

Kurzberichte aus der
internationalen medizinischen Literatur
und von Kongressen

Alzheimer-Demenz

Behandlung mit Nervenwachstumsfaktor

Ein gentherapeutischer Ansatz könnte das Fortschreiten der Alzheimer-Demenz verlangsamen: Die Ergebnisse einer Studie mit 8 Patienten, denen Nervenwachstumsfaktor-produzierende Fibroblasten in den Nucleus basalis Meynert transplantiert wurden, wurden kürzlich publiziert.

In der Vergangenheit war bereits versucht worden, das Fortschreiten der Alzheimer-Demenz durch die intraventrikuläre Gabe von Nervenwachstumsfaktoren zu verlangsamen. Diese Versuche mussten allerdings rasch aufgegeben werden, da es durch die intraventrikuläre Gabe von Nervenwachstumsfaktoren zu Schmerzen und massiver Gewichtsabnahme bei den Patienten kam.

Ein anderer Ansatz wurde kürzlich publiziert: Bei 8 Patienten mit Alzheimer-Demenz wurden zunächst Fibroblasten aus Hautbiopsien gewonnen und mit einem retroviralen Vektor dahingehend modifiziert, dass sie menschlichen Nervenwachstumsfaktor (nerve growth factor, NGF) produzieren. Anschließend wurden die so veränderten Zellen stereo-

taktisch bilateral in den Nucleus basalis Meynert injiziert.

Bei 6 Patienten konnte der weitere Krankheitsverlauf über 22 Monate verfolgt werden. Die Ergebnisse im Mini-Mental-Status-Test (MMST) und in der kognitiven Skala der Alzheimer's Disease Assessment Scale (ADAS-Cog) zeigten eine *Verlangsamung* in der *Geschwindigkeit* des *kognitiven Abbaus*. In wiederholten PET-Untersuchungen mit radioaktiv markierter Fluorodesoxyglucose wurden ein Anstieg der Glucose-Aufnahme und damit ein verbesserter Hirnmetabolismus beobachtet.

Bei 2 Patienten kam es zur zerebralen Blutung, ein Patient verstarb 5 Wochen nach der Operation. Bei diesen Patien-

ten zeigten histologische Untersuchungen eine eindeutige Expression von Nervenwachstumsfaktor in den Transplantaten und ein Aussprossen cholinerg Axone in den Bereichen, in die die gentechnisch modifizierten Fibroblasten injiziert worden waren.

Mit dieser Studie wird gezeigt, dass gentechnisch veränderte Fibroblasten, die menschlichen Nervenwachstumsfaktor produzieren, transplantiert werden können. Dies lässt die Hoffnung zu, dass auf diese Weise der Verlauf der Alzheimer-Demenz verlangsamt werden kann. Zwei schwerwiegende Blutungen bei 8 operierten Patienten sind allerdings eine nicht tolerable Rate an Nebenwirkungen. Darüber hinaus muss der Erfolg dieser Behandlung an einer größeren Zahl von Patienten belegt werden.

Quelle

Tuszynski MH, et al. A phase 1 clinical trial of nerve growth factor gene therapy for Alzheimer disease. *Nat Med* 2005;11:551–5.

Prof. Dr. med. H. C. Diener,
Essen

Alzheimer-Demenz

Therapeutische Impfung?

Die A β 1–42-Impfung von Patienten mit Alzheimer-Demenz trägt ein relativ hohes Risiko für die Entwicklung einer Meningoenzephalitis. Eine klinische Wirksamkeit bei den Patienten, die Antikörper entwickelten, konnte nicht belegt werden.

Es gibt bisher keine kausale Behandlung der Alzheimer-Demenz. Alle medikamentösen Ansätze sind symptomatisch und verbessern lediglich vorübergehend die Symptome. Neuroprotektive Eigenschaften der Cholinesterasehemmer sind bisher nicht nachgewiesen.

Ein neuer kausaler Therapieansatz ist eine *Impfung mit Beta-Amyloid (A β)1–42 (AN1792)*. Bei transgenen Mäusen

führt diese Impfung zu einem Abbau von Amyloidplaques.

Nach einer Dosisfindungsstudie wurde eine doppelblinde, multizentrische, Placebo-kontrollierte, randomisierte Phase-II-Studie mit 372 Patienten mit Alzheimer-Demenz initiiert, die allerdings *vorzeitig abgebrochen* werden musste, nachdem es bei 18 Patienten in der Behandlungsgruppe zu einer *Meningo-*

enzephalitis kam. Einschlusskriterium war ein Alter zwischen 50 und 85 Jahren, eine wahrscheinliche Alzheimer-Demenz und ein Befund in der Kernspintomographie, der mit der Diagnose vereinbar war.

Von den 372 in die Studie eingeschlossenen Patienten wurden 299 geimpft, 73 Patienten erhielten Placebo.

Ursprünglich waren Impfungen am Tag 0 und Auffrischimpfungen nach 1, 3, 6, 9 und 12 Monaten geplant. Patienten, die keine Antikörper gegen AN1792 entwickelten, sollten nach 8 Monaten aus der Studie herausgenommen werden. Untersuchungen erfolgten nach einer Woche, 2 und 4 Wochen und danach einmal monatlich. Primärer Endpunkt der Studie waren die Anzahl schwerwiegender