

DAS GROSSE


VERGESSEN

DAS GROSSE VERGESSEN

NEUARTIGE THERAPIEN GEGEN ALZHEIMER

LUTZ FRÖLICH

Für das große Vergessen gibt es vor allem einen Begriff: Alzheimer. Heilen kann die Medizin die Erkrankung des Gehirns bislang nicht, bestenfalls den Verlauf hinauszögern. Neue Forschungsergebnisse lassen auf eine frühe Diagnose und eine effektive Therapie hoffen.



„Ich glaube, ich werde vergesslich ...!“ Das ist eine der häufigsten Klagen, mit denen ältere Menschen in die Gedächtnisambulanz des Zentralinstituts für Seelische Gesundheit in Mannheim kommen. Vergesslichkeit im Alter ist ein sehr vielgestaltiges Symptom, es muss im medizinischen Kontext sorgfältig abgeklärt werden. Eine im Alter neu auftretende Vergesslichkeit kann – muss aber nicht – das erste Zeichen einer beginnenden Alzheimerkrankheit sein, der häufigsten Form der Demenz.

Heute betrachten wir die Alzheimerkrankheit als klinisch-biologisches Kontinuum. Es gibt eine lange präklinische Zeitspanne, in der keine Symptome bemerkbar sind, die Alzheimerpathologie aber bereits nachweisbar ist. In der ebenso langen klinischen Phase zeigen sich zunächst subjektive kognitive Beeinträchtigungen, neuropsychologische Defizite sind noch nicht nachweisbar. Schließlich bestimmen langsam zunehmende kognitive Defizite und funktionale Beeinträchtigungen das Bild. Als Kontinuum wird hier eine nahtlose Abfolge von Stadien verstanden, bei der benachbarte Elemente (Schweregrade) sich nicht merklich voneinander abgrenzen lassen, die Extreme hingegen sich deutlich unterscheiden. In diesem fließenden Kontinuum erste Symptome einer krankhaften Vergesslichkeit diagnostisch von normalen Veränderungen im Alter abzugrenzen, ist eine der großen medizinischen

Herausforderungen. Hierfür sind neuropsychologische Tests notwendig.

Falsch gefaltete Proteine

Eine der größten Errungenschaften der neurobiologischen Forschung ist es, die molekularen Grundlagen der Alzheimerkrankheit erkannt zu haben. Ausgangspunkt ist die Fehlmetabolisierung des Amyloid-Vorläuferproteins APP, was zur Entstehung und Aggregation des Spaltproduktes Amyloid-beta-Peptid (A β) führt. Dieses wirkt aufgrund einer fehlerhaften Faltung und Verklumpung, fachsprachlich „Proteinopathie“ genannt, schädigend. Die Peptide ballen sich zunächst zu noch löslichen toxischen Zwischenprodukten (Oligomeren) zusammen, welche schließlich als größere unlösliche Klumpen („Amyloide Plaques“) die Gehirnrinde überschwemmen. Der gesamte Prozess setzt weitere Kaskaden der Schädigung in Gang.

An den grundlegenden Forschungserkenntnissen zu Amyloid-beta hat der Heidelberger Molekularbiologe Konrad Beyreuther erheblichen Anteil. Seine Arbeiten aus den 1980er-Jahren führten zur Formulierung der heute weltweit akzeptierten und zwischenzeitlich erweiterten „Amyloid-Kaskaden-Hypothese“ durch die US-amerikanischen Wissenschaftler Dennis Selkoe und John Hardy.

Eine zweite molekulare Veränderung, die für die Alzheimerkrankheit typisch ist, betrifft die sogenannten Tau-Proteine. In den Nervenzellen von Alzheimerkranken häufen sie sich als kleine verdrehte Bündel an („Alzheimer-Fibrillen“ oder „neurofibrilläre Tangles“), die auch nach Absterben der Nervenzellen im Gehirn liegen bleiben. Das geordnete Muster der Ausbreitung der Tau-Pathologie wurde Anfang der 1990er-Jahre wesentlich von den Frankfurter Wissenschaftlern Eva und Heiko Braak beschrieben. Lange Zeit haben Experten diskutiert, wie Amyloid- und Tau-Ablagerungen im Gehirn miteinander interagieren. Viele Indizien deuten mittlerweile darauf hin, dass es bei der Alzheimerkrankheit zu einem dynamischen Wechselspiel beider Proteinopathien kommt: Die Amyloid-beta-Pathologie treibt die Tau-Pathologie, und die Tau-Pathologie treibt die Amyloid-beta-Pathologie an.

Die Ursachen der Alzheimerkrankheit sind jedoch noch deutlich komplexer, vieles ist nach wie vor unverstanden. Der enge Zusammenhang zwischen den sogenannten Alzheimergenen (PSEN1, PSEN2 und APP) und dem Anhäufen von Amyloid-beta im Gehirn deutet stark darauf hin, dass es Amyloid-beta ist, welches den Anstoß zur Krankheitsentwicklung gibt. Ob Amyloid-beta allein das

„Vieles deutet darauf hin, dass mit dem nunmehr erbrachten Nachweis der klinischen Wirksamkeit der neuartigen Therapien in frühen Stadien der Erkrankung erstmals ein echter Durchbruch erreicht sein könnte.“

unaufhaltsame Fortschreiten der Erkrankung zu verantworten hat, ist umstritten. Ab einem bestimmten Zeitpunkt kommen zusätzliche Faktoren ins Spiel. Dieser Kipppunkt wird als „KaTAUstrophe“ bezeichnet – was die Bedeutung der Tau-Pathologie in diesem Prozess betont. Auch das Absterben von Synapsen, der Kontaktstellen zwischen den Nervenzellen, der Mitochondrien im Innern der Zellen, entzündliche, stoffwechselbedingte und weitere altersassoziierte Veränderungen wirken mit, wenn sich die Alzheimerkrankheit entwickelt.

Unauflöslche Ablagerungen

Die mikroskopische Untersuchung von Gewebeproben des Gehirns zeigt bei der Alzheimerkrankheit vor allem zwei Auffälligkeiten: Unlösliche Ablagerungen – sogenannte Plaques – von Amyloid-beta außerhalb der Nervenzellen und Ablagerungen neurofibrillärer Tangles in und außerhalb der Nervenzellen. Beide Befunde gehen mit einer fortschreitenden Neurodegeneration einher: Nervenzellen (Neuronen) gehen zugrunde, Hirngewebe und insbesondere die für die Informationsübertragung wichtigen Synapsen sterben ab (degenerieren), kognitive, emotionale und soziale Fähigkeiten gehen zunehmend verloren.

Der Übergang von gesundem Altern zu ersten Stadien der Alzheimerkrankheit ist subtil und erfolgt ohne erkennbare Stufen. Heute nimmt man an, dass in diesem unscharfen Grenzbereich eine Kombination aus genetischen Faktoren und Umwelteinflüssen eine modulierende Rolle spielt: Diese können die Hirnschädigung entweder vorantreiben oder Resilienz vermitteln. Zu den genetischen Faktoren, von denen man weiß, dass sie das Krankheitsrisiko modulieren, zählt das Gen für Apolipoprotein E, welches Hirnzellen normalerweise mit wichtigen Zellbestandteilen beliefert. Die Variante E4 dieses Gens ist mit einem erhöhten Krankheitsrisiko und einem früher beginnenden kognitiven Abbau assoziiert, die Variante E2 schützt vor Alzheimerkrankheit.

Die Frage nach dem praktischen Nutzen der Amyloid-Kaskaden-Hypothese für Diagnose und Behandlung der Alzheimerkrankheit ist seit ihrer ersten Formulierung kontrovers diskutiert worden. Inzwischen gilt die Brauchbarkeit der Hypothese als belegt. Hierfür sprechen vor allem zwei Gründe: Zum einen lassen sich mit speziellen Verfahren Biomarker nachweisen, also messbare biologische Faktoren, welche die Erkrankung anzeigen. Sie können zur Diagnose genutzt werden. Zum anderen sind auf Grundlage der Hypothese Therapien entwickelt worden, die klinische Wirksamkeit zeigen.

Früherkennung mit Biomarkern

Die aktuell am besten geprüften, häufig verwendeten Biomarker lassen sich zwei Gruppen zuordnen: Marker, die sich mit bildgebenden Verfahren wie der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) erkennen lassen, und



PROF. DR. LUTZ FRÖLICH ist seit 2003 Professor für Gerontopsychiatrie an der Medizinischen Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg und leitet am Zentralinstitut für Seelische Gesundheit in Mannheim (ZI) die Abteilung Gerontopsychiatrie. Nach seinem Medizinstudium an den Universitäten Heidelberg und Kiel sowie der University of Kentucky in Lexington (USA) erhielt er seine wissenschaftliche und klinische Ausbildung an den Universitäten Heidelberg, Würzburg und Frankfurt am Main, wo er sich 1996 habilitierte. Seine Forschungsinteressen liegen auf dem Gebiet der klinischen Forschung in der Gerontopsychiatrie, insbesondere auf der Biomarkerforschung und Therapieentwicklung bei der Alzheimerkrankheit, desweiteren widmet er sich der Evaluation von Versorgungsstrukturen für Demenzen.

Kontakt: Lutz.Froelich@zi-mannheim.de

Marker, die in Körperflüssigkeiten nachgewiesen werden können. Die Positronen-Emissions-Tomographie kann Ablagerungen von Amyloid-beta und Fibrillen des Tau-Proteins im Gehirn als charakteristische Zeichen der Alzheimerkrankheit sichtbar machen. Eine PET-Untersuchung ist jedoch mit hohen Kosten verbunden. Die Geräte sind zudem nur in spezialisierten Zentren verfügbar, was die praktische Anwendung einschränkt.

Spuren von Amyloid-beta und Tau-Proteinen lassen sich mit molekularen Analysen auch in der Gehirn-Rückenmark-Flüssigkeit (CSF) und anderen Körperflüssigkeiten nachweisen. An der Erforschung CSF-basierter Biomarker war das „Kompetenznetz Demenzen“ des Bundesministeriums für Bildung und Forschung mit seiner Zentrale im Zentralinstitut für Seelische Gesundheit seit den 2000er-Jahren beteiligt. CSF-basierte Biomarker haben inzwischen Eingang in die medizinischen Leitlinien zur Diagnose der Alzheimerkrankheit gefunden.

Im CSF lassen sich auch Marker finden, welche auf Entzündungen hindeuten, die mit der Alzheimererkrankung einhergehen. Auch Marker, die den Zerfall der Nervenzellen anzeigen, können im CSF bestimmt werden, beispielsweise das Neurofilament-Leichtketten-Protein. Leichter zu gewinnen und für eine breite medizinische Anwendung besser geeignet wären Biomarker, die sich im Blut oder in anderen Körperflüssigkeiten wie Nasensekret aufspüren lassen. Die Zuverlässigkeit dieser Bestimmungen muss aber noch gezeigt werden. Hierzu erfolgen derzeit im Zentralinstitut für Seelische Gesundheit in Mannheim mehrere klinische Studien.

Die Erforschung von Biomarkern, die Alzheimer frühzeitig anzeigen, ist ein Feld mit hoher Dynamik. Aktuell stehen blutbasierte Biomarker im Fokus – sie werden in absehbarer Zeit klinische Anwendung finden.

Neue Therapien

Basierend auf der Amyloid-Kaskaden-Hypothese wurden enorme Anstrengungen unternommen, Therapien für die Alzheimerkrankheit zu entwickeln. Im Vordergrund der klinischen Forschung stehen derzeit monoklonale Antikörper, die sich gegen die folgenschweren Ablagerungen im Gehirn richten. Das Ziel dabei ist es, das Entstehen der krankmachenden Proteine und ihr Zusammenklumpen zu reduzieren und das Fortschreiten der Symptome zu bremsen. Aufgrund ihres Wirkmechanismus eignet sich diese Therapieform nur für einen kleinen Teil der Alzheimerkranken in Frühstadien und nur dann, wenn die Amyloid-Pathologie sicher nachgewiesen wurde. Dies trifft nur auf etwa 10 bis 15 Prozent der Patienten zu, die in Spezialzentren diagnostiziert werden. Die Therapie ist bei mittelschwerer oder schwerer Alzheimerdemenz nicht mehr wirksam.

„Im Vordergrund der klinischen Forschung stehen derzeit monoklonale Antikörper, die sich gegen die folgenschweren Ablagerungen im Gehirn richten.“

Bislang sind in klinischen Studien mehrere monoklonale Antikörper getestet worden, nur drei zeigten klinische Wirksamkeit: Aducanumab, Lecanemab und Donanemab. Alle haben nur moderate Effektstärken. Der krankheits-modifizierende Mechanismus bedingt, dass bestehende Symptome nicht gebessert werden, das Fortschreiten der Erkrankung aber hinausgezögert wird und die Effekte der Antikörpertherapie mit der Zeit zunehmen. Aducanumab war in den USA für die Behandlung der Alzheimerkrankheit im Frühstadium als monatliche intravenöse Infusion vorläufig zugelassen. Die Vermarktung wurde aber inzwischen wieder eingestellt, weil eine zusätzliche klinische Studie, die bisherige Effekte bestätigen sollte, dem Hersteller als zu aufwändig erschien. Zudem zeigten zwei nachfolgende Antikörper eine überzeugendere Wirksamkeit.

Der Antikörper Lecanemab wird alle 14 Tage intravenös verabreicht. In einer großen Phase-3-Studie mit Lecanemab ergab sich, dass alle Wirksamkeitsparameter eine Überlegenheit gegenüber einem Scheinmedikament (Placebo) zeigten. Die biologischen Effekte im Sinne einer Reduktion der Amyloid-Plaques im Gehirn waren dramatisch; die klinische Wirksamkeit erwies sich allerdings mit einer Überlegenheit von nur circa 30 Prozent gegenüber einem Placebo als lediglich moderat. Auch weitere Biomarker ergaben Hinweise, dass die Pathophysiologie der Erkrankung beeinflusst wird. Darüber hinaus zeigte sich, dass die Lebensqualität der Patienten und die Belastung der Angehörigen positiv beeinflusst wurden. Eine Zulassung von Lecanemab wird derzeit von der zuständigen europäischen Behörde geprüft. In den USA, in

Japan, Korea und China ist Lecanemab bereits auf dem Markt. Auch der dritte Antikörper Donanemab war in einer Phase-3-Studie vergleichbar umfassend wirksam und zeigte entsprechende Biomarkereffekte.

Alle diese Antikörper haben substanz-spezifische Nebenwirkungen, sogenannte Amyloid-bedingte Imaging-Abnormalitäten (ARIA). Das sind vorübergehende lokale Hirnödeme oder kleine Hirnblutungen, die klinisch meist ohne Symptome bleiben. Bei einem Viertel der betroffenen Patienten kann es jedoch zu Symptomen kommen, die selten auch schwerwiegend sein können. Jeweils 3 von 800 mit der Wirksubstanz behandelten Patienten verstarben im Rahmen der klinischen Studien an diesen Nebenwirkungen. Deswegen dürfen Patienten mit Gerinnungsstörungen oder unter Therapie mit Gerinnungshemmern wegen der Gefahr potenziell tödlich verlaufender Hirnmassenblutungen diese Therapie nicht erhalten.

Trotz der umfassenden Wirksamkeit auf verschiedenen klinischen Ebenen und mit drei verschiedenen Substanzen bei einem relativ verträglichen Risikoprofil wird in Europa kontrovers diskutiert, ob diese Therapien als klinisch bedeutsam angesehen werden können.

Perspektiven

Es wird aufwändig sein, die Therapien in der Praxis anzuwenden. Diagnostisch gilt es, die Amyloid-Pathologie in einem frühen Stadium mittels Biomarkern nachzuweisen, das Frühstadium der Alzheimerkrankheit muss neuropsychologisch belegt sein. Darüber hinaus müssen vorab gefäßbedingte Auffälligkeiten (ARIA) mit bildgebenden

THE ROAD TO OBLIVION

NEW THERAPIES FOR ALZHEIMER'S DISEASE

LUTZ FRÖLICH

The road to oblivion has a name: Alzheimer's disease. The discovery of the molecular mechanisms underlying this neurodegenerative disorder – thanks in part to the Heidelberg molecular biologist Konrad Beyreuther – is one of the greatest achievements of neurobiological research. Nevertheless, many of the complex causes of the condition have yet to be understood and so far, medicine cannot cure it, but merely delay its progression. However, new research findings may hold the key to early diagnosis and an effective therapy.

The transition from healthy ageing to the first stages of Alzheimer's is gradual. In this early phase, a number of genetic and environmental factors seem to play an important modulating role: they can either exacerbate the brain damage or provide a certain amount of resilience. Research into biomarkers that permit early detection of the disease is a highly dynamic field. Doctors currently use valid CSF-based biomarkers or markers that can be measured with complex imaging methods to diagnose Alzheimer's, but new research is targeting biomarkers in the blood, which will soon be available for clinical use. The search for therapies focuses on immunotherapeutic approaches that use monoclonal antibodies: they are expected to reduce the fatal aggregation of pathogenic proteins and their deposition in the brain, thereby slowing the progression of the symptoms. Researchers have identified three clinically effective monoclonal antibodies that show the expected biological effects, but have not (yet) been approved for use in Europe.

The practical application of these new diagnostic and therapeutic methods will be complex and expensive, and their implementation in healthcare systems across the world presents a considerable challenge. Nevertheless, their proven efficacy in the early stages of Alzheimer's is the first real breakthrough in the battle against this devastating disease and may provide a starting point for the development of rational combination therapies. ●

PROF. DR LUTZ FRÖLICH joined Heidelberg University in 2003 as professor of geriatric psychiatry at the Medical Faculty Mannheim; he also heads the Department of Geriatric Psychiatry at the Mannheim Central Institute of Mental Health (CIMH). He studied medicine at the universities of Heidelberg and Kiel and at the University of Kentucky in Lexington (USA) and continued his scientific and clinical training at the universities of Heidelberg, Würzburg and Frankfurt/Main, where he completed his habilitation in 1996. Lutz Frölich conducts clinical research in geriatric psychiatry with a special focus on biomarkers and the development of new therapies for Alzheimer's disease, and evaluates care structures for patients with dementia.

Contact: Lutz.Froelich@
zi-mannheim.de

“The discovery of the molecular mechanisms underlying Alzheimer’s disease is one of the greatest achievements of neurobiological research.”

Verfahren (MRT) abgeklärt und während der Therapie regelmäßig kontrolliert werden.

Es wird eine große Herausforderung sein, die neuen Diagnose- und Therapieverfahren in die Gesundheitssysteme zu implementieren. Der diagnostische Aufwand ist sehr hoch, er lässt sich bislang nur in spezialisierten Gedächtnisambulanzen realisieren. Die notwendigen Ressourcen und die Logistik zur Durchführung der Therapien sind noch nicht ausreichend verfügbar. Nichtsdestoweniger deutet vieles darauf hin, dass mit dem nunmehr erbrachten Nachweis der klinischen Wirksamkeit der neuartigen Therapien in frühen Stadien der Erkrankung erstmals ein echter Durchbruch erreicht sein könnte.

Vor allem eines aber wird der routinemäßige Einsatz der neuen Generation von Arzneimitteln gegen Alzheimer zunächst unter Beweis stellen müssen: Kann sich die bislang in Studien mit selektierten Teilnehmern statistisch nachweisbare Wirksamkeit auch in der „wirklichen Welt“ mit deutlichen Erfolgen bei Alzheimerpatienten niederschlagen? Im positiven Fall wird das der Beginn einer neuen Ära umfassender Therapiestrategien gegen „das große Vergessen“ sein. ●

Zentralinstitut für Seelische Gesundheit

Das Zentralinstitut für Seelische Gesundheit (ZI) in Mannheim verzahnt Krankenversorgung, Forschung und Lehre im Bereich psychischer Störungen. Mit dieser Zielsetzung wurde es im Mai 1975 als Landesstiftung des öffentlichen Rechts mit Mitteln des Bundes, des Landes Baden-Württemberg und der VolkswagenStiftung gegründet. In den vier Kliniken des ZI werden jährlich mehr als 3.000 psychisch kranke Menschen aller Altersstufen mit modernsten Therapiemethoden stationär und teilstationär behandelt. Ergänzend bieten alle vier Kliniken ein breites Spektrum ambulanter Behandlungen an. Zugleich ist das Institut ein weltweit anerkanntes Zentrum innovativer Psychiatrieforschung; es ist eng mit der Universität Heidelberg verknüpft und pflegt zahlreiche wissenschaftliche Kooperationen mit nationalen und internationalen Einrichtungen.

Die Forscher:innen am ZI haben es sich zur Aufgabe gemacht, neue Behandlungsmöglichkeiten für psychische Erkrankungen zu entwickeln und vorhandene Therapien zu verbessern. Vorrangiges Ziel ist es, psychotherapeutische und pharmakologische Wirkmechanismen zu identifizieren, zu etablieren und schließlich zu personalisieren. Die am ZI tätigen Professor:innen werden von der Universität Heidelberg unter Beteiligung des Zentralinstituts berufen. Sie sind Mitglieder der Universität und erfüllen Lehraufträge insbesondere an der Medizinischen Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg.

www.zi-mannheim.de

„Der Übergang von gesundem Altern zu ersten Stadien der Alzheimerkrankheit ist subtil und erfolgt ohne erkennbare Stufen.“