

10th International Conference on Alzheimer's and Parkinson's Diseases,
Barcelona, März 2011

«Es gibt eine Konvergenz in der Pathologie neurodegenerativer Erkrankungen»

Als Executive Organizer hat Prof. Roger M. Nitsch, Direktor der Abteilung für Psychiatrische Forschung an der Universität Zürich, massgeblich an der Organisation des 10. Internationalen Kongresses zu Alzheimer und Parkinson in Barcelona mitgewirkt. Immer deutlicher zeichnet sich ab, dass den neurodegenerativen Krankheiten eine ähnliche Pathologie zugrunde liegt.

Sie haben die Konferenz während der letzten zwei Jahre organisiert. Konnten Sie bereits einen Wechsel beim Themenschwerpunkt Alzheimer-Demenz wahrnehmen?

Prof. Roger M. Nitsch: Bis anhin wurde vermutet, dass den neurodegenerativen Krankheiten unterschiedliche Krankheitsmechanismen zugrunde liegen. In den letzten Jahren hat sich gezeigt, dass es eine Konvergenz in der Pathologie dieser Erkrankungen gibt. Bei Morbus Parkinson, der amyotrophen Lateralsklerose und auch Alzheimer sehen wir, dass es Fehlfaltungen von Eiweissen sind, die zu Proteinaggregationserkrankungen führen. Das TDP43-Protein scheint beispielsweise eine Schlüsselrolle bei der Entstehung der frontotemporalen Demenz wie auch bei der amyotrophen Lateralsklerose zu spielen. Bei der Alzheimer-Krankheit bewirkt die Toxizität des fehlgefalteten Amyloid-beta-Peptids (A β), dass das Tau-Protein stark verändert wird, aggregiert und Fibrillen in den Nervenzellen ausbildet.

Was bewirkt die Proteinaggregation?

Roger M. Nitsch: Durch Aggregation werden Proteine stabil, reichern sich an, wirken neurotoxisch und führen zur Schädigung bis hin zum Absterben der Neuronen. Unklar ist allerdings, welche Aggregattypen toxisch sind. Aggregierte Proteine stellen jedoch gute therapeutische Zielstrukturen dar, da sie sich von normalen, physiologischen Proteinen strukturell unterscheiden. Durch geeignete Substanzen kann man versuchen, die Toxizität zu neutralisieren. Es wird versucht, die Proteinaggregate aus dem Gehirn zu entfernen, und es wird versucht, die Synthese dieser Proteine zu hemmen. Entscheidend für eine gezielte, nebenwirkungsarme Therapie ist, dass die physiologischen Vorläufer der Proteinaggregate nicht beeinflusst werden, da diese normalerweise wichtige Funktionen haben.

Laufen klinische Studien in diesem Bereich?

Roger M. Nitsch: Im Rahmen der Immuntherapie werden derzeit in über 40 klinischen Studien monoklonale Antikörper eingesetzt, die aggregierte A β -Peptide binden. Ein wichtiger Wirkmechanismus der Antikörper besteht darin, Mikrogliazellen zur Aufnahme und zum Abbau dieser Aggregate anzuregen. In transgenen



Roger M. Nitsch

Mausmodellen wie auch am Menschen konnte dieser Mechanismus nachgewiesen werden.

Wir bemerken aber auch, dass mit der Therapie wahrscheinlich früh begonnen werden muss, damit diese effektiv sein kann. Deshalb braucht es eine gute Frühdiagnostik mittels bildgebender Verfahren oder Liquoruntersuchung.

Wie sehen die Ergebnisse bei den klinischen Studien aus?

Roger M. Nitsch: Die Ergebnisse sind derzeit leider ernüchternd, das heisst, es gab keine Wirkungen oder zu viele Nebenwirkungen. Allerdings sind eine Vielzahl klinischer Substanzen, die kurz vor der Zulassung stehen, noch in der klinischen Prüfung, sodass hier abgewartet werden muss.

Welche therapeutischen Ansätze werden noch erforscht?

Roger M. Nitsch: Neben der Immuntherapie werden eine Vielzahl kleiner Moleküle untersucht. Hier stehen derzeit Gamma-Sekretase-Modulatoren und Beta-Sekretase-Inhibitoren im Vordergrund.

Daneben müssen wir von einer klinisch geprägten Diagnose hin zu einer biochemisch fundierten Diagnostik kommen. Haben wir bessere Verfahren zur Detektion von Proteinablagerungen, können wir auch frühzeitig und gezielter therapeutisch eingreifen. Letztlich führt

die biochemische Diagnostik hin zu einer personalisierten Medizin.

Welche Studien führen Sie an der Universität Zürich durch?

Roger M. Nitsch: Derzeit läuft eine NFP-Studie bei über 55-jährigen normalen Probanden. Mittels PET analysieren wir, wie viel Amyloid vorhanden ist und wie sich das im Verlauf auswirkt. Nach neuen Publikationen können wir annehmen, dass das Amyloid ein Risikofaktor in der Entstehung der Alzheimer-Demenz darstellt, insbesondere dann, wenn bereits eine milde kognitive Beeinträchtigung (MCI) vorliegt. Das Risiko liegt dann bei nahezu 100 Prozent.

Ist Amyloid noch immer ausschlaggebend für die Entwicklung der Alzheimer-Demenz? Es scheint zunehmende Kritik an der Amyloidhypothese zu geben.

Roger M. Nitsch: Eine Reihe von amyloidreduzierenden Substanzen sind in der klinischen Entwicklung gescheitert. Das hatte in jedem Fall nachvollziehbare Gründe, die nicht im Zusammenhang mit der Amyloidhypothese standen. Gleichwohl haben diese Ergebnisse Kritik an der Amyloidhypothese generiert. Aus meiner Sicht ist es viel zu früh, um zu einem wissenschaftlich fundierten Urteil zu kommen. Die entscheidenden klinischen Studien sind noch längst nicht abgeschlossen.

Kann auch das Immunsystem bei der Entwicklung der Alzheimer-Demenz ausschlaggebend sein?

Roger M. Nitsch: Das Immunsystem spielt wahrscheinlich bei der Alzheimer-Demenz eine wichtige Rolle. Einerseits führt die Pathologie zu Entzündungsreaktionen im Gehirn, andererseits kann das Immunsystem auch reagieren, indem es zelluläre und antikörperver-

mittelte Reaktionen gegen toxische Proteinaggregate unterstützt.

Wie sehen die Entwicklungen bei der Prävention aus?

Roger M. Nitsch: Noch keine Therapie hat Alzheimer jemals heilen können. Auch wenn wir amyloidreduzierende Substanzen haben, heisst das nicht, dass Alzheimer heilbar sein wird. Allein 60 Prozent der Neuronen sind in einigen Regionen des zerebralen Kortex zerstört zum Zeitpunkt, zu dem die Krankheit heute diagnostiziert wird. Das lässt sich nicht mehr rückgängig machen. Daher muss die Therapie frühzeitig eingreifen, im Sinne einer Prävention. Interessant wären Therapien, die die Toxizität der Proteine beeinflussen und schädliche Proteine aus dem Gehirn entfernen. Danach könnten, mit kognitiven Therapien oder Aktivierungstherapien, Funktionen wieder neu gelernt werden. Denn die Neuroplastizität des Gehirns besteht unverändert weiter. Deshalb braucht es neben einer medikamentösen Therapie immer auch eine aufbauende, aktivierende Behandlung.

Welchen Stellenwert haben die Acetylcholinesterasehemmer und das Memantin in der Behandlung der Alzheimer-Demenz?

Roger M. Nitsch: In vielen Fällen sprechen die Patienten für eine gewisse Zeitdauer therapeutisch darauf an, auch wenn der Krankheitsverlauf nicht rückgängig gemacht werden kann. Meiner Meinung nach sollte man deshalb bei allen Patienten mittels dieser Medikamente versuchen, eine Stabilisierung zu erzielen.

Herr Prof. Roger M. Nitsch, wir danken Ihnen für das Interview.

Das Interview führte Annegret Czernotta