

„Es geht um eine neue Sicht auf die Alzheimerdemenz“

**Bisher sind
Therapiekonzepte
immer wieder
fehlgeschlagen –
jetzt forschen
Wissenschaftler der
Paracelsus-Universität und
der Universität Salzburg
gemeinsam, um so mehr
über die unterschiedlichen
Krankheitsmechanismen
herauszufinden.**

ILSE SPADLINEK



BILD: SHUTTERSTOCK PHOTO

W „Wir dachten früher, für chronisch-neurodegenerative Erkrankungen wie die Demenz sei ursächlich der neuronale Zelltod verantwortlich – und in letzter Konsequenz

ist es ja auch so. Daher versuchten Forscher und Industrie, Therapeutika zu entwickeln, um die Bildung der als ursächlich beschuldigten Ablagerungen zu verhindern und so die Nervenzellen vor dem Absterben zu schützen. Teilweise ist das auch gelungen, aber klinisch relevante Erfolge blieben aus. Warum? Die Alzheimerdemenz ist eine sehr komplexe Krankheit, bei der viele Faktoren eine Rolle spielen: Entzündungsprozesse, genetische und epigenetische Einflüsse, aber auch der Lebensstil. Wir lernen also zunehmend, dass hier – wie bei nahezu jeder Erkrankung im Zentralnervensystem – nicht nur ein einzelner Mechanismus eine Rolle spielt, sondern eine ganze Reihe von Prozessen zusammenwirkt und das Gehirn in seiner Funktion schädigt.“

Neurowissenschaftler Ludwig Aigner vom Institut für Regenerative Medizin der Paracelsus Medizinischen Privatuniversität beschreibt so in knappen Worten die neue Sichtweise in der Alzheimerforschung. Dafür plädiert auch Bernhard Iglseider, Vorstand der Universitätsklinik für Geriatrie in Salzburg, denn „gemessen an den Erfordernissen, ist der Erfolg verfügbarer Therapien eher mäßig. Die Forschung konzentriert sich stets auf Erscheinungsformen, die möglichst exakt das darstellen, was man behandeln will. Dementsprechend werden Studien durchgeführt und Therapeutika entwickelt, allerdings bildet das unsere Versorgungsrealität nur unzureichend ab“, sagt Iglseider. „Natürlich ist bei Demenzkranken vorrangig das Gehirn betroffen, es kommt aber mit zunehmendem Alter auch zu massiven Einschränkungen im gesamten Organismus: Wer an Alzheimer leidet, ist häufig gebrechlich – und umgekehrt. Patienten mit der alleinigen Diagnose ‚Alzheimer‘ ohne weitere Phänomene sind relativ selten, meist jünger – und auch sie erleiden später starke körperliche Einbußen.“

An der Entstehung der gefürchteten „Amyloid-Plaques“, charakteristischer Ablagerungen im Gehirn, ist ein krankhafter Abbau des Vorläuferproteins Amyloid Precursor Protein (APP) beteiligt. Daraus resultieren Verklumpungen, schädigen so benachbarte Nervenzellen und lösen Entzündungsreaktionen aus. Welche Funktion das APP überhaupt im Körper hat, ist nicht bekannt. Ein weiteres Protein namens „Tau“ spielt die zweite Hauptrolle, es ist wichtig für Transportvorgänge innerhalb der Zellen. Wenn es seiner normalen „Müllentsorgungsfunktion“ nicht mehr nachkommt, bildet es Neurofibrillen, fadenartige Strukturen, die man im Zellskelett abgestorbener Neuronen gefunden hat. Was man weiters feststellen konnte, sind Veränderungen an den Mitochondrien, den Zellorganellen, welche die Energie bereitstellen. „Wir wissen also relativ gut, was bei der Alzheimerdemenz passiert – aber warum es passiert, da sind wir noch nicht so weit“, bestätigt Bernhard Iglseider. „Es ist also enorm wichtig, die Grundlagenforschung voranzutreiben, um Ursachen und Mechanismen, die zur Erkrankung führen, besser verstehen und daraus neue Therapiekonzepte entwickeln zu können.“

Auf dem Weg dahin gibt es immer wieder Teilerfolge, manchmal durch Zufall. Der Strukturbiologe Hans Brandstetter von der Universität Salzburg und sein Team beschäftigen sich seit Langem erfolgreich mit dem Eiweißmolekül Legumain, das in der Krebsforschung eine bedeutende Rolle spielt. Legumain erfüllt wichtige Funktionen, es kann andere Molekülverbindungen zerschneiden, sie aber auch wieder zusammenfügen. „Zu unserer Überraschung fanden wir heraus, dass das durch den pH-Wert geregelt wird“, sagt Brandstetter. „Bei einem ungünstigen pH-Wert – wie es bei zunehmendem Alter der Fall ist – verkleben Proteine, die eigentlich nicht verklebt werden sollten. Das hat uns schnell zur Plaquebildung geführt.“ Gemeinsam mit einer amerikanischen Arbeitsgruppe entwickelten die Salzburger Wissenschaftler einen Hemmstoff, der – jedenfalls im Tiermodell – sehr erfolgreich war. Woran es liegt, dass hoffnungsvolle Wirkstoffe später doch am Patienten scheitern können? Hans Brandstetter: „Man muss wissen, dass eine Maus

im Labor gezielt dazu gebracht wird, eine ganz bestimmte Krankheitsform zu entwickeln. Dann ist es möglich, ebenso gezielt dagegenzusteuern. Kann ich mit meinem Wirkstoff in unterschiedlichen Fällen erfolgreich eingreifen, bin ich auf einem guten Weg. Es ist jedenfalls ein erster Schritt in die richtige Richtung.“

Auf diesem Weg ist auch Neurowissenschaftler Ludwig Aigner schon wichtige Schritte weitergekommen. Mit seinem Team verfolgt er unter anderem die Leukotriene, die als Gewebshormone bei entzündlichen und allergischen Reaktionen im Körper aktiv sind, bei Asthma beispielsweise – und im Gehirn. Im Tiermodell zeigte sich, dass ein bestimmtes Asthmamedikament auch die Entzündung von Gehirnzellen blockieren kann und sogar zur Verjüngung des Maushirns führt. Darauf basiert nun die Entwicklung eines neuen Medikaments, das auch für Demenzkranke tauglich sein könnte. Um die einzelnen Puzzesteine zum besseren Verständnis der Demenzerkrankungen zusammenzuführen, planen jetzt die Forschungsteams der Universität Salzburg und der Paracelsus Universität ihre Zusammenarbeit zu intensivieren: „Das wird uns sehr gut gelingen, schon deshalb, weil wir beide – Hans Brandstetter und ich – aus Niederbayern stammen“, schmunzelt Ludwig Aigner.

Zurück zum Kliniker. Wie sieht Bernhard Iglseider die Zukunft der Demenzforschung? Oder besser: was erwartet der Geriater für seine demenzkranken Patienten? „Wir haben ja die Komplexität dieser Erkrankungen vielfach angesprochen, in nächster Zeit kann ich daher für unsere Patienten keine Wunder erwarten. Man wird die Problematik auch nicht allein durch Medikamente lösen können, denn letztlich geht es hier nicht nur um ein medizinisches, sondern auch um ein gesellschaftliches Problem. Wie gehen wir mit der zunehmenden Zahl alter Menschen um? Wie können wir ihnen ein möglichst gesundes Altern ermöglichen und was tun wir, wenn das nicht möglich ist? Was können wir für Strukturen aufbauen, damit alle einen würdigen Lebensabend verbringen können und kein Generationenkonflikt entsteht? Nicht nur die Medizin, wir alle als Gesellschaft sind gefordert!“



Ludwig Aigner BILD: SN/PMU



Bernhard Iglseider BILD: SN/WILDBILD



Hans Brandstetter BILD: SN/PLUS