



Enttäuschte Hoffnungen: Mitglieder einer kolumbianischen Familie mit einer Genmutation nahmen an der Studie teil. (Yarumal, 18. August 2015)

Die Alzheimerforschung muss sich neu erfinden

Ein neues Medikament versagt bei Personen mit einer vererbten Form von Alzheimer. Der Misserfolg wirft grundsätzliche Fragen auf. **Von Theres Lüthi**

Die Hiobsbotschaften rund um eine Therapie von Alzheimer reissen nicht ab. Wie am Donnerstag bekannt wurde, scheiterte ein von Roche und AC Immune gemeinsam entwickelter Antikörper mit dem Namen Crenezumab: Er vermochte den kognitiven Abbau bei Personen mit einer vererbten Form von Alzheimer nicht zu verlangsamen. Diese genetisch vorbelasteten Personen entwickeln typischerweise bereits im Alter von 44 Jahren kognitive Defizite. «Wir sind zwar enttäuscht, dass die vordefinierten Ziele nicht erreicht wurden, aber Trends bei allen relevanten Messungen rechtfertigen weitere Analysen der Daten», sagt Andrea Pfeifer, CEO von AC Immune, auf Anfrage.

Dies ist ein weiterer Rückschlag für die sogenannte Amyloid-Hypothese der Alzheimer-Erkrankung. Nach dieser Theorie spielt ein Eiweissbruchstück namens Beta-Amyloid eine zentrale Rolle bei der Entstehung der Krankheit. Indem es verklebt und sich in Form von Amyloid-Klumpen im Gehirn anreichert, lässt es Nervenzellen absterben und ist damit für den kognitiven Abbau verantwortlich. Seit über 30 Jahren verfolgt die Forschung vor allem diese Stossrichtung: Mit Antikörpern versucht man die Amyloid-Plaques aus dem Gehirn der Erkrankten zu entfernen oder sie am Aufbau zu hindern. Trotz Dutzenden von klinischen Studien und Ausgaben in Milliardenhöhe steht die Medizin aber noch immer mit leeren Händen da.

Vorbildliche Studie

Das Scheitern eines weiteren Amyloid-Antikörpers ist für Andreas Papassotiropoulos, Professor für Neurowissenschaften an der Universität Basel, deshalb nicht überraschend. Und doch verdient dieser Misserfolg besondere Beachtung, sagt er. «Die Bedeutung dieses negativen Befunds kann eigentlich nicht genug betont werden.»

Vertreter der Amyloid-Hypothese führten die negativen Studienergebnisse bisher stets auf zwei Probleme zurück: Entweder wurden die Patienten zu spät behandelt, nachdem die Amyloid-Plaques bereits irreparable Schäden angerichtet hatten, oder es wurden Patienten behandelt, die womöglich keine typische Alzheimer-Demenz mit Amyloid-Ablagerungen entwickelt hätten. In der Tat:

Patienten zu finden, die erst wenige Plaques aufweisen, zugleich aber ein hohes Risiko haben, früh Alzheimer zu entwickeln, ist kein einfaches Unterfangen. «Diese Studie hat nun beide dieser Kritikpunkte in geradezu vorbildlicher Weise adressiert», sagt Papassotiropoulos.

Getestet wurde Crenezumab nicht bei der sporadischen Alzheimererkrankung, die im höheren Alter auftritt und den Grossteil aller Krankheitsfälle ausmacht. Vielmehr waren es Personen mit einer seltenen Genmutation, die sogenannten «Early-onset»-Alzheimer verursacht. Sie führt mit praktisch hundertprozentiger Sicherheit bereits in jungem Alter zu Amyloid-Plaques im Gehirn, und mit einigen Jahren Verzögerung zu den typischen Krankheitszeichen. «Bei den Betroffenen machen sich im Alter von Mitte 40 die ersten Symptome bemerkbar, sie entwickeln mit ungefähr 50 Demenz und sterben im Durchschnitt mit etwa 60», sagt Andrea Pfeifer.

Durchgeführt wurde die Studie an einer kolumbianischen Grossfamilie in Antioquia, in der eine Mutation im Presenilin-1-Gen und damit die Frühform von Alzheimer weit verbreitet ist. 252 junge Personen, die noch keine kognitiven Defizite aufwiesen, nahmen an der Studie teil. 169 von ihnen waren Träger der Genmutation. Die Teilnehmer wurden nach dem Zufallsprinzip über einen Zeitraum von fünf bis acht Jahren entweder mit Crenezumab oder mit Placebo behandelt. Die lange Studiendauer ermöglichte es, einen kognitiven Abbau zu erkennen. So mussten sich die Teilnehmer regelmässig verschiedenen Tests unterziehen – unter anderem zum Kurzzeitgedächtnis.

«Das ist die erste klinische Ausprägung bei der beginnenden Alzheimerdemenz und ist sehr gut messbar», sagt Papassotiropoulos.

«Besser kann man eine Studie eigentlich gar nicht machen», sagt er. Dass der Antikörper keinen klinischen Nutzen im Vergleich

«Die Studie zeigt für mich, dass nun wirklich die Zeit gekommen ist, ernsthaft über alternative Strategien nachzudenken.»

Klinische Studien ohne Erfolg

150 000

Demenzkranken leben in der Schweiz, die meisten von ihnen leiden an Alzheimer.

1%

der Alzheimerpatienten haben eine vererbte Form. Diese Personen erkranken im Alter von 40 bis 50 Jahren. Weltweit sind etwa 75 000 Personen betroffen.

30

grosse klinische Versuche mit Amyloid-Antikörpern und ähnlichen Wirkstoffen sind bisher gescheitert.

zum Placebo aufweist, zeige, dass die Amyloid-Plaques wohl nicht die Ursache der kognitiven Defizite sind und deren Entfernung nicht der richtige Ansatzpunkt sei, sagt er und vergleicht die Situation mit einem Motor, der aufgrund eines Defekts zu viel Russ produziert. «Natürlich korreliert die Russablagerung mit der Tatsache, dass das Auto defekt ist. Wenn man den Russ entfernt, ist das Problem, das zu seiner Überproduktion geführt hat, aber nicht behoben.» Ähnlich erfolglos bleibe die Beseitigung von Amyloid, ist Papassotiropoulos überzeugt.

Amyloid-Forscher wollten sich zur Studie nicht äussern. Lon Schneider von der University of Southern California und auch Mathias Jucker, Professor am Hertie-Institut für klinische Hirnforschung an der Universität Tübingen, wollten beide die Offenlegung der vollständigen Daten an einer Konferenz Anfang August abwarten, bevor sie sich eine Meinung dazu bilden. Entscheidend für die Interpretation ist etwa das Ausmass der Amyloid-Plaques bei den Teilnehmern und wie gut der Antikörper diese entfernte.

Weitere Antikörper in Entwicklung

Unabhängig davon erhoffen sich Amyloid-Forscher mehr von laufenden Studien mit anderen Antikörpern wie Donanemab. Denn tatsächlich beseitigen die verschiedenen Antikörper das Beta-Amyloid in unterschiedlichen Stadien der Plaquebildung. Crenezumab etwa bindet an die Bausteine, noch bevor sie verkleben. Der vor kurzem gescheiterte Antikörper Aducanumab erkennt mittelgrosse Aggregate und Donanemab ausge-reifte Amyloid-Klumpen.

Welcher Typ Antikörper der beste ist, bleibt unklar, funktioniert hat bisher keiner. Einig sind sich die meisten Forscher aber darin, dass der enge Fokus auf die Amyloid-Hypothese die Suche nach wirksamen Alzheimertherapien behindert hat. «Die jüngste Studie zeigt für mich, dass nun wirklich die Zeit gekommen ist, ernsthaft über alternative molekulare Strategien zur Medikamentenentwicklung nachzudenken», sagt Papassotiropoulos. «Die massiven Mittel, die für die Anti-Amyloid-Medikamente investiert wurden, haben die Entwicklung von anderen Strategien erschwert. Ich weiss nicht, wo wir heute wären, wenn wir genauso viele Mittel für andere Ideen eingesetzt hätten.»

Wachsende Klitoris



Diagnose
Andrea Six

Die 28-Jährige wünscht sich Kinder. Doch eine Schwangerschaft will sich partout nicht einstellen. Als sie über Monate hinweg feststellt, dass der von aussen sichtbare Teil der Klitoris stetig wächst, ist sie beunruhigt. Ausserdem wachsen im Gesicht, auf dem Rücken und auf den Armen immer mehr Haare. Schliesslich lässt sie sich in einer Klinik untersuchen.

Die Ärztin untersucht alle angegebenen Veränderungen am Körper der Frau. Sie bestätigt auch den Hirsutismus, den männlichen Behaarungstyp bei Frauen. Hierbei wandelt sich das Flaumhaar auf der Haut in kräftige Haare um, so wie sie auf dem Kopf wachsen. Die häufigste Ursache für Hirsutismus ist eine Überproduktion an Androgenen, Hormonen, die bei Männern die Ausbildung der Geschlechtsmerkmale fördern. Androgene, wie etwa Testosteron, kommen zwar auch bei Frauen vor. Nimmt der Hormonspiegel jedoch zu, prägen sich Merkmale aus, wie sie bei der 28-Jährigen vorkommen – inklusive einer vergrösserten Klitoris.

Blutwerte aus dem Labor weisen einen mehrfach erhöhten Testosteronspiegel nach. Die Ärztin führt eine Ultraschalluntersuchung durch, bei der ein vergrösserter Eierstock auffällt. Findet die Hormonüberproduktion hier statt? Mit einem chirurgischen Eingriff soll der Verdacht geklärt werden.

Tatsächlich finden die Chirurgen einen Tumor im linken Eierstock. Die Geschwulst wird mitsamt dem Eierstock komplett entfernt. Das Pathologie-Labor stellt fest, dass es sich um einen seltenen, gutartigen hormonproduzierenden Tumor handelt. Er hat offenbar die Unfruchtbarkeit der 28-jährigen Frau ausgelöst.

Als die genesene Patientin drei Monate später zur Kontrolle erscheint, bringt sie freudige Nachrichten mit: Sie ist schwanger. In den kommenden Monaten gehen zudem die äusserlichen Anzeichen des Testosteronüberschusses zurück.

Quelle: «Journal of Investigative Medicine High Impact Case Reports», 2022, Bd. 10

News

Lärm stört die Schüler

Strassenverkehrslärm kann die kognitive Entwicklung von Schülern beeinträchtigen. Dies legt eine Studie nahe, für die Forscher 2680 Kinder im Alter von 7 bis 10 Jahren an 38 Schulen in Barcelona beobachtet haben («Plos Medicine»). Die Kinder mussten sich während eines Jahres viermal Tests unterziehen. Zudem gab es vor den Schulen, auf den Pausenplätzen, in den Klassenzimmern und an den Wohnorten Lärmmessungen. Ein hoher Lärmpegel an der Schule, aber nicht zu Hause, korrelierte mit einer schlechteren Entwicklung des Arbeitsgedächtnisses und der Aufmerksamkeit der Kinder – beide sind für das Lernen wichtig. (tu.)

