

# Anfällig für Alzheimer

Autor(en): **Heuss, Christian**

Objektyp: **Article**

Zeitschrift: **Horizonte : Schweizer Forschungsmagazin**

Band (Jahr): - **(2004)**

Heft 61

PDF erstellt am: **28.06.2024**

Persistenter Link: <https://doi.org/10.5169/seals-551877>

## **Nutzungsbedingungen**

Die ETH-Bibliothek ist Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Inhalten der Zeitschriften. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern.

Die auf der Plattform e-periodica veröffentlichten Dokumente stehen für nicht-kommerzielle Zwecke in Lehre und Forschung sowie für die private Nutzung frei zur Verfügung. Einzelne Dateien oder Ausdrucke aus diesem Angebot können zusammen mit diesen Nutzungsbedingungen und den korrekten Herkunftsbezeichnungen weitergegeben werden.

Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Die systematische Speicherung von Teilen des elektronischen Angebots auf anderen Servern bedarf ebenfalls des schriftlichen Einverständnisses der Rechteinhaber.

## **Haftungsausschluss**

Alle Angaben erfolgen ohne Gewähr für Vollständigkeit oder Richtigkeit. Es wird keine Haftung übernommen für Schäden durch die Verwendung von Informationen aus diesem Online-Angebot oder durch das Fehlen von Informationen. Dies gilt auch für Inhalte Dritter, die über dieses Angebot zugänglich sind.



# Anfällig für Alzheimer

Mit Hilfe genetischer Analysen hat Andreas Papassotiropoulos einen Zusammenhang zwischen dem Cholesterinstoffwechsel und der Alzheimer-Krankheit aufgedeckt.

VON CHRISTIAN HEUSS  
BILDER DOMINIQUE MEIENBERG

**A**lzheimer ist nicht nur die häufigste neurodegenerative Erkrankung, sondern sie ist auch die schwerste Form einer Altersdemenz. Was mit dem Verlegen des Haustürschlüssels in den Kühlschrank oder Orientierungslosigkeit im Warenhaus beginnen kann, führt innerhalb weniger Jahre zu einem vollständigen Verlust der eigenen Persönlichkeit und einer Abschottung von der Umwelt, meist in stationärer Pflege.

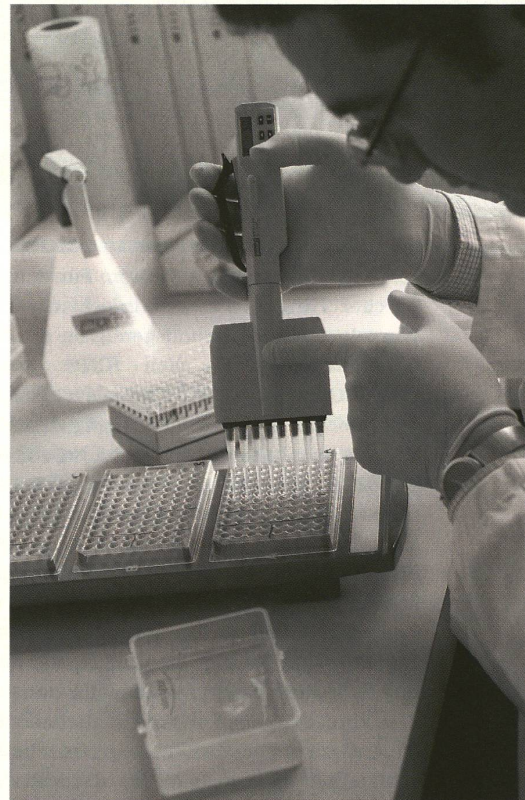
## Genetische und Umwelt-Faktoren

«Die sporadische Alzheimer-Krankheit entsteht aus einer Kombination von genetischen Risikofaktoren und Einflüssen aus der Umwelt», sagt der Alzheimer-Forscher an der Psychiatrischen Universitätsklinik Zürich und SNF-Förderungsprofessor Andreas Papassotiropoulos. Und einem dieser Risikofaktoren kommt Papassotiropoulos nun auf die Schliche.

Das menschliche Genomprojekt identifizierte nicht nur rund 30000 Gene, die je aus wenigen Hundert bis mehreren Hunderttausend Bausteinen bestehen. Vielleicht noch viel wichtiger war die Erkenntnis, dass sich zwei Menschen im Durchschnitt an jedem tausendsten Baustein unterscheiden. Molekularbiologen nennen diese natürlichen Varianten SNPs (für Single Nucleotide Polymorphism).

Doch solche genetische Varianten können sich auch zu Risikofaktoren für Krankheiten entwickeln. Denn Genveränderungen können die Funktion des Eiweisses beeinträchtigen, das mit dem genetischen Bauplan gebildet wird, und damit die Anfälligkeit für eine Krankheit erhöhen – vielleicht auch für Alzheimer. Das dachte sich wenigstens Andreas Papassotiropoulos. Er richtete vor etwa drei Jahren seinen Blick auf jene SNPs, die mit der Alzheimer-Krankheit assoziiert sein

könnten. Ein Gen stand dabei im Vordergrund: CYP46. Dieses Gen spielt im Cholesterinstoffwechsel im Gehirn eine entscheidende Rolle. Die Idee, den Cholesterinstoffwechsel mit der Alzheimer-Krankheit in Verbindung zu bringen, kam nicht von ungefähr: «Cholesterinsenkende



Fahndet nach genetischen Risikofaktoren für die Alzheimer-Krankheit: Andreas Papassotiropoulos von der Psychiatrischen Universitätsklinik Zürich

der Studienteilnehmenden. Statt der vorgesehenen 240 Paare konnte der Stadtärztliche Dienst nur 128 rekrutieren. «Die Hemmschwelle, bei einer Schulung mitzumachen, ist heute noch sehr hoch.» Die heutige Generation pflegender Angehöriger sei es nicht gewohnt, die eigenen Kompetenzen zu stärken, meint der Studienleiter. Für heute 40-Jährige werde es dereinst selbstverständlich sein, sich bei einem Demenzfall in der Familie zu schulen und aktiv zu werden.

Für Informationen zu Schulungsveranstaltungen: Schweizerische Alzheimer-vereinigung, 8, rue des Pêcheurs, 1400 Yverdon-les-Bains, Tel. 024 426 20 00, E-Mail: alz@bluewin.ch, www.alz.ch ■



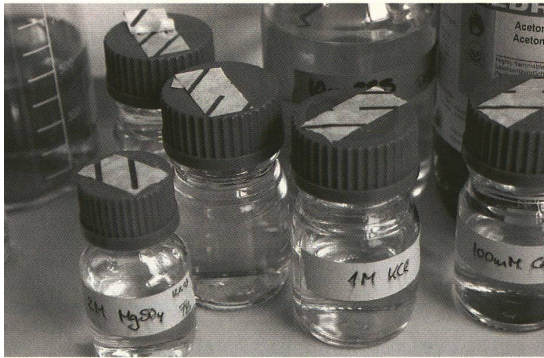
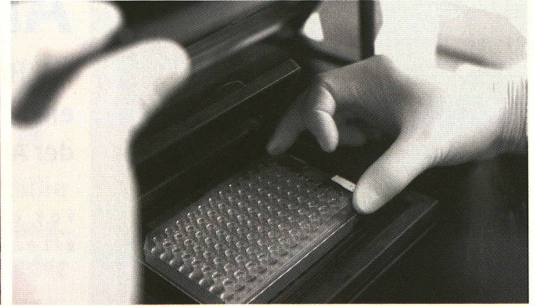
«Ich will mit meiner Figur sagen, dass ich schon seit vielen Jahren diejenige bin, die meinen Mann hält. Mein Mann hängt verloren gegen den Boden. Ich brauche einen langen Arm, um ihn immer wieder gern zu haben und ihn zu tragen.»

Schilderung einer Frau aus dem Angehörigen-Schulungskurs des Stadtärztlichen Diensts Zürich.

Medikamente können zu einem verminderten Alzheimer-Risiko führen», sagt Papassotiropoulos. Ebenso sind genetische Veränderungen im ApoE-Gen – ein Bauplan für einen Cholesterin-Transporter im Gehirn – als Risikofaktor für Alzheimer bekannt. Zudem wissen Alzheimer-Forscher, dass bei einem tiefen Cholesterinspiegel im Gehirn auch weni-



Je nach genetischem Risikoprofil könnten Medikamente gezielter auf Patienten zugeschnitten werden, sagt Andreas Papassotiropoulos.



## Die Alzheimer-Erkrankung

Das grösste Risiko, an Alzheimer zu erkranken, ist das Alter. Nach 65 verdoppelt sich das Alzheimer-Risiko alle 5 Jahre. 20 Prozent der 80-jährigen Menschen leiden heute an Alzheimer. Bei etwa 10 Prozent der Betroffenen liegt die Krankheit in der Familie, doch in der Regel ist die Krankheit nicht erblich (sporadische Form). Die auffälligsten Veränderungen im Gehirn von Alzheimer-Patienten sind Eiweissablagerungen, die so genannten Amyloid-

Plaques, die heute als Ursache der Alzheimer-Krankheit gelten. Sie entstehen durch eine Zerstückelung und Verklumpung des körpereigenen Beta-Amyloid-Eiweisses. In der unmittelbaren Nähe von Amyloid-Plaques finden sich viele abgestorbene Hirnzellen: die Ursache des fortschreitenden geistigen Abbaus. Zukünftige Alzheimer-Medikamente, wie sie die Pharmaindustrie derzeit entwickelt, versuchen, die Entstehung der Amyloid-Plaques zu verhindern.

ger Amyloid-Plaques auftreten. Für den Zürcher Hirnforscher mit griechischen Wurzeln war dies Grund genug, in den Genomdatenbanken nach SNPs im CYP46-Gen zu fahnden. Und tatsächlich wurde er an sieben Stellen fündig. Eine Variante tritt dabei besonders häufig auf: rs754203. Mit diesen Anhaltspunkten machte sich Andreas Papassotiropoulos auf die Suche: Er wollte wissen, ob Alzheimer-Patienten mit grösserer Wahrscheinlichkeit Träger dieser Genvariante sind. In zwei unabhängigen Untersuchungen in Zürich und in Südeuropa (Griechenland und Süditalien) liess er je ungefähr hundert klinisch diagnostizierte Alzheimer-Patienten auf die vermutete genetische Variabilität untersuchen. Als Kontrolle verglich er die Patientinnen und Patienten mit ihren gesunden Ehepartnern. Mit diesem eleganten Verfahren konnte er den Einfluss von Umweltfaktoren wie Ernährung, sozialer Schicht oder Bildung gering halten. Beide Untersuchungen bestätigten den Verdacht: Alzheimer-Patienten weisen im Vergleich mit ihren Partnern tatsächlich gehäuft die rs754203-Variante auf. Doch wie sich diese spezielle Form des CYP46-Gens funktionell auf die Krankheit auswirkt, weiss Papassotiropoulos derzeit noch nicht. Er und andere Alzheimer-Forscher

studieren jetzt die Auswirkungen der Genvariante zum Beispiel in Tiermodellen. «Wir haben nun einige Arbeit vor uns», freut er sich.

### Mehr Amyloidablagerungen

Allerdings hat Papassotiropoulos bereits gewisse Hinweise auf den Mechanismus gefunden: In Alzheimer-Patienten mit der CYP46-Variante findet er mehr vom Alzheimer-typischen Beta-Amyloid-Eiweiss (siehe Kasten) in der Rückenmarksflüssigkeit. Ausserdem wiesen auch die Gehirne von Verstorbenen, die zwar nicht an einer Demenz litten, aber Träger der CYP46-Variante waren, mehr Amyloidablagerungen auf. Da das CYP46-Gen eine wichtige Rolle beim Cholesterinstoffwechsel im Gehirn spielt, deuten diese Resultate darauf hin, dass ein veränderter Cholesterinstoffwechsel zu mehr Amyloidablagerungen im Gehirn führt. So richtig erleichtert und bestätigt fühlt sich Andreas Papassotiropoulos aber erst seit ein paar wenigen Wochen. Denn eine Forschungsgruppe des schwedischen Karolinska Instituts in Stockholm hat die Zürcher Studie weitgehend bestätigt. Und so ist für Papassotiropoulos ziemlich klar: Die CYP46-Variante ist tatsächlich ein Risikofaktor für eine Alzheimer-Erkrankung.

Der Forscher betont jedoch, dass das nur ein Faktor unter vielen ist, der zur Alzheimer-Krankheit führen kann. Experten schätzen, dass bis zu hundert verschiedene Risikofaktoren eine Alzheimer-Erkrankung beeinflussen können: «Eine solche Genvariante hat nichts Determinierendes», betont Papassotiropoulos.

### Datenschutz wichtig

Aber Andreas Papassotiropoulos glaubt an den zukünftigen Nutzen von Alzheimer-Risikoprofilen. Je nach genetischem Risikoprofil könnten andere Risikofaktoren wie die Ernährung oder die körperliche Belastung frühzeitig verändert werden. Vor allem aber könnten Medikamente gezielter auf Patienten zugeschnitten und Nebenwirkungen vermindert werden.

Eines betont der Zürcher Forscher allerdings deutlich: Falls solche Risiko-profile dereinst erstellt werden, muss dem Persönlichkeits- und Datenschutz des Patienten klar Rechnung getragen werden, gerade auch gegenüber Versicherungen: «Der Zugang zu genetischen Testdaten muss klar geregelt sein.» Dies ist denn auch das Thema des Bundesgesetzes über genetische Untersuchungen am Menschen, das zurzeit im Parlament behandelt wird. ■