

# Gegen Alzheimer gibt es noch immer kein Medikament – weil die Forscher auf dem Irrweg sind?

Von Theres Lüthi



Demenzkranke spielen Eile mit Weile. Frauen erkranken generell häufiger an Alzheimer als Männer.

Es ist eine Geschichte des Hoffens und des Scheiterns. Das jüngste Kapitel darin schrieb die Basler Pharmafirma Roche, als sie kurz vor Weihnachten den Abbruch einer klinischen Studie mit dem Medikament Gantenerumab bekanntgab. «Wir sind enttäuscht über diese Studienresultate», sagt Sandra Horning, Chief Medical Officer von Roche. Patienten mit Alzheimer benötigten dringend neue Medikamente, die das Fortschreiten der Erkrankung verzögerten.

Dabei galt Gantenerumab als Hoffnungsträger. «Wir waren überzeugt, dass wir das richtige Medikament mit der richtigen Studie an den richtigen Patienten prüfen», sagt Paulo Fontoura, Leiter klinische Entwicklung im Bereich Neurowissenschaften bei Roche. Der Aufwand, der dafür betrieben wurde, war gross. So musste zunächst der Beweis erbracht werden, dass der Wirkstoff die ominösen Proteinklumpen im Gehirn von Alzheimerkranken auch wirklich entfernen kann. Zudem sollten Patienten in einem möglichst frühen Krankheitsstadium behandelt werden, zu einem Zeitpunkt, da Gehirnmasse noch nicht unwiderruflich verloren ist. Dafür mussten diagnostische Tests entwickelt werden, um sicher zu sein, dass die Personen mit erst leichten Gedächtnisstörungen auch tatsächlich Alzheimer entwickeln würden.

«Wir waren alle sehr optimistisch», sagt Fontoura. Rund 800 Personen weltweit nahmen an der Studie teil. Die einen erhielten das Medikament, die anderen ein Placebo. Nach zwei Jahren unterzog eine unabhängige Kommission die Daten einer Zwischenanalyse. «Leider stand für sie fest, dass dieser spezifische Wirkstoff Alzheimerpatienten im Frühstadium keinen Nutzen bringen würde», sagt Fontoura.

Gantenerumab ist nur das jüngste Beispiel in einer langen Kette von Misserfolgen. 2012 stoppten Pfizer und Johnson & Johnson ihre Studie mit Bapineuzumab. Im selben Jahr scheiterte der Wirkstoff Solanezumab der Firma Eli Lilly. 2013 stoppte Baxter eine Studie mit Gammagard. Seit über 20 Jahren arbeitet die Pharmaindustrie daran, Medikamente gegen Alzheimer in die Klinik zu bringen, und hat Milliarden dafür aufgewendet – doch alle Studien endeten enttäuschend. Warum? «Inzwischen ist uns allen klar, dass die Dinge viel komplizierter sind als ursprünglich angenommen», sagt Fontoura.

Dabei sah lange Zeit alles recht simpel aus. In der Alzheimer-Community herrschte Einigkeit, die Ursache der Krankheit schien ausgemacht: die Amyloid-Plaques. Diese Proteinklumpen entstehen

Fortsetzung Seite 62

## Erdbeben

Nepals Behörden ignorieren Risiko **63**

## Klimawandel

Polare Kälte im Osten der USA **65**

## Schallplatte

Vinyl-Platten erleben ein Comeback **66**

## Krebsbehandlung

Linderung durch Akupunktur **67**

## Gegen Alzheimer ...

Fortsetzung von Seite 61

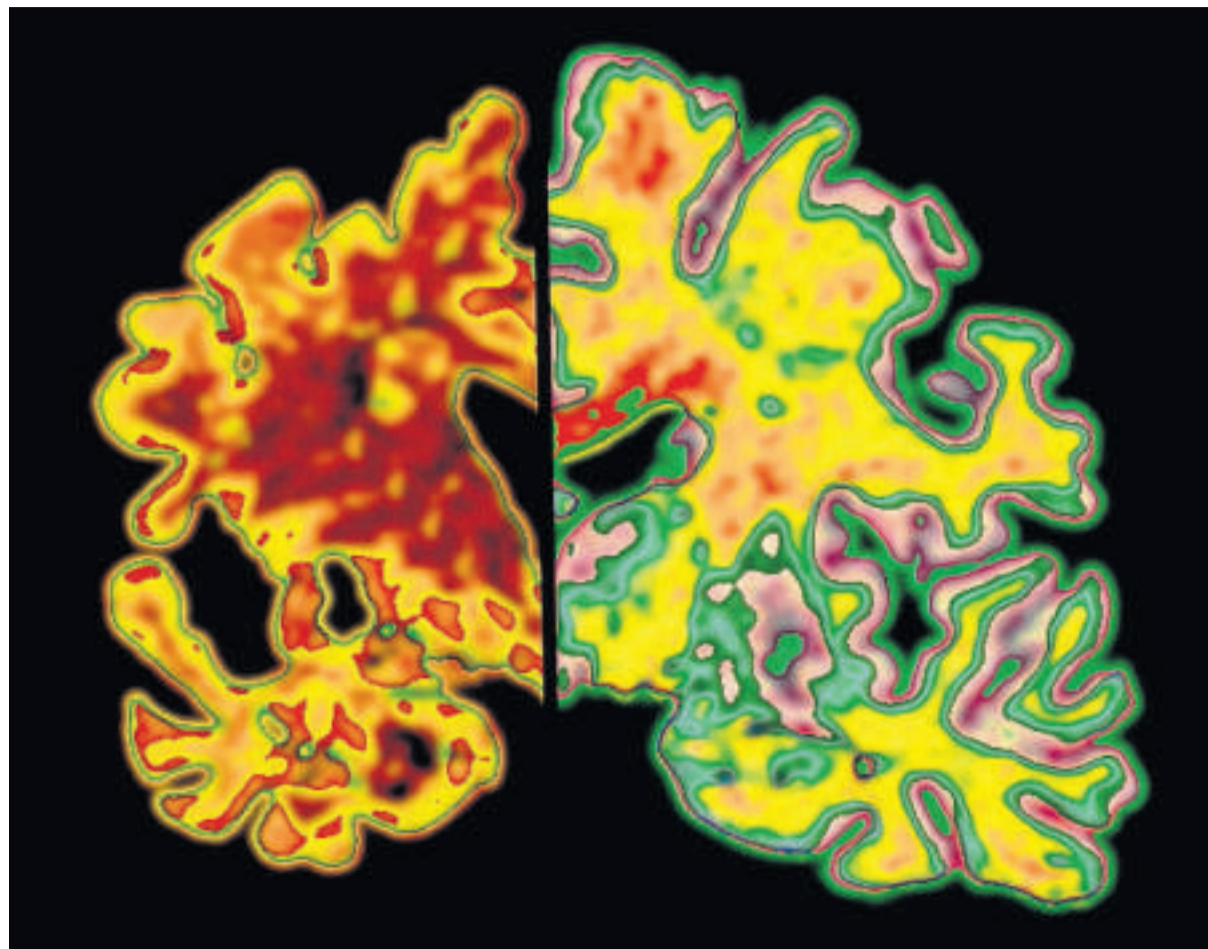
durch eine Fehlbearbeitung eines natürlich vorkommenden Eiweisses namens Amyloid, das die Membran von Nervenzellen durchspannt. Von diesem Protein wird ein kleines Stück abgetrennt, und aus noch unverständlichen Gründen verklumpt das Beta-Amyloid genannte Fragment ausserhalb der Zellen zu den Plaques. Laut der gängigen Amyloid-These haben diese Plaques eine toxische Wirkung auf Nervenzellen und führen zu deren Absterben. Demnach ist es das Beta-Amyloid, welches das Gehirn von Alzheimerpatienten schrumpfen lässt und für den kognitiven Abbau verantwortlich ist.

Verschiedene Indizien sprechen für die Amyloid-These. Etwa 5 Prozent der Alzheimerfälle sind genetisch bedingt. Die Betroffenen haben Fehler in den Genen, die das Amyloid-Protein bearbeiten, und produzieren deshalb deutlich mehr Beta-Amyloid. Dies hat zur Folge, dass sie bereits mit 40 oder 50 an Alzheimer erkranken. Auch Personen mit Down-Syndrom erkranken früher als die Durchschnittsbevölkerung. Sie haben 3 statt 2 Kopien des Chromosoms 21, auf dem das Amyloid-Gen liegt, und stellen deshalb ebenfalls mehr Beta-Amyloid her.

## Die Amyloid-Mafia

«Die Amyloid-Hypothese passte damals perfekt ins genomische Zeitalter, wonach für jede Krankheit ein Gen verantwortlich ist», sagt Lloyd Demetrius, Mathematiker und theoretischer Biologe am Max-Planck-Institut für Molekulare Genetik in Berlin. So gross war der Enthusiasmus, als diese Erkenntnisse im Laufe der 1990er Jahre gemacht wurden, dass alle Pharmafirmen auf den Amyloid-Zug aufsprangen. Praktisch alle bisher durchgeführten Medikamentenstudien richten sich gegen das verdächtige Proteinfragment. Während die einen Wirkstoffe die Amyloid-Plaques erkennen und sie aus dem Gehirn entfernen, beseitigen andere die neu entstehenden Fragmente, noch bevor sie zu Plaques verklumpen können.

Doch nach all den enttäuschenden Studienresultaten wächst die Skepsis. «Es besteht kein Zweifel, dass Amyloid bei der



genetisch bedingten Frühform von Alzheimer eine zentrale Rolle spielt und dass Amyloid-Medikamente hier wirksam sein könnten», sagt Demetrius. «Dieses Krankheitsbild ist allerdings extrem selten.» Welche Rolle die Amyloid-Plaques aber im Krankheitsgeschehen der sporadischen Spätform spielen, die 95 Prozent aller Fälle ausmacht, ist alles andere als klar. Und vieles deutet darauf hin, dass es - eben - komplizierter ist.

So haben Untersuchungen der letzten Jahre eine fundamentale Unstimmigkeit zutage gefördert: Die Menge der Amyloid-Plaques im Gehirn korreliert nicht mit dem Krankheitsbild. Schätzungsweise ein Drittel gesunder Personen weisen die typischen Proteinklumpen im Gehirn auf, ohne irgend-

welche Anzeichen einer Demenz zu zeigen. Für manche Experten sind Amyloid-Plaques denn auch gar kein Merkmal von Alzheimer, sondern - wie die Falten auf der Haut - ein untrügliches Zeichen des Alterns.

Im Nachhinein erscheint die einseitige Fokussierung auf die Amyloid-Hypothese als Fehler. Doch wie konnte es so weit kommen? «Die Amyloid-Hypothese ist über die Jahre unantastbar geworden und hat es für manche Forscher schwierig gemacht, neue Ideen zu entwickeln», schreibt Margaret Lock in ihrem unlängst erschienenen Buch «The Alzheimer Conundrum». Das ganze Gebiet sei von einem «old boys network» gelenkt worden. Sie verwendet dabei den Ausdruck «Amyloid Mafia», um die Bemühungen einzelner Forscher zu beschreiben, alternative Sichtweisen zu unterbinden. Wie Lock in ihrem Buch ausführt, hätten die wiederholten Pleiten im Kampf gegen Alzheimer nun aber ein «Wachrütteln» herbeigeführt.

Sogar der Vater der Amyloid-Hypothese ist skeptisch. «Erst jetzt merken wir, dass wir nicht den blosssten Schimmer hatten, was das Amyloid-Protein ist, was es genau tut», sagt John Hardy gegenüber dieser Zeitung. «Selbst wenn wir Amyloid stoppen könnten, glaube ich nicht, dass Demenz verschwinden würde. Es ist aber das Effektivste, was wir bieten können.»

Auch Vertreter der pharmazeutischen Industrie nehmen inzwischen eine vorsichtigeren Haltung ein. Pfizer, einer der frühen Leader in der Entwicklung von Amyloid-Therapien, führt derzeit keine grösseren Studien mit Amyloid-Wirkstoffen durch. «Das letzte

**Querschnitt eines Gehirns von einem Alzheimerpatienten (links) und einem Gesunden (rechts).**

## «Die Amyloid-Hypothese ist über die Jahre unantastbar geworden und hat es für Forscher schwierig gemacht, neue Ideen zu testen.»

Wort ist noch nicht gesprochen», sagt Mike Ehlers, Leiter der Neuroscience Research Unit. «Wir sind noch immer der Meinung, dass Beta-Amyloid ein wichtiger Bestandteil der Krankheit ist. Aber wird es der einzige sein? Ich bezweifle es.» Für Pfizer steht fest: «Wir setzen nicht mehr alles auf eine Karte. Milliarden von Dollars wurden in Anti-Amyloid-Therapien investiert - das sind riesige Opportunitätskosten, viel Geld, das hätte verwendet werden können, um unterschiedliche Aspekte der Krankheit zu erforschen und andere Thesen zu testen.»

Ähnlich tönt es bei Roche, die trotz dem jüngsten Rückschlag weitere Studien am Laufen hat. «Wir wissen, dass Amyloid eine wichtige Komponente der Krankheit ist, daher forschen wir hier weiter. Allerdings glaube ich nicht, dass Medikamente gegen Amyloid die vollständige Antwort auf Alzheimer sein werden. Viel wahrscheinlicher ist, dass bei einer so komplexen Krankheit verschiedene Targets angegangen werden müssen», sagt Fontoura.

## Ein letzter Versuch

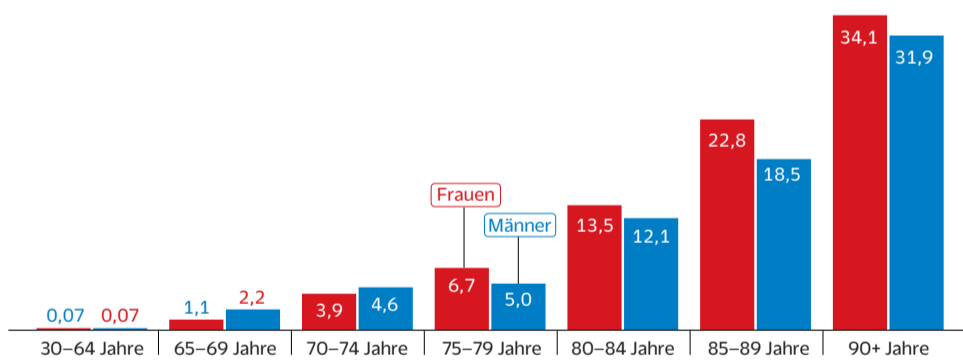
Noch sind nicht alle vom Ende der Amyloid-Hypothese überzeugt, und einige hielten es gar für fatal, sie aufgrund der jüngsten Rückschläge über Bord zu werfen. «Wir müssen jetzt unbedingt durchhalten», sagt John Hardy. In den meisten Fällen hätten die enttäuschenden Studienresultate triviale Gründe - etwa weil die Antikörper gar nicht an die Hirn-Plaques herankamen oder weil die Tests bei Patienten im Spätstadium durchgeführt wurden, denen ohnehin nicht mehr zu helfen war. «Man hat zu oft die Hoffnung vor den Verstand gesetzt», sagt Hardy.

Doch jetzt, nach 20 Jahren mühevoller Arbeit, habe man endlich die richtigen Wirkstoffe in der Hand. «Wenn wir das jetzt nicht zu Ende führen, wäre das eine Tragödie», sagt Hardy. Besondere Hoffnung setzt man in die sogenannten Bace-Inhibitoren. Sie hemmen das entscheidende Enzym, welches Beta-Amyloid vom Vorläuferprotein abspaltet. Personen, bei denen aufgrund einer Genmutation die Abspaltung des Beta-Amyloids beeinträchtigt ist, sind immun gegen Alzheimer. «Dieses Enzym wirkt wie der Wasserhahn», sagt Darryle Schoepp, Leiter Therapiegebiet Neurologie bei MSD. «Blockiert man das Enzym, schaltet man die Produktion von Beta-Amyloid aus.»

MSD hat zwei Studien mit Tausenden von Patienten im Frühstadium am Laufen. «Diese Studien sind der eigentliche Test für die Amyloid-Hypothese», sagt Schoepp. Es ist der letzte Versuch. Resultate werden für 2017 und 2018 erwartet. Dann wird sich zeigen, ob es eine Fortsetzung der Amyloid-Geschichte geben wird - oder ob die Hypothese endgültig zu Grabe getragen wird.

## Demenzrisiko steigt mit dem Alter an

Häufigkeit von Demenz in verschiedenen Altersgruppen nach Geschlecht (in Prozent)



Quelle: www.alzheimer-europe.org

## Neue Hypothese erklärt den Ursprung der Alzheimerkrankheit

## Gestörte Energieversorgung im Gehirn

Forscher sind sehr konservativ», sagt Luc Pellerin, Professor für Neurowissenschaften an der Universität Lausanne, «sie verabschieden sich nur ungerne von altgeliebten Thesen, insbesondere wenn sie ihre eigene Karriere darauf aufgebaut haben.» Neue Sichtweisen auf alte Probleme werden deshalb meist von aussen angestossen. Lloyd Demetrius ist ein solcher Aussenseiter, der als Mathematiker und theoretischer Biologe den Starrsinn der Alzheimerforscher aufrütteln will. «Die Amyloid-Hypothese hat ihre Gastfreundschaft in der wissenschaftlichen Gemeinschaft überbeansprucht, es ist endlich Zeit, sie zu begraben», sagt er. «Die Amyloid-Plaques sind in den allermeisten Fällen nicht die Ursache von Alzheimer.»

Zusammen mit den Neurobiologen Luc Pellerin und Pierre Magistretti, Professor am Brain Mind Institute an der EPFL,

publizierte Demetrius vor kurzem eine Arbeit, in der eine völlig andere Sichtweise auf Alzheimer propagiert wird («Frontiers in Physiology», online). Demnach handelt es sich bei der sporadischen Form von Alzheimer, die 95 Prozent aller Fälle ausmacht, nicht um eine genetische Krankheit, bei der die Verarbeitung von Amyloid fehlläuft, sondern um eine Stoffwechselstörung. «Wir sind der Meinung, dass Probleme mit der Energieversorgung im Gehirn die Ursache von Alzheimer sind», sagt Pellerin.

Ausgangspunkt für ihre Arbeit waren theoretische Überlegungen. «Es gibt bei der Alzheimerkrankheit einige Besonderheiten, die sich mit der Amyloid-Hypothese nicht erklären lassen», sagt Demetrius. So sterben bei Alzheimerpatienten nicht etwa überall im Gehirn Nervenzellen ab. Vielmehr sind bestimmte Hirnregionen deut-

## Lloyd Demetrius



**Der Mathematiker und theoretische Biologe ist mit der Harvard-Universität und dem Max-Planck-Institut in Berlin assoziiert.**

lich stärker betroffen als andere. «Die Amyloid-Hypothese bleibt die Erklärung hierfür schuldig.» Eine andere Unstimmigkeit betrifft das Fortschreiten der Alzheimerkrankung. Gemäss der Amyloid-Hypothese müsste sich ein Zusammenhang zwischen der Ablagerung der Plaques und dem Krankheitsverlauf nachweisen lassen. Epidemiologische Studien zeigen jedoch, dass ganz unabhängig von den Plaques die Inzidenz

von Alzheimer mit dem Alter exponentiell zunimmt.

Nach Ansicht der Forscher entsteht Alzheimer quasi als Kollateralschaden des Alterns. Mit zunehmendem Alter schleichen sich Fehler in die Mitochondrien ein, die Kraftwerke der Zellen. Die Energieproduktion verliert dabei an Effizienz. «Es ist wie bei einem alten Auto, das für dieselbe Strecke mehr Benzin benötigt als ein neues», sagt Pellerin. Für das Gehirn, das auf eine hohe Energiezufuhr angewiesen ist, hat das verheerende Folgen. Es kommt zu einem Engpass. Im Kampf um die limitierten Energiereserven schlagen die einen Nervenzellen andere aus dem Feld. «Immer mehr Nervenzellen gehen zugrunde, es wird zu einem exponentiellen Phänomen», sagt Pellerin. In Übereinstimmung mit empirischen Daten sterben Nervenzellen vor allem in den Hirnregionen ab, die einen

erhöhten Energiebedarf haben - zum Beispiel jene, die für Lernen und Gedächtnis zuständig sind.

Die Hypothese trägt den Namen «inverse Warburg-Effekt», in Anlehnung an den Warburg-Effekt, den der deutsche Nobelpreisträger Otto Warburg vor bald 100 Jahren als Hypothese zur Krebsentstehung entwickelte. Auch bei Krebs standen damals Stoffwechselprozesse im Vordergrund, die mit dem Einzug des genomischen Zeitalters in Vergessenheit gerieten. Doch mit den gegenwärtigen Schwierigkeiten der genzentrierten Ansätze erleben sie zurzeit eine Art Revival. «Ich bin überzeugt, dass dies auch bei neurodegenerativen Krankheiten passieren wird», so Pellerin. Denn egal ob Parkinson, Huntington oder Amyotrophe Lateralsklerose (ALS), bei allen gebe es Hinweise auf Probleme mit dem Energiestoffwechsel. «Bei Alzheimer wurden die Stoff-

wechselbedürfnisse von Nervengewebe viel zu lange ignoriert», sagt Pellerin.

«Die inverse Warburg-Hypothese ist die einzige Hypothese, die mit den empirischen Daten zu Alzheimer in Einklang steht», sagt Demetrius. Wenn Alzheimer eine Folge der taumelnden Energiereserven ist, dann eröffnen sich neue therapeutische Möglichkeiten. Im Wesentlichen müssten die Interventionen darauf abzielen, die Nervenzellen mit Energie zu versorgen. So würde man das Zellsterben aufhalten und den Ausbruch der Krankheit hinauszögern.

«Wir behaupten nicht, dass die inverse Warburg-Hypothese die letztgültige Antwort auf die Frage nach dem Ursprung der Alzheimerkrankheit ist», sagt Pellerin. «Gegenüber der Amyloid-Hypothese aber, die bisher bei allen klinischen Tests versagt hat, betrachten wir unser Modell als Fortschritt. Theres Lüthi