

## Weshalb ist die Erforschung der Alzheimer Krankheit ins Stocken geraten?

*Prof. em. Dr. Denis Monard*

**Weltweit schätzt man, dass heutzutage 44 Millionen Menschen von der Alzheimer Krankheit betroffen sind. Bis 2050 wird ein Anstieg auf 100 Millionen Alzheimer Patienten prognostiziert (1). Diese Zahlen motivieren Wissenschaftler weltweit, die Entstehungsmechanismen der Krankheit besser zu verstehen und wirksame Medikamente und Therapien zu entwickeln. Doch bislang blieb der grosse Durchbruch in der Alzheimer Forschung leider aus.**

### Die Problematik

Alois Alzheimer betrachtete als erster diese Demenzerkrankung mit den Augen eines Forschers. Er beobachtete die Symptome sorgfältig und als seine Patientin Auguste Deter starb, färbte er histologische Schnitte ihres erkrankten Gehirns ein, um Anhaltspunkte für die Ursachen der Krankheit zu finden. Dabei stiess er 1906 auf zwei Typen von Ablagerungen oder Aggregaten in dem erkrankten Gehirn, die heute als „Plaques“ und „neurofibrilläre Tangles“ bekannt sind (Abbildung 1). Diese Befunde prägen seitdem die Erforschung der Krankheit.

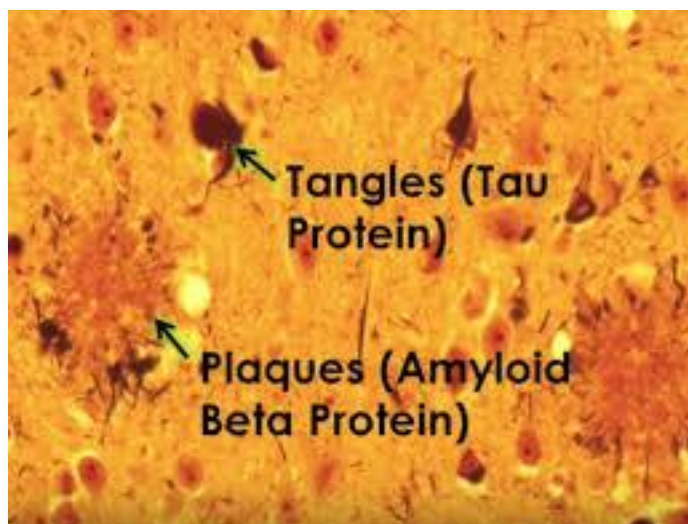


Abbildung 1: Histologie von Plaques und Tangles  
Quelle: [www.healthhub.brighamandwomens.org](http://www.healthhub.brighamandwomens.org)

Seit Jahrzehnten haben sich Forscher dafür eingesetzt, die Krankheit besser zu verstehen und wirksame Medikamente zu entwickeln, doch ohne bedeutende Erfolge von klinischer Relevanz zu erzielen. Es konnten zwar zahlreiche neue Erkenntnisse gesammelt werden, doch führten diese bisher



nicht zur Entwicklung eines wirksamen Medikamentes. So wurden zwischen 2002 und 2012 insgesamt 413 klinische Studien durchgeführt, um die Wirksamkeit verschiedener Medikamente zu evaluieren, doch nur in einem Fall erlaubten die Resultate einen kleinen Hoffnungsschimmer. Dies bedeutet in anderen Worten, dass 99.6 % dieser klinischen Studien von Misserfolg geprägt waren (1).

Wie ist diese Situation einzuordnen? Wieso sind die Bemühungen von hunderten Forschenden bis heute praktisch fruchtlos geblieben? Verfolgten die Wissenschaftler die richtigen Forschungsansätze oder wurden etwa die Arbeitshypothesen falsch formuliert?

### Die Genetik zur Unterstützung der Amyloid-Hypothese

Seit rund 20 Jahren verfolgt die Wissenschaft die Amyloid-Hypothese, welche die erwähnten Ablagerungen im Gehirn für die Symptome von Alzheimer verantwortlich macht. Diese Ablagerungen bestehen aus Eiweißbruchstücken, die bei der Spaltung grösserer, natürlich im Gehirn vorkommender Vorläuferproteine entstehen. Eines dieser Vorläuferproteine heisst Amyloid-Precursor-Protein (APP). Es ist Bestandteil von Zellmembranen, seine Funktion ist jedoch bis heute ein Rätsel geblieben. Spezielle Enzyme, sogenannte Sekretasen, bauen APP ab. Im Normalfall entstehen dabei unterschiedliche Bruchstücke, die im weiteren Verlauf eliminiert werden. Im Krankheitsfall wird APP zu unlöslichen Beta-Amyloid-Peptidstücken gespalten. Aggregieren mehrere dieser Beta-Amyloid-Peptidstücke, führt dies zur Bildung von Plaques zwischen den Zellen (Abbildung 2).

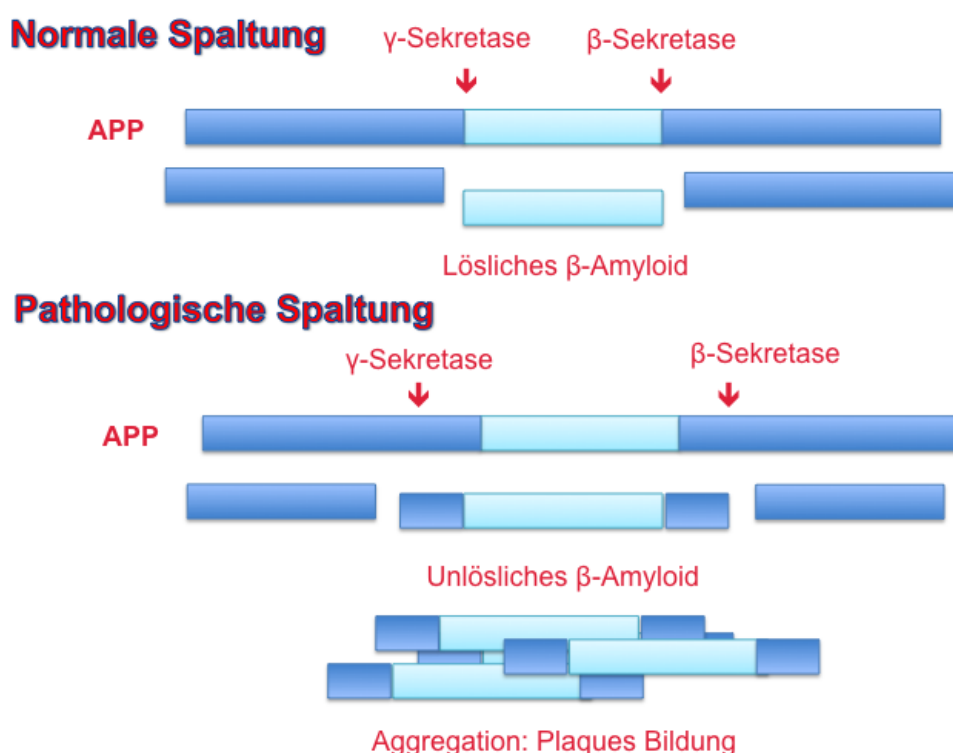


Abbildung 2: Abnormale Spaltung von APP führt zur Plaques Bildung



Auf ähnliche Weise bilden Bruchstücke des Tau-Proteins Ablagerungen in den Neuronen in Form neurofibrillärer Bündel (Abbildung 1). Das Tau-Protein unterstützt die Morphologie und die Funktionen der Nervenfasern. Heute wird kontrovers diskutiert, ob die Plaques und Tangles in toxische Prozesse involviert, oder ob sie Bestandteil einer Abwehrreaktion sind.

Die Alzheimer Krankheit kommt in zwei Formen vor:

1. Die sogenannte frühe „**Familial Alzheimer Disease**“ (FAD), welche dominant vererbt wird und bei Patienten ausbricht, die jünger als 60 Jahre sind.
2. Die „**sporadische Form**“, die 95% der Fälle ausmacht, und bei Patienten ab einem Alter von ca. 65 Jahren auftreten kann.

In der DNS von Patienten, die unter der vererbten Form der Krankheit, der FAD, leiden, wurden verschiedene Mutationen gefunden. Während einige Mutationen des Amyloid-Vorläuferprotein kodierenden Gens die Spaltung des APP beeinträchtigen, beeinflussen andere die Kodierung der Sekretasen und stören somit deren normale Enzymaktivität. Jede dieser Mutationen kann eine vermehrte Bildung von Beta-Amyloid-Peptid verursachen und fördert dadurch die Bildung von pathologischen Ablagerungen (Abbildung 2).

Diese Erkenntnisse wurden mit Hilfe der neuesten Methoden in der Zell- und Molekularbiologie gewonnen. Dank der Analyse von transgenen Mäusen, welche die beschriebenen Mutationen aufwiesen, konnte in vivo der Einfluss von Genmutationen auf die Entstehung von Plaques nachgewiesen werden. Je nach Höhe der Produktion von Beta-Amyloid-Peptid konnte in bestimmten Fällen bereits nach 4 Monaten die Bildung von Plaques beobachtet werden. Diese Tiere zeigten in einigen Verhaltenstesten verminderte kognitive Fähigkeiten. Obwohl diese Studien auf der Genetik der „Familial Alzheimer Disease“ basierten, galten sie als eine gute erste Validierung der Amyloid-Hypothese, die einen Zusammenhang, eventuell eine Kausalität, zwischen der Menge von Plaques und dem Auftreten der Krankheit postuliert.

Dementsprechend hat sich die Alzheimer Forschung in den letzten 20 bis 30 Jahren hauptsächlich auf folgende Fragestellungen konzentriert:

- a) Wie kann man die Aktivität der Sekretasen kontrollieren, um die Bildung von unlöslichem Beta-Amyloid-Peptid zu minimieren?
- b) Kann man die Aggregation des Beta-Amyloid-Peptids inhibieren?
- c) Kann man das Verschwinden der Plaques fördern?
- d) Können Verluste der kognitiven Fähigkeiten rückgängig gemacht werden?

Forscher erzielten dabei aussichtsreiche Resultate, welche zur Entwicklung vielversprechender Substanzen führten, deren Wirksamkeit jedoch in klinischen Studien meist nicht bestätigt werden konnten. Dies legt nahe, dass die Amyloid-Hypothese als alleinige Ursache für die Entstehung von Alzheimer nicht ausreichend ist. Dennoch gibt es immer noch Forscher, welche der Bildung von Plaques eine Schlüsselrolle in der Ursache, Entstehung und/oder Entwicklung der Alzheimer Krankheit zuordnen (2).



### **Die Schwachpunkte der Amyloid Hypothese**

Bei 95% der Alzheimer Patienten, die unter der sporadischen Form der Krankheit leiden, konnten keine Mutationen in den Sequenzen des Amyloid-Precursor-Proteins APP oder der Sekretasen nachgewiesen werden, obwohl Plaques vorhanden sind. Es stellt sich daher die Frage, ob Plaques tatsächlich die Ursache der Krankheitsentstehung sind oder eine Begleiterscheinung in einer Kaskade von Vorgängen darstellen. In einem Viertel bis einem Drittel von Senioren, die nur eine geringe oder keine Verminderung ihrer kognitiven Fähigkeiten aufwiesen, wurde sogar eine signifikante Menge Plaques nachgewiesen. Das heisst, es ist möglich im Gehirn Amyloid-Ablagerungen zu haben, aber nicht unter Demenz zu leiden. Amyloid-Aggregate alleine reichen also nicht aus, um die Krankheit zu verursachen (3).

Diese Beobachtung konnte in einem spezifischen Mäusemodell bestätigt werden: Mäuse, welche eine starke Überproduktion des Amyloid Peptids aufwiesen, bildeten eine große Menge Plaques, zeigten aber praktisch keine Verminderung ihrer kognitiven Fähigkeiten.

Forscher entwickelten Impfstoffe gegen das Amyloid-Peptid sowie andere Mittel, welche die Entfernung von Plaques bewirken. Bei Mäusen, denen die Plaques entfernt wurden, konnten die vollständigen kognitiven Fähigkeiten wieder nachgewiesen werden. Bei Menschen blieben derartige Behandlungen jedoch ohne positive Wirkung auf die kognitiven Funktionen sowie das Fortschreiten der Krankheit, obwohl die Plaquesdichte erheblich reduziert wurde (4). Folglich kann die Krankheit nicht einzig durch den Abbau der Plaques geheilt werden. Zusammen betrachtet lassen diese Resultate darauf schliessen, dass die Bildung der Plaques eine sekundäre und nicht eine kausale Rolle in der Entstehung der sporadischen Alzheimer Krankheit spielt.

### **Wie weiter?**

Die aktuelle Situation der Alzheimer Forschung erinnert stark an die Krebsforschung vor 40-50 Jahren. Damals dachte man, dass das Verstehen und die Kontrolle der Mechanismen, die zu einer starken Vermehrung von Zellen führen, eine Erklärung für alle Krebsarten liefern würde. Heute, nach dem unermüdlichen Einsatz von tausenden von Forschern, weiss man, dass die Ursachen der Krebsentstehung mannigfaltig sind, auf verschiedenen Mechanismen beruhen und je nach Krebsart unterschiedliche Gene oder Genprodukte involviert sind.

Vor einer vergleichbaren Herausforderung steht die Alzheimer Forschung heute: Bestimmte Forscher behaupten, es gäbe genügend solide Argumente um die Amyloid-Hypothese abzuschaffen. Sie sind der Meinung, dass eine Erweiterung der Forschungsansätze unbedingt nötig ist und sind überzeugt, dass die Ursachen der Alzheimer Krankheit multifaktoriell und sehr komplex sind. Aus diesem Grund ist es essentiell, die Bedeutung der Bildung von Plaques und Tangles neu einzuordnen und völlig neue wissenschaftliche Fragestellungen zu verfolgen (3):



- a. Besteht eine Beeinträchtigung der biologischen Netzwerke, die zum Absterben der Nervenzellen führt?
- b. Liegt die Ursache in einer reduzierten oder stark erhöhten Aktivität an bestimmten Synapsen, dem Ort an dem sich Nervenzellen gegenseitig stimulieren?
- c. Sind bestimmte Nervenzellen besonders empfindlich und sterben deswegen ab?
- d. Spielt eine verminderte Durchblutung des Gehirns eine Rolle beim Absterben von Nervenzellen?
- e. Inwiefern sind Entzündungsreaktionen im Gehirn beteiligt?
- f. In welchem Umfang sind involvierte Mechanismen altersbedingt?
- g. Gibt es bestimmte Gene, die zu einer Prädisposition für die Alzheimer Krankheit beitragen?

Um Antworten auf diese und andere Fragen zu geben, ist es notwendig, auf breiter Ebene zu forschen und sich nicht nur auf eine These zu fokussieren. Nachfolgend werden einige Beispiele von Forschungsansätzen vorgestellt, die aktuell verfolgt werden:

1. **Gestörte Transportsysteme im Lipidstoffwechsel:** Durch die vollständige Genomanalyse einer grossen Gruppe Alzheimer Patienten konnte eine Variante des für Apolipoprotein E (ApoE) kodierenden Gens als Risikofaktor identifiziert werden. Apolipoproteine dienen unter anderem als Transportsysteme für Fette und Cholesterin zwischen Blut und Gehirnzellen. Die modifizierte Variante von ApoE führt zu einer geringeren Cholesterinaufnahme im Hippocampus, der eine maßgebende Rolle im Gedächtnisprozess spielt. Cholesterin ist ein wichtiger Bestandteil der Membranen der Nervenzellen. Weitere Untersuchungen sollen zeigen, inwieweit das Überleben der Nervenzellen von dieser abnormalen Cholesterinzufuhr beeinträchtigt wird.
2. **Energieversorgung von Nervenzellen:** Die Mitochondrien sind Zellorganellen, die für die Produktion der Energie in den Zellen verantwortlich sind. Sie sind besonders wichtig für Nervenzellen, da diese sehr viel Energie verbrauchen. Es konnte festgestellt werden, dass die DNS der Mitochondrien von Alzheimer Patienten eine erhöhte Zahl an Mutationen, Lücken und Brüchen aufweist. Es bleibt zu zeigen, inwiefern diese Veränderungen die Energiebilanz der Nervenzellen beeinflussen und zum Zelltod beitragen.
3. **Entzündungsprozesse im Gehirn:** Neue Studien zeigen einen Zusammenhang zwischen der Alzheimer Krankheit und Entzündungsreaktionen im Gehirn. In den letzten Jahren konnten im Gehirn Peptide, die in Entzündungsprozessen involviert sind, nachgewiesen werden. Des Weiteren ist seit langem bekannt, dass im Gehirn von Alzheimer Patienten sogenannte Mikrogliazellen vermehrt vorkommen und eine erhöhte Aktivität zeigen. Mikrogliazellen spielen eine zentrale Rolle bei Immunreaktionen im Gehirn. Früher ging man davon aus, dass die Ablagerungen für die vermehrte Aktivität der Mikrogliazellen verantwortlich sind. Jüngste Untersuchungen lassen jedoch darauf





schliessen, dass die Aktivitätszunahme keine Folgeerscheinung, sondern Ursache für die Bildung von Aggregaten im Gehirn sein könnte. Tatsächlich sind Mutationen in Genen von Alzheimer Patienten nachgewiesen worden, welche die Funktion von Mikrogliazellen beeinflussen (5). Kürzlich konnte auch gezeigt werden, dass die Mikroglia-Immunreaktionen für den Verlust von Synapsen verantwortlich sind (6). Diese Resultate decken sich mit früheren Berichten, wonach eine abnormale Aktivierung des Immunsystems bei der Maus zu Amyloid- und Tau-Aggregaten führt und Gedächtnisstörungen verursacht (7). Da Entzündungsprozesse die Aktivität des Immunsystems erhöhen, würden diese Daten eine eher kausale Rolle der Entzündungsmechanismen in der Alzheimer Krankheit unterstützen.

4. **Nervenzelltod:** Es wird seit Jahren angenommen, dass der Tod von Nervenzellen nicht nur bei Alzheimer, sondern in allen neurodegenerativen Krankheiten eine Schlüsselrolle einnimmt. Es ist jedoch noch unklar, ob der Zelltod eine Konsequenz abnormaler Stoffwechselfvorgänge ist. Nervenzellen sind besonders empfindlich. Schon während der Entwicklung des Gehirns sterben Nervenzellen, die in einem Netzwerk nicht genügend aktiviert werden, ab. Solche Vorgänge können im Alter, insbesondere wenn die Gehirnaktivität nicht mehr optimal stimuliert wird, auch vorkommen. Umgekehrt können Nervenzellen, die zu stark stimuliert werden, ebenfalls absterben. So kann beispielsweise eine zu hohe Konzentration von Glutamat, einer der Botenstoffe, die die elektrische Aktivität der Neuronen stimulieren, den Nervenzelltod verursachen. Wie diese toxischen Anomalitäten zustande kommen, ist bis jetzt noch nicht geklärt. Nervenzellen reagieren auch sehr empfindlich auf oxidative Prozesse. Es gibt Anhaltspunkte dafür, dass sie die Überoxidation ihrer Proteine schlechter verkraften als andere Zelltypen. Der Beitrag solcher Vorgänge, die zum Nervenzelltod führen, ist ebenfalls Gegenstand der Forschung. Neben den Nervenzellen gibt es unterschiedliche Typen von Gehirnzellen (Oligodendrozyten und Astrozyten), die die Funktionen der Nervenzellen unterstützen. Inwiefern Störungen ihres Stoffwechsels zum Tod der Nervenzellen beitragen können, ist ein Gebiet der Forschung, das heute immer wichtiger wird.
5. **Durchblutung des Gehirns:** Die normale Funktion der Nervenzellen verlangt sehr viel Energie. Darum ist der Sauerstoffkonsum im Gehirn am höchsten. Die normale Durchblutung des Gehirns garantiert eine optimale Sauerstoffversorgung. Wenn diese jedoch durch vaskuläre Störungen nicht mehr stattfinden kann, können bestimmte Nervenzellen ihre Leistungen nicht gewährleisten und sterben ab. Dadurch wird eine Kaskade toxischer Vorgänge ausgelöst.



### Neue Hypothesen sind erforderlich

Die obige Liste zeigt nur einige Forschungsrichtungen auf, die neue Perspektiven in der Alzheimer Forschung eröffnen. Sie illustriert auch die Komplexität der Problematik: Jedes dieser Gebiete kann für sich genommen eine maßgebliche Rolle im Ausbruch und/oder in der Entwicklung der Krankheit spielen. Höchstwahrscheinlich wirken jedoch in vielen Fällen mehrere dieser Aspekte zusammen (Abbildung 3). Dadurch entsteht ein ganz neues Bild der Alzheimer Krankheit, die nicht länger isoliert als eine eigenständige Erkrankung betrachtet werden kann, sondern vielmehr als eine Ansammlung verschiedener Vorgänge, die Folgen des Zusammenwirkens mehrere individueller Risikofaktoren sind.

Heute wird angenommen, dass die Krankheitsentstehung bereits 20-30 Jahre vor Eintreten der ersten Symptome beginnt. Die unterschiedlichen Auslöser müssen nicht zeitgleich auftreten und wirken, sondern können auch zeitlich gegeneinander versetzt und miteinander vernetzt über einen längeren Zeitraum zu den bekannten Symptomen führen (Abbildung 3). Obwohl die Symptome der Krankheit sich bei der sporadischen Form erst im Alter zeigen, bleibt der Zeitpunkt des Zusammenspiels unterschiedlicher Risikofaktoren ungewiss.

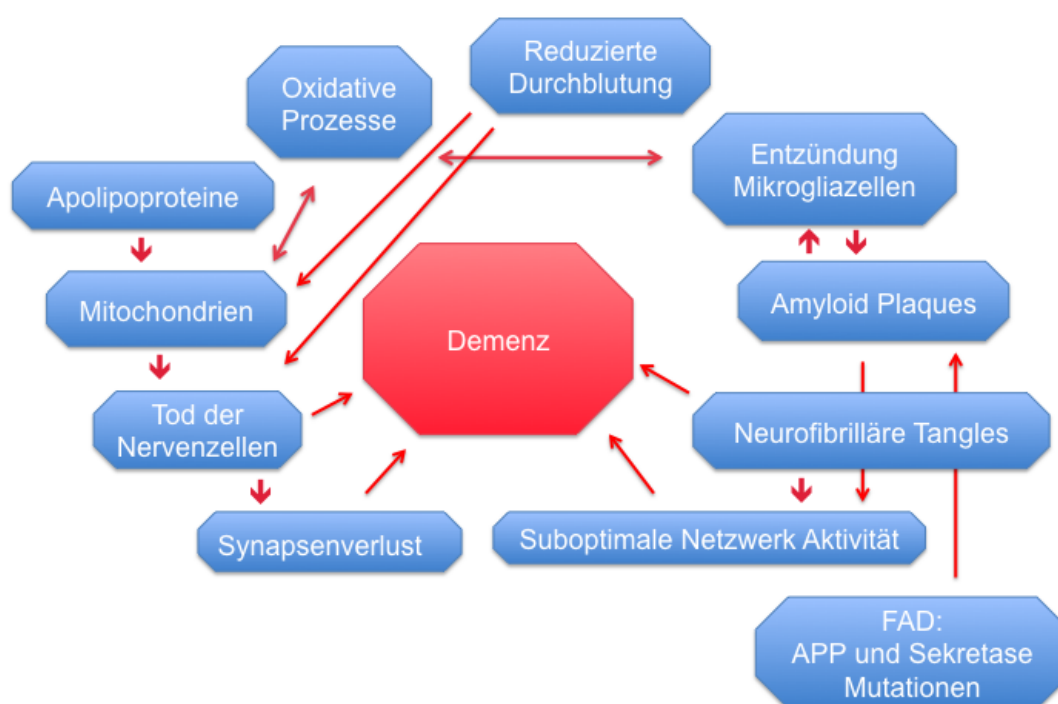


Abbildung 3: Multiplizität der Vorgänge, die zur Demenz führen können

Diese Komplexität unterstreicht die hohe Dringlichkeit, die Alzheimer Forschung weiter auszubauen und verschiedenste Forschungshypothesen zu überprüfen, um neue Ansätze für die Entwicklung effektiver Wirkstoffe gegen Alzheimer zu entdecken. Wie Fachspezialisten betonen, ist in diesem



Zusammenhang eine intensive Förderung von Projekten der Grundlagenforschung sowie von Projekten mit klinischer Relevanz unentbehrlich (8, 9).

### Die Stiftung Synapsis – Alzheimer Forschung Schweiz AFS

- macht sich stark für die Erforschung der Alzheimer Krankheit und weiterer neurodegenerativer Erkrankungen.
- fördert biomedizinische Grundlagenforschung und klinische Forschung.
- unterstützte bisher über 50 Forschungsprojekte in der Schweiz
- investierte mehr als 10 Mio. Franken in die Erforschung von Demenzerkrankungen

[www.alzheimer-synapsis.ch](http://www.alzheimer-synapsis.ch)

#### Quellen:

1. J. L. Cummings, T. Morstorf, K. Zhong, Alzheimer's disease drug-development pipeline: few candidates, frequent failures. *Alzheimers Res Ther.* **6**, 37 (2014).
2. D. J. Selkoe, J. Hardy, The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease at 25 years. *EMBO Molecular Medicine.* **8**, 595–608 (2016).
3. K. Herrup, The case for rejecting the amyloid cascade hypothesis. *Nat. Neurosci.* **18**, 794–799 (2015).
4. C. Behl, Amyloid in Alzheimer's Disease: Guilty Beyond Reasonable Doubt? *Trends Pharmacol. Sci.* **38**, 849–851 (2017).
5. M. Malik *et al.*, Genetics ignite focus on microglial inflammation in Alzheimer's disease. *Mol Neurodegener.* **10**, 52 (2015).
6. S. Hong *et al.*, Complement and microglia mediate early synapse loss in Alzheimer mouse models. *Science.* **352**, 712–716 (2016).
7. D. Krstic *et al.*, Systemic immune challenges trigger and drive Alzheimer-like neuropathology in mice. *J Neuroinflammation.* **9**, 151 (2012).
8. K. S. Kosik, T. J. Sejnowski, M. E. Raichle, A. Ciechanover, D. Baltimore, A path toward understanding neurodegeneration. *Science.* **353**, 872–873 (2016).
9. H. R. Olpe, C. Olpe, *Hirnwellness* (Hogrefe, 2017).

