

Welt-Alzheimerstag ?

Wo steht die Alzheimer-Forschung?]



Das Thema ist so akut wie nie zuvor: Im Jahr 2003 wurde das bisher letzte Medikament gegen die Alzheimer-Demenz zugelassen, weltweit steigt die Zahl der Betroffenen. Gleichzeitig gab es besonders in den vergangenen Monaten und Jahren immer wieder herbe Rückschläge bei der Entwicklung neuer Therapien gegen das Vergessen. Wie geht es nun weiter? Zum Welt-Alzheimerstag am 21. September hat die Initiative ?Tierversuche verstehen? Experten aus Wissenschaft und Forschung um Einschätzungen gebeten: Wo steht die Forschung? Warum haben bisherige Therapieansätze nicht die erhofften Erfolge gebracht? Welche neuen Ideen gibt es?

Was ist Alzheimer? Was ist das Problem?

Hohes Alter ist der wichtigste Risikofaktor für die Alzheimer-Demenz ? und damit auch die Erklärung für die dramatischen Zahlen: Laut der Deutschen Alzheimer Gesellschaft sind weltweit etwa 46 Millionen Menschen von Demenzerkrankungen betroffen, zwei Drittel davon in Entwicklungsländern. Bis 2050 wird die Zahl auf voraussichtlich 131,5 Millionen ansteigen. In Deutschland wird sich [die Zahl der Demenz-Erkrankten](#) bis 2050 voraussichtlich von heute 1,7 Millionen auf 3 Millionen fast verdoppeln. Ursache ist unsere weltweit steigende Lebenserwartung.

Umso dringlicher ist der Bedarf an Lösungsansätzen, die eine Früherkennung ermöglichen, den Krankheitsverlauf verzögern und abmildern oder bestenfalls gar nicht erst ausbrechen lassen. In der jüngsten Vergangenheit gab es für Patienten, Angehörige und Forscher jedoch einige ernüchternde Nachrichten: So wurde etwa die Entwicklung des experimentellen Wirkstoffs Elenbecestat im September 2019 abgebrochen. Zuvor lieferten zwei weitere sogenannte [BACE1-Inhibitoren](#), Verubecestat und Umibecestat, sowie der [monoklonale Antikörper](#) Aducanumab, der lange als großer Hoffnungsträger im Kampf gegen die Krankheit galt, am Ende nicht die erhofften Ergebnisse in den klinischen Studien; die Hersteller stoppten die [Klinischen Studien](#) im März 2019.

Alzheimer ist die häufigste Form von Demenz, bei der bestimmte Symptome wie die Störung von Gedächtnis, Orientierung, Sprache, Denk- und Urteilsvermögen sowie Veränderungen in der Persönlichkeit auftreten. Die Kommunikation zwischen den Zellen im Gehirn ist gestört, die Verknüpfungspunkte (Synapsen) zwischen den Hirnzellen funktionieren nicht mehr richtig. Die Nervenzellen sterben schließlich nach und nach ab. Wichtigstes Kriterium für die Diagnose Alzheimer ist aber das Vorhandensein von Proteinablagerungen im Gehirn, der sogenannten (Amyloid-)Plaques und (Tau-)Fibrillen. Diese Ablagerungen fand der deutsche Arzt und Namensgeber [Dr. Alois Alzheimer bereits im Jahr 1906](#) im Gehirn einer stark dementen Patientin.

Amyloid, Tau, Entzündung - Eine unheilvolle Kettenreaktion?

Die beiden Eiweiße (Proteine), die für diese Verklumpungen verantwortlich sind, sind heute als Amyloid und Tau bekannt. In einem jungen, gesunden Gehirn macht **Amyloid** zunächst wenig Sorgen, da es zunächst problemlos abgebaut werden kann. Allerdings verändert sich der Auf- und Abbauprozess des Proteins mit zunehmendem Alter ? oder aufgrund von genetischen Faktoren. Dabei erhöht sich der Anteil der ?klebrigen? Beta-Version des Amyloid-Proteins. Diese Amyloid-beta-Peptide siedeln sich zunächst als Oligomere zwischen den Nervenzellen im Gehirn an. Dort verklumpen sie zunehmend zu unauflöslchen Ablagerungen, sogenannten ?senilen? oder Alzheimer-Plaques. Diese geben ? das gilt nach wie vor als gesichert ? den ursprünglichen Anstoß zur Erkrankung.

Das Gehirn versucht, sich mit aggressiven **Entzündungsreaktionen** des Immunsystems gegen die Verklumpungen und das Zellensterben zu wehren, was wiederum weitere Schädigungen des umliegenden Gewebes nach sich zieht. Die Aktivität des Immunsystems ist es auch, die vermutlich die weitere Ausbreitung der Amyloid-Verklumpungen im Gehirn hervorruft.

Wie diese **Kettenreaktion** abläuft, wird erst seit den 1990er Jahren durch eine Kombination ganz unterschiedlicher Methoden Schritt für Schritt erforscht. Dabei spielen auch Tiermodelle der genetisch veranlagten ? und daher besonders aggressiven und sehr früh auftretenden ? Form der Alzheimer-Erkrankung eine wichtige Rolle. Der weitaus größere Teil der Erkrankungen ist aber nicht auf die vererbare, früh ausbrechende Form zurückzuführen, sondern entwickelt sich sozusagen ?spontan? mit zunehmendem Lebensalter.

Die bisher klinisch getesteten Lösungsansätze richten sich auf den Auf- oder den Abbau der Ablagerung von Amyloid beta, setzen also am Start der Kettenreaktion an. Der Bonner Immunologe **Michael Heneka*** vergleicht den Verlauf der Erkrankung mit einem Staffellauf: ?Wenn der erste Läufer seine Runde beendet und den Stab weitergegeben hat, dann können Sie den anfeuern, wie Sie wollen ? das wird den Ausgang des Rennens leider nicht mehr beeinflussen.?

"Wir kommen dramatisch zu spät"

Der Münchener Alzheimer-Forscher **Christian Haass*** sieht genau darin das Problem der bisherigen Therapieversuche. ?Wir haben aber bei allen bisher getesteten Behandlungen das große Problem, dass wir viel zu spät kommen.? sagt Haass. ?Wenn die Patienten mit oft schon schweren Symptomen in die Klinik kommen, sind Teile des Gehirns bereits unwiederbringlich zerstört. Die Kaskade ist dann bereits seit langem im Gange und läuft unabhängig von ihrem Auslöser, dem Amyloid, ab. Wir kommen schlicht und einfach dramatisch zu spät, und damit meine ich Jahrzehnte zu spät!?

?Damit wir einen tatsächlichen Erfolg verzeichnen können, müssen wir uns auf die frühesten Stadien der Erkrankung konzentrieren?, ist sich auch **Bart De Strooper*** sicher. Mit der Forschung nach einer Früherkennung durch sogenannte **Biomarker**, also charakteristische biologische Merkmale die Krankheitsprozesse im Körper anzeigen, sei die Forschung auf dem richtigen Weg. Der Molekularbiologe De Strooper forscht in Belgien und London und ist aktuell auf der Suche nach geeigneten Teilnehmern für klinische Studien, die sich in einem sehr frühen Stadium der Krankheit befinden.

Wie geht es nun weiter?

Den Pessimismus bezüglich der Zukunft der Alzheimer-Forschung weisen sowohl Haass als auch De Strooper scharf zurück. ?Wir haben riesige Schritte in unserem Verständnis von Alzheimer und anderen Demenzerkrankungen gemacht. Nicht nur aufgrund der Grundlagenforschung, die wir machen, sondern auch durch die Erkenntnisse aus den ‚Fehlschlägen‘ auf klinischer Ebene?, sagt De Strooper.

Haass formuliert es so: ?Ich bin überzeugt, dass die bereits entwickelten Medikamente wertvoller sind, als viele offenbar gerade denken. Man müsste sie aber alle nochmal testen. Diesmal jedoch deutlich früher, um zu verhindern, dass die Krankheit überhaupt ausbricht. Es laufen bereits klinische Studien mit Teilnehmern, bei denen wir aufgrund ihrer genetischen Vorbelastung sehr genau wissen, dass und wann sie an Alzheimer erkranken werden. Diese Menschen werden dann schon ab dem Alter von 18 Jahren behandelt, denn das geht nur mit Patienten, die noch komplett gesund sind. Wir hätten das schon längst tun sollen ? denn nur so können wir herausfinden, wie wir die Krankheit verhindern können. Meiner Ansicht nach brauchen wir also gar nicht unbedingt zig neue Kandidaten, sondern wir sollten die, die wir bereits haben, erst einmal konsequent früh genug testen.

Auch **Caghan Kizil*** sieht eher Aufbruchstimmung als Niedergeschlagenheit: "Die Alzheimer-Forschung befindet sich noch in der Anfangsphase. Wir müssen diese Krankheit mit innovativen Ansätzen besser verstehen, um eine gezielte und effektive Behandlung zu ermöglichen", sagt der Dresdener Grundlagenforscher. Man wähle nun einen breiteren Ansatz, der neben den Nervenzellen auch diejenigen Zellen einschließt, die keine Nervenzellen sind, aber dennoch eine wichtige Rolle spielen (z.B. Gliazellen).

Tatsächlich sei der größere Zusammenhang beim Fokus auf die spezifischen Bestandteile der Krankheit, wie beta-Amyloid und Tau, aus dem Blick geraten, meint auch De Strooper. Das Zusammenspiel von Gehirn und dem restlichen Körper sei ein komplexer Vorgang. "Aus meiner Sicht ist die Entschlüsselung der Zellantwort wesentlich, um das Wissen darüber zu vergrößern, wie sich die Krankheit entwickelt. Gerade auch in Hinsicht auf das Immunsystem." Andere Krankheitsbereiche wie HIV/AIDS und Krebs hätten gezeigt, dass verschiedene Wege in unterschiedlichen Krankheitsstadien in Betracht gezogen werden müssen, um wirkungsvolle Therapien zu entwickeln. "Wenn man in der Forschung in verschiedene Bereiche wie zum Beispiel der Biologie von Synapsen, Blutgefäßen oder Lipiden (Fette) investiert, dann bin ich optimistisch, dass sich verschiedene neue Kandidaten für Therapiemaßnahmen finden.", so De Strooper.

Die Wissenschaft bleibt optimistisch

Agnes Flöel*, Alzheimer-Expertin für die Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN) ist ebenfalls der Meinung, dass die Alzheimer-Forschung noch längst nicht am Ende ist. "Wir sind optimistisch, dass einige der Substanzen, die derzeit getestet werden, zu deutlichen Therapiefortschritten führen werden", sagt die Neurologin. Sie glaubt, dass Beta-Amyloid zwar ein (Bio-)Marker, aber nicht der alleinige "Maker" der Erkrankung sei. Die Forschung werde in Zukunft vermehrt dazu übergehen, das Potenzial anderer möglicher Angriffspunkte für eine Therapie zu untersuchen, glaubt Flöel. "Zurzeit sind über 30 Substanzen gegen Alzheimer in der klinischen Testung mit ganz unterschiedlichen molekularen therapeutischen Angriffspunkten und viele davon befinden sich bereits in der Phase-III-Prüfung."

Michael Heneka vermutet, dass die Lösung für Prävention oder Therapie nicht in einem einzigen Medikament liegen wird. Man werde dahinkommen müssen, die unterschiedlichen Krankheitsmechanismen zum gleichen Zeitpunkt zu beeinflussen. "Es gibt hier nicht die eine Wahrheit. Weder im Bereich der Tau-Proteine, von Amyloid beta oder in der Immunologie", sagt Heneka. Als Beispiel nennt er die Mikroglia-Zellen, die im Gehirn eine Abwehr- und Schutzfunktion haben. Diese Zellen müsste man dazu bringen, nicht mehr mit Entzündungen auf das Amyloid beta zu reagieren, sondern sich stattdessen, um die Nervenzellen in der Umgebung zu sorgen und die Ablagerungen zu entfernen. Dass sie dies können, zeige sich bei nicht-Erkrankten.

Bei allem Optimismus dürfe man jedoch die Größenordnungen der Forschung nicht verkennen, mahnt De Strooper: "Jedes Jahr werden mehr wissenschaftliche Arbeiten zum Thema Krebs veröffentlicht als zum Thema Demenz in einem ganzen Jahrhundert. Das entspricht jedes Jahr einer Bibliothek an neuem Wissen im Bereich Krebs, die so groß ist wie derzeit der ganze Bereich Demenz. Unser Wissensbestand ist 16-mal kleiner als bei Krebs und das obwohl es weltweit mehr Demenz-Erkrankte (46 Mio.) als Krebspatienten (43 Mio.) gibt."

Tierversuche in der Alzheimer-Forschung ? Auf der Suche nach dem richtigen Weg

Alzheimer-Forscher Caghan Kizil sieht in Tierexperimenten einen wichtigen Bestandteil der Forschung auf dem Weg zur Heilung: "Wir brauchen neue Wege, um diese Krankheit zu untersuchen. Nehmen wir zum Beispiel an, dass die Produktion von mehr Neuronen in unserem Gehirn die Alzheimer-Krankheit bekämpfen könnte. Dann sind wir in unserem Repertoire an experimentellen Modellen derzeit sehr eingeschränkt, da Neurogenese [die Bildung von neuen Nervenzellen] und neuronale Regeneration [Wiederherstellung verlorengangener Nervenzellfunktionen] bei Säugetieren eher schwach ausgeprägt sind."

Tiermodelle wie der Zebrafisch, so Kizil, seien besser geeignet, zu verstehen, wie man ein Wirbeltierhirn "regenerieren" kann, denn der Zebrafisch regeneriere seine Nervenzellen auch im Krankheitsfall auf natürliche Weise. "Ja, Zebrafische sind keine Menschen, aber sie sind uns evolutionär nahe, sie können bestimmte Fragen beantworten, wie zum Beispiel die Frage, wie wir mehr Neuronen in unserem Gehirn herstellen können. Die Antworten könnten für klinische Studien sehr nützlich sein."

Kizil ist überzeugt, dass man allerdings auch dem Menschen viel näherkommen müsse. "Das menschliche Gehirn zeigt im Vergleich zu vielen Tiermodellen, sogar Nagetieren, durchaus einzigartige physiologische Reaktionen." Daher müsse man bestimmte Aspekte der Alzheimer-Erkrankung in relevanten experimentellen Modellen untersuchen und dann weitere Forschungen an "humanisierten"

Modellen durchführen, die dem menschlichen Gehirn realistisch ähneln. Hier gehe es darum zu sehen, ob die experimentellen Ergebnisse tatsächlich auf das menschliche Gehirn anwendbar sind. [?Organoide](#) und 3D-Zellkulturtechniken haben sich als äußerst nützliche Werkzeuge für diesen Aspekt erwiesen. Wir können nun bestimmte Merkmale des menschlichen Gehirns in einer Petrischale modellieren, ohne Tiere zu verwenden.?

Kizil fordert: ?Wir haben nicht den Luxus, irgendeine Idee zu ignorieren. Die Forschungsgemeinschaft und die pharmazeutische Industrie müssen sich stärker auf Modelle von Nicht-Säugetieren und 3D-Kulturen konzentrieren. Zweifellos gibt es viele Ebenen, auf denen diese Ansätze scheitern können. Aber was ist, wenn sie es nicht tun??

Bei aller Kritik an der Übertragbarkeit ist der Einsatz von Tierversuchen in der Forschung auch für De Strooper ? gerade aufgrund der vielen Faktoren, die in den Krankheitsverlauf hineinspielen ? immer noch wesentlich für das Verständnis der Entwicklung der Krankheit. ?Wir brauchen eine Verfeinerung der Tiermodelle und eine bessere Überprüfung ihrer Grenzen. Neben Alternativmethoden wie die Entwicklung [pluripotenter Stammzellen](#), die aus den Patienten gewonnen werden, bauen wir hier wichtige Ressourcen auf, müssen allerdings aufmerksam im richtigen Umgang mit ihnen vorgehen.?

Auch die Industrie bleibt dran

Auch in der Industrie wird weitergeforscht, auch wenn einige Unternehmen nach Rückschlägen aus der Forschung ausgestiegen sind. ?Auch wir haben schon negative Studienergebnisse gehabt, aber wir sind überzeugt, dass unser systematischer Forschungsansatz, der versucht, einzelne Krankheitssymptome gezielt Veränderungen in spezifischen Netzwerken von Nervenzellen zuzuordnen, uns letztendlich in die Lage versetzen wird, diese erfolgreich zu therapieren?, sagt **Bernd Sommer*** von der Pharmafirma Boehringer Ingelheim. Man wisse um die Ausdauer und Nachhaltigkeit, die für einen Erfolg auf diesem Gebiet notwendig sei. Das Unternehmen investiere daher weiterhin in die Forschung an Alzheimer.

Auf der Suche nach Therapien im Bereich Zentrales Nervensystem testet Boehringer Ingelheim aktuell zwei verschiedene Wirkstoffe in klinischen Studien, die auch bei der Alzheimer-Erkrankung helfen könnten. ?Wir arbeiten hier zusammen mit anderen Firmen, Universitäten und Hirnforschern in der ganzen Welt.?, sagt Sommer.

Dabei spielen auch Versuche an Tieren eine Rolle. ?Tierversuche sind ein kleiner Teil unserer Alzheimerforschung, der uns aber essentielle Fragen beantwortet. Die Erforschung von neuronalen Veränderungen bei Alzheimer ist extrem komplex und nur im biologischen System können bestimmte Veränderungen erkannt werden?, betont Sommer. Das Gehirn sei immer noch das am wenigsten verstandene Organ und hier seien noch maßgebliche Erkenntnisse notwendig, um zu ergründen, was die Entstehung von Alzheimer verhindern könne. ?Eckpfeiler sind für uns dabei die [3R-Prinzipien](#). Wir haben uns dazu verpflichtet, Tierversuche soweit wie möglich zu vermeiden, zu verringern und zu verbessern?, betont Sommer.

*Unsere Experten

In der Reihenfolge ihrer Nennung

Prof. Dr. Michael Heneka ist Direktor der Klinik für Neurodegenerative Erkrankungen und Gerontopsychiatrie an der Universität Bonn und leitet Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE) in Bonn eine Forschungsgruppe, die die entzündlichen Prozesse bei Alzheimer-Erkrankungen erforscht.

Weitere Aussagen von Prof. Heneka lesen Sie in der aktuellen Berichterstattung. Mehr über seine Forschungsschwerpunkte erfahren Sie auf der [DZNE-Website](#).

Prof. Dr. Christian Haass zählt zu den renommiertesten Alzheimer-Forschern weltweit. Für seine Arbeiten zur Entstehung der Krankheit wurde er zusammen mit Prof. Bart De Strooper (s.u.) mit dem Brain Prize ausgezeichnet, der unter Hirnforschern ähnlich angesehen ist wie der Nobelpreis. Haass ist Sprecher des Münchner Standorts des Deutschen Zentrums für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE) und Leiter des Labors für Neurodegenerative Erkrankungen an der LMU München.

Ein ausführliches, aktuelles Interview mit Prof. Haass über seine Einschätzung zum Stand der Alzheimer-Forschung lesen Sie hier.

Prof. Dr. Bart De Strooper ist international einer der führenden Forscher im Bereich Alzheimer. Er ist Direktor des UK Dementia Research Institute in London, lehrt zur Alzheimer-Erkrankung am University College London (UCL) sowie Molekularmedizin am VIB und der Universität Leuven in Belgien. Für seine Arbeiten zur Entstehung der Krankheit wurde er zusammen mit Prof. Christian Haass (s.o.) mit dem Brain Prize ausgezeichnet, der unter Hirnforschern ähnlich angesehen ist wie der Nobelpreis. Nähere Informationen zur Forschung von Prof. Strooper bietet die Website der [VIB-KU Leuven](#).

Dr. Caghan Kizil ist Leiter einer Helmholtz-Forschungsgruppe am DZNE Dresden und am DFG-Forschungszentrum für Regenerative Therapien (CRTD) der TU Dresden. Sein Labor will verstehen von Zebrafische, wie das menschliche Gehirn bei der Alzheimer-Krankheit mehr Neuronen produzieren kann.

Weitere Informationen über den Forschungsschwerpunkt von Kizil finden Sie [hier](#).

Prof. Dr. Agnes Flöel ist Direktorin der Klinik und Poliklinik für Neurologie am Universitätsklinikum Greifswald und leitet das Labor für Kognitive Neurologie. Wissenschaftlich arbeitet sie an der Frühdiagnostik und der Prävention dementieller Erkrankungen, u. a. untersucht sie hier nicht-medikamentöse Ansätze wie Lebensstilmodifikationen, Nahrungsergänzungsmittel und nicht-invasive elektrische Hirnstimulation.

Weitere Informationen über den Werdegang und die wissenschaftliche Arbeit von Prof. Flöel finden Sie auf der Website [des Universitätsklinikums Greifswald](#).

Die **Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN)** ist eine medizinische Fachgesellschaft mit rund 9000 Mitgliedern. Die DGN ist [Kooperationspartner](#) der Initiative ?Tierversuche verstehen?.

Dr. Bernd Sommer ist Global Head CNS Diseases Research des weltweit tätigen Pharmaunternehmens Boehringer Ingelheim.