

Verstopfte Blutbahnen

Ein Medikament gegen Alzheimer könnte einer ganz anderen Krankheit den Schrecken nehmen: der Sichelzellanämie, die in Afrika verbreitet ist. Eine klinische Studie will das Potenzial der Therapie testen. Von Ruth Jahn

Manche Medikamente wirken nicht nur gegen die Krankheiten, für die sie ursprünglich gedacht waren, sondern auch gegen andere. Oft wird ein solcher Zusatznutzen zufällig entdeckt. Die Liste der Medikamente, denen dank ihrer Polyvalenz eine zweite Karriere glückte, ist lang. Der Faltenglätter Botox wurde ursprünglich gegen das Schielen gespritzt, aus Sildenafil, einem Mittel gegen Herzbeschwerden, wurde Viagra, den Entzündungshemmer Aspirin verschreiben Ärzte heute auch zur Blutverdünnung.

In diese Reihe könnte sich bald das Anti-Alzheimer-Medikament Memantin eingliedern, denn es wirkt auch gegen die Sichelzellanämie, wie das Team des Veterinärphysiologen Max Gassmann entdeckt hat. Die Forscher der UZH haben zusammen mit Medizinern des Universitätsspitals Zürich bereits erste Patienten behandelt – mit Erfolg.

Schutz vor Malaria

Sichelzellanämie? Vielleicht kennen Sie diese Krankheit aus dem Biologieunterricht. Sie ist ein klassisches Beispiel dafür, dass eine Genmutation zwar krank machen, zugleich aber auch nützlich sein kann. Dies führt dazu, dass sie sich im Verlauf der Evolution weiterverbreitet. Wer die Sichelzell-Mutation in seinen Genen trägt, dem kann der Malariaerreger Plasmodium weniger anhaben. Die Betroffenen sind nahezu resistent gegenüber der Tropenkrankheit.

Das Sichelzell-Gen findet sich dementsprechend vor allem bei Bewohnerinnen und Bewohnern aktueller oder ehemaliger Malariagebiete. In bestimmten Regionen Afrikas und Asiens trägt jeder und jede Zweite die Genmutation in sich. Weltweit sind 25 Millionen Menschen von der Krankheit betroffen. Hauptsächlich in Afrika südlich der Sahara sowie in Asien, als Folge der Migration aber auch vermehrt in den USA und Europa. In der Schweiz gibt es schätzungsweise 220 Patienten mit Sichelzellanämie, Tendenz steigend. Bei Sichelzellanämie-Patienten ist jenes

Gen verändert, das die Erbinformation für den roten Blutfarbstoff Hämoglobin enthält. Die Folge: Das Hämoglobin kristallisiert, die normalerweise runden roten Blutkörperchen verformen sich zu Sicheln. Diese können verklumpen und zu Thrombosen führen. Zudem ist der Sauerstofftransport im Blut eingeschränkt und die Betroffenen leiden an einer Blutarmut (Anämie).

In entwickelten Ländern beträgt die Lebenserwartung Erkrankter 40 bis 60 Jahre. In Afrika erleben die Betroffenen meist nur einen Bruchteil davon: «50 bis 80 Prozent der Babys, die mit Sichelzellanämie geboren werden, sterben, bevor sie fünf Jahre alt sind. Besonders gefährdet sind zudem

50 bis 80 Prozent der Babys mit Sichelzellanämie sterben vor dem fünften Lebensjahr.

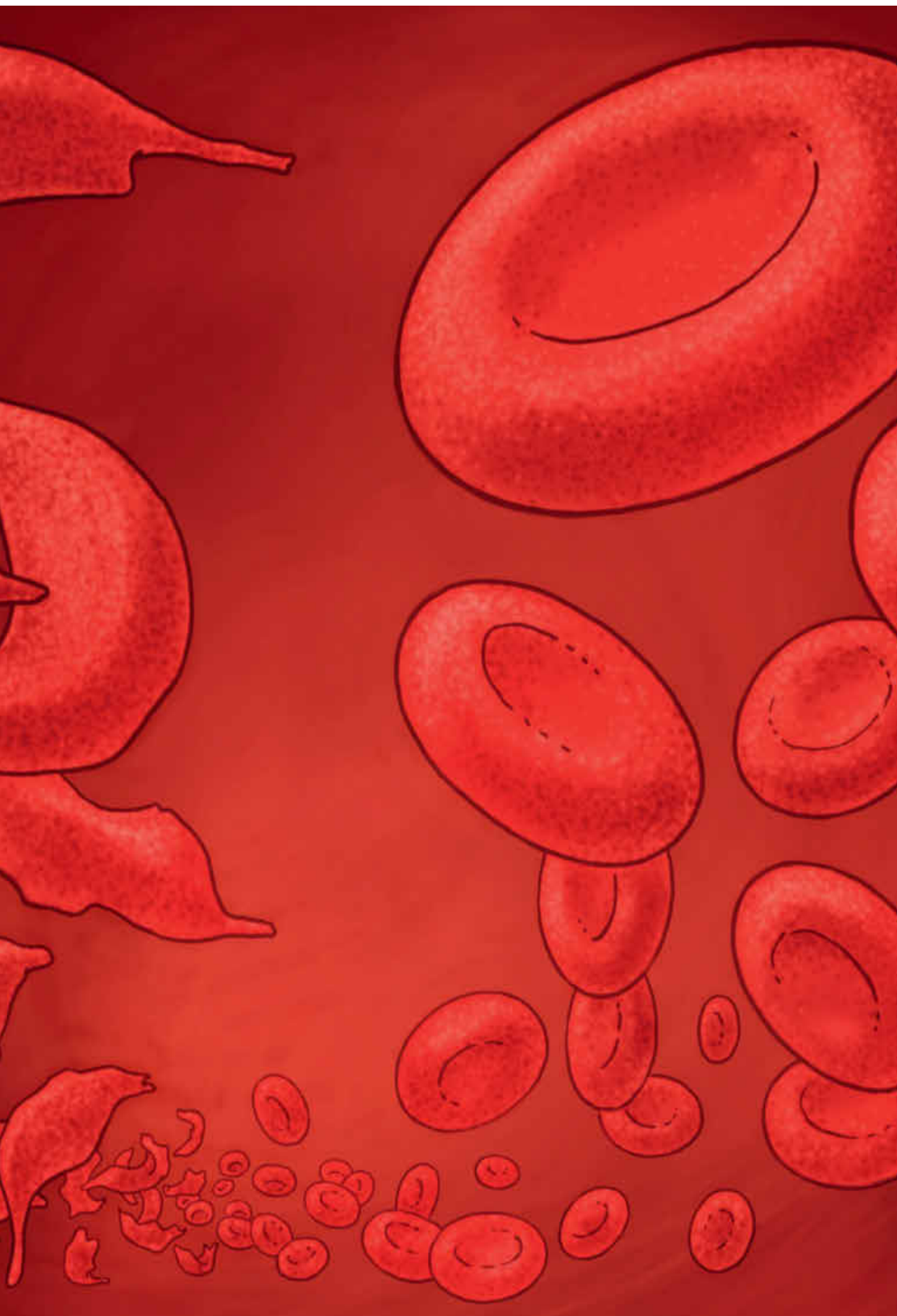
Adoleszente und Schwangere», erklärt Max Gassmann. Er ist Direktor des Instituts für Veterinärphysiologie und des Zürcher Zentrums für Integrative Humanphysiologie (ZIHP) an der UZH. Sein Forschungsschwerpunkt: Sauerstoffmangel.

Gassmanns Team geht hierzu unterschiedlichsten Fragestellungen nach. Zum Beispiel: Warum haben Bergbewohner (in Regionen mit «dünnere» Luft) seltener Krebs als Flachländer? Könnte Brustkrebs durch die (sauerstoffverbrauchende) Bildung von Muskeleiweissen entstehen? Wie passt sich ein Fötus im Mutterleib an Sauerstoffknappheit an? Oder: Wie reagieren Zellkulturen, denen es an Sauerstoff mangelt, bei Schwereelosigkeit?

Auf das Thema Sichelzellanämie sind die Forschenden durch Zufall gestossen: Die damalige Doktorandin Asya Makhro testete, ob und wie der Neurotransmitter Glutamat Herzzellen schädigen kann. Glutamat stimuliert nämlich so genannte NMDA-Rezeptoren auf den Herzzellen,



Bei einer Sichelzellanämie verformen sich runde Blutkörperchen zu



Sicheln, die zu Thrombosen führen können.

was dem Herzen schaden kann. Das Herz transportiert dann weniger Blut und somit auch weniger Sauerstoff. Die junge Forscherin machte ihre Untersuchungen an einer Ratte, die an einer Herz-Lungen-Maschine angeschlossen war. Im Kontroll-Setting verwendete sie zusätzlich ein paar Milligramm Memantin, um die Bindung des Glutamats an die NMDA-Rezeptoren zu verhindern. Als sie später das im Experiment verwendete Rattenblut zentrifugierte, zeigte sich ihr ein unerwartetes Bild: In einem Reagenzgefäss schwammen Fragmente geplatzter Blutzellen obenauf. In der Lösung mit Memantinzugabe waren die roten Blutkörperchen dagegen intakt.

Im Übermass führt Glutamat über eine Bindung an NMDA-Rezeptoren also auch im Blut zu einer Schädigung von Zellen. Während Memantin davor schützt. «Niemand hatte damit gerechnet, dass es auf den roten Blutkörperchen überhaupt NMDA-Rezeptoren gibt. Man kannte sie damals nur bei Nerven- und Herzzellen», sagt Max Gassmann. Die Wissenschaftler versuchten daraufhin, die Rezeptoren auch in menschlichem Blut nachzuweisen. Als dies gelang, publizierten sie ihre Ergebnisse. Von Neugierde gepackt, testeten die Forschenden, wie sich Memantin auf Blutproben mit Krankheiten des roten Blutfarbstoffs Hämoglobin auswirkt. Darunter solche von Patienten mit Sichelzellanämie. Und siehe da: Mit Chemie oder Hitze «gestresste» Blutzellen von Sichelzellanämie-Patienten veränderten sich bei Zugabe von Memantin deutlich weniger. «Wir realisierten: Wenn das, was wir da unter dem Mikroskop sahen, auch im menschlichen Körper funktioniert, könnte man mit Memantin womöglich vielen Sichelzell-Betroffenen helfen», erinnert sich Max Gassmann.

Geschwollene Hände und Füße

J. ist 26 Jahre alt und wohnt in Wallisellen. Er arbeitet in einem Callcenter, plant eine berufs begleitende Marketingausbildung und liebt Thai-boxen. Seine Eltern stammen aus Angola. Dass seine Mutter und auch sein Vater Träger des Sichelzell-Gens sind, kam erst ans Licht, nachdem er als Baby notfallmässig ins Universitätsspital Zürich geflogen werden musste – seine Hände und Füße waren ungewöhnlich geschwollen und er weinte ohne Ende. Während seiner ganzen Kindheit bekommt J. alle zwei bis fünf Monate

eine Sichelzellkrise mit massiven Schmerzen. Unzählige Male muss er im Spital behandelt werden. J.'s Geschwister sind gesund, auch der Rest der Familie, nur eine Cousine in Angola teilt sein Schicksal. Da die Sichelzellanämie autosomal-rezessiv vererbt wird, erkrankt nur, wer im Erbgut beide Hämoglobin-Gene der homologen Chromosomen verändert hat. Wer hingegen eine mutierte Genkopie und eine «normale» besitzt, erkrankt selber nicht, kann die Genveränderung aber an seine Kinder weitervererben.

Homozygote Genträger leiden unter äusserst schmerzhaften, sogenannten hämolytischen Sichelzellkrisen, in denen sich ihr Blut quasi zersetzt. Ausgelöst werden diese Krisen durch körperliche Anstrengung, durch Infektionen oder psychische Belastung. Das Anschwellen der Hand- und Fussgelenke ist ein typisches Symptom bei Babys, wenn verklumpte Sichelzellen feinste Kapillaren verstopfen und sich die Gefässe vergrössern. Dadurch können Herzfehler entstehen und andere Organe wie das Gehirn, die Nieren oder die Milz Schaden nehmen. Schon jungen Menschen drohen als Folge davon Schlaganfälle, Herzinfarkte und Multiorganversagen.

Gut verträgliches Medikament

Die Behandlung der Krankheit beschränkt sich auf die Linderung der Symptome mit Morphium, Entzündungshemmern, Bluttransfusionen sowie dem vorbeugenden Medikament Hydroxyurea, das die Sauerstoff-Ladekapazität der Blutkörperchen verbessert, aber häufig Nebenwirkungen hat. Nur eine so genannt allogene Stammzelltransplantation kann zu einer Heilung führen. Diese extrem teure Intervention ist jedoch mit einem hohen Risiko verbunden. Häufig fehlt auch ein passender Spender.

Nach der Pubertät werden J.'s Sichelzellkrisen seltener. Schmerzmittel helfen ihm, die pochenden Schmerzen in Rücken, Beinen und Schultern einzudämmen. Er geht teilweise sogar trotz Schmerzkrisen zur Schule oder zur Arbeit. Ein- bis dreimal im Jahr wird er für einige Tage oder Wochen krankgeschrieben, nicht selten verbringt er diese Zeit im Spital. «Die Krankheit ist ein Teil von mir. Sie war immer da, seit ich denken kann. Sie macht mich auch ein Stückweit aus», sagt J., Dass er sie ganz überwinden könnte, davon wagt er kaum zu träumen: «Ich wäre schon extrem

happy, die nächsten paar Jahre Ruhe zu haben!» Vor einem Jahr haben Max Gassmann, die Biophysikerin und Physiologin Anna Bogdanova sowie der Hämatologe Jeroen Goede eine erste Patientenstudie zu Memantin durchgeführt. Vier Erwachsene mit Sichelzellanämie haben an dieser einjährigen Untersuchung teilgenommen. J. war einer von ihnen.

«Unser Ziel war es, die vorbeugende Wirkung von Memantin bei der Sichelzellanämie und auch dessen Verträglichkeit festzustellen», erklärt Max Gassmann. Beides hat sich bestätigt: Die Probanden haben das Medikament gut vertragen und

Während seiner ganzen Kindheit bekommt J. alle zwei bis fünf Monate eine Sichelzellkrise mit massiven Schmerzen.

hatten während der zwölf Monate, in denen sie täglich Memantin einnahmen, gute Blutwerte mit weniger Sichel-Blutkörperchen als zuvor; sie mussten kaum noch stationär ins Spital und benötigten weniger Bluttransfusionen. Nachdem das Medikament abgesetzt wurde, verschwanden diese positiven Effekte. Auch das spricht für seine schützende Wirkung.

Auch J. hat, während er Memantin einnimmt, nur selten Schmerzkrisen. Deshalb schluckt er heute, zwölf Monate nach Abschluss der Studie, täglich eine Tablette. Seine Krankenkasse kommt für die Kosten der Therapie auf.

Pharmaindustrie macht nicht mit

Memantin ist als Anti-Alzheimer-Medikament bereits seit über fünfzehn Jahren auf dem Markt. «Eine ideale Voraussetzung», findet Gassmann, «denn wir wissen aus den Erfahrungsberichten, dass das Mittel gut verträglich ist und kaum Nebenwirkungen zeigt. Zudem ist es äusserst günstig in der Produktion und einfach zu lagern und zu transportieren.» Nachteilig sei hingegen der längst abgelaufene Patentschutz des Präparats: Max Gassmann konnte kein Pharmaunternehmen oder andere Investoren für eine Kooperation für die nächste – kostenintensive – Hürde gewinnen, die so genannte klinische Phase-IIa/b-Studie. In dieser müssen Wirkung, Sicherheit sowie die

ideale Dosierung des Medikaments anhand einer grösseren Anzahl Patienten getestet werden.

Doch die drei Forschenden haben sich durch das Desinteresse der Pharmaindustrie nicht entmutigen lassen und lancierten die Studie kurzerhand selbst. «Jährlich werden weltweit 300 000 Kinder geboren, die an Sichelzellanämie leiden», sagt Max Gassmann. Diese Kinder könne man auf unkomplizierte Art und Weise mit Memantin vor den lebensbedrohlichen und schmerzhaften Folgen ihrer Genkrankheit schützen. «Wenn die Phase-IIa/b-Studie unsere Hoffnungen bestätigt, werden Ärztinnen und Ärzte rund um den Globus ihren Sichelzellanämie-Patienten Memantin verschreiben», ist er überzeugt.

Gemeinsam mit der UZH Foundation (siehe Kasten) sucht der Physiologe derzeit Geldgeber für die bereits detailliert aufgegleiste Studie. Selbst die Probanden sind schon gefunden: Ein Spital im Norden Israels betreut junge Sichelzellpatientinnen und -patienten zwischen 16 und 24 Jahren, deren Krankheitsgeschichte gut dokumentiert ist. Sie sollen ein Jahr lang mit Memantin behandelt werden. Medizinische Untersuchungen werden die Forscher zusammen mit den Medizinerinnen und Medizinern vor Ort durchführen. Biochemische Analysen sollen in den Labors des Universitätsspitals Zürich gemacht werden. Max Gassmanns Vision: Bis zum Jahr 2050 mit einer kleinen Pille pro Tag in Afrika, Europa und Nordamerika 7,5 bis 15 Millionen Menschenleben retten.

Kontakt: Prof. Max Gassmann, maxg@access.uzh.ch

UZH Foundation

Zwei Millionen für Memantin-Studie

Für die Phase-IIa/b-Studie zur Wirksamkeit von Memantin gegen die Sichelzellanämie werden drei Millionen Franken benötigt. Die UZH Foundation unterstützt die Forschenden dabei, Donationen von Stiftungen, Unternehmen und Privatpersonen zu suchen. Eine Million Franken sind dank drei Schweizer Stiftungen bereits zusammengekommen. Zwei Millionen fehlen noch.

www.uzhfoundation.ch