

Gentherapie: Neue Hoffnung für Alzheimer-Patienten?

Ein Beitrag in der renommierten wissenschaftlichen Zeitschrift *Nature Medicine* über die erste erfolgreiche Gentherapie bei Alzheimer-Patienten hat vor kurzem großes Aufsehen erregt. Eine Arbeitsgruppe um Mark Tuszynski von der Universität San Diego (Kalifornien) berichtete, dass sie durch ihre Therapie ein kräftiges Wachstum von gefährdeten Nervenzellen feststellen konnten, dass der Zuckerstoffwechsel der Nervenzellen angekurbelt wurde, und dass die geistigen Fähigkeiten der Patienten deutlich langsamer abnahmen als vor der Behandlung. Dieser Aufsatz machte Tuszynski zu einem der derzeit populärsten Akteure auf dem Gebiet der Alzheimerforschung und führte zu euphorischer Berichterstattung in den Medien. Die *Los Angeles Times* titelte „Gentherapie verzögert den Beginn der Alzheimer-Krankheit“, die *Science News* schrieb „Nervenzellschützer: Gentherapie verlangsamt die Alzheimer-Krankheit“ und das Online-Magazin *Science-garden* sprach gar von einem „Faktor gegen das Vergessen“. Was ist dran an der Gentherapie?

In der Studie wurden Patienten mit Alzheimer-Krankheit Hautzellen entnommen und außerhalb des Körpers gentechnisch so verändert, dass sie menschlichen Nervenwachstumsfaktor produzieren. Anschließend wurden die genetisch manipulierten Hautzellen mit einer präzise geführten Sonde in ein tief liegendes kleines Gebiet des Gehirns eingebracht, in dem bei der Alzheimer-Krankheit besonders viele Nervenzellen mit wichtigen Funktionen zugrunde gehen. Genetische Methoden wurden also dazu verwendet, Nervenwachstumsfaktor in das Gehirn einzuschleusen. Was versprechen sich die Wissenschaftler davon und warum ist ein so großer Aufwand nötig?

Die Idee zu dieser Behandlungsstrategie ist nicht neu. Der Nervenwachstumsfaktor wurde schon in den 1950er Jahren als eine körpereigene Substanz entdeckt, die das Wachstum und die Regeneration von Nervenzellen anregt. Um 1985 fand eine Arbeitsgruppe um Franz Hefti, der damals am Münchner Max-Planck-Institut tätig war, heraus, dass der Nervenwachstumsfaktor eine

besonders ausgeprägte schützende Wirkung auf die Nervenzellen hat, die den Überträgerstoff Acetylcholin erzeugen. Das Absterben dieser Zellen hat bei der Alzheimer-Krankheit tief greifende Folgen für die gesamte Informationsverarbeitung im Gehirn und ist am Entstehen der Gedächtnisstörungen beteiligt. Auf diesem Zusammenhang beruht der Gedanke, Nervenwachstumsfaktor therapeutisch einzusetzen, um die Acetylcholin-Zellen länger am Leben zu erhalten und auf diese Weise die Symptome der Alzheimer-Krankheit günstig zu beeinflussen.

Als grundsätzliches Problem dieser Behandlungsstrategie stellte sich heraus, dass der Nervenwachstumsfaktor ein relativ großes Eiweißmolekül ist, das die Blut-Hirn-Schranke nicht überwinden kann. Es lässt sich daher nicht in Form von Tabletten oder Injektionen verabreichen. Man kam auf den Gedanken, den Wirkstoff per Infusion direkt ins Gehirn zu bringen. Tierversuche berechtigten zu einer gewissen Zuversicht. Eine schwedische Arbeitsgruppe wandte 1998 die Infusionsmethode bei drei Alzheimer-Patienten an. Die Folgen waren katastrophal: Alle Patienten litten an heftigen Rückenschmerzen und verloren erheblich an Gewicht. Die erhoffte Besserung der geistigen Leistungsfähigkeit trat bei keinem der Versuchsteilnehmer ein. Nach diesem missglückten ersten Versuch am Menschen wurde es um diese Behandlungsstrategie eine Zeitlang still.

Gibt es möglicherweise noch einen anderen Weg, um den Nervenwachstumsfaktor an die gewünschten Stellen im Gehirn zu bringen? Könnte man den Wirkstoff durch genetisch veränderte körpereigene Zellen direkt an dessen Angriffspunkt erzeugen lassen? Das war das eigentlich Neue an Tuszynskis Ansatz. Die manipulierten Hautzellen dienten als Transportmittel, um den Nervenwachstumsfaktor an seinen Zielort zu bringen. Dass der chirurgische Eingriff mit einem nicht zu unterschätzenden Risiko verbunden war, zeigte sich daran, dass bei zwei der insgesamt acht Patienten während der Operation Hirnblutungen auftraten, die in einem Fall zum Tod und im anderen Fall zu

einer bleibenden Behinderung führten. Wird das hohe Risiko durch den Erfolg der Therapie gerechtfertigt? Zu einer Verbesserung der geistigen Fähigkeiten kam es auch in dieser Studie nicht. Jedoch war bei den Patienten in den 22 Monaten nach der Behandlung die Abnahme der kognitiven Leistungsfähigkeit langsamer als in den 12 Monaten davor. Außerdem wurde eine signifikante Verbesserung der Stoffwechselaktivität in alzheimer-typischen Gehirngebieten festgestellt. Es ist aber fraglich, ob diese Beobachtungen als klinisch bedeutsames Therapieergebnis anzusehen sind. Um die verlangsamte Abnahme der geistigen Leistungsfähigkeit als Erfolg zu werten, müsste man davon ausgehen, dass die Abnahme ohne Behandlung in konstanter Geschwindigkeit stattgefunden hätte. Es ist jedoch bekannt, dass dies durchaus nicht immer der Fall ist. Die Erhöhung der Stoffwechselaktivität der Nervenzellen ohne Auswirkung auf die Symptome ist ebenfalls nur mit Vorsicht als Erfolg zu werten, da sie keinen Einfluss auf die Leistungsfähigkeit oder Lebensqualität der Betroffenen hat.

Unter dem Strich bleibt also von der mit viel Vorschusslorbeeren überhäufte Gentherapie der Alzheimer-Krankheit nicht viel übrig. Im Grund wird eine alte Behandlungsstrategie neu aufgekocht, die nicht an den Wurzeln des Nervenzelluntergangs angreift, sondern an ihren Folgen. Auch aus diesem mit hohen Risiken behafteten Experiment wird sich wahrscheinlich leider keine brauchbare Therapie der Alzheimer-Krankheit ergeben.

Dr. Robert Pernecky
Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie
Technische Universität München