

Herr Beyreuther, die Suche nach einem Alzheimer-Medikament war bisher so frustrierend, dass manche sich über den plötzlichen Optimismus mehr als wundern. Was ist in der neuen Studie anders?

BEYREUTHER: In der Vergangenheit gab es tatsächlich nur Negatives zu berichten. Wir konnten das Fortschreiten der Krankheit einfach nicht aufhalten. Jetzt haben wir den ersten Nachweis, dass wir mit bestimmten Antikörpern etwas erreichen können. Der Unterschied zu früher ist: Die Patienten waren diesmal echte Patienten. Sie wurden mit Biomarkern in der Hirnflüssigkeit, Amyloid und Tau, und bildgebenden Verfahren ermittelt. Mit Kernspin kann man die Dicke des Hippocampus ermitteln, die ist bei Alzheimer-Patienten typischerweise deutlich verringert. Und noch aussagekräftiger sind Hirnbilder mit dem Amyloid-PET. Dabei wird das Amyloid mit radioaktiven Substanzen markiert, es ist deshalb in Deutschland zur Anwendung an gesunden Menschen verboten.

DEMETRIUS: Wie meinen Sie das, inwiefern waren die Patienten in früheren Studien keine echten Patienten?

BEYREUTHER: Schätzungsweise die Hälfte der Patienten waren keine Alzheimer-Patienten, es war eine Mischung von Kranken, die an unterschiedlichen neurodegenerativen Erkrankungen litten. Eine Demenz wird von vielen unterschiedlichen Leiden ausgelöst.

DEMETRIUS: Wie definieren Sie dann Alzheimer-Patienten?

BEYREUTHER: Es gibt zwei Definitionen, eine vom amerikanischen Nationalen Institut für Altersforschung des Nationalen Instituts für Gesundheit NIA/NIH und eine andere von einem internationalen Alzheimer-Konsortium (IWR). Letztere enthält eine Veränderung des episodischen Gedächtnisses, eines Teils des Langzeitgedächtnisses, plus einen Biomarker. Für das NIA/NIH genügen zwei Biomarker. Das reicht mir nicht. Der Mensch muss Symptome einer Demenz zeigen, um als krank zu gelten.

Zurück zu den jüngsten Therapieerfolgen: Werden sie von der Alzheimer-Forschung nicht deshalb so gefeiert, weil sie nun etwas sicherer sein kann, dass die Amyloidablagerungen tatsächlich die Krankheitsursache sind und man nicht jahrelang womöglich auf das falsche Pferd gesetzt hat?

BEYREUTHER: Der Antikörper Solanezumab ist gegen lösliches Amyloid gerichtet. Und zum ersten Mal hat man Patienten im ersten Stadium, Menschen mit leichten Symptomen, die normalerweise nicht diagnostiziert werden, behandelt. Leicht bedeutet hier, dass schon sechzig Prozent der Nervenzellen in Teilen des Hippocampus zerstört sind. Diese Menschen haben die Pathologie, aber sie sind nicht schwer krank. Sie haben leichte Probleme mit dem Kurzzeitgedächtnis, die sie im täglichen Leben etwas beeinträchtigen, aber es ist keine schwere Demenz. Bei mittelschweren Formen sind dann schon neunzig Prozent verloren. Wichtig ist aber: Die über Jahrzehnte angesammelten und kaum angreifbaren Amyloidablagerungen waren gar nicht das Ziel, sondern die löslichen und toxischen Amyloidvorläufer der Plaques, die sogenannten Amyloid-beta- oder Abeta-Oligomeren. Auch die beiden anderen Antikörper, die noch in der klinischen Prüfung sind, zielen auf dieses gelöste Abeta. Eli Lilly hat nun, nachdem man sich allein auf Patienten in diesem Frühstadium konzentriert hat, gezeigt, dass der Antikörper den kognitiven Abbau um gut 30 Prozent verringert. Patienten, die anfangs Placebo erhalten hatten und in der „Spätstarter-Gruppe“ (delayed-onset participants) anschließend mit dem Antikörper behandelt wurden, zeigten dieselben Verbesserungen. Nur eben verzögert. Zudem konnten sie die „Erststarter-Gruppe“, die früher mit der Therapie begonnen hatte, im Kognitionsstest nicht mehr einholen. Der Antikörper tut also das Richtige. Bei den beiden anderen Antikörpern gegen Abeta von Biogen und Roche hat sich zudem gezeigt, dass man weniger Amyloid Plaques oder Tau-Protein im Blut und im Hirnparenchym findet. Tau ist ein charakteristisches Abbauprodukt toter Hirnzellen.

Ist das Beweis genug, um von einem Durchbruch zu sprechen?

BEYREUTHER: Es ist schon ein Durchbruch. Die Studien laufen weiter, Eli Lilly plant eine vierte Therapiestudie, allerdings nicht bei uns, lediglich in den Vereinigten Staaten und in Australien, weil in Deutschland die PET-Diagnostik wegen der verwendeten radioaktiven Moleküle nicht an gesunden Probanden verwendet werden darf. Die bisherigen Daten sind auf jeden Fall ein „Proof of Principle“, ein Beweis, dass Amyloid der molekulare Verursacher der Alzheimer-Krankheit ist. Was wir noch nicht wissen, ist warum das Abeta so giftig ist. Meine Hypothese ist, dass es sich um eine Protein-Toxizität handelt, um eine Fehlfaltung von Proteinen, die dazu führt, dass Abeta Fibrillen bildet und die Faltung von Rezeptoren auf der Oberfläche von Nervenzellen zerstörerisch verändert.

Herr Demetrius, bezweifeln Sie noch, dass Amyloid der richtige Gegner ist?

DEMETRIUS: Der Punkt ist: Es gibt keine sehr starke Korrelation zwischen der Konzentration von Amyloid oder Tau und der Schwere der Krankheit. Auf der anderen Seite gibt es viele Menschen mit erstaunlich großen Mengen an Amyloid im Gehirn, die keinerlei Anzeichen einer Demenz zeigen, und solche, die kein oder wenig Amyloidablagerungen haben und deutliche Anzeichen einer Alzheimer-Erkrankung aufweisen. Und dann sind da eben solche mit hohen Amyloid-

Ein denkwürdiges Drama um unsere geistigen Reserven

Durchbruch im Kampf gegen die Alzheimer-Krankheit – oder wieder eine Hoffnung, die enttäuscht wird wie bei allen Heilversuchen bisher? Zweifel bleiben. Und immer öfter heißt es: Schon das zugrundeliegende Modell ist fragwürdig. Ein Streitgespräch aus aktuellem Anlass.

Der Energiemanager: Denkt an Warburg!

Der Mathematiker und theoretische Biologe Lloyd Demetrius ist überzeugt, dass sich die etablierte Alzheimer-Forschung mit der Amyloid-Hypothese verzettelt hat. Als Wissenschaftler an der Harvard-Universität und am Max-Planck-Institut für molekulare Genetik in Berlin hat er ein Konzept der evolutionären Entropie entwickelt – ein statistischer Erklärungsansatz für den unscharfen Begriff der Darwinschen Fitness.

In den vergangenen fünf Jahren hat Demetrius zusammen mit Neurobiologen die „inverse Warburg-Hypothese“ als Alternativmodell für die Ursache der Alzheimer-Krankheit ausgearbeitet. Sie richtet sich gegen eine vornehmlich auf die Gene zentrierte Sicht der Molekularbiologie. Auslöser der häufigsten Demenz sind für ihn vielmehr Stoffwechselprobleme der Hirnzellen.

Die Zahl der Demenzzkranken hat sich in hundert Jahren auf aktuell 1,5 Millionen verdreifacht, jedes Jahr kommen 300 000 dazu. Zwei Drittel leiden an Alzheimer. Für Demetrius handelt es sich um ein bioenergetisches Phänomen des Alterns, das mathematisch beschrieben werden kann

und sich möglicherweise durch Prävention verhindern lässt. Grundlage ist der Warburg-Effekt, das Konzept des deutschen Medizin-Nobelpreisträgers und Biochemikers Otto Warburg, der vor knapp hundert Jahren über den Stoffwechsel von Krebszellen gearbeitet hat. Er hatte beobachtet, dass die Glykolyse zur Energiegewinnung in den Mitochondrien bei vielen Tumorzellen hochreguliert ist. Normalerweise gewinnen Zellen ihre Energie durch oxydative Phosphorylierung. Die Ankurbelung dieses Stoffwechselwegs, die vermehrte Bildung von Radikalen und daraus resultierende Schäden in den Mitochondrien – den Kraftwerken der Zellen – sorgen für fatale Energiedefizite im alternden, geschädigten Gehirn. Sie sollen Auslöser für das massenhafte Absterben von Hirnzellen von Alzheimer-Patienten sein. Demetrius meint mit dem Modell erklären zu können, weshalb das Erkrankungsrisiko für Alzheimer mit zunehmendem Alter exponentiell steigt, warum bestimmte Hirnregionen stärker betroffen sind und das Alzheimer-Risiko für Krebsüberlebende auffallend niedrig ist. (jom)



Harvard-Forscher Lloyd Demetrius: „Welche Erfolge?“ Fotos Joachim Müller-Jung

mengen und deutlichen Demenzsymptomen. Das ist aber nur eine von drei Gruppen. Wenn man nun die Effektivität des Medikaments testet, sollte man zuerst genau fragen, bei wem man Abeta entfernt – wen man eigentlich therapiert. Wenn man sich nur auf die dritte Gruppe konzentriert, in der die Korrelation besteht, hat man eine klare Auswahl getroffen und damit noch keinen echten Proof of Concept, dass Amyloid die primäre Krankheitsursache ist. Gibt es die Korrelation bei 95 Prozent der Patienten,

ANZEIGE

NATUR UND WISSENSCHAFT ONLINE.
VON 1993 BIS ZUR AKTUELLEN AUSGABE.

WWW.FAZ-WISSENSCHAFT.DE

AB 24,90 € PRO JAHR

Staatliche Universitätsbibliothek

reicht das. Ist die Gruppe, in der Amyloid klar mit dem Krankheitsverlauf korreliert, sehr viel kleiner, ist das ein fragwürdiger Beweis. Eine frühere Studie an einigen hundert verstorbenen Nonnen, deren Gehirne starke Amyloidablagerungen aufwiesen, die zuletzt dennoch in Kognitionstests keinerlei Alzheimer-Symptome aufwiesen, spricht doch eine klare Sprache. Wenn man es historisch betrachtet, hat man dreißig Jahre lang vergeblich versucht zu zeigen, dass das Amyloidmodell zutrifft.

BEYREUTHER: Nun mal langsam. Entscheidend ist doch, wenn man Alzheimer feststellen will, wie viele Nervenzellen und damit Synapsen bereits zerstört worden sind. Demenz ist nun mal der Verlust erworbenen Wissens, also der Untergang von Nervenzellen und Synapsen. Das Zählen der Amyloidplaques bringt da in der Tat nichts. Die Nonnenstudie zeigt eher, dass es auf die kognitiven Reserven ankommt.

DEMETRIUS: Eine Amyloidtherapie gegen Alzheimer ist doch nur sinnvoll,

wenn Amyloid wirklich die primäre krankheitsauslösende Substanz ist. Und dazu muss die Korrelation von Amyloid und Demenz sehr stark sein, was bisher nicht bewiesen ist.

BEYREUTHER: Es kommt eben nicht auf die Korrelation von Amyloid und Schweregrad der Demenz an, sondern auf die Zahl der intakten Synapsen und der Krankheit.

DEMETRIUS: Ich fürchte, die Therapie wird nur für eine kleine Gruppe wirksam sein. Natürlich ist auch eine Therapie, die bei fünf bis zehn Prozent der Patienten hilft, ein Fortschritt. Aber die Frage ist: Warum wirkt sie nur bei diesen Patienten? Es ist doch unaufrecht, von einem großen Erfolg zu sprechen, wenn die Therapie nur bei fünf Prozent wirkt.

Wie kommen Sie auf fünf Prozent?

DEMETRIUS: Es gibt zwei Formen der Alzheimer-Erkrankung, eine familiäre Form, die in einem frühen Alter ab ungefähr 40 Jahren manifest wird, und eine sogenannte sporadische Form, die in einem Alter ab ungefähr 70 Jahren zum Ausbruch kommt. Epidemiologische Studien zeigen, dass die familiäre Form sehr selten ist und kaum fünf Prozent der Krankheitsfälle ausmacht. Verbreitet ist dagegen die sporadische Form. Die seltene, früh ausbrechende Alzheimer-Erkrankung nimmt den Verlauf einer akuten Krankheit. Deren wichtigste Kennzeichen ist ein plötzlicher Ausbruch und schneller Verlauf. Tuberkulose ist ein typisches Beispiel. Bei akuten Krankheiten können wir den Auslöser meist klar identifizieren. Man findet das Tuberkulosebakterium und tötet es ab. Ich glaube, das Problem mit dem Amyloid-Kaskadenmodell ist, dass es lediglich für die akute Form von Alzheimer zutrifft. Sie hat klare genetische Ursachen, die vererbt werden. Das vorklinische Stadium dieser Krankheit ist sehr kurz, der Beginn heftig. Wenn dagegen der Verlauf allmählich beginnt, wie bei vielen chronischen Formen von Alzheimer und Parkinson, bedeutet das, dass mehr als ausschließlich ein genetischer Faktor eine Rolle spielt.

Welche sind diese anderen Faktoren?

DEMETRIUS: Die Faktoren müssen wir in den Zellen suchen. Und die besten Kandidaten dafür sind die Mitochondrien. Das sind die Energiekraftwerke der



Alzheimer-Pionier Konrad Beyreuther: „Früher mit der Behandlung beginnen.“

Der Giftmanager: Weg mit dem Abeta!

Der Heidelberger Biochemiker Konrad Beyreuther ist einer der Pioniere der Alzheimer-Forschung. Seit 2006 ist er Gründungsdirektor am Netzwerk Altersforschung (NAR) in Heidelberg. In den achtziger Jahren entdeckte er den BSE-Erreger, danach hat er sich am Zentrum für Molekulare Biologie der Universität Heidelberg und bis 2001 als ZMBH-Direktor vorgenommen, die Ursachen der Alzheimer-Krankheit aufzuklären. Das im Gehirn häufige Amyloid-Protein und dessen toxisches Abbauprodukt Beta-Amyloid („Abeta“), das im Gehirn Ablagerungen – Plaques – bildet, hat er zusammen mit einer weltweiten Forscherstreitmacht als ultimatives Feindbild ausgemacht. Wie genau Abeta die Zellen zerstört, ist unklar. Problem auch: Sämtliche Therapie- und Impfversuche auf Ba-

sis des Amyloid-Modells haben bis zu den jüngsten Ergebnissen klinischer Tests, die vergangene Woche in Washington präsentiert wurden, regelrecht versagt. Für Beyreuther hat die Alzheimer-Demenz zu zwei Dritteln genetische Ursachen, ein Drittel ist auf sieben Risikofaktoren zurückzuführen: Depression, Bewegungsarmut, Rauchen, Fettsucht, Bluthochdruck, Diabetes und soziale Isolation. Seit er das weiß, hat er sein Leben radikal verändert. Er trainiert Herz und Hirn, treibt täglich Sport und belastet beim Laufen gleichzeitig sein Gehirn. Der 74-jährige Forscher schluckt aber auch Vitamine (E, C und B12), um altersbedingte Schäden an seinen Hirnzellen zu minimieren – eine Maßnahme, die seinem Gegenüber im Streitgespräch besonders behagt. (jom)

Zellen. Sie haben eine hohe Mutationsrate, und wenn wir älter werden, arbeiten sie immer weniger effektiv in der Bereitstellung von Energie. Wenn man die Mitochondrien als zweiten Spieler mit ins Feld nimmt, lässt sich viel leichter erklären, warum diese Krankheiten mit zunehmendem Alter exponentiell steigen.

Was bedeutet das im Hinblick auf die Therapiekonzepte?

DEMETRIUS: Sobald wir akzeptieren, dass Alzheimer vermutlich eine starke energetische Komponente hat, können wir auch nach einer Stoffwechselfherapie suchen. Mit einer Therapie, die auf die genetischen Komponenten zielt, können wir vielleicht Amyloid entfernen, aber wir kurieren nicht Alzheimer.

Alzheimer ist also ein Ausdruck der Alterung von Mitochondrien?

DEMETRIUS: Ja, die Mitochondrien spielen eine zentrale Rolle bei den Ursachen der meisten chronischen, altersbedingten Erkrankungen. Die Einsicht in die Bedeutung von Defekten in den Mitochondrien für das Entstehen solcher Krankheiten geht auf Otto Warburg zurück. Dieser betrachtete durch Alterungsprozesse ausgelöste Fehregulierungen im Energiestoffwechsel als einen entscheidenden auslösenden Faktor bei bestimmten Krebserkrankungen.

BEYREUTHER: Ich bestreite nicht, dass Mitochondrien eine wichtige Rolle spielen bei der Alterung. Trotzdem muss man daran erinnern: Isländische Forscher haben eine Mutation gefunden im Amyloidvorläuferprotein, die es den Betroffenen ermöglicht, über hundert Jahre alt zu werden und kognitiv voll auf der Höhe zu bleiben. Sie bekommen nie Alzheimer. Diese Leute produzieren nur etwa halb so viel Abeta wie normal. Wenn wir annehmen, dass diese Hundertjährigen dieselben Probleme im Mitochondrien-Stoffwechsel haben wie alle anderen, dann spricht viel dafür, dass die Amyloid-Mutation ihnen hilft. Auch bei Ratten und Mäusen gibt es eine solche Mutation im Amyloid-Genkomplex, die sich evolutionär durchgesetzt hat.

DEMETRIUS: Ich sage ja auch nicht, dass die Amyloidthese falsch ist. Ich bestreite nur ihre Rolle in der sporadischen, altersbedingten Form.

gen an der Harvard Medical School, ein mathematisches Modell dafür entwickelt und es als den inversen Warburg-Effekt bezeichnet. Er erklärt, warum Menschen, die eine genetische Disposition für Krebs haben, offenbar weniger anfällig für Alzheimer sind, und umgekehrt.

BEYREUTHER: Das ist eine Hypothese. Die Mitochondrien-Hypothese ist zu einfach. Wenn wir die Nonnen heute noch mal untersuchen könnten, würden wir feststellen, dass viele von ihnen mit Amyloidablagerungen tatsächlich kognitive Einbußen hatten. Die diagnostischen Instrumente damals waren einfach nicht gut genug, um das festzustellen. Viele der Nonnen hatten offensichtlich schon früh durch ihre intensive intellektuelle Beschäftigung eine große kognitive Reserve aufgebaut. Wir haben diese Reserve lange unterschätzt. Sie hängt von der Dichte der Synapsen im Gehirn ab, nicht von den Amyloidablagerungen. Wir haben heute ausgefeilte kognitive Tests zur Verfügung, die zeigen, dass die ersten Anzeichen der Amyloidablagerungen bei manchen sporadischen Alzheimer-Erkrankungen schon im Alter von vierzig nachweisbar sind und allmählich fortschreiten. Anfang und Verlauf der Krankheit hängen in der Tat von vielen Faktoren ab. Selbst bei eineiigen Zwillingen kann Alzheimer im Abstand von zwanzig Jahren beginnen.

Ist diese Heterogenität auch der Grund, warum der Therapieeffekt selbst bei den selektierten Patienten noch so gering ist?

BEYREUTHER: Dreißig Prozent Verlangsamung sind in der Tat noch nicht so viel. Das Problem ist, dass man selbst die Patienten in der Frühphase zu spät entdeckt. Sie haben schon viele Synapsen verloren. Die Krankheit entwickelt sich auch bei den Behandelten leider weiter, wenn auch langsamer. Wir können den Zerfall bisher nicht aufhalten. Die Hoffnung ist, früher zu beginnen.

Bei den hohen Dosen von 400 Milligramm Antikörper im Monat wäre das allerdings eine sehr teure Prävention.

BEYREUTHER: Die Behandlung würde etwa 20 000 Euro im Jahr kosten.

Zur Vorbeugung könnte man das Medikament also kaum einsetzen.

BEYREUTHER: Das würde niemand bezahlen. Es würde sich aber auch kaum lohnen. Die Hälfte der MCI-Probanden mit leichten kognitiven Beeinträchtigungen entwickelt keine Alzheimer-Demenz.

Herr Demetrius, gibt es in Ihrem Mitochondrienmodell die Option für eine Prävention, wenn alle Menschen unter den alternden Mitochondrien leiden?

DEMETRIUS: Die gibt es sehr wohl. **BEYREUTHER:** Ich hätte da einen Vorschlag: Nehmen wir Diabetes-Patienten. Sie haben ein erhöhtes Alzheimer-Risiko, und Diabetes hat etwas mit der Schädigung der Mitochondrien zu tun. Es gibt ein Medikament namens Pioglitazon, von dem soeben in einer Veröffentlichung von einer deutschen Gruppe um Michael T. Heneka gezeigt worden ist, dass die langjährige Einnahme offenbar vor Alzheimer schützen kann. Es schützt die Mitochondrien. Das Mittel war eine der am meisten verschriebenen Arzneien, ist aber leider vom Markt genommen worden, weil es hieß, das Mittel löse Blasenkrebs aus. Der japanische Hersteller hatte Sorge, dass er deswegen in den Vereinigten Staaten verklagt werden könnte. Der Wirkstoff stimuliert allerdings auch insulinabbauende Enzyme, die ebenfalls Amyloidbeta abbauen. Hier sind wir also wieder beide auf dem gleichen Zug.

DEMETRIUS: In unserem Modell unterscheiden wir gesundes und pathologisches Altern. Wer gesund altert, hat zwar auch geschädigte Mitochondrien, aber es gibt eine Art Gleichgewicht mit den intakten Mitochondrien. Diese Menschen verlegen vielleicht mal ihre Schlüssel, sie können nicht mehr so effektiv rechnen, aber es gibt keine schwerwiegenden kognitiven Verluste. Unser Ziel sollte es sein, dieses Gleichgewicht aufrechtzuerhalten, meinetwegen auch pharmakologisch. Der Übergang zum pathologischen Altern geschieht bei vielen Menschen ausgelöst durch ein neurologisches Ereignis, einen Schlaganfall etwa, einen Herzinfarkt, ein schweres Trauma durch den Verlust eines Lebenspartners oder eines Kindes. Zahlreiche epidemiologische Informationen sprechen dafür. Nach unserem Modell ist Alzheimer kein unausweichliches Schicksal. Wir können unsere Ernährung so ändern, dass wir die Mitochondrien schützen. Auch Menschen, die Sport treiben, tun etwas für ihre Stoffwechselfundheit und ihr Gehirn. Die sporadische Form von Alzheimer ist eine Stoffwechselerkrankung des Gehirns.

BEYREUTHER: So eine komplexe Krankheit wie Alzheimer wird man mit einfachen Monotherapien nicht in den Griff bekommen, wir müssen Kombinationstherapien entwickeln. Und auch eine Kombinationsprävention. Ich selbst versuche das auch jetzt schon. Ich meide mehrfach gesättigte Fettsäuren, reduziere den Stresslevel, ich nehme Vitamin B12, um die Proteinsynthese anzuregen, und mache jeden Tag Sportübungen. Ich laufe seit zwei Jahren jeden Tag, mache zehntausend Schritte, und belaste gleichzeitig mein Gehirn. Ich zähle von siebenhundert in zwei Schritten rückwärts, immer minus sieben, gefolgt von minus sechs, und so weiter. Ich muss dann jedes Mal bei vier enden. In fünf von sieben Fällen schaffe ich das nicht. Inhibition ist extrem wichtig für das Gehirn. Das braucht eine extreme Konzentration.

Eine ungekürzte Version des Streitgesprächs finden Sie in den nächsten Tagen auf www.faz.net/wissen. Die Kontroverse wurde von Joachim Müller-Jung moderiert und übersetzt.