

hausaufenthalte, lange medikamentöse Therapien oder Arbeitsausfälle in Kauf nehmen – wird derzeit in Deutschland keine fokussierte klinisch-experimentelle Endometrioseforschung durchgeführt.

Die Endometrioseforschung steckt in der Bundesrepublik noch in den Kinderschuhen. Mit der Gründung von DEKEN, dem Deutschen Endometriose Kompetenz- und Experten-Netzwerk, soll dieser unbefriedigenden Situation nachhaltig abgeholfen werden. Die Initiatoren, Prof. Dr. Anna Starzinski-Powitz, Institut für Humangenetik der Goethe-Universität, und Privatdozent Dr. Andreas Ebert, Endometriose-Abteilung an der Frauenklinik des Universitätsklinikums Benjamin Franklin der Freien Universität Berlin, haben DEKEN als virtuelles Institut konzipiert. Die Grundlagenforschung (Etablierung von Zellkulturmodellen; Charakterisierung invasiver Eigenschaften von Endometriosezellen und Genen, die in diesen Zellen dereguliert sind) wird unter der Leitung von Anna Starzinski-Powitz in Frankfurt in Kooperation mit Dr. Rolf Baumann vom Bürgerhospital Frankfurt betrieben; an der Freien Universität Berlin betreibt Andreas Ebert die klinisch orientierte Forschung.

DEKEN – so das Ziel der Initiatoren – soll sich mittelfristig als »Kristallisationszentrum« für Aktivitäten aller an der Erforschung und Behandlung der Endometriose interessierten und beteiligten Kliniken und wissenschaftlichen Institute in Deutschland und im europäischen Rahmen etablieren. Ein weiteres wichtiges Ziel ist die Verbesserung der Grundlagen und Vorarbeiten zur erfolgreichen Einwerbung von Drittmitteln für die Endometrioseforschung. Einen ersten Erfolg kann DEKEN bereits verbuchen: Der Stifterverband der Deutschen Wissenschaft stellt DEKEN im Rahmen seines Programms »Neue Universitätsinitiativen« über einen Zeitraum von zwei Jahren eine halbe Million Euro zur Verfügung. Sollten die definierten Ziele und »Meilensteine« der ersten beiden Jahre erfüllt werden, sind weitere 250 000 Euro in Aussicht gestellt.

Eine der wichtigsten Innovationen des virtuellen Instituts ist die Vernetzung von klinischer und Grundlagenforschung einerseits mit

der Biotech-Industrie andererseits, die bereits mit der AREVIA GmbH, Berlin, betrieben wird. Ziel ist die beschleunigte Umsetzung von Erkenntnissen aus der Grundlagenforschung in die klinische Forschung. Umgekehrt sollen die Ergebnisse der klinischen Forschung Eingang finden in die Grundlagenforschung, aber auch in der biotechnologischen Anwendung verwertet werden. Diese konzertierten Aktivitäten sollen zur beschleunigten Entwicklung und klinischen Einführung neuer Diagnose- und Therapiekonzepte für die Behandlung der Endometriose beitragen. Auf dieser Basis ergeben sich vielfältige Kooperationsaktivitäten und Schnittmengen gemeinsamer Interessen: Zum Beispiel stellen Zellen und Proteine aus den Endometriose-Wucherungen po-

tenzielle Ziele für die Entwicklung neuer, nicht-operativer Methoden für Diagnose und Therapie dar. Auch ist die Zusammenführung klinischer und molekularbiologischer Daten und deren Auswertung sowie die Gewinnung, Archivierung und Bearbeitung von biologischem Material wie Gewebeproben und Zellkulturmodellen für alle Beteiligten von Interesse. Schließlich profitieren beide Seiten von der Erprobung und Etablierung diagnostischer Testsysteme im Routinelabor und der Planung und Durchführung vor-klinischer und klinischer Studien. ♦

Die Autorin

**Prof. Dr. Anna Starzinski-Powitz** leitet die Abteilung Humangenetik im Fachbereich Biologie und ist Mitinitiatorin des Deutschen Endometriose-Kompetenz- und Experten-Netzwerkes.

## Cholesterin: Schlecht für das Herz, auch schlecht für den Geist?

### Neues von einem altbekannten Molekül

Neueste Forschungsergebnisse aus klinischen Studien und aus den Laboren der Hirnforscher lassen die Wissenschaftler aufhorchen: Ein altbekanntes Molekül, das Cholesterin, scheint an der Entstehung der Alzheimer'schen Krankheit beteiligt zu sein. Schon lange ist bekannt, dass zuviel Cholesterin im Blut die Entstehung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen fördert. Eine Senkung der Cholesterinwerte durch Diät oder Medikamente ist daher bei vielen Patienten ein wichtiges therapeutisches Ziel. Darüber hinaus haben Menschen, deren Körper eine bestimmte Variante des Cholesterin-Transportmoleküls Apolipoprotein E produziert, ein erhöhtes Risiko, an der Alzheimer'schen Krankheit zu erkranken. Die Befunde über Cholesterin als möglichen Mitverursacher dieser Krankheit eröffnen möglicherweise neue Perspektiven für die Therapie der bisher unheilbaren Erkrankung.

Die verlorene Erinnerung

Die Alzheimer'sche Krankheit tritt meist bei älteren Menschen jenseits

des 65. Lebensjahres auf. Die Symptome werden durch eine fortschreitende Degeneration der Hirnrinde hervorgerufen, die das Gewicht des Gehirns um rund 20 Prozent seines normalen Gewichts schrumpfen lässt und bei der bis zu einem Drittel der normalen Neuronenpopulation verloren gehen kann. Die Alzheimer'sche Krankheit beginnt schleichend. Nach dem Auftreten unspezifischer Frühsymptome wie Konzentrationsschwäche und abnehmende Belastbarkeit stellen sich immer ausgeprägtere 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 durchschnittlich vier bis acht Jahre. Verantwortlich für den der Erkrankung zugrunde liegenden Zelluntergang ist wahrscheinlich ein kleines Eiweißmolekül, das sich im Gehirn von Alzheimer-Patienten abgelagert und die Nervenzellen durch unterschiedliche Mechanismen in den Tod treibt.

Ein kleines Peptid attackiert die Nervenzellen

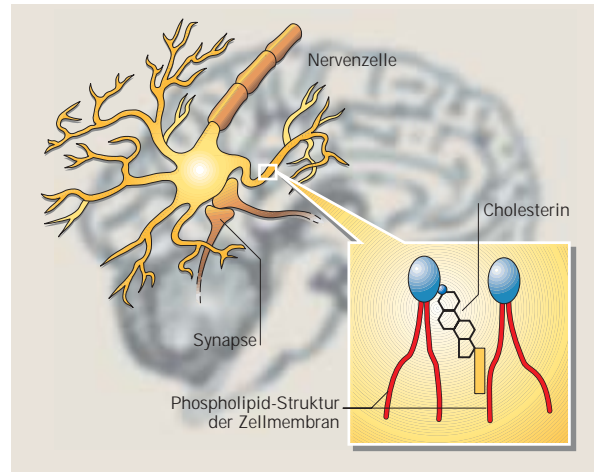
Dieses Eiweißmolekül, das Beta-Amyloid, wird aus einem größeren Amyloid-Vorläuferprotein gebildet, das in Zellmembranen vieler Zellen im menschlichen Körper vorkommt. Über die Aufgaben des Proteins ist bisher nur wenig bekannt, genauso unklar sind die Mechanismen, die zur Ablagerung des toxischen Amyloids im Gehirn von Alzheimer-Patienten führen. Das Amyloid-Vorläuferprotein 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.

Cholesterin ist wesentlich an der Stabilität von Zellmembranen beteiligt **1**. Veränderungen der Cholesterinmenge in der Membran verändern deren Eigenschaften, zum Beispiel die Fähigkeit zur Übermittlung von Zell-Zell-Signalen <sup>1/</sup>. Es erscheint plausibel, dass Cholesterin auch den Stoffwechsel des membranständigen Amyloid-Vorläuferproteins beeinflussen kann. Kürzlich wurde sowohl an Zellen in Kultur als auch am Tier gezeigt, dass eine Verminderung von zellulärem Cholesterin zu einer verringerten Bildung von Beta-Amyloid führen kann <sup>2/</sup>.

Cholesterinsenker zur Therapie der Alzheimer'schen Krankheit ?

Möglicherweise kann als logische Konsequenz aus diesen präklinischen Versuchsergebnissen die Alzheimer'sche Krankheit mit Hilfe von Arzneistoffen, die den Cholesterinspiegel senken, therapiert werden. Retrospektive, an über 30 000 amerikanischen Patienten durchgeführte Untersuchungen stützen diese Annahme: Patienten, die wegen hoher Cholesterinwerte mit einer bestimmten Klasse an cholesterinsenkernden Medikamenten, den Statinen, behandelt wurden, entwickelten deutlich seltener eine Alzheimer'sche Erkrankung. Eine direkte Übertragung dieser Forschungsergebnisse in ein allgemeines Therapiekonzept erweist sich allerdings bei genauerer Betrachtung als schwierig.

Die Statine hemmen ein im Organismus an der Synthese des Cholesterins beteiligtes Schlüsselenzym, das vor allem in der Leber vorkommt. Dadurch sinkt im Blutkreislauf die Konzentration des Cholesterins. Das Cholesterin im Gehirn ist aber von dem im Blut unabhängig, da es an Ort und Stelle synthetisiert wird. Dies belegen unter anderem Untersuchungen aus unserem Labor: Mäuse, die auf Grund eines genetischen Eingriffs ein bestimmtes Cholesterin-Transportmolekül, das Apolipoprotein E, nicht herstellen können, haben gegenüber den normalen Tieren fünfmal mehr Cholesterin im Blut, während die Cholesterinwerte im Gehirn der Tiere unverändert sind <sup>3/</sup>. Ob die Statine die Blut-Hirn-Schranke überwinden und die Cholesterinsynthese im Gehirn beeinflussen können, war lange nicht bekannt. Aktuelle Untersuchungen **2** belegen, dass das wasserlösliche, nur wenig gehirngängige Pravastatin im Gegensatz zu den fettlöslichen Statinen Lovastatin und Simvastatin die Cholesterinkonzentration im Gehirn von behandelten Mäusen nicht senken kann. Trotzdem verringert das Medikament die Häufigkeit der Alzheimer'schen Krankheit genauso effektiv wie die Therapie mit Statinen, die nachweislich das Gehirn erreichen. Dies ergab die Auswertung der amerikanischen Patientendaten. Vieles spricht dafür, dass ihre Wirkung auf den Verlauf der Alzheimer'schen Krankheit auf positiven Effekten beruhen, die die Statine unabhängig vom Einfluss auf die Cholesterinproduktion zeigen. Doch alle Arzneimittel haben Nebenwirkungen. Dies ist beim Einsatz von Statinen bei Patienten mit Alzheimer'scher Krankheit ohne



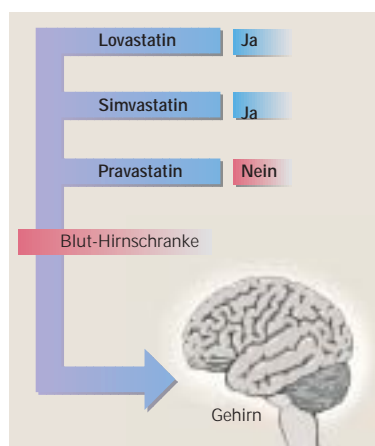
**1 Cholesterin ist Bestandteil der Zellmembranen von Mensch und Tier.** Alle Zellen, auch die Nervenzellen im Gehirn sind von einer schützenden Zellmembran umgeben. Die Membranen sind aus Phospholipiden aufgebaut. Cholesterin ist ein wichtiger Baustein für die Struktur und ein wichtiger Modulator für die Funktion von Zellmembranen: Mit Hilfe des Cholesterins reguliert die Zelle die Festigkeit der Membran, die u. a. für die Übermittlung von Signalen von einer Zelle zur anderen wichtig ist.

erhöhte Cholesterinwerte abzuwägen, schließlich liegt die Lipobay<sup>®</sup>-Affäre noch nicht lange zurück.

Kann eine cholesterinarme Ernährung vor Alzheimer schützen? Dies ist eher unwahrscheinlich, da das Cholesterin im Gehirn nicht mit dem Cholesterin im Blut und damit auch nicht mit dem Cholesterin in der Nahrung in Verbindung steht. Cholesterin nimmt im Gehirn zahlreiche wichtige Funktionen wahr. Deshalb könnte der Einsatz eines hirngängigen Statines, das dort die Cholesterinkonzentration senkt, auch negative Folgen haben.

Das janusköpfige Cholesterin: Gut und böse

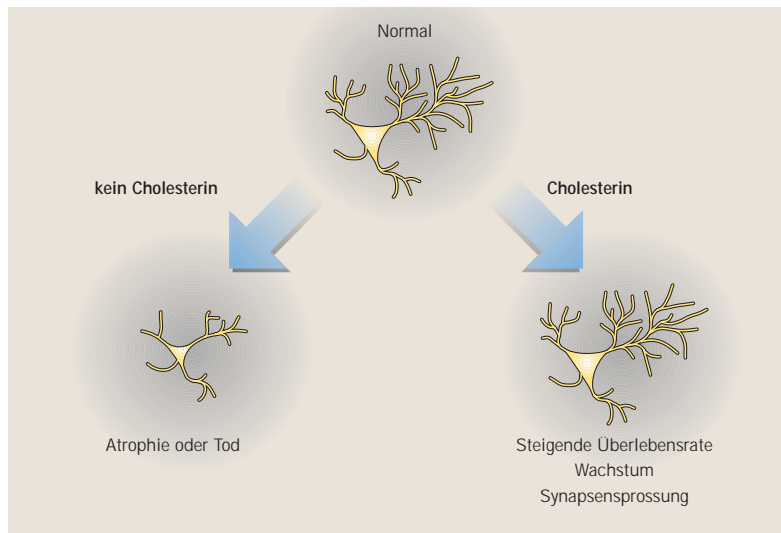
Cholesterin erweist sich für den menschlichen Körper als janusköpfiges Molekül: Auf der einen Seite ist es bei der Entstehung von Krank-



**2 Nicht alle Statine senken den Cholesteringehalt im Gehirn.** Die Statine gehören zu einer Klasse von Medikamenten, die den Gehalt von Cholesterin im Blut senken. Über die Wirkung der Statine auf den Cholesterinstoffwechsel im Gehirn war bislang wenig bekannt. Neue Untersuchungen zeigen, dass das wasserlösliche Pravastatin im Gegensatz zu den fettlöslichen Stoffen Lovastatin und Simvastatin nicht oder nur in geringfügigem Ausmaß in das Gehirn gelangt und somit auch den Cholesterin-Spiegel im Gehirn nicht beeinflusst.

**3 Cholesterin fördert das Wachstum von Nervenzellen.**

Die Nervenzellen im Gehirn brauchen Cholesterin, um wachsen und Kontaktstellen, so genannte Synapsen, ausbilden zu können. Fehlt den Nervenzellen Cholesterin, gehen diese zugrunde.



heiten beteiligt, auf der anderen Seite für die Funktion des Organismus unbedingt notwendig. So braucht das Gehirn Cholesterin vor allem dazu, um die Kontaktstellen (Synapsen) ausbilden zu können <sup>3</sup>, mit deren Hilfe die Nervenzellen Informationen austauschen <sup>4/</sup>. Diese werden im Verlauf der Alzheimer'schen Krankheit zerstört; unter diesem Gesichtspunkt schadet eine Verminderung des Cholesteringehaltes im Gehirn also eher. Weiterhin zeigen Untersuchungen an kultivierten Hirnzellen, dass eine reduzierte Cholesterinsynthese zu einer erhöhten Ablagerung von so genannten hyperphosphorylierten Tau-Proteinen in den Nervenzellen führt. Diese Tau-Proteine werden auch im Gehirn von Alzheimer-Patienten gebildet und mit dem Untergang von Hirnzellen im Verlauf der Krankheit in Zusammenhang gebracht.

Eine essentielle Aufgabe erfüllt Cholesterin darüber hinaus bei der Aufrechterhaltung, Funktion und Integrität von Zellmembranen. Diese Strukturen schützen die Zellen und spielen eine wichtige Rolle bei der Kommunikation von Zellen untereinander. So kann ein hoher

Cholesteringehalt Zellen und Zellmembranen vor den toxischen Effekten des im Gehirn von Alzheimer-Patienten gebildeten Beta-Amyloids schützen.

**Ausblick**

Cholesterin ist an der Entstehung der Alzheimer'schen Krankheit beteiligt. Allerdings ist der Mechanismus wesentlich komplexer als zunächst angenommen. Zwar scheint die Therapie von Patienten mit Hypercholesterinämie mit einigen cholesterinsenkenden Medikamenten die Neuerkrankungsrate für die Alzheimer'sche Krankheit zu senken. Andererseits schützt Cholesterin die Nervenzellen und ist für den Informationsaustausch im Gehirn wichtig. Was ist der Ausweg aus diesem Dilemma? Cholesterin kommt im Gehirn in verschiedenen Kompartimenten oder Pools vor (innere und äußere Lipidschicht der Plasmamembran, intrazelluläre Membranen, spezifische cholesterinreiche Membranstrukturen, so genannte Rafts, etc.)<sup>5/</sup>. Aktuelle Untersuchungen deuten darauf hin, dass Statine möglicherweise die Verteilung von Cholesterin in den Nervenzellmembranen so verändern,

dass weniger Beta-Amyloid gebildet wird und/oder die Zellmembranen vor den toxischen Effekten des Peptides geschützt werden. Chancen für eine Therapie der bisher unheilbaren Gehirnerkrankung bestehen nach unserer Einschätzung in Strategien, die spezifisch die einzelnen Cholesterin-pools im Gehirn beeinflussen. Wie diese gezielt verändert werden können, ist derzeit Gegenstand der Forschung. Neben der Aufklärung der zugrunde liegenden pathologischen Mechanismen steht die Suche nach entsprechenden Wirkstoffen im Vordergrund, die weniger Nebenwirkungen als die Statine haben. Die Forschung unserer Arbeitsgruppe auf dem Gebiet der zentralen Lipidhomöostase wird seit 1999 von der Hanna-Bragard-Stiftung unterstützt. ◆

**Die Autoren**

**Prof. Dr. Walter E. Müller** ist Direktor des Pharmakologischen Instituts für Naturwissenschaftler am Biozentrum der Universität Frankfurt. Seine wissenschaftlichen Arbeitsgebiete sind die Neurochemie der Hirnalterung sowie die Neurobiologie von  $\beta$ -Amyloid und der Depression. Darüber hinaus beschäftigt er sich mit den Wirkungsmechanismen von Antidementiva und Antidepressiva. **Dr. Gunter P. Eckert** ist Lebensmittelchemiker und arbeitet als wissenschaftlicher Mitarbeiter am Pharmakologischen Institut für Naturwissenschaftler der Universität Frankfurt. **Christopher Kirsch** (27) ist Apotheker und promoviert am Pharmakologischen Institut.

**Literatur**

<p><sup>1/</sup> Eckert, G. P.; Cairns, N. J.; Maras, A.; Gattaz, W. F.; Müller, W. E. (2000): Cholesterol modulates beta-amyloid peptide effects of human brain membranes – specific changes in Alzheimer's</p>	<p>Disease. Dement. Geriatr. Cogn. Disord. 11, S. 181 – 186.</p> <p><sup>2/</sup> Hartmann T. (2001): Cholesterol, Ab and Alzheimer's Disease. TINS 24, S. 45 – 48.</p>	<p><sup>3/</sup> Eckert, G. P., Kirsch C., Müller W. E. (2001): Differential effects of lovastatin treatment on brain cholesterol levels in normal and apoE-deficient mice. Neuroreport 12, S. 883–887.</p>
		<p><sup>4/</sup> Koudinov, A. R.; Koudinova, N. V. (2001): Essential role for cholesterol in synaptic plasticity and neuronal degeneration. FASEB J. 15, S. 1858 – 1860.</p>
		<p><sup>5/</sup> Simons, K.; Ikonen, E. (2000): How cells handle cholesterol. Science 290, S. 1721 – 1726.</p>

Anzeige