

Schützen Statine vor Schlaganfall und Alzheimer?

Neue Therapiemöglichkeiten im Zentralnervensystem

von Gunter P. Eckert,
Walter E. Müller
und Cornelia Franke

Statine stellen heute Medikamente der ersten Wahl bei zu hohen Cholesterin-Blutwerten dar. Denn sie hemmen die Hydroxymethylglutaryl-CoA Reduktase (HMG-CoA Reduktase), ein wichtiges Schlüsselenzym, das für die körpereigene Herstellung von Cholesterin notwendig ist. Bei der pharmakologischen Bewertung der Statine muss allerdings auch der Cholesterinstoffwechsel im Gehirn berücksichtigt werden, dem cholesterinreichsten Organ des menschlichen Körpers. Bislang existieren nur wenige Daten zu den Effekten dieser Medikamente im zentralen Nervensystem. Im Rahmen eines Leitprojekts des Zentrums für Arzneimittelforschung, -Entwicklung und Sicherheit (ZAFES) wird derzeit die Pharmakologie der Statine im Gehirn intensiv untersucht, um die therapeutischen Einsatzmöglichkeiten von Statinen im Zusammenhang mit der Therapie von Erkrankungen, wie Schlaganfall und Alzheimer-Demenz, aufzuklären und gegebenenfalls zu erweitern.

Cholesterin wird hauptsächlich in den Leberzellen gebildet und entsteht ausgehend von Acetyl-CoA in mehreren Schritten **1** **2**. Statine greifen dabei zu einem sehr frühen Zeitpunkt in die Cholesterinbiosynthese ein ^{1/2}. Der menschliche Organismus deckt rund zwei Drittel seines Cholesterinbedarfs über eigene Syntheseleistung. Cholesterin wird im Blutkreislauf an Trägerproteine, so genannte Apolipoproteine, gebunden transportiert. Die wichtigsten Transportformen sind Low Density Lipoprotein (LDL) und High Density Lipoprotein (HDL). Populärwissenschaftlich werden beide auch als »schlechtes« beziehungsweise »gutes« Cholesterin bezeichnet. Das »schlechte« LDL-Cholesterin wird zu den Körperzellen transportiert und trägt bei zu hohen Cholesterinkonzentrationen zu Ablagerungen in den Gefäßen bei. Das »gute« HDL-Cholesterin gelangt von den Körperzellen über das Blut zur Leber und kann von dort mit der Galle über den Darm aus dem Körper ausgeschieden werden.

Wird die Cholesterinsynthese im Körper durch Statine gehemmt, produziert die Leber weniger LDL-Cholesterin. Um trotzdem ausreichend LDL-Cholesterin auf-



1 Cholesterin hat für das Gehirn besondere Bedeutung: Als Bestandteil von Zellwänden ist es für den Schutz von Nervenzellen und deren Funktion unerlässlich. Die Nervenzellen im Gehirn brauchen Cholesterin, um wachsen und Kontaktstellen ausbilden zu können. Außerdem ist Cholesterin für die Isolierung von Nervenverbindungen wichtig. Interessanterweise ist der Cholesterinstoffwechsel im Gehirn unabhängig vom restlichen Körper.

nehmen zu können, zum Beispiel zur Produktion von Gallensäuren, bilden die Leberzellen vermehrt LDL-Rezeptoren auf ihren Zelloberflächen aus. Dadurch sinkt der LDL-Cholesterinspiegel im Blut um 20 bis 50 Prozent. Gleichzeitig erhöhen Statine die HDL-Cholesterinkonzentrationen im Organismus.

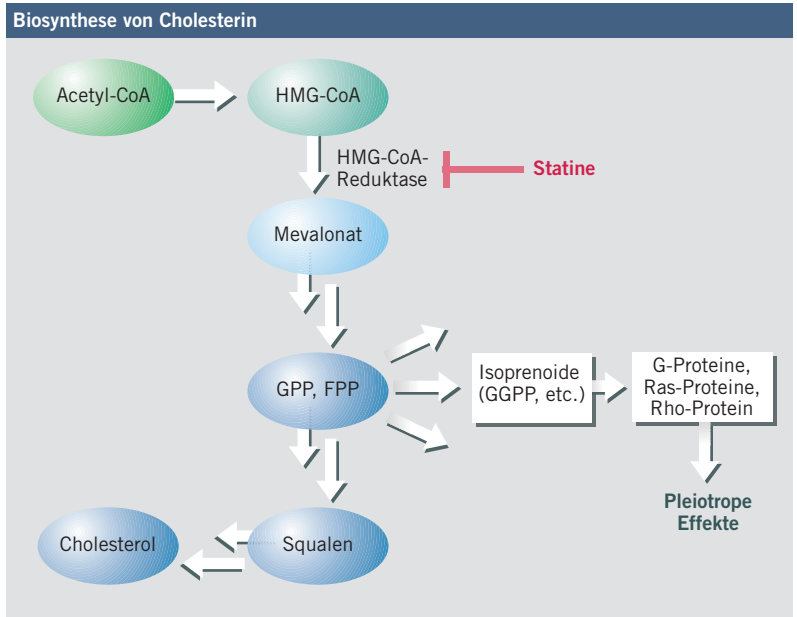
Ursprünglich wurden die ersten Statine aus Bodenpilzen isoliert. Mittlerweile steht ein breites Spektrum an teil- und vollsynthetischen HMG-CoA-Reduktase-Hemmstoffen zur Verfügung. Diese unterscheiden sich aufgrund ihrer chemischen Eigenschaften wesentlich in ihrem pharmakologischen Profil. Einige Wirkstoffe liegen als Vorläuferformen, so genannte Prodrugs, vor (Lovastatin, Simvastatin); das heißt, sie müssen im Körper in die aktive, wirksame Form umgewandelt werden. Diese Metabolisierung findet hauptsächlich in der Leber statt. Die bereits aktiven Wirkstoffe (Pravastatin, Atorvastatin, Fluvastatin, Rosuvastatin) sind im Gegensatz zu den lipophilen (fettlöslichen) Prodrugs wasserlöslich. Daher können sie wesentlich schlechter als die Prodrugs in fettreiche Kompartimente des Körpers, wie Gewebezellen oder das Gehirn, eindringen. Allerdings besitzen vor allem Leberzellen besondere Transportmechanismen, die eine Aufnahme von Statinen ermöglichen. Neben der Senkung des Cholesterinspiegels weisen Statine noch weitere Wirkungen auf. Diese so genannten pleiotropen Effekte **2** rühren daher, dass die Inhibition der HMG-CoA-Reduktase auch nachgeschaltete, cholesterinunabhängige Synthesewege hemmt.^{1/}

Statine schützen das Gehirn

Die Wirkung der Statine im Gehirn unterscheidet sich von der im Gewebe, da das Gehirn bei der Regulation seines Cholesterinstoffwechsels eine Sonderstellung einnimmt: Es synthetisiert sein gesamtes Cholesterin eigenständig und ist somit vollkommen unabhängig vom Cholesterinstoffwechsel des übrigen Körpers ^{2/}. Dies belegen unter anderem Untersuchungen aus unserem Labor: Mäuse, die aufgrund eines genetischen Eingriffs ein bestimmtes Cholesterin-Transportmolekül, das Apolipoprotein E, nicht herstellen können, haben gegenüber normalen Tieren fünfmal mehr Cholesterin im peripheren Blut, während die Cholesterinwerte im Gehirn der Tiere unverändert sind ^{3/}.

Das Gehirn ist das cholesterinreichste Organ des menschlichen Körpers. Im Gehirn ist Cholesterin vor allem im Myelin, der weißen Substanz, stark angereichert. Myelin stellt das Isolationsmaterial der Nervenfasern dar. Weiterhin ist Cholesterin essenzieller Bestandteil von neuronalen Membranen. Neuronale Membranen bilden Kontaktstellen, so genannte Synapsen, mit deren Hilfe Nervenzellen Informationen austauschen. Die Menge und Verteilung des Cholesterins in den Membranen bestimmt die Beweglichkeit von Rezeptoren und Kanälen innerhalb der Zellhülle und somit deren Funktion. Rezeptoren stellen die Antennen dar, mit denen Zellen Signale aufnehmen; spezielle Kanäle steuern den Eintritt von Signalmolekülen in die Zellen. Veränderungen der Cholesterinmenge und -verteilung innerhalb der Synapsen führen somit zu einer veränderten Signalübertragung.

Bei der pharmakologischen Bewertung der Statine müssen daher die Besonderheiten des Cholesterinstoffwechsels im Gehirn berücksichtigt werden. Bislang existieren



2 Zellen des Körpers bilden aus einfachen Bausteinen (Acetyl-CoA) mit Hilfe von Biokatalysatoren (Enzymen) über viele Zwischenstufen Cholesterin. Aus den Zwischenstufen werden darüber hinaus noch andere, für die Zellen wichtige Biobausteine gebildet (Isoprenoide). Die Hemmung des geschwindigkeitsbestimmenden Enzyms HMG-CoA-Reduktase durch Statine verhindert die Bildung von Cholesterin, aber auch von Isoprenoiden. Die verminderte Bildung von Isoprenoiden ist für die cholesterinunabhängigen, pleiotropen Effekte der Statine verantwortlich.

tieren nur wenige Daten zu den Effekten von Statinen im zentralen Nervensystem. Mehrere große klinische Studien belegen, dass Statine zerebrovaskuläre Ereignisse, zum Beispiel Schlaganfall, signifikant senken. Der Schlaganfall ist die dritthäufigste Todesursache in Europa. Obwohl noch nicht endgültig klinisch belegt, scheinen Statine auch bei dieser ernsten Erkrankung, bei der Blutgerinnsel die Adern des Gehirns blockieren, nützlich zu sein und das Schlaganfall-Risiko zu senken. Dem Anschein nach stehen dabei die pleiotropen Effekte der Statine im Vordergrund. So wurde unter anderem gezeigt, dass Statine die Bildung der NO-Synthase im Endothel der Blutgefäße stimulieren. Dieses Enzym produziert in den Gefäßwandzellen unter anderem des Gehirns den Botenstoff Stickstoffmonoxid (NO), der zu einer Relaxation, also Entspannung der Blutgefäße beiträgt.^{4/}

Ermutigende Ergebnisse an Tiermodellen und aus klinischen Studien belegen die therapeutische Wirksamkeit von Statinen bei Multipler Sklerose (MS). Dies ist eine Autoimmunkrankheit, bei der der Körper die eigenen Myelinscheiden der Nervenfasern angreift. Statine sind in der Lage, Anzeichen einer experimentell erzeugten Gehirnentzündung, wie sie auch bei MS-Patienten auftritt, zu verbessern. Hierbei greifen Statine auf verschiedenen Stufen in die Regulation des Immunsystems ein. Befürchtungen, dass Statine die Regeneration des hauptsächlich aus Cholesterin bestehenden Myelins behindern, haben sich als unbegründet erwiesen.^{4/}

Statine gegen Alzheimer?

Aktuelle Daten von epidemiologischen Studien legen eine Schutzwirkung der Statine bei Alzheimer-Demenz nahe: Menschen, die Statine einnehmen, haben ein bis zu 70 Prozent verringertes Risiko, an Alzheimer zu er-

kranken. Die Alzheimer-Demenz tritt meist bei älteren Menschen jenseits des 65. Lebensjahrs auf. Die Symptome werden durch eine fortschreitende Degeneration der Hirnrinde hervorgerufen, die das Gewicht des Gehirns um rund 20 Prozent verringert und bei der bis zu einem Drittel der normalen Neuronenpopulation verloren gehen kann. Die Alzheimer-Demenz beginnt schleichend. Nach dem Auftreten unspezifischer Frühsymptome wie Konzentrationsschwäche und abnehmende Belastbarkeit stellen sich immer stärker ausgeprägte Gedächtnis- und Orientierungsstörungen ein. Im letzten Stadium der Krankheit werden die Patienten völlig hilflos und körperlich pflegebedürftig. Die durchschnittliche Krankheitsdauer beträgt vom Beginn der Symptome an im Mittel vier bis acht Jahre. Mitverantwortlich für den der Erkrankung zugrunde liegenden Zelluntergang ist ein kleines Eiweißmolekül, das sich im Gehirn von Alzheimer-Patienten ablagert und die Nervenzellen durch unterschiedliche Mechanismen in den Tod treibt. Dieses Eiweißmolekül, das Beta-Amyloid, wird aus einem größeren Amyloid-Vorläuferprotein (APP) gebildet, das in Zellmembranen vieler Zellen im menschlichen Körper vorkommt **1**. Über die Aufgaben des Proteins ist bisher nur wenig bekannt, genauso unklar sind die Mechanismen, die zur Ablagerung des toxischen Amyloids im Gehirn von Alzheimer-Patienten führen.^{15/} Nach der in

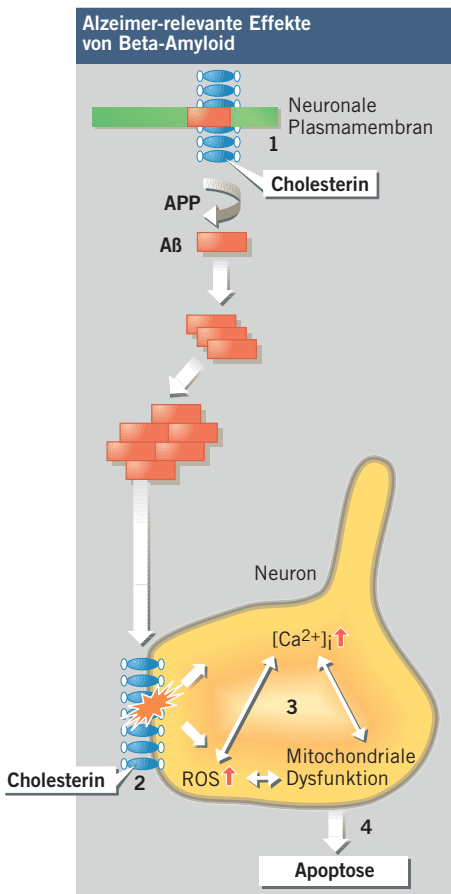
den 1990er Jahren aufgestellten Amyloid-Hypothese ist Beta-Amyloid im Gehirn ursächlich für die Pathogenese der Krankheit. Neue Befunde belegen diese Hypothese und zeigen, dass auch die Bildung der neuro-fibrillären Tangles, weitere charakteristische Ablagerungen im Gehirn von Alzheimer-Patienten, sekundär durch Beta-Amyloid induziert werden kann. Heute weiß man, dass nicht nur Beta-Amyloid-Aggregate, sondern auch lösliche Beta-Amyloid-Moleküle krankheitsrelevant sind. Zudem scheint neben den extrazellulären Beta-Amyloid-Ablagerungen auch intraneuronal gebildetes Beta-Amyloid von Bedeutung zu sein. Das APP wird durch biologische Scheren, so genannte Sekretasen, auf zwei verschiedene Arten gespalten. Normalerweise zerschneidet die Zelle das Molekül zu unschädlichen Bruchstücken. Ein kleiner Teil des Proteins wird aber so geschnitten, dass das toxische Beta-Amyloid entsteht. Neben den Effekten von Beta-Amyloid auf zelluläre Strukturen beschäftigt sich die aktuelle Forschung auch mit der ursächlichen Entste-

hung des neurotoxischen Peptids. Viele der zur Erkrankung führenden genetischen Veränderungen steigern die Bildung von Beta-Amyloid. Heute ist bekannt, dass bei diesem Prozess Cholesterin eine wesentliche Rolle spielt.

Sowohl an Zellen in Kultur als auch am Tier konnte gezeigt werden, dass eine Verminderung von zellulärem Cholesterin zu einer verringerten Bildung von Beta-Amyloid führt. Aktuelle Untersuchungen zeigen, dass Statine die Verteilung von Cholesterin in den Nervenzellmembranen so verändern, dass weniger Beta-Amyloid gebildet wird.^{16/} Chancen für eine Therapie der bisher unheilbaren Gehirnerkrankung könnten daher in Strategien liegen, spezifisch die Cholesterinverteilung im Gehirn zu beeinflussen. Eine kürzlich erschienene Übersichtsarbeit, die die bisherigen Erfahrungen mit Statinen aus der Klinik und Vorklinik zusammenfasst, legt allerdings den Schluss nahe, dass Statine womöglich eher zur Vorbeugung als zur Heilung einer Alzheimer-Demenz nützlich sind.^{17/}

Aktuelle Forschungsergebnisse

Um den Mechanismus der Statinwirkungen im Gehirn besser zu verstehen, haben wir zusammen mit Kollegen aus den USA eine Studie initiiert, bei der die Effekte von verschiedenen Statinen auf die Regulation von Genen im Gehirn von Mäusen getestet wurden.^{18/} Diese molekularbiologischen Untersuchungen zeigten, dass Statine im Gehirn die Regulation von Genen verändern, die unter anderem bei der Signaltransduktion und der Zell-



1 Im Laufe der Alzheimer-Krankheit kommt es im Gehirn der Patienten zur übermäßigen Spaltung des Amyloid-Vorläufer-Proteins (APP), was zur vermehrten Bildung von neurotoxischem Beta-Amyloid führt. Dieser Prozess wird durch membrangebundenes Cholesterin moduliert (1). Beta-Amyloid lagert sich zusammen und bildet Aggregate, die die Neuronen angreifen (2). Dadurch kommt es intrazellulär zu Störungen vor allem der Mitochondrien. Dieser Prozess setzt freie Radikale (ROS) frei und verändert die intrazelluläre Regulation von Calcium-Ionen (3), die dann den programmierten Zelltod, die Apoptose, auslösen (4).

Literatur

^{1/1} Franke C., Keil U., and Müller W.E. (2004) Cholesterinsenkung und mehr. Der Hausarzt 14, 60–61.

^{1/2} Eckert, G. P., Kirsch, C., and Müller, W.E. (2002) Cholesterin: Schlecht für das Herz, auch schlecht für den Geist? Forschung Frankfurt 1–2, 62–63.

^{1/3} Eckert G. P., Kirsch C., and Müller W.E. (2001) Differential effects of lovastatin treatment on brain cholesterol levels in normal and apoE-deficient mice. Neuroreport 12, 883–887.

^{1/4} Menge T., Hartung H. P., and Stuve O. (2005) Statins—a cure—all for the brain? Nat. Rev. Neurosci. 6, 325–331.

^{1/5} Eckert A., Eckert G. P., Kastl A., Leutner S., Leutz S., Schindowski K., Steiner B., and Müller W.E. (1999) Vom unaufhaltsamen Niedergang der Hirnzellen. Forschung Frankfurt 4, 60–67.

^{1/6} Kirsch C., Eckert G. P., and Müller W.E. (2003) Statins affect cholesterol micro-domains in brain plasma membranes. Biochem. Pharmacol. 65, 843–856.

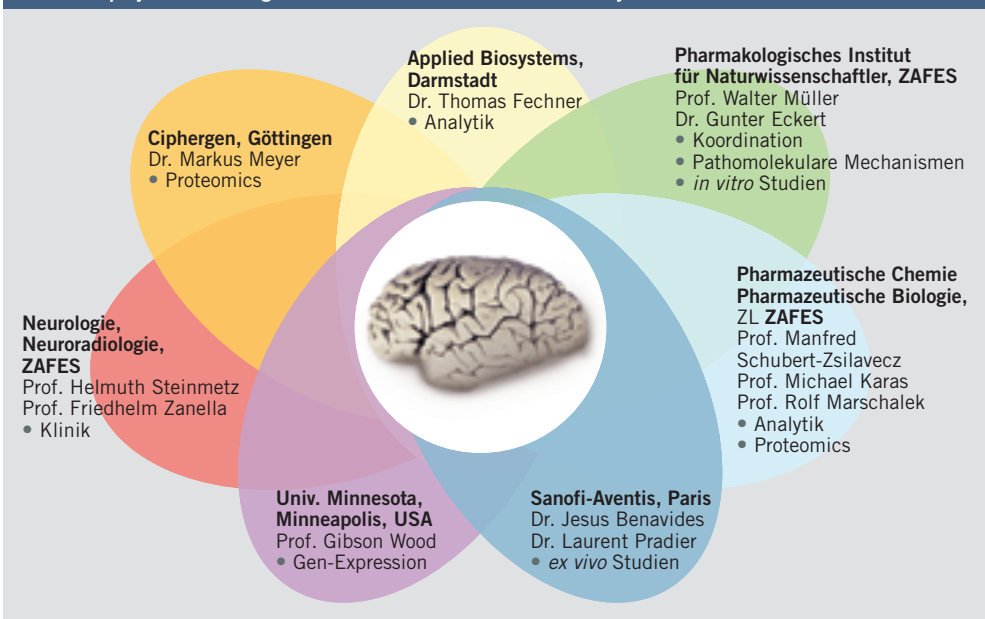
^{1/7} Eckert G. P., Wood W. G., and Müller W.E. (2005) Statins: drugs for Alzheimer's disease? J Neural Transm. 112, 1057–71.

^{1/8} Johnson-Anuna L. N., Eckert G. P., Keller J. H., Igbavboa U., Franke C., Fechner T., Schu-

^{1/9} Wood W. G., Igbavboa U., Eckert G. P., Johnson-Anuna L. N., Franke C., and Müller W. E. (2004) Is Hypercholesterolemia a Risk Factor for Alzheimer's Disease? Mol. Neurobiol. 31, 185–92.

^{1/10} Eckert, A., Marques, C. A., Keil, U., Schüssel, K., and Müller, W. E. (2003) Increased apoptotic cell death in sporadic and genetic Alzheimer's disease. Ann. N.Y. Acad. Sci. 1010, 604–609.

ZAFES-Leitprojekt «Neue Angriffsorte von Statinen im Zentralnervensystem»



Das Zentrum für Arzneimittelforschung, -Entwicklung und -Sicherheit (ZAFES) wurde 2002 an der Universität Frankfurt gegründet. Seine Aufgabe ist es, als »Center of Excellence« und Kern eines Pharma-Denker-Clusters das beste Wissen aus den drei Welten »Universität«, »Pharmazeutische Industrie« und »Biotechnologie« zielgerichtet zusammenzuführen, um schneller zu innovativen Arzneimitteln zu gelangen. Die Kompetenz der universitären Pharma- und Wirkstoffforschung sowie des Universitätsklinikums wird mit der von Partnern aus pharmazeutischer Industrie und Biotechnologie zusammengeführt. Das Konsortium innerhalb des ZAFES-Netzwerks hat es sich mit dem Leitprojekt »Statine im Zentralnervensystem« zum Ziel gesetzt, die pharmakologischen Grundlagen der Statineffekte, wie sie im Gehirn von Schlaganfall- und Alzheimer-Patienten beobachtet werden, aufzuklären. Neben der Erforschung des pathomolekularen Mechanismus schließt der Forschungsansatz analytische und molekularbiologische Methoden ein. Das ZAFES-Team wird bei seinem interdisziplinären Forschungsansatz von in- und ausländische Experten ergänzt.

Zell-Kommunikation eine Rolle spielen oder dem programmierten Zelltod, der Apoptose, entgegenwirken. Interessanterweise ist der Einfluss von Statinen auf Gene, die den Cholesterinstoffwechsel regulieren, nur sehr gering. Dies deutet abermals darauf hin, dass im Gehirn eher die pleiotropen, cholesterinunabhängigen Effekte der Statine relevant sind ^{19/}.

Ein wichtiger Ansatzpunkt für weitere Forschungen ist die Tatsache, dass Statine im Gehirn die Bildung von Eiweißstoffen induzieren, die Zellen vor Apoptose schützen. Die beiden in der Studie identifizierten anti-apoptotischen Eiweißstoffe schützen Zellen vor einer Reihe von toxischen Einwirkungen. Die vermehrte Bildung anti-apoptotischer Proteine durch Statine ist von besonderer Bedeutung, da der programmierte Zelltod im Verlauf der Alzheimer-Demenz gehäuft auftritt ^{10/}. Im Rahmen des ZAFES-Leitprojekts »Neue Angriffsorte von Statinen im Zentralnervensystem« ⁴ wurde erstmals mit hoch empfindlichen analytischen Methoden die Wirkstoffkonzentration im Gehirn nach der Behandlung von Mäusen mit Statinen gemessen. Es zeigte sich, dass die lipophilen Statine in pharmakologisch relevanten Dosen das Gehirn erreichen. Allerdings nahmen die Statin-Spiegel nach kurzer Zeit überraschend

schnell ab ^{18/}. Weitere Untersuchungen sollen nun klären, ob Statine über Transportmechanismen wieder aus dem Gehirn entfernt werden oder ob die Wirkstoffe schnell metabolisiert, das heißt umgewandelt werden.

Ausblick

Auf Grundlage der molekularbiologischen Ergebnisse wird derzeit im ZAFES mit modernsten Techniken untersucht, inwieweit Statine die Bildung von Eiweißstoffen im Gehirn beeinflussen. Die Identifizierung von Proteinen, die bei der Wirkung von Statinen eine Rolle spielen, trägt dazu bei, die grundlegenden Mechanismen aufzuklären. Weiterhin wird derzeit mit spektroskopischen Verfahren untersucht, wie Statine essenzielle Stoffwechselwege in den Nervenzellen beeinflussen. Die Erforschung der Pharmakologie der Statine im Gehirn hat zum Ziel, Therapiemöglichkeiten von Statinen zu erweitern und grundlegende Krankheits- und Wirkmechanismen im Zusammenhang mit der Therapie von Gehirn-Erkrankungen aufzuklären. ♦

Die Autoren

Prof. Dr. Walter E. Müller, 57, ist Direktor des Pharmakologischen Instituts für Naturwissenschaftler am Biozentrum der Universität Frankfurt. Seine wissenschaftlichen Arbeitsgebiete sind die Neurochemie der Hirnalterung sowie die Neurobiologie von Demenz und Depression. Darüber hinaus beschäftigt er sich mit den Wirkungsmechanismen von Antidementiva und Antidepressiva. Er ist Mitherausgeber der Zeitschriften Psychopharmakotherapie, Pharmacopsychiatry und Pharmacological Research.

Dr. Gunter P. Eckert, 35, ist Akademischer Rat am Pharmakologischen Institut für Naturwissenschaftler der Universität Frankfurt. Der Lebensmittelchemiker arbeitet an

seiner Habilitation zum Thema »Lipidstoffwechsel im Gehirn – Ursachen der Alzheimer’schen Krankheit.« Er koordiniert innerhalb des ZAFES das Leitprojekt »Neue Angriffsorte von Statinen im Zentralnervensystem«.

Cornelia Franke, 27 (nicht im Bild), studierte Pharmazie an der Universität Heidelberg und promoviert seit April 2003 am Pharmakologischen Institut für Naturwissenschaftler zur Cholesterinhomöostase im Gehirn. Sie wird bei ihrer Promotion von der Hanna-Bragard-Stiftung unterstützt.

