

SZ  
14.7.23

# Alzheimer verstehen

1

Neue Medikamente sollen erstmals das Fortschreiten der Demenz verlangsamen. Warum das nun endlich funktionieren könnte, erklärt Gerontopsychiater Oliver Peters

## Interview: Liesa Regner-Nelke

In Deutschland leiden 1,8 Millionen Menschen an der Alzheimer-Krankheit. Mit jährlich mehr als 400 000 Neuerkrankungen ist es die häufigste Form der Demenz. Durch den stetigen Abbau der Nervenzellen kommt es zu Gedächtnisverlust, Verlust der Orientierung sowie Wesensveränderungen. Nach jahrzehntelangen Fehlschlägen geben neue Wirkstoffe Hoffnung auf eine Therapie. Die Antikörper Lecanemab und Donanemab sollen Ablagerungen des Proteins Beta-Amyloid im Gehirn verhindern und den geistigen Verfall zumindest geringfügig bremsen – führen aber auch zu schweren Nebenwirkungen. Lecanemab hat unter dem Handelsnamen Leqembi in der vergangenen Woche die Marktzulassung für die USA bekommen. Oliver Peters, Leiter der Gedächtnisambulanz an der Charité in Berlin, erklärt im Gespräch mit der SZ, was von den Mitteln zu halten ist.

### SZ: Herr Peters, lässt sich die Alzheimer-Krankheit jetzt heilen?

Oliver Peters: Nein, wir können die Alzheimer-Krankheit weiterhin nicht heilen. Wir können aber, was auch schon ein Fortschritt ist, den Krankheitsverlauf beeinflussen. Es kann uns hoffnungsvoll stimmen, dass mittlerweile zwei Antikörper-Medikamente Wirksamkeit zeigen, die denselben Therapieansatz verfolgen.

### Verstehen wir die Alzheimer-Krankheit eigentlich gut genug, um Heilversuche zu starten?

Aktuell haben wir die Erkrankung noch nicht vollständig verstanden. Es liegen mehr als zwei Jahrzehnte der Forschung im Bereich der Diagnostik und des Verständnisses der Alzheimer-Krankheit hinter uns. Diese Jahrzehnte waren die Voraussetzung für den aktuellen Fortschritt in der Therapie der Erkrankung. Ein ähnlicher Forschungsverlauf zeigte sich auch schon bei anderen Erkrankungen. Wir können nur das gezielt behandeln, was wir auch verstanden haben.

### Haben Sie ein Beispiel?

Zum Beispiel die Entwicklung der HIV-Therapie. Nach ersten Erfolgen ergab sich am Ende eine Kombinationstherapie aus verschiedenen Wirkmechanismen. Ähnlich könnte die Zukunft der Alzheimer-Therapie aussehen. Mit den Medikamenten, die sich jetzt etablieren, sind nicht alle Prozesse der Erkrankung abgedeckt.



Oliver Peters ist Psychiater und Professor für Gerontopsychiatrie an der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Charité in Berlin. Seine Forschung befasst sich unter anderem mit Früherkennung von Demenzen. FOTO: PRIVAT

### Welche Prozesse führen denn zur Entstehung der Alzheimer-Krankheit?

Die Antikörper Lecanemab und Donanemab geben auch hierüber wichtige Informationen, sie belegen die sogenannte Amyloid-Hypothese. Diese besagt, dass das Amyloid-Protein, das bei Alzheimer-Patienten vermehrt im Gehirn abgelagert wird, einen wesentlichen Teil der Erkrankung ausmacht. Das ist lange Zeit hinterfragt und bezweifelt worden. Die aktuellen Ergebnisse zeigen aber, dass das Herausfischen dieser Proteine eine positive Auswirkung auf die Erkrankung hat. Im Verlauf

der Alzheimer-Krankheit kommen aber neben Amyloid weitere Krankheitsprozesse hinzu.

### Welche sind das?

Wir wissen zum Beispiel, dass neben dem Amyloid-Protein auch das Tau-Protein eine wichtige Rolle bei der Entstehung der Alzheimer-Krankheit spielt. Es kommt innerhalb der Nervenzellen vor und ist wichtig für deren Stabilität und Nährstoffversorgung. Im Rahmen der Alzheimer-Krankheit wird Tau jedoch verändert und bildet Verklumpungen. Diese führen dann zur Zerstörung der Nervenzellen. Und auch das Immunsystem spielt eine Rolle in der Entstehung der Krankheit. Es greift die Proteinablagerungen an und verursacht so Entzündungsreaktionen, die ebenfalls Nervenzellen schädigen.

### Was bedeuteten diese verschiedenen Krankheitsprozesse denn für zukünftige Therapien?

Es ist denkbar, dass in sehr, sehr frühen Stadien, bevor man Symptome bemerkt, eine alleinige Amyloid-Therapie ausreichend ist. Aber in späteren Krankheitsstadien, wenn zum Beispiel die zusätzliche Ablagerung des Tau-Proteins hinzukommt, wäre eine Kombinationstherapie notwendig. Eine wirksame Therapie ist also abhängig vom Krankheitsstadium.

**Die beiden Antikörper richten sich gegen das Amyloid. Können wir ähnliche Erfolge auch bei den anderen Krankheitsprozessen erwarten?**

S2 14.7.23

2

Das ist ein Blick in die Glaskugel. Es gibt eine Reihe unterschiedlicher Ideen, sowohl für das Tau-Protein als auch die Entzündungsreaktion haben sich zwar schon Therapieansätze gefunden. Deren Wirksamkeit wurde aber noch nicht nachgewiesen. Aktuell geht es auch darum, die Anti-Amyloid-Therapien zu verbessern. Ein weiterer Forschungsansatz hat daher das Ziel, Amyloid-Antikörper durch einen Stoff zu ersetzen, der die gleichen Effekte auf einfacherem Weg erreicht.

### Sie sprechen von kleineren Wirkstoffmolekülen?

Das sind Substanzen, die in den Hirnstoffwechsel eingreifen und dort ähnlich wie Amyloid-Antikörper wirken. Möglicherweise sind „Small Molecules“ aber mit weniger Nebenwirkungen verbunden und können einfacher verabreicht werden. Amyloid-Antikörper müssen den Patienten zum Beispiel regelmäßig durch Infusionen zugeführt werden. Das stellt eine große Herausforderung für die Patienten und die Gesundheitsversorgung dar. Die Anti-Amyloid-Therapie muss einfacher werden.

### Wie weit ist die Forschung hinsichtlich der Small Molecules?

Es laufen bereits Phase-II-Studien zu solchen Wirkstoffen. Das sind Studien, die dazu dienen, die Sicherheit neuer Medikamente zu untersuchen und auch erste Daten zur Wirksamkeit zu sammeln.

### Wie lange kann es noch dauern, bis diese

### Medikamente bereit zur Zulassung sind?

Da es sich bei der Alzheimer-Krankheit um eine chronische Erkrankung handelt, sind alle Studien zur Untersuchung des Einflusses auf den Krankheitsverlauf auf über anderthalb Jahre angelegt. Die Vorbereitungen solcher Studien nehmen etwa ein Jahr in Anspruch. Ein Studienzyklus dauert somit mindestens zweieinhalb Jahre.

### „Überhaupt etwas zu tun, das die grauen Zellen trainiert, ist auf jeden Fall von Vorteil.“

Wenn wir uns also vorstellen, dass in einer Phase-II-Studie positive Ergebnisse zu sehen sind, dann würde sich die Zulassungsstudie anschließen. Rein theoretisch wäre also in fünf Jahren ein neues Medikament denkbar. Das wäre aber der absolute Idealfall, realistisch ist eher von acht Jahren auszugehen. Bei Schwierigkeiten kann sich der Zeitraum natürlich ausweiten.

### Wie wichtig ist die Früherkennung?

Wir gehen davon aus, dass die Prozesse der Alzheimer-Krankheit bereits etwa zehn Jahre vor den Symptomen nachweisbar sind. Eine Früherkennung ist also sehr wichtig, um frühzeitig mit einer Behandlung beginnen zu können. Was noch fehlt, ist ein Bluttest. Aktuell können wir nur mit aufwendigen bildgebenden Verfahren oder einer Punktion des Wirbelkanals die

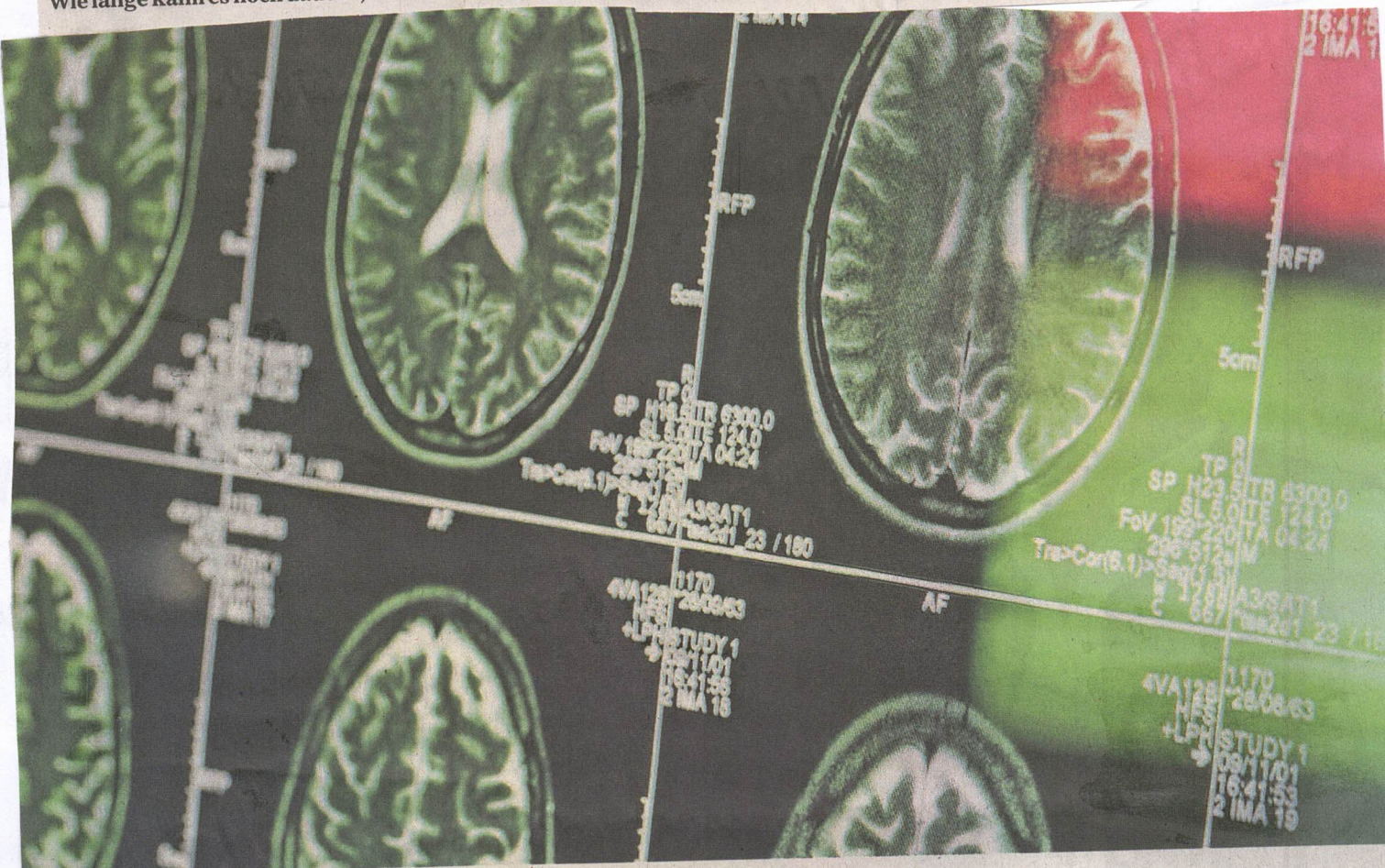
Erkrankung nachweisen. Diese Methoden sind nicht für ein Screening geeignet, Gegensatz zu einer Blutentnahme. Die könnten wir dann, je nach individuellem Risiko, ab einem bestimmten Alter empfehlen.

### Gibt es Möglichkeiten, wie jeder selbstständig sein Risiko für eine Alzheimer-Krankheit reduzieren kann?

Das ist eine Frage, die uns schon lange beschäftigt. Es gilt das, was auch im Hinblick auf viele andere Erkrankungen gilt: eine gute Einstellung von Bluthochdruck und Diabetes mellitus, eine gesunde Ernährung, Bewegung, mäßiger Alkoholkonsum und erholsamer Schlaf. Im Schlaf können Stoffwechselprodukte, die die Entstehung einer Alzheimer-Krankheit begünstigen, vom Körper entsorgt werden. Wichtig ist auch das Erhalten sozialer Kontakte. Die Interaktion mit anderen Menschen, die Sprache ist ein wichtiger Bestandteil des Trainings der grauen Zellen. Soziale Isolation kann eine beginnende Demenz dementsprechend fördern.

### Wie kann man die grauen Zellen denn noch trainieren?

Die Form des geistigen Trainings ist dem Geschmack des Einzelnen überlassen. Es gibt zahlreiche Formen der Aufnahme und Verarbeitung von Informationen – vom Kreuzworträtsel über Sudoku bis hin zum Lesen einer Zeitung und dem Austausch über den Inhalt. Überhaupt etwas zu tun, das die grauen Zellen trainiert, ist auf jeden Fall von Vorteil.



In Hirnscans lässt sich die Entwicklung der Alzheimer-Krankheit verfolgen.