme von 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-CoenzymeA-Reduktase-Inhibitoren (einer Klasse von Cholesterinsenkern, auch Statine genannt) die Neigung zu einer Demenz um 70 Prozent verringern. Die Arbeitsgruppe von Prof. Faßbender konnte in ihren Untersuchungen zeigen, dass Statine nicht nur in der Lage sind, die neuronale Produktion des Amyloid Peptids *in vitro* zu hemmen, sondern dass diese Medikamentengruppe auch *in vivo* (bei Meerschweinchen) die Freisetzung dieses Peptids im Nervenwasser (Liquor cerebrospinalis) deutlich reduzieren kann (Proc Natl Acad Sci USA 2001; 98:5856).

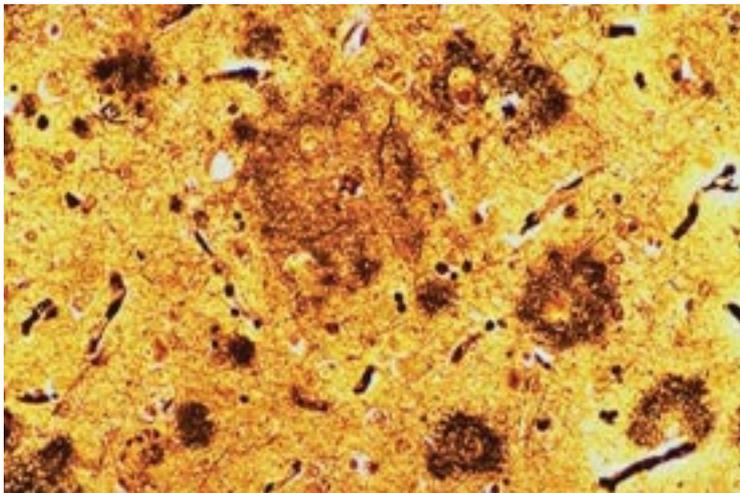


Abb. 1
Senile Plaques bei der
Alzheimer Krankheit
bestehen vorwiegend
aus Amyloid Peptid
Abbildungen:
Klaus Faßbender

Die zunächst entstandene Euphorie wurde durch eine eigene spätere Beobachtung etwas gedämpft, dass die Statineinnahme die Liquor-Konzentrationen des Amyloid Peptids beim Menschen nicht signifikant senkt (Neurology 2002; 59:1257). Die in dieser kleineren Fall-Kontroll-Studie verwendete Dosierung der Statine entsprach allerdings der klinisch üblichen und war damit zweihundertfach niedriger als die der oben beschriebenen tierexperimentellen Untersuchung, was zur Diskrepanz der Ergebnisse geführt haben könnte. Da aber selbst minimale – eventuell mit heutigen Methoden noch nicht detektierbare – Verringerungen des Amyloid Peptid die Entstehung und das Fortschreiten dieser chronischen Erkrankung verhindern könnten, haben Statine ein erhebliches Potenzial, ein effektives

Alzheimer-Therapeutikum zu werden. Neue Projekte der Arbeitsgruppe werden hierzu mehr Klarheit bringen.

Mikroglia und Alzheimer Krankheit

Ein zweites aktuelles Forschungsgebiet der Arbeitsgruppe ist die Bedeutung des entzündlichen (inflammatorischen) Geschehens bei der Alzheimer Krankheit. Während sich die meisten Forschungsaktivitäten auf die Neuronen konzentrieren, wird im Bereich Humanmedizin der Universität Göttingen die Rolle der Mikrogliazellen bei dieser schweren Krankheit untersucht. Die Arbeiten der Faßbender-Gruppe werden vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF), der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) und der Europäischen Union (EU)

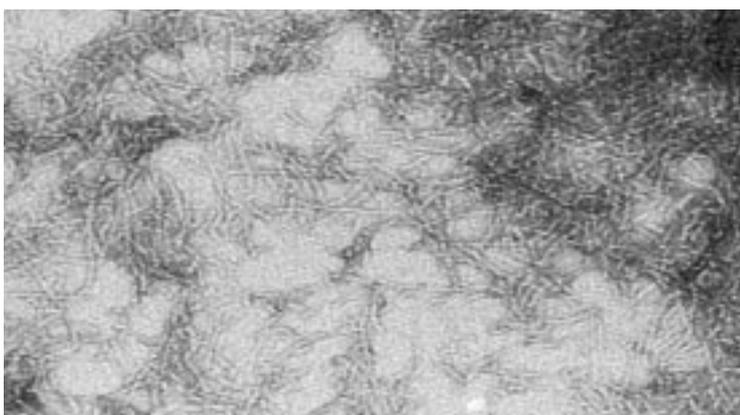


Abb. 2
Lange Amyloid
Peptid Fibrillen im
Elektronenmikroskop

Ebixa® 10 mg Filmtabletten bzw. 10 mg/g Tropfen zum Einnehmen, Lösung, Wirkstoff: Memantinhydrochlorid. **Zusammensetzung:** Arzn. wirks. Bestandteil: Eine Filmtabl. od. 1 g Lösung enth. 10 mg Memantinhydrochlorid (entsp. 8,31 mg Memantin). Sonst. Bestandteile: Filmtabl.: Lactose-Monohydrat, mikrokristalline Cellulose, hochdisperses Siliciumdioxid, Talkum, Magnesiumstearat, Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer (1:1), Natriumdodecylsulfat, Polysorbat 80, Triacetin, Simethicon-Emulsion. Lösung: Kaliumsorbat, Sorbitol, destill. Wasser. **Anwendungsgebiete:** Zur Behand. v. mittelschwerer bis schwerer Alzheimer-Krankheit. **Gegenanzeigen:** Kontraind. bei Überempfg. ggü. Memantin od. einem der sonst. Bestandteile. **Warnhinweise u. Vorsichtsmaßnahmen f.d. Anwendung:** Die Anwend. ist nicht empf. bei schwerer Nierenfkt.stör., sowie bei Kindern u. Jugendl. unter 18 Jahren. Bei Pat. m. Epilepsie ist bes. Vorsicht geboten. Die gleichz. Anwend. zusam. mit NMDA-Antagonisten wie Amantadin, Ketamin od. Dextromethorphan sollte vermieden werden. Eine bes. sorgfält. Überwachung ist erforderlich bei Anstieg d. pH-Wertes im Urin, z.B. durch Ernähr.umstell. (z.B. veget. Kost), massive Einnahme v. Antazida, bei bekannter ren. tubul. Azidose (RTA) od. bei schwerer Infektion d. Hamtraktes. Darüber hinaus engmaschige Überwach. bei kürzl. zurücklieg. Myokardinf., dekomp. Herzinsuff. od. unkontroll. Bluthochdruck. Schwangersch.: Es liegen keine klin. Daten über d. Anwend. von Memantin während d. Schwangersch. vor, daher ist d. potenz. Risiko für d. Menschen unbekannt. Memantin darf nicht während d. Schwangersch. angewendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich. Stillz.: da nicht bekannt ist, ob Memantin in d. Muttermilch übergeht, sollten Frauen nach Memantingabe nicht stillen. **Nebenwirkungen:** In klin. Stud. im Anwend.gebiet unterschied sich d. Ges.häufigkeit d. Nebenwirk. nicht von d. unter Behandl. m. Placebo. Nebenwirk. waren gewöhnl. schwach bis mittelschwer ausgeprägt. Häufige Nebenwirk.: (1–10% u. häufiger als bei Placebo) bei Pat. unter Memantin- bzw. Placebo-Behandl. waren: Halluzinat. (2,0 vgl. mit 0,7%), Verwirrh. (1,3 vgl. mit 0,3%), Schwindel (1,7 vgl. mit 1,0%), Kopfschmerzen (1,7 vgl. mit 1,4%) u. Müdigk. (1,0 vgl. mit 0,3%). Als gelegentl. Nebenwirk. (0,1 – 1% u. häufiger als bei Placebo) traten Angstzustände, Hypertonus (erhöht. Muskeltonus), Erbrechen, Blasenentz. u. gesteig. Libido auf. Vorsicht im Straßenverkehr und beim Bedienen von Maschinen. **Verschreibungspflichtig.** Stand: Juni 2002. Lundbeck GmbH & Co KG, Kamapp 25, D-21079 Hamburg

unterstützt. Prof. Faßbender ist Koordinator des EU-Verbundprojektes »Mikroglia in der Neurodegeneration der Alzheimer'schen Krankheit«.

Die im Gehirn lokalisierten Mikroglia dienen, ähnlich wie die weißen Blutkörperchen, primär der Infektabwehr. Eine Bedeutung inflammatorischer Vorgänge bei der Alzheimer Erkrankung wird seit längerem angenommen. Aktivierte Mikrogliazellen erscheinen in großen Mengen auch an den Senilen Plaques im Gehirn von Alzheimer-Patienten. Zudem weisen zahlreiche epidemiologische Studien eine umgekehrte Beziehung zwischen der Einnahme von Entzündungshemmern und dem späteren Auftreten einer Alzheimer Krankheit auf, das heißt, wer früher Entzündungshemmer genommen hat, hat ein geringeres Risiko für diese Erkrankung.

Bereits vor einigen Jahren konnte die Arbeitsgruppe zeigen, dass das Amyloid Peptid Mikrogliazellen sowohl *in vitro* als auch *in vivo* stark aktivieren kann (FASEB J 2000; 14:1485). Die Zusammenlagerung der Peptide zu langen Fibrillen scheint für die Aktivierung der Mikrogliazellen ein zentraler Faktor zu sein (Abb. 2). Bei dieser Aktivierung werden äußerst toxische Entzündungsmediatoren – wie freie Radikale, proteolytische Enzyme oder inflammatorische Zytokine – freigesetzt. Diese unkontrollierte intrazerebrale Neuroinflammation könnte – über Jahre und Jahrzehnte (so lange wird der vorklinische Verlauf der Alzheimer Krankheit geschätzt) – die sehr empfindlichen benachbarten Neuronen chronisch schädigen und so zur fortschreitenden Neurodegeneration bei der Alzheimer Krankheit beitragen.

Gegenwärtig arbeitet die Arbeitsgruppe an folgenden Fragestellungen zur Neuroinflammation bei der Alzheimer Krankheit:

- 1) Welches sind die strukturellen Voraussetzungen des Alzheimer Amyloid Peptids, um Mi-

krogliazellen im Gehirn zu aktivieren?

- 2) Welche Rezeptoren auf der Oberfläche von Mikroglia können das Amyloid Peptid erkennen und die Zellenaktivierung vermitteln?
- 3) Auf welche Weise schädigen übermäßig aktivierte Mikroglia benachbarte Neuronen?
- 4) Können mikrogliale Produkte ihrerseits auch die Freisetzung des Amyloid Peptids steigern, welches für die Entstehung der Krankheit verantwortlich gemacht wird?

Mit der Beantwortung der Fragen zur Rolle des Cholesterinmetabolismus und zur Bedeutung der Neuroinflammation hoffen die Wissenschaftler, neue Strategien aufzuzeigen, mit denen die Entstehung und Progression der Alzheimer Demenz günstig beeinflusst werden kann. ◀

Throughout the entire Western world scientists are working to understand the pathophysiology of dementia. Whereas most researchers investigate the role of neurons in dementia diseases, the group of Prof. Dr. Klaus Faßbender at Göttingen University focuses on microglial cells. The scientists were able to show that the neuronal production and conversion to large fibrils of the Alzheimer's amyloid peptide are crucial for microglial activation

Die Arbeitsgruppe Faßbender besteht aus: Prof. Dr. Klaus Faßbender, Anja Galinski, Dr. Yang. Liu, Dr. Frank Mühlhauser, Dr. Sven Wagner, Dr. Silke Walter, Jessica Walter und die Doktoranden: Barbara Bode, Isabel Kampmann, Nicole Manietta, Wibke Hüter, Kevser Eroglu, Caren Rother und Julia Richter, Andrea Wunderlich

Literatur

Fassbender K., Mielke O., Bertsch T., et al., Homocysteine in cerebral microangiopathy. *Lancet* 1999;354:1029-1030.

Fassbender K., Simons M., Bergmann C. et al. Simvastatin strongly reduces Alzheimer's disease Ab42 and Ab40 levels levels *in vitro* and *in vivo*. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2001; 98: 5856-5861.

Ishii K., Muelhauser F., Liebl U., Picard M., Kühl S., Penke B., Bayer T., Hennerici M., Wiessler M, Beyreuther K., Hartmann T., Fassbender K. Subacute NO generation induced by Alzheimer's b-amyloid in the living brain: reversal by inhibition of the inducible NO synthase. *FASEB J* 2000; 14: 1485-1489.

Fassbender K., Stroick M., Bertsch T., et al., Effects of statins on human cerebral cholesterol metabolism and secretion of Alzheimer amyloid peptide. *Neurology* 2002, 59:-1257-1258.

in vitro and *in vivo*. Chronic microglial activation can injure neuronal cells, explaining neurodegeneration in Alzheimer's disease. In addition, this group studies the interaction between cholesterol metabolism and release of amyloid peptide, i.a. they are interested whether it is possible to interfere with the pathogenetic processes responsible for Alzheimer's disease by the use of lipid lowering drugs such as the widely prescribed statins.



Prof. Dr. Klaus Faßbender studierte Medizin an der Wayne-State-University, Detroit (Michigan, USA), der Universität Padua (Italien) und der Universität Mainz. Er wurde 1990 in Mainz promoviert und war anschließend an der Rheumatologischen Universitätsklinik Basel (Schweiz), dem Max-Planck-Institut für Psychiatrie München und der Neurologischen Klinik Mannheim tätig. 1996 wurde er Facharzt für Neurologie. Zwischenzeitlich war er in Heidelberg am Zentrum für Molekulare Biologie tätig. 1997 habilitierte er sich auf dem Gebiet der Schlaganfallforschung. Für seine Forschungen wurde er 2000 mit dem Hirnliga-Forschungspreis ausgezeichnet. 2002 wurde Prof. Faßbender als Geschäftsführender Oberarzt der Neurologischen Klinik an die Universität Göttingen berufen.

Kompetenznetz Demenzen

(red.) Mit steigender Lebenserwartung nehmen demenzielle Erkrankungen zu. Nach Schätzungen sind zurzeit 1,2 Millionen Menschen in Deutschland betroffen, eine Zahl, die nach Expertenmeinung bis zum Jahr 2030 auf etwa 2,5 Millionen ansteigen könnte. Im Kompetenznetz Demenzen haben sich Anfang Juli 2003 bundesweit 14 universitäre, auf dem Gebiet der Demenzforschung ausgewiesene Zentren – darunter auch der Bereich Humanmedizin der Universität Göttingen – zusammengeschlossen, um Frühdiagnostik und Therapieansätze vor allem bei der Alzheimer'schen Erkrankung zu verbessern und ihre genetischen Ursachen zu erforschen. Ziel des Forschungsverbundes ist es, einheitliche Richtlinien für die Diagnose und Therapie in Deutschland und damit die Grundlage für eine hohe Versorgungsqualität zu entwickeln. Dafür wird das Kompetenznetz Demenzen mit bis zu 2,55 Millionen Euro pro Jahr vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) über ei-

nen Zeitraum von insgesamt fünf Jahren gefördert.

Die Georg-August-Universität Göttingen leitet in dem Verbund den Bereich »Vertikales Netz«. Als eines von drei molekularbiologischen Laborzentren – neben Erlangen und München – sind Göttinger Wissenschaftler für die neurochemische Demenzdiagnostik zuständig; die Abteilung Medizinische Informatik übernimmt zudem die Computervernetzung und IT-Unterstützung für das Kompetenznetz. Vize-Sprecher des Kompetenznetzes und Leiter des Göttinger Bereichs ist der Direktor der Göttinger Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Prof. Dr. Eckart Rüther.

Die drei Forschungsmodule »Früh- und Differentialdiagnostik«, »Therapie« und »Epidemiologie/Genetik« sind auf horizontaler Ebene miteinander verknüpft. Das »Vertikale Netz« organisiert den Austausch und den Wissenstransfer der Forschungsmodule zu den Patienten und deren Angehörigen, den Ärzten und Kliniken, den pharmazeutischen

Unternehmen und der Öffentlichkeit. Im Modul »Früh- und Differentialdiagnostik« (Leitung: Universität Erlangen) wird eine Studie an rund 2.000 Patienten vorbereitet, die leichte kognitive Störungen haben oder bei denen Demenzen im Frühstadium diagnostiziert wurden. Ziel der Studie sind Verbesserungen bei der Früherkennung, der korrekten Diagnose sowie eine rechtzeitige Therapieplanung, bei der die Aufklärung der Betroffenen und ihrer Familien eine wichtige Rolle spielt. Im Modul »Therapie« (Leitung: FU Berlin) wird der Einsatz medikamentöser Kombinationstherapien bei Alzheimer-Patienten im Frühstadium der Erkrankung untersucht. Der Aufbau einer genetischen Datenbank, mit deren Hilfe Gene und genetische Marker identifiziert werden sollen, die das Erkrankungsrisiko bei Alzheimer steigern, steht im Mittelpunkt des dritten Forschungsmoduls »Genetik« (Leitung: Universität Bonn). Hier wird auch die Verbreitung der Krankheit (Epidemiologie) erfasst.

