

Der Hummer im Hirn

Seit Jahren wird weltweit nach einem Heilmittel gegen Alzheimer gesucht. Roger Nitsch und sein Team haben es gefunden. Es heisst Aducanumab und ist ein menschlicher Antikörper mit zielgenauer Wirkung. Von Michael T. Ganz

Wem es gelingt, seine Forschungsergebnisse im Wissenschaftsmagazin «Nature» zu platzieren, hat allen Grund zum Feiern. Besonders dann, wenn das renommierte Blatt das Thema zur Titelstory macht. «Targeting Amyloid» war in fetten Lettern auf dem Umschlag der ersten Septembernummer 2016 zu lesen. Amyloid im Visier: Genau dies hatten Roger Nitsch, sein Institutskollege Christoph Hock und Hunderte anderer Forscherinnen und Forscher seit der Jahrtausendwende. Und nun treffen sie mitten ins Schwarze.

Amyloid ist ein Protein, dessen Vorstufen am Aufbau des menschlichen Gehirns beteiligt sind. Hat Amyloid seine Pflicht getan, setzt es sich zur Ruhe und wird für den Körper zur Last. Denn das Protein bildet Fäden oder Fibrillen, die allmählich verkrusten, sich als Plaques im Hirn ablagern, Synapsen verstopfen und Hirnzellen zerstören. «Wir besitzen zwar Enzyme mit Scherenfunktion, welche die Amyloid-Proteine stets wieder durchtrennen», sagt Roger Nitsch, «diese Enzyme werden mit zunehmendem Alter aber schwächer, und wenn wir Mitte fünfzig erreichen, schaffen sie die Arbeit oft nicht mehr ausreichend gut.»

Die Persönlichkeit verlieren

Damit beginnt bei vielen Menschen die Alzheimer-Krankheit. Die Amyloid-Ablagerungen wachsen, immer mehr Hirnzellen sterben. Roger Nitsch deutet auf die computertomografische Aufnahme eines menschlichen Gehirns: Anstelle des Hippocampus klafft ein Loch, nur noch rund ein Zehntel der Hirnmasse ist hier sichtbar. «Diese Patientin ist dement und rund um die Uhr pflegebedürftig», erklärt Nitsch, «an Alzheimer stirbt man zwar nicht direkt, aber man verliert seine Persönlichkeit.»

Wortfindungsstörungen, Orientierungsprobleme und ein schlechtes Kurzzeitgedächtnis sind die ersten Anzeichen von Altersdemenz. Verstärken sie sich innerhalb von sechs Monaten merklich, besteht der Verdacht auf Alzheimer. Zu diesem Zeitpunkt sind die ersten Amyloid-Ablagerungen im Hirn bereits 10 bis 15 Jahre alt – so lange dauert es vom Beginn der Krankheit bis zu den ersten klinischen Symptomen.

ADUCANUMAB

Gegen das Vergessen

Der Antikörper Aducanumab wirkt phänomenal – richtig dosiert bringt er die Plaques, die sich im Gehirn von Alzheimer-Patienten ablagern, Synapsen verstopfen und Hirnzellen zerstören, zum Verschwinden.

Die Idee, Amyloid-Ablagerungen mit Antikörpern zu bekämpfen, ist nicht neu. Erste klinische Tests mit Impfungen Ende der 1990er-Jahre schlugen allerdings fehl: Die Patienten erkrankten an Hirnhautentzündung – die zelluläre Impfreaktion hatte am falschen Ort angegriffen. Roger Nitsch und sein Team entwickelten daraufhin eine neue Denkweise und nannten sie **R** erste Translationale Medizintechnologie. «Wir wollten sozusagen einen Schritt zurück gehen und vorerst verstehen, wie das menschliche Immunsystem auf Amyloid reagiert», sagt Nitsch. Denn im Grunde genommen, so überlegten die Zürcher Forscher, müsste unser Immunsystem die schädlichen Strukturen selbst erkennen und entsprechend handeln.

Als Informanten nutzten Nitsch und sein Team sogenannte B-Gedächtniszellen. Sie patrouillieren durchs Blut und speichern sämtliche

Immunreaktionen, denen sie begegnen. «Wir mussten also die B-Gedächtniszellen nach jenen Antikörpern fragen, die wir suchten», sagt Nitsch. So stiessen die Forscher auf B-Zellen, die den genetischen Bauplan für einen monoklonalen – also gezielt agierenden – Antikörper enthielten. Dieser Antikörper war zudem imstande, die Blut-Hirn-Schranke zu durchbrechen; gewöhnlich werden Antikörper aus dem Kopf verbannt und in den Körper zurückgepumpt. Dieser Antikörper aber blieb vor Ort, band an die Amyloid-Plaques und tat seine Arbeit.

Roger Nitsch zeigt ein Video, das den Vorgang schildert und Einblick in den faszinierenden Mikrokosmos des menschlichen Gehirns gewährt: Die hummerförmigen Antikörper klammern sich mit ihren Zangen an den Amyloid-Fäden fest, die sich wie ein dichtes Netz über die Gehirnzellen spannen. Mit ihrem Schwanzstück rufen die winzigen Hässcher sodann ein Trüppchen lokaler Prokollagenase zu Hilfe: Microglia. Diese höchst agilen Fresszellen, zuständig für die Immunabwehr im zentralen Nervensystem, machen sich über die Fibrillen her und bringen sie zum Verschwinden.

Nitsch und sein Team taufte den Antikörper Aducanumab. Der Name ist nicht einer Laune entsprungen, sondern gehorcht wissenschaftlichen Regeln der Nomenklatur. So werden Antikörper stets mit der Endung «ab» bezeichnet, und die drei Buchstaben «n», «u» und «m» stehen zwingend für Hirn, Mensch und monoklonal. «Nur der vordere Teil des Namens ist frei erfunden», erklärt Roger Nitsch: Hinter der Buchstabenfolge «Aduca» verstecken sich der «Fundort» Zuerich («u»), die Partnerfirma Biogen in Cambridge («ca») sowie die Initialen der ersten Alzheimer-Patientin der Medizingeschichte, Auguste Deter.

Musterfall der Psychiatrie

Auguste Deter kam 1901 in die Obhut eines gewissen Alois Alzheimer, Arzt an der «Anstalt für Irre und Epileptische» in Frankfurt, nachdem sie

bereits im Alter von rund 40 Jahren Symptome starker Demenz zeigte. Alois Alzheimer hatte zwar Erfahrung mit Demenzkranken, noch nie indes war ihm eine so junge Patientin begegnet. Er kümmerte sich intensiv um Deter, studierte ihren Fall und legte eine ausführliche Krankengeschichte mit zahlreichen Fotografien an. Nach Auguste Deters Tod 1906 obduzierte Alois Alzheimer ihr Gehirn und stellte jene Amyloid-Ablagerungen und Fibrillen fest, die bis heute als Krankheitsauslöser gelten. Genau 110 Jahre später ist nun möglicherweise ein Gegenmittel gefunden.

Plaques nach einem Jahr verschwunden

Aducanumab wurde vorerst an transgenen Mäusen präklinisch getestet. Der erste klinische Test mit 165 Alzheimer-Patientinnen und -patienten dauerte ein Jahr und wurde von Forschern an über 30 verschiedenen Orten in den USA durchgeführt. Die Testpersonen waren in fünf Gruppen eingeteilt, eine Placebogruppe und vier Gruppen mit unterschiedlich hohen Dosierungen; die Infusionen fanden monatlich statt. «Der Effekt war massiv», sagt Roger Nitsch, «bei der Patientengruppe mit der höchsten Dosis waren die Amyloid-Ablagerungen nach einem Jahr praktisch verschwunden.» Als einzige Nebenwirkung traten bei einigen Probanden Kopfschmerzen auf; Nitsch schreibt sie dem biologischen Vorgang der Plaque-Entfernung zu.

Was aber, ist die Plaque einmal entfernt, geschieht mit den bereits zerstörten Hirnteilen? «Kaputte Nervenzellen bleiben kaputt, leider», sagt Nitsch, «doch deren Funktionen – also Sprache, Namen, Orte – lassen sich wieder erlernen.» Allerdings: je früher im Leben, desto besser. Es ist deshalb erklärtes Ziel der Zürcher Forscher, mit der Lancierung von Aducanumab gleichzeitig auch ein Früherkennungssystem für Alzheimer ins Leben zu rufen. Nitsch denkt an standardmässige, von den Krankenkassen finanzierte Hirnscans bei 65-Jährigen, um Amyloid-Ablagerungen möglichst schon im Frühstadium zu erkennen.

Denn die Bedeutung von Alzheimer als Volkskrankheit nimmt zu. Die Menschen werden immer älter; jedes zweite Mädchen, das heute in der Schweiz zur Welt kommt, wird ein Alter von hundert oder mehr Jahren erreichen. In vielen

Belangen ist unser Körper nicht für eine solche Lebensdauer gerüstet. Das beweisen die Scherenenzyme, die ihren Kampf gegen Amyloid-Fibrillen nach gut fünfzig Jahren aufgeben; das beweist auch das Amyloid selbst, das dem Menschen beim Heranwachsen zwar dient, ihm im späteren Leben indes zu schaden beginnt. «Alles, was über das reproduktionsfähige Alter des Menschen hinausgeht, spielt für die Evolution eine untergeordnete Rolle», sagt Roger Nitsch.

Hundert Tonnen Antikörper

Bei der Suche nach dem Antikörper waren neben der Universität Zürich auch deren Spin-off-Firma Neurimmune sowie das Biotech-Unternehmen Biogen beteiligt. In Luterbach bei Solothurn baut

*A Izh imer kann alle
Menschen treffen, Fussballer
genauso wie Philosophinnen,
denn die Hauptrisikofaktoren sind
die Genetik und das Alter.»*

Roger Nitsch, Alzheimerforscher

Biogen zurzeit für über eine Milliarde Franken eine biopharmazeutische Produktionsanlage, in der unter anderem auch Aducanumab kommerziell hergestellt werden soll. Produziert wird der Antikörper mithilfe von Zellkulturen, die aus den Eierstöcken einer chinesischen Hamsterart stammen. Den Bedarf an Aducanumab schätzt Roger Nitsch zurzeit weltweit auf bis zu hundert Tonnen.

Doch bevor das neue Alzheimer-Medikament auf den Markt kommen kann, muss es noch hohe Hürden nehmen. Für die Zulassung des Antikörpers verlangen die schweizerischen, europäischen und amerikanischen Kontrollbehörden zwei breit angelegte klinische Studien. Diese haben bereits begonnen. In gut 300 beteiligten Zentren, verteilt über zwanzig Länder Europas, Asiens und Nordamerikas, werden insgesamt 2700 Alzheimer-Patientinnen und -patienten 18 Monate lang mit Aducanumab (oder einem Placebo) behandelt. Auf diese Weise will man nicht nur die Wirksamkeit, sondern auch die Sicherheit des neuen Heilmittels überprüfen.

Fallen die Resultate positiv aus, ist Roger Nitsch überzeugt, dass sich Aducanumab in nicht allzu ferner Zukunft im Gesundheitswesen etabliert. Und dass auch Krankenversicherer das Medikament gerne auf ihre Listen nehmen, hat es doch präventiven Charakter und hilft, hohe Betreuungskosten zu vermeiden.

Bluttest zur Alzheimer-Diagnose

Die Kassen, so schätzt Nitsch, hätten dann auch ein Interesse daran, vor der Aducanumab-Behandlung entsprechende Untersuchungen zu finanzieren. «Heute geschieht dies noch mit bildgebenden Verfahren und ist sehr teuer, aber in der Zukunft wird sich Alzheimer wohl anhand einfacher Bluttests diagnostizieren lassen», meint Roger Nitsch.

Ist Aducanumab die einzige Hoffnung? Lässt sich sonst nichts gegen Alzheimer tun? Viel Bewegung und gesunde Ernährung hätten zwar statistisch eine gewisse vorbeugende Wirkung gezeigt, sagt Nitsch. Diese sei aber verschwindend klein und könne den Ausbruch der Krankheit nicht verhindern. Auch eine geistige Tätigkeit habe bei starker Demenz keine wirklich präventive Funktion, obwohl der Volksmund dies behaupte. «Alzheimer kann alle Menschen treffen, Fussballer genauso wie Philosophinnen», sagt Roger Nitsch, «denn die Hauptrisikofaktoren sind die Genetik und das Alter.» «Die einzig echte Prävention», sagt Nitsch und schmunzelt, «wäre es deshalb, sich seine Eltern gut auszusuchen und früh zu sterben.»

Kontakt: Prof. Roger M. Nitsch, roger.nitsch@irem.uzh.ch

