

Morbus Alzheimer

Vor über einem Jahrhundert beschrieb der deutsche Arzt Alois Alzheimer die Symptome einer neurodegenerativen Erkrankung, die später nach ihm benannt wurde: „Eine Frau von 51 Jahren zeigte als erste auffällige Krankheitserscheinung Eifersuchtsideen gegen den Mann. Bald machte sich eine rasch zunehmende Gedächtnisschwäche bemerkbar, sie fand sich in ihrer Wohnung nicht mehr zurecht, schleppte Gegenstände hin und her, versteckte sie, zuweilen glaubte sie, man wolle sie umbringen und begann laut zu schreien“.

Heute ist Morbus (M.) Alzheimer mit einem Anteil von 60 % die häufigste Krankheit unter den neurodegenerativen Erkrankungen (siehe auch Abb. 1, Abschnitt Neurodegenerative Erkrankungen). Diese tödliche Krankheit äußert sich zunächst durch eine geringfügige Vergesslichkeit, welche allmählich bis zum vollständigen Verlust der Persönlichkeit voranschreitet. Das „National Institute on Aging“ der USA formulierte 1999 und 2009 Warnzeichen, die auf Morbus Alzheimer hinweisen können (siehe Kasten).

Ursachen der Alzheimer-Krankheit

Bereits A. Alzheimer erkannte bei der mikroskopischen Untersuchung von Hirngewebsschnitten seiner verstorbenen Patientin (s. o.) die wesentlichen Veränderungen: die Amyloid-Plaques² und die Neurofibrillen³-Bündel sowie das reduzierte Nervengewebe. Jedoch konnten erst in den letzten 30 Jahren mit den Fortschritten der Molekularbiologie und der Genetik neue Erkenntnisse zur Entstehung dieser Plaques und Fibrillen gewonnen werden.

Auf der Suche nach den Krankheitshintergründen untersuchen Wissenschaftler verschiedenste molekulare Störungen wie die durch Mutationen bestimmter Gene begünstigte Protein-

Altersgruppe	männlich	weiblich
60 bis 69 Jahre	0,7 %	1,0 %
70 bis 74 Jahre	1,5 %	2,1 %
75 bis 79 Jahre	3,1 %	4,5 %
80 bis 84 Jahre	6,4 %	9,0 %
85 bis 89 Jahre	12,8 %	17,4 %
90 bis 94 Jahre	23,7 %	31,0 %
> 95 Jahre	39,8 %	48,9 %

Tab. 1: Prozentuale Häufigkeit der Alzheimer-Erkrankung in Abhängigkeit vom Lebensalter (Quelle: Robert Koch Institut, Statistisches Bundesamt 2005, Heft 28 „Altersdemenz“, Seite 13)

aggregation⁴ (extrazelluläre Plaques und intrazelluläre Fibrillen, s. Abb. 2) und die Fehlfunktion des Enzymkomplexes (Ubiquitin-Proteasom-System), der am Abbau verschiedener Proteine beteiligt ist. Die Störung in diesem Enzymkomplex und der dadurch defekte Abbau von intrazellulären Proteinen tragen wahrscheinlich zum Absterben von Neuronen bei (GXP NGFN-Sonderausgabe 2007, S.49).

Entstehung der „Alzheimer-Plaques“

Die genetischen Faktoren und molekularen Mechanismen, die an der Entstehung des Amyloid- β -Peptids ($A\beta$) aus dem Amyloid-Vorläufer-Protein (APP, für engl. **A**myloid **P**recursor **P**rotein) beteiligt sind, standen und stehen im Mittelpunkt der Untersuchungen (GXP NGFN-Sonderausgabe 2007, S.22). APP wird durch verschiedene Proteasen gespalten. Für die Krankheitsentwicklung beim M. Alzheimer haben die Enzyme β - und γ -Sekretase besondere Rele-

Das „National Institute on Aging“ der USA hat bereits 1999 (Überarbeitung 2009) Warnzeichen formuliert, die auf eine beginnende bzw. bereits bestehende Alzheimer-Erkrankung hinweisen können und die Betroffenen veranlassen sollten, ärztlichen Rat einzuholen (<http://www.nia.nih.gov/Alzheimers/Publications/sevensigns.htm>).

1. Der Erkrankte wiederholt immer wieder die gleiche Frage.
2. Der Erkrankte erzählt immer wieder mit gleichen Worten eine bestimmte Geschichte.
3. Der Erkrankte weiß nicht mehr, wie bestimmte alltägliche Verrichtungen wie Kochen, Kartenspiel, Handhabung der TV-Fernbedienung funktionieren.
4. Der Erkrankte hat den sicheren Umgang mit Geld, Überweisungen, Rechnungen und Ähnlichem verloren.
5. Der Erkrankte findet viele Gegenstände nicht mehr oder er legt sie an ungewöhnliche Plätze (unabsichtliches Verstecken) und verdächtigt andere Personen, den vermissten Gegenstand weggenommen zu haben.
6. Der Erkrankte vernachlässigt anhaltend sein Äußeres, bestreitet dies aber.
7. Der Erkrankte antwortet auf Fragen, indem er die ihm gestellte Frage wiederholt.

Arbeitsmaterial

Modul 1 Medizinische Genomforschung

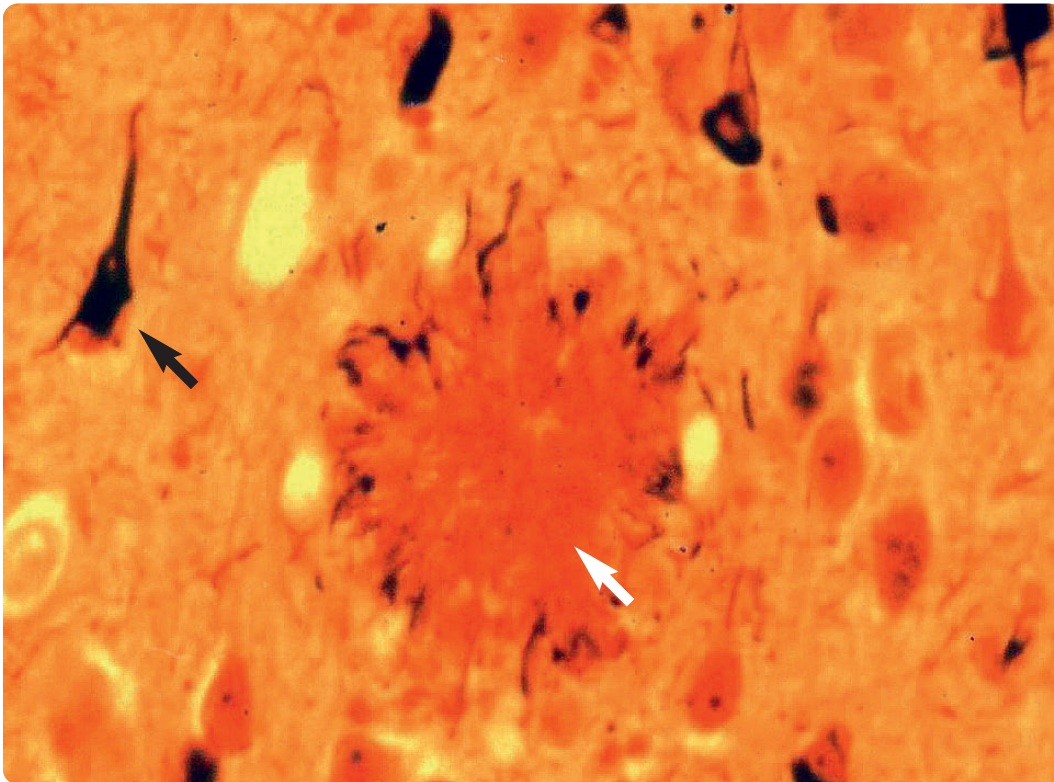


Abb. 2: Plaque (orangener Fleck, weißer Pfeil) und Fibrillenbündel (schwarz, schwarzer Pfeil)
(Quelle: Ch. Kaether, aus „Rätsel Altern“, Leibniz-Institut für Altersforschung, Fritz-Lipmann-Institut Jena, 2007, S.53)

vanz, da durch ihre Aktivität ein Peptid frei wird, das aufgrund einer gewissen Variabilität der γ -Sekretase-Schnittstelle zumeist eine Länge von 40 (A β 40-Peptid) oder 42 (A β 42-Peptid) Aminosäuren hat (s. Abb. 3). Während das Peptid A β 40 für das Entstehen der Alzheimer-Krankheit vermutlich von untergeordneter Bedeutung ist, können sich aus den A β 42-Bruchstücken oligomere Amyloid-Fragmente (Vorstufen zu den Plaques) bilden, die aus der Zelle transportiert werden. Insbesondere dieses A β 42 faltet sich in charakteristischer Weise (β -Faltblattstruktur) und „verklumpt“ zu den schädlichen β -Amyloid-Oligomeren und Amyloid-Plaques.

Durch diesen **neurodegenerativen Prozess** sterben besonders Neuronen in der Großhirnrinde⁵ und in Teilen des limbischen Systems⁶ ab. Der Verlust der Hirnsubstanz kann mehr als 20 % betragen (s. Abb. 4). Auch wird der Neurotransmitter Acetylcholin in bestimmten Neuronen nicht mehr in ausreichender Menge produziert, während die erhöhte Glutamatkonzentration zwischen den

Synapsen die Nervenzellen dauererregt und Signale nicht mehr richtig erkannt und weitergeleitet werden. Eine Leistungsminderung des Gehirns (Informationsverarbeitungsstörung, Gedächtnisverlust) ist die Folge. Dass der neurodegenerative Prozess auch von der Regulation des Fettstoffwechsels abhängt, zeigt Abb. 5.

Je höher der Cholesteringehalt, desto höher ist auch die Produktion von A β 42. Wissenschaftler des Nationalen Genomforschungsnetzes (NGFN) stellten fest, dass eine Abnahme der Cholesterinkonzentration zu einer geringeren Aktivität der γ -Sekretase und damit zu weniger A β 42 führt. Die Freisetzung von A β 40 hemmt die Cholesterinsynthese über das Enzym HMGR (**H**ydroxy-**M**ethyl-**G**lutaryl-**C**oA-**R**eduktase). Tatsächlich wird die Gabe cholesterinsenkender Statine bereits als mögliche Prävention der Krankheit untersucht (GXP 1.06, S.8).

Welche **genetischen Risikofaktoren** beschleunigen die Plaquebildung? Im Folgenden werden M. Alzheimer verursachende

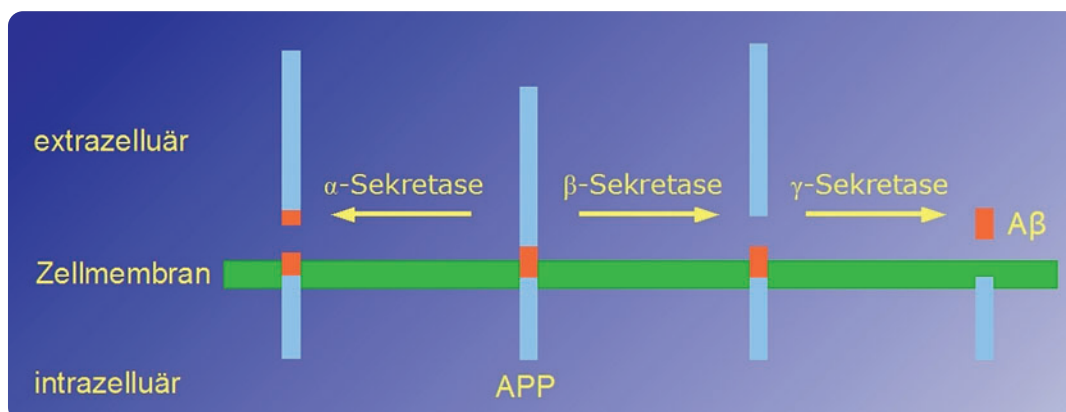


Abb. 3: Schematische Darstellung der APP-Fragmentbildung durch die Enzyme α -, β - und γ -Sekretase (Quelle: Wikipedia.de; Urheber: microsome)

Arbeitsmaterial

Modul 1 Medizinische Genomforschung

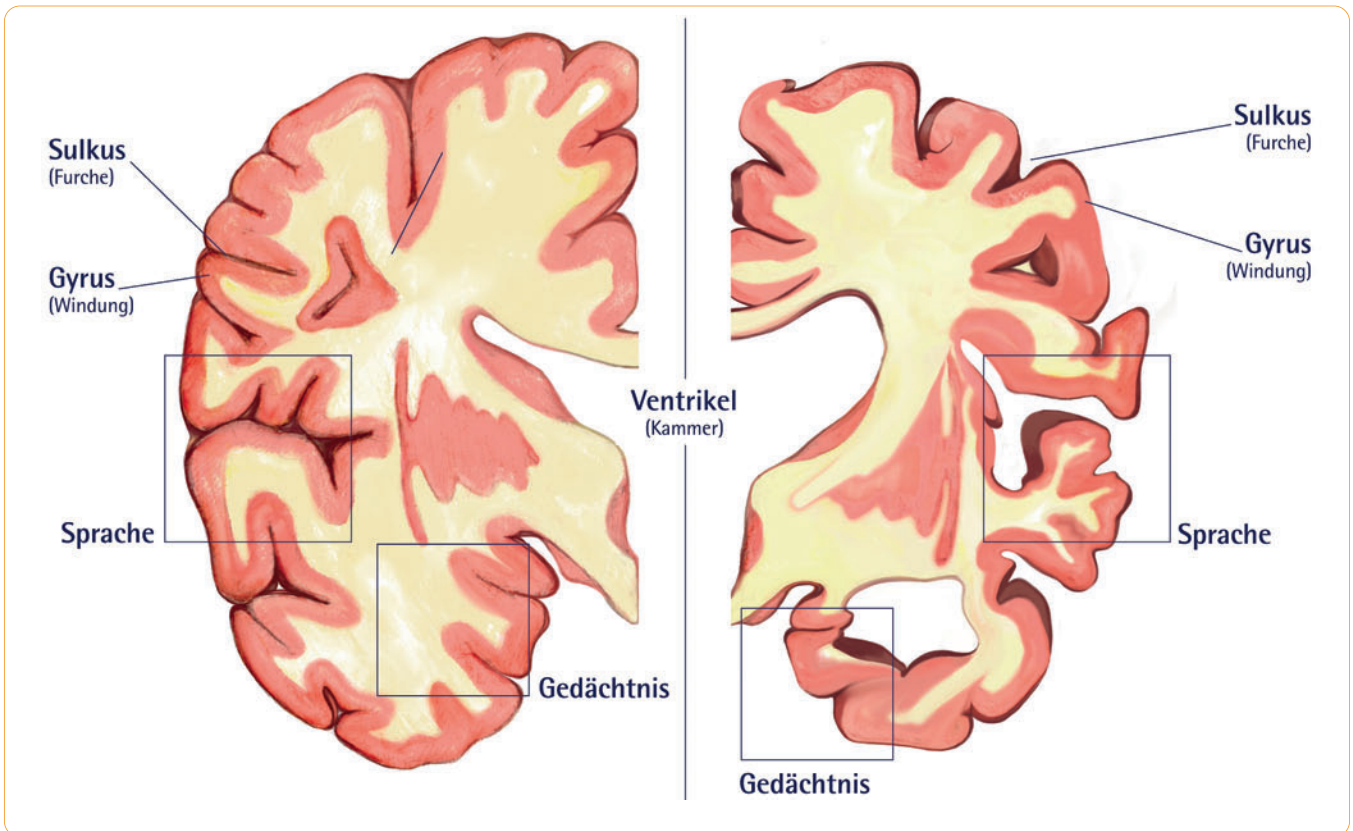


Abb. 4: Gezeigt sind Querschnitte durch das Gehirn in Frontalansicht. Der linke Querschnitt repräsentiert ein normales Gehirn, der rechte das Gehirn eines Patienten mit Alzheimer-Krankheit (Quelle: Alzheimer Forschung Initiative e.V.)

Mutationen in drei Genen beschrieben, die die Aggregation des β -Amyloids beschleunigen und dadurch zu einem frühen Ausbruch der Krankheit (meist im Alter zwischen 30 und 60 Jahren) führen, der sogenannten familiären Form der Alzheimer-Krankheit.

Mutationen im APP-Gen (s. o.) auf Chromosom 21 verursachen die verstärkte Produktion des Peptids A β 42. So wurde auch der Zusammenhang zwischen dem Down-Syndrom (Trisomie 21) und einem erhöhtem M. Alzheimer-Risiko bereits Mitte des 20. Jahrhunderts erkannt. Menschen mit Trisomie 21 erkranken viel öfter und früher an der Alzheimer-Demenz, denn mit dem überzähligen Chromosom 21 besteht auch eine Überexpression des APP-Gens, so dass es zur erhöhten Amyloid- β -Produktion kommt.

Für etwa 90 % der Fälle der früh einsetzenden Alzheimer-Krankheit sind jedoch Mutationen in den beiden Presenilin-Genen (PS1, Chromosom 14 und PS2, Chromosom 1) verantwortlich. Die Entdeckung, dass die Preseniline wichtige Bausteine der γ -Sekretase sind, führte zu einem besseren Verständnis der Funktionsweise dieses wichtigen Enzyms.

In den letzten Jahren wurden zudem zahlreiche Varianten von Genen entdeckt, die das Risiko an der spät beginnenden, nicht-familiären Form der Alzheimer-Krankheit zu erkranken erhöhen können (z. B. ApoE, SORL1, CLU, PICALM).

Tiere als Modellorganismen

Durch Experimente mit dem **Fadenwurm** *Caenorhabditis elegans* wurde nachgewiesen, dass die Preseniline als „molekulare Sche-

ren“ bei Wurm und Mensch gleiche Funktionen haben und im erblichen Fall von M. Alzheimer defekt sind (GXP 1.09, S.34-35). Bestimmte Mutationen im PS1-Gen verändern die γ -Sekretase-Aktivität, so dass das A β 42-Peptid gegenüber dem A β 40-Peptid überrepräsentiert ist. Demnach kann der Wurm auch als Modellorganismus für die Suche nach chemischen Wirkstoffen gegen die Krankheit verwendet werden.

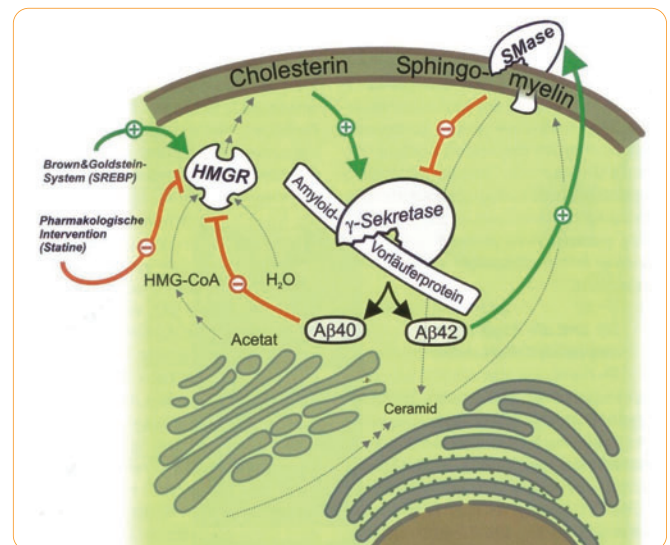


Abb. 5: Fettstoffwechsel-Regulation durch Alzheimer-Proteine (GXP 1.06, S.7)

Arbeitsmaterial

Modul 1 Medizinische Genomforschung

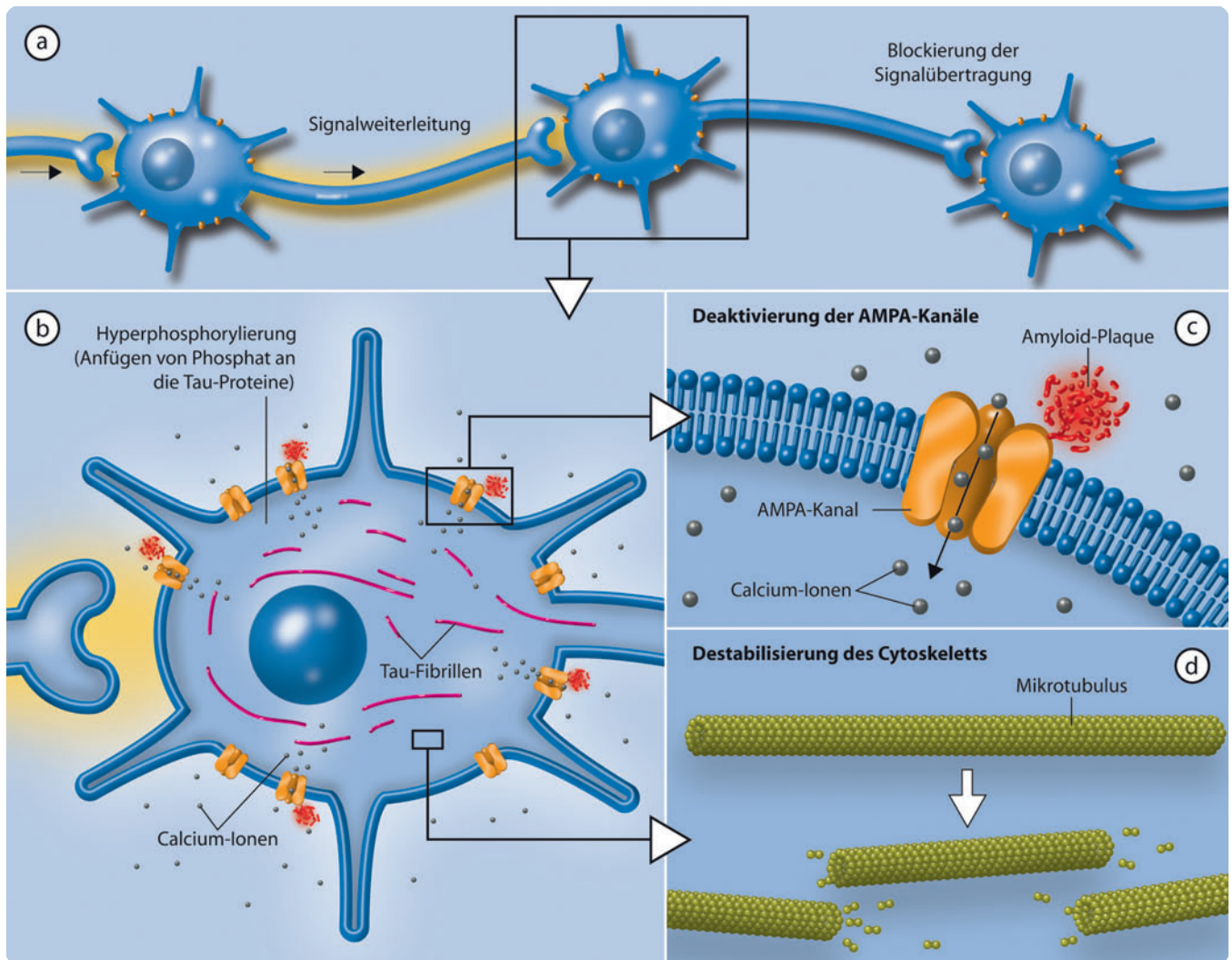


Abb. 6: Hintergründe des Verlustes der Signalweiterleitung bei M. Alzheimer (Quelle: Gehirn&Geist / Art for Science, aus GehirnGeist Dossier 1/2006, Seite 78)

Auch die Ablagerungen des A β 42-Peptids konnte im Tiermodell beobachtet werden. Nach Einschleusung eines Gens in **Zebrafische**, das beim Mensch zur erblichen Form der Alzheimer Krankheit führt, zeigten sich die charakteristischen Symptome im Gehirn, und der Untergang von Nervenzellen konnte durch Färbung sogar „live“ beobachtet werden (GXP 2.09, S.38 sowie GXP SCHOLÆ 1, S. 46).

Entstehung der Alzheimer-typischen Fibrillenbündel

Eine der Ursachen für das Neuronensterben sehen Wissenschaftler in der Bildung von Fibrillenbündeln innerhalb der Nervenzellen. Im gesunden Gehirn stabilisiert ein Protein namens Tau⁸ Strukturen, die man Mikrotubuli (röhrenförmige Proteinfilamente) nennt. Sie sind Bestandteile des Neuronenskeletts und für die strukturelle Stabilität sowie für den Transport von Nährstoffen und anderen wichtigen Substanzen verantwortlich. Bei der Alzheimer-Erkrankung wird das Tau-Protein so verändert, dass es sich in der Nervenzelle zu den Fibrillenbündeln (engl. „tangles“) abgelagert. Dadurch verliert das Protein besonders in den langen Fortsätzen (Axonen), die der Reizweiterleitung dienen, seine Stützfunktion. Die Struktur

der Neurone bricht zusammen und die Verbindungen von Zelle zu Zelle werden unterbrochen. Letztlich degeneriert die Nervenzelle (Abb. 6 A-D).

Bei der Entstehung der Fibrillenbündel spielen die Anlagerungen der β -Amyloid-Plaques an bestimmte Ionenkanäle (AMPA-Rezeptoren⁹) der Zellmembran eine entscheidende Rolle (Abb. 6 C). Es kommt zur Daueröffnung und ständigem Einstrom von Kalziumionen, wodurch viele Stoffwechselforgänge verändert und geschädigt werden. So aktiviert das überschüssige Kalzium bestimmte Enzyme, die (zu) viele Phosphatgruppen an das Tau-Protein binden (Abb. 6 B). Hierdurch verfilzt das Tau-Protein zu langen Fasergruppen, den Fibrillenbündeln. Da das Tau-Protein nun nicht mehr in ausreichendem Maße für seine eigentliche Funktion zur Verfügung steht, zerfällt das Mikrotubulus-System (Abb. 6 D). Neue Forschungsergebnisse weisen darauf hin, dass die Ablagerungen der β -Amyloid-Plaques und des Tau-Proteins gemeinsam die mitochondriale DNA und damit die Funktion der Mitochondrien beeinträchtigen und die Nervenzelle infolge von Energiemangel degeneriert (R.M. Schwarzkopf, Dissertation LMU München 2011; FLI-Jena, Presseinformation v. 23.6.11).

Arbeitsmaterial

Modul 1 Medizinische Genomforschung

Diagnosemethoden

Weltweit ist es Forschern der Molekularbiologie, Biochemie, Physik und Pharmazie gelungen, die Wirkungsmechanismen von M. Alzheimer teilweise aufzuklären und daraus erfolgversprechende Therapieansätze zu entwickeln.

Um M. Alzheimer zu stoppen, müssten Therapien in einem viel früheren Stadium beginnen, als dies heute der Fall ist. Darin sind sich die meisten Experten einig. Mit speziellen Fragebögen und Tests untersucht der Arzt die kognitiven Funktionen und den psychischen Zustand des Patienten. Bildgebende Verfahren, insbesondere die Kernspintomografie¹⁰, haben einen hohen Stellenwert für die Diagnose. Zudem können verschiedene Marker (wie Aβ40, Aβ42 und Tau) im Liquor – dem Nervenwasser, das Gehirn und Rückenmark umgibt – für Tests herangezogen werden.

Maßnahmen zur Behandlung von M. Alzheimer

Nach dem gegenwärtigen Stand der Forschung gibt es noch kein Medikament, das die eigentliche Ursache der Krankheit beseitigt. Zwar existieren bereits Wirkstoffe auf der Basis von Acetylcholinesterase-Hemmern, die über eine zeitweilige Verbesserung von Konzentration, Aufmerksamkeit und Lernleistung des Patienten den Krankheitsverlauf abmildern, doch rückgängig machen können sie ihn nicht. Viel Hoffnung setzten die Forscher auf die Entwicklung von Impfstoffen gegen M. Alzheimer. In Mausmodellen („Alzheimer-Mäuse“) injizierten die Wissenschaftler Aβ-Peptid und konnten eine starke Immunantwort beobachten: Die Amyloid-Plaques waren verschwunden und sogar die Gedächtnisleistung verbesserte sich teilweise. Hoffnungsvoll wagte man 2002 eine erste Impfstudie mit einem kleinen Patientenkreis. Nach einer nachweisbar erhöhten Amyloid-Antikörperbildung trat bei den meisten Patienten mit fortgeschrittener Alzheimer Erkrankung eine Stabilisierung der Gedächtnisleistung ein. Da jedoch 7 % der geimpften Patienten schwere Hirnhautentzündungen entwickelten, kam es zum Abbruch der Studie. Nun wird an alternativen Methoden der Immunisierung, die keine Entzündungen hervorrufen, geforscht.

Eine einfache Empfehlung zur Senkung des Krankheitsrisikos geben die Organisatoren der Rotterdam-Studie, die seit 1989 die Einwohner des Stadtbezirks Ommoord von Rotterdam erfasst: Verzicht auf cholesterinhaltige Fette und auf Rauchen, viel regelmäßige Bewegung zur Stärkung des Herz-Kreislauf-Systems und zur

Arbeitsaufträge

1. Wiederholen Sie in diesem Zusammenhang folgende Grundbegriffe: Enzyme, Proteinbiosynthese und Modellorganismen.
2. Erstellen Sie aus den Werten der Tabelle 1 ein sinnvolles Diagramm und werten Sie dieses aus.
3. Erarbeiten Sie ein zusammenfassendes Arbeitsblatt, das wesentliche Inhalte der Alzheimer-Erkrankung zusammenfasst und stellen Sie dieses ihren Mitschülern vor (eine Seite). Gehen Sie dabei u. a. auf die rechtzeitige Erkennung und die Vorbeugung sowie auf die Heilungschancen ein.

Beibehaltung des Normalgewichtes (Body-Mass-Index 18,5-25 kg/m²) sowie rege geistige Tätigkeit zum Training der Gedächtnisleistung.

Wie erfolgreich eine zielstrebige geistige Arbeit sein kann, entdeckten Neurobiologen der Universität Heidelberg (GXP 3.09, S. 52-53). Nervenzellen haben dann eine größere Überlebensfähigkeit, wenn durch Hirnaktivität ein schützendes genetisches Programm in Gang gesetzt wird. Dabei werden Schutzgene aktiviert, die das Überleben der Neuronen deutlich fördern. Neben den neuen Perspektiven für therapeutische Ansätze zur Behandlung von M. Alzheimer wurde durch die Heidelberger Forscher der wissenschaftliche Nachweis für etwas erbracht, was eigentlich schon immer bekannt war: **Ein aktives Gehirn lebt länger!**

1 Alzheimer, A. 1906: Über einen eigenartigen schweren Krankheitsprozess der Hirnrinde, in Zentralblatt für Nervenkrankheiten, 25, S.1134

2 gr. amylo = Stärkemehl; fr. plaque = Fleck; Nach Anfärbung der Gewebeschnitte mit Kongorot wurden die Plaques als amyloide (stärkeartige) Ablagerungen beschrieben, obwohl es sich um Proteine handelte.

3 lat. fibra = Faser

4 lat. aggregatio = zusammenhäufen

5 Teil des Großhirns, in dem bewusste Vorgänge verarbeitet werden.

6 Hierzu gehört beispielsweise der für Gedächtnisprozesse wichtige Hippocampus.

7 lat. praesenilis = vor dem Greisenalter

8 Tau ist der Name des griechischen Buchstabens „T“ und weist auf den Anfangsbuchstaben des englischen Wortes „tangle“ für „Gewirr“ hin.

9 als AMPA-Rezeptoren (AMPA = engl.; α-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor) wird eine Untergruppe von Rezeptoren bezeichnet, die den Neurotransmitter Glutamat binden.

10 Synonym: Magnetresonanztomographie (MRT), computergestütztes bildgebendes Verfahren, das im Gegensatz zur Röntgendiagnostik auf dem Prinzip der Magnetresonanz beruht.