

Pharmakologie des zentralen Nervensystems:

Neurodegenerative Erkrankungen

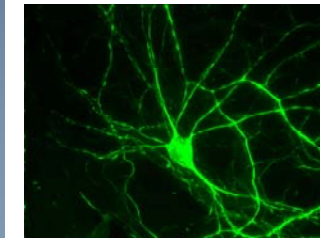
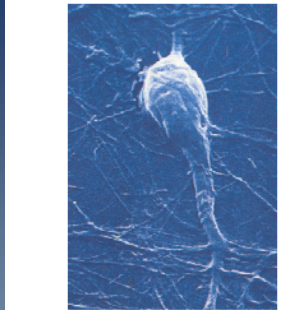
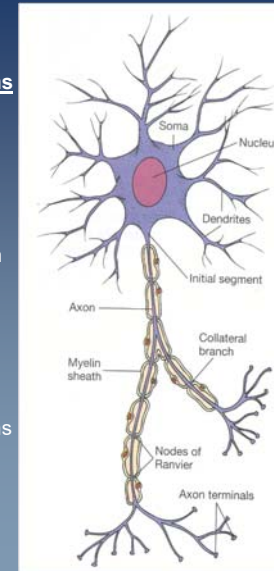
Dr. Edith Hintermann

Pharmazentrum
Klinikum der J. W. Goethe Universität
Frankfurt / Main

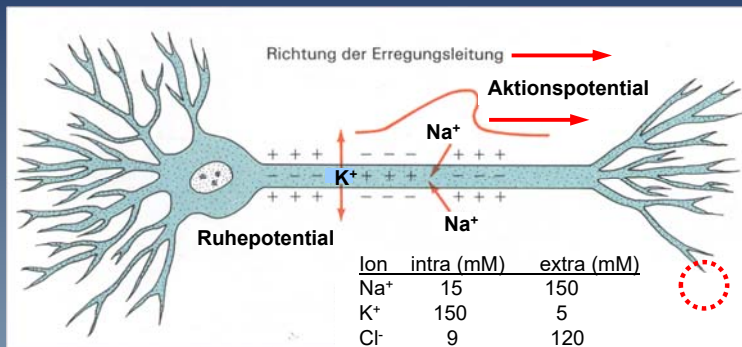
Nervengewebe – Neuronen & Gliazellen

Aufgaben des Nervensystems

- Aufnahme von Reizen
- Umwandlung in nervöse Erregungen
- Weiterleitung und Verarbeitung der Erregungen
- ➔ Koordination der Körperfunktionen und der psychischen Vorgänge
- ➔ Beeinflussung des menschlichen Bewusstseins und Persönlichkeitsbildung

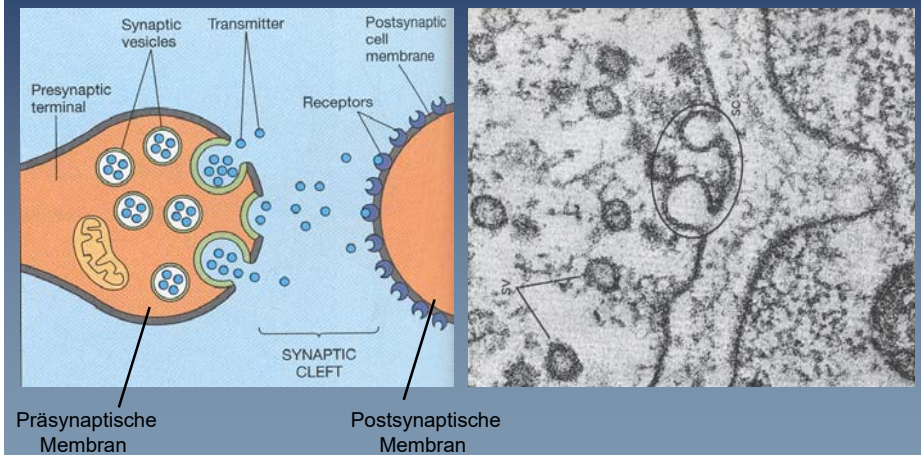


Kommunikation zwischen Neuronen: 1) Entstehung und Fortleitung einer Erregung



- Entstehung des Nervenimpulses im Bereich des Zellkörpers oder der Dendriten
- Fortleitung entlang des Axons in Richtung Nervenendigung = Veränderung der Ionenverteilung
- Wieder Herstellen des Ruhepotentials ➔ Bereitschaft neuen Impuls weiterzuleiten

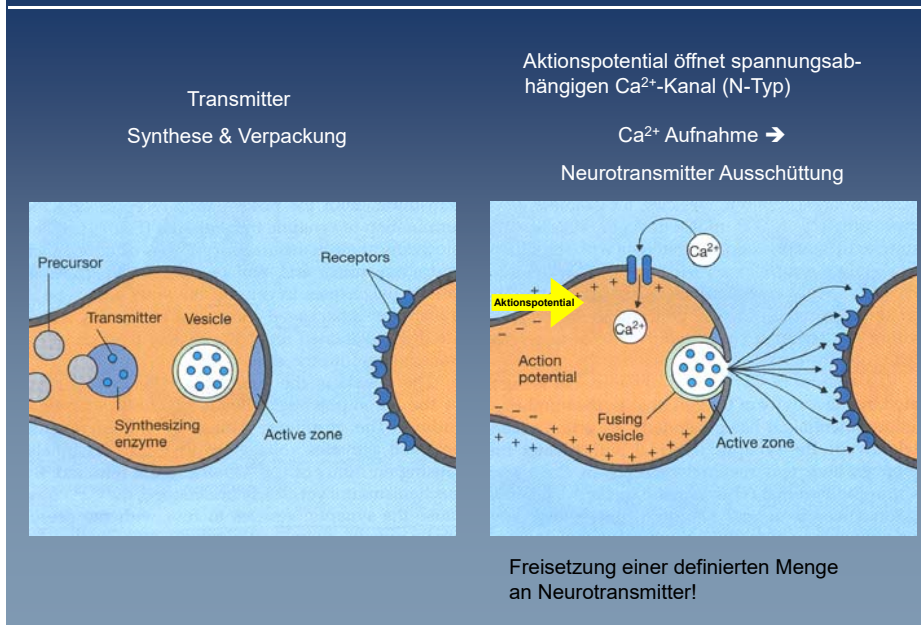
Kommunikation zwischen Neuronen: 2) Übertragung einer Erregung = Synaptische Transmission



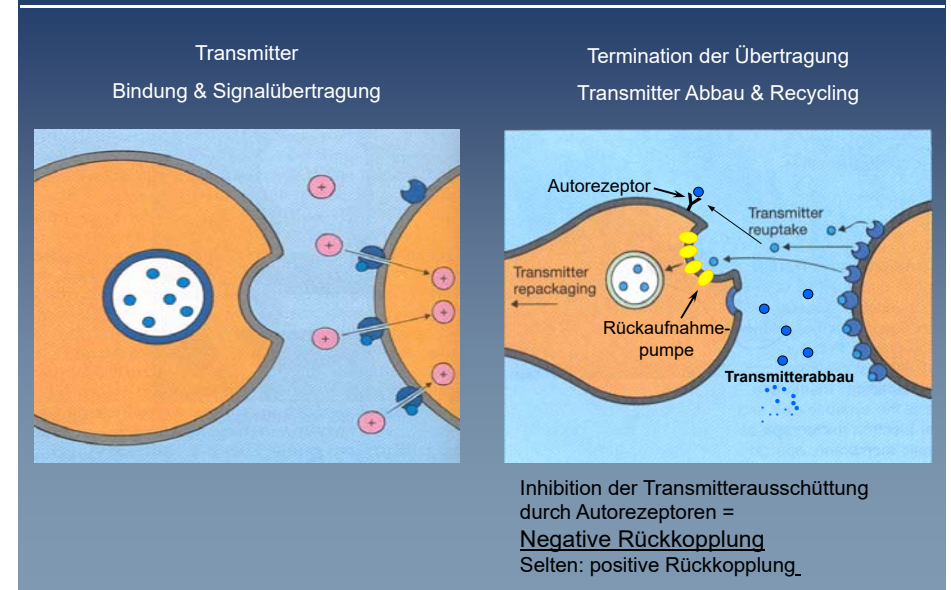
Präsynaptische Membran

Postsynaptische Membran

Synaptische Transmission: 1) Prä-Synaptische Mechanismen



2) Post-Synaptische Mechanismen 3) Prä-Synaptische Mechanismen nach Signalübertragung



Wirkung auf das nachgeschaltete Neuron

Erregende Synapsen

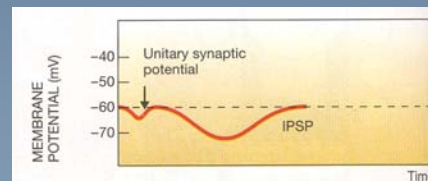
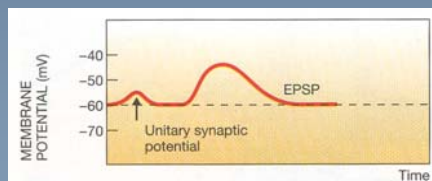
Exzitatorischer Neurotransmitter
→ Depolarisation der Postsynapse
→ Erregendes postsynaptisches Signal

z.B. Glutamat
Acetylcholin
Dopamin (via D_1/D_5 Rezeptoren)

Hemmende Synapsen

Inhibitorischer Neurotransmitter
→ Hyperpolarisation der Postsynapse
→ Inhibitorisches postsynaptisches Signal

z.B. GABA (γ -Aminobuttersäure)
Dopamin (via $D_2/D_3/D_4$ Rezeptoren)



Wirkorte von Neuropharmaka am synaptischen Spalt

A) Beeinflussung der prä-synaptischen Erregungsübertragung:

1) Blockade:

Neurotransmitter Synthese z.B. Medikament hemmt Dopa-Decarboxylase → Dopamin ↓
Speicherung z.B. Medikament entleert Speichervesikel für Noradrenalin, Dopamin & Serotonin
Ausschüttung z.B. Aktivierung des 5-HT(1A) Autorezeptors blockiert Serotonin Freisetzung

2) Erhöhte Stimulation:

Neurotransmitter Synthese z.B. Glutamat-Decarboxylase Gentherapie → GABA ↑
Ausschüttung z.B. Medikamente stimulieren Freisetzung von Noradrenalin & Dopamin
Abbau z.B. Monoaminoxidase Hemmung → Dopamin, Serotonin, Noradrenalin ↑
Recycling z.B. Hemmung der Rückaufnahmepumpen

B) Beeinflussung der post-synaptischen Signaltransduktion:

Blockade durch Antagonisten z.B. Antiepileptika blockieren Glutamatrezeptoren

Stimulation durch Agonisten z.B. Dopamin-Rezeptor Agonisten bei Morbus Parkinson

Psychotrope Wirkstoffe

Zentralnervös dämpfende Wirkstoffe:

- Antiepileptika
- Sedativa
- Anxiolytika/Tranquillantien
- Narkotika

Zentralnervös stimulierende Wirkstoffe:

- Antidepressiva
- Drogen: Kokain, Amphetamine
- "Genussmittel": Koffein, Nikotin

Andere:

- Neuroleptika
- Opioidanalgetika
- Parkinson Medikamente
- Anti-Dementiva

Neurodegenerative Erkrankungen

- Langsam fortschreitende Erkrankungen des Nervensystems, welche zum Verlust von Nervenzellen führen
- Erblich oder sporadisch auftretend
- Neurologische Symptome sind Demenz und Bewegungsstörungen
- Beispiele:
 - Morbus Alzheimer (60% aller Demenzerkrankungen)
 - Lewy-Körperchen-Demenz (20% aller Demenzerkrankungen)
 - Morbus Parkinson (2. häufigste neurodegenerative Erkrankung)
 - Chorea Huntington (Huntingtin Plaques)
 - Creutzfeldt-Jakob Krankheit (Prionen Ablagerungen)
 - Multiple Sklerose (autoimmune Entmarkungserkrankung)
- Medikamente können nur Symptome bekämpfen, aber nicht den Zell-Untergang aufhalten

Parkinson Syndrom / Schüttellähmung

Symptome:

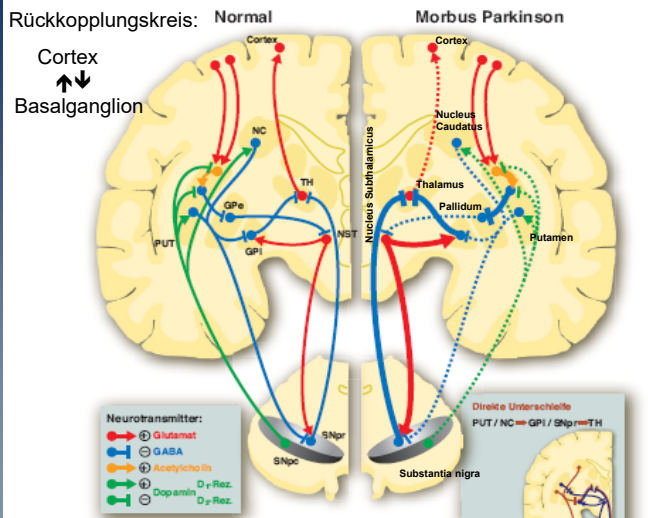
- motorische Störungen: Hypokinese = Verlangsamung bis Unbeweglichkeit = Akinese
→ Trippelschritte, Sprachstörungen, Maskengesicht
Störungen der Feinmotorik (Schriftbildveränderung)
Rigor = Versteifung/Verspannung der Muskulatur
Ruhetremor = Muskelzittern im Ruhezustand
Posturale Instabilität = Standunsicherheit
- sensorische Störungen: Störungen der Hautempfindlichkeit
Geschmacks – und Geruchsbeeinträchtigungen (Diagnose!)
Visuelle Störungen
- vegetative Störungen: vermehrter Speichel-/Tränenfluss
gestörte Wärme- und Schweiß-Regulation
gestörte Darm- und Blasenfunktion
Blutdruck-Abfall
- psychische Störungen: Depression, verlangsamtes Denken, Demenz

→ **Morbus Parkinson entwickelt sich nicht nur im ZNS sondern auch im Peripheren - und im Enterischen Nervensystem**

Parkinson Syndrom

- 1960 Dopaminmangel als biochemischer Defekt erkannt (Hornykiewicz & Ehringer)
- Symptome auch durch Medikamente hervorgerufen, welche die Dopamin Konzentration im Gehirn reduzieren z.B. Reserpin (altes Neuroleptikum) oder Dopaminrezeptoren blockieren (klassische Neuroleptika = Antipsychotika z.B. gegen Schizophrenie)
- Motorische Störungen deuten auf neuronale Degeneration in Basalganglien
= Striatum, Pallidum & Substantia nigra → Verminderung der aktivierenden Wirkung der Basalganglien auf Grosshirnrinde
- Ursachen:
 - Degeneration dopaminerger Neurone in der Substantia nigra
 - Später Zerstörung dopaminerger Nervenendigungen im Striatum
 - Verminderung dopaminerger = hemmender Neurotransmission
 - Verstärkte Acetylcholin Freisetzung
 - Enthemmung cholinerg = stimulierender Neurone
 - Dominanz der cholinergen Erregung
 - Verstärkte Stimulation durch Glutamat an NMDA-Rezeptoren
- **Normale Steuerung der Motorik durch Basalganglien versagt**
= Störung des Bewegungsprogramms

Modulation der Motorik durch die Basalganglien



Funktionsausfall klinisch sichtbar wenn >50% der dopaminergen Neurone in der Substantia nigra abgestorben sind

ABB. 4 Vereinfachte Darstellung der Modulation der pyramidalen Motorik durch die extrapyramidal-motorische Basalganglienschleife im normalen Gehirn (links) und im neuropathologisch veränderten Gehirn bei Morbus Parkinson (rechts) [Abk.: Putamen (PUT), Nucleus caudatus (NC), Globus pallidus externus (GPe), Globus pallidus internus (GPI), Nucleus subthalamicus (NST), Substantia nigra pars compacta (SNpc), Substantia nigra pars reticularis (SNpr), Thalamus (TH)].

Böckler F. Pharm. Unserer Zeit, 2006

Parkinson Medikamente

• Angriffspunkt: Dopaminerges System

- 1) Erhöhen der Dopamin Konzentration:
Gabe von Levodopa = L-DOPA (Dopamin-Vorstufe, Blut/Hirnschranke-gängig)
- 2) Zusätzlich Hemmung des Dopamin Abbaus mit:
 - Monoaminoxidase-B Hemmern
 - Catechol-O-Methyltransferase Hemmern
- 3) Levodopa kombinieren mit peripheren Decarboxylase-B Hemmern
→ Umwandlung von L-DOPA zu Dopamin erst im ZNS → Effizienz erhöhen
Nebenwirkungen reduzieren

Kombinationstherapie:

L-DOPA + Decarboxylase-Hemmer + (MAO Hemmer oder COMT Hemmer)

Parkinson Medikamente

• Angriffspunkt: Dopaminerges System

Nebenwirkungen einer L-DOPA Langzeittherapie:

- ON/OFF Phänomen (durch veränderte Dopamin-Rezeptorsensibilität und -kinetik)
- Magen/Darmprobleme
- Halluzinationen
- Dyskinesien = nicht steuerbare, ruckartige, schmerzhaft Überbewegungen
30 – 60 Minuten nach Medikamentengabe
Wahrscheinlichkeit Dyskinesien zu entwickeln:
40% nach 5 Jahren Therapie
90% nach 10 Jahren Therapie

Parkinson Medikamente

• Angriffspunkt: Dopaminerges System

- 4) Stimulation zentraler postsynaptischer Dopamin-Rezeptoren durch dopaminerge Agonisten
= Therapie für Patienten unter 55 Jahren, um L-DOPA Einsatz hinauszuzögern:

Als Tablette oder auch als Pflaster → wirkt 24 Stunden
→ gleichmässige Abgabe = weniger on/off

→ Im Vergleich zu L-DOPA Reduktion der Spät komplikationen
→ Als Monotherapie im Frühstadium oder bei jungen Patienten
→ Im fortgeschrittenen Stadium zusammen mit L-DOPA

Nebenwirkungen: Magen-Darmbeschwerden, Herz-Kreislaufstörungen, Halluzinationen

Parkinson Medikamente

• Angriffspunkt: Cholinerges System

Hemmung der verstärkt aktiven muskarinischen Rezeptoren mit zentral wirksamen Antagonisten = Anticholinergika

Nebenwirkungen: kognitive Störungen, Verwirrtheit, Halluzinationen
gehemmte Magen-Darm-Tätigkeit → verminderte L-DOPA Aufnahme
→ bei starkem Ruhetremor angewendet, sonst kaum mehr verordnet

Parkinson Medikamente

• Angriffspunkt: Glutamaterges System

Blockade aktiver Neurone im Striatum durch nicht-kompetitive NMDA-Rezeptor Antagonisten.

Meist zusammen mit L-DOPA eingesetzt

Molekulare Mechanismen

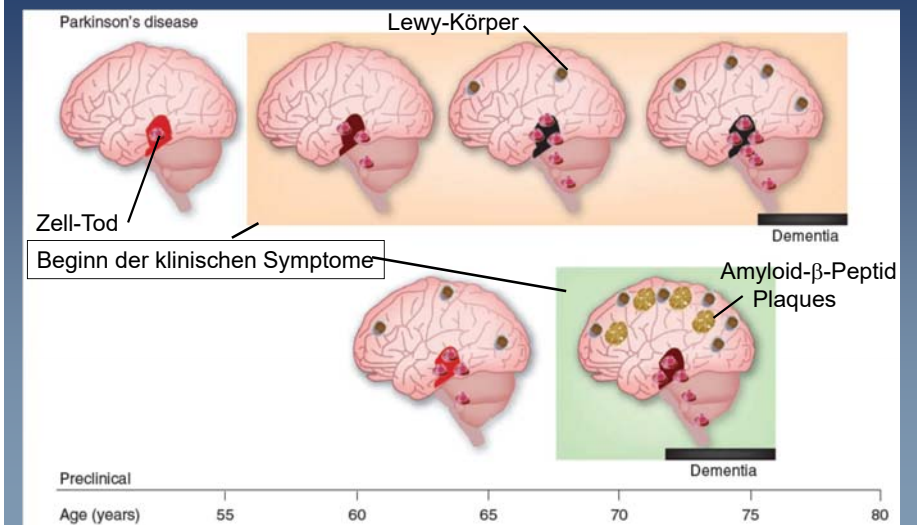
Ursachen für den Verlust der Dopamin-produzierenden Nervenzellen:

- Mitochondriale Defekte durch oxidativen Stress → Energie-Defizit → Tod der Neurone
- Verminderte Fähigkeit des Proteasoms bestimmte Proteine abzubauen
→ Protein-Aggregate = Lewy-Körper → Schädigung der Neurone durch erhöhte Produktion reaktiver Sauerstoffradikale
Vorkommen im ZNS, aber auch Gastrointestinaltrakt, Niere, Herz etc.

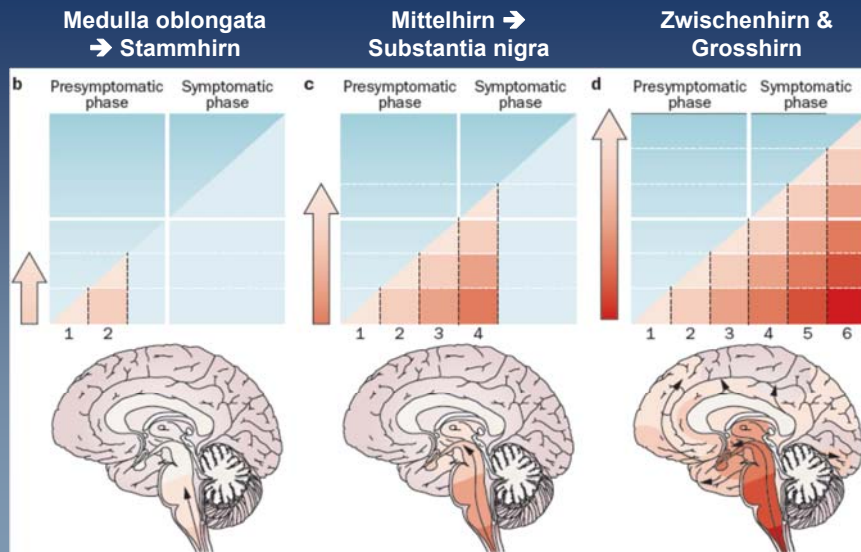
!! Hemmung der Mitochondrien und Proteasomen durch synthetische Blocker lösen in Tieren ein Krankheitsbild aus, welches der menschlichen Parkinson Krankheit gleicht !!

Zwei Phänomene beeinflussen Krankheitsverlauf

Zell-Tod & Ablagerung von Lewy-Körpern



Phasen der Morbus Parkinson Pathologie nach Braak



Einteilung anhand der Lewy-Körper Verteilung

Goedert et al., Nat. Rev. Neurology 2013

Genetik des Parkinson Syndroms

Verschiedene Formen

- Sporadische Form: 1 – 2 % der über 65-jährigen Bevölkerung betroffen
75% aller Erkrankungsfälle

- Familiäre Formen: Mutationen in mindestens 11 Genen verursachen Krankheit bereits im Alter von 20 – 40 Jahren
6 Proteine: α -Synuklein, Parkin, UCH-L1, DJ-1, PINK1, DARDARIN
beeinflussen Mitochondrien, Proteasom oder Vesikeltransport
 α -Synuklein ist Hauptbestandteil der Lewy-Körper

→ pathophysiologische Mechanismen sind gleich wie bei sporadischer Form

!! Maus-Modelle zeigen, dass "Parkinson-Proteine" Nervenzellen und darin enthaltene Mitochondrien gegen oxidativen und proteotoxischen Stress schützen und somit den Zelltod verhindern !!

Gentherapie bei Morbus Parkinson

Problem: Degeneration dopaminerger Neurone in der Substantia nigra
→ Verminderung dopaminerger = hemmender Neurotransmission

Ziel: Erhöhen der GABA Konzentration im Nucleus subthalamicus (Bewegungsimpuls-hemmende Funktion im Zwischenhirn)
→ verbesserte Bewegungskoordination

Methode: Glutamat-Decarboxylase
Glutamat → → → → → → → → GABA

Übertragen des Gens für Glutamat-Decarboxylase durch Adeno-assoziierte Viren

Phase I Studie mit 12 Patienten (Lancet 2007)
Phase II Studie mit 45 Patienten, 6 Mt. (Lancet Neurology 2011)
Phase III Studie geplant

Tiefe Hirnstimulation bei Morbus Parkinson

Problem: Zu starke Aktivität des glutamatergen Systems

Ziel: Hemmung der neuronalen Aktivität in Nucleus supthalamicus, Thalamus und Pallidum

Methode: Hochfrequenzstimulation durch implantierte Elektroden
→ Inhibition der Entladungsfrequenz von Neuronen im Zielgebiet

Durch Anpassung der Stimulationsstärke ein zufriedenstellendes Gleichgewicht zwischen Symptomkontrolle und Vermeidung von Nebenwirkungen

Alzheimer-Krankheit



Eckert A., Pharm. Unserer Zeit, 2002

1906 von Alois Alzheimer als "eigenartige Erkrankung der Hirnrinde" erstmals beschrieben:

- Fibrillenbildung innerhalb der Nervenzellen
- Ablagerungen "eigentümlicher Stoffwechselprodukte" in Form von Plaques
- Demenz ist nicht Schwachsinn in Folge von unzüchtigem Lebenswandel
- Etwa 3% der über 65-jährigen und 25% der über 85-jährigen leiden an Morbus Alzheimer

Symptome der Alzheimer-Krankheit

Hauptsymptom:

Störung des Gedächtnisses und des Denkvermögens
→ Gedächtnisverlust = Persönlichkeitsverlust

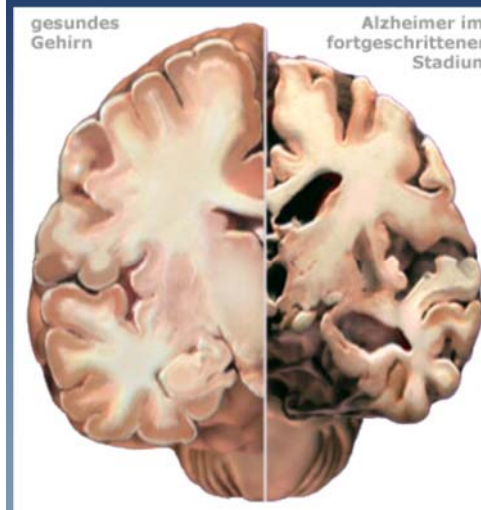
Zusätzliche Symptome:

- Depressionen
- Stimmungsschwankungen, Unruhe, Angst, Feindseligkeit
- Halluzinationen, Verfolgungswahn
- Orientierungsschwierigkeiten
- Verlust der räumlichen und zeitlichen Vorstellungskraft
- Sprachstörungen bis Sprachverlust
- Störungen des Bewegungsapparates
- veränderter Tag-Nacht-Rhythmus

Diagnose Alzheimer-Krankheit

- Uhrzeigentest → Fähigkeit abstrakt zu denken
- "DemTect" Demenz-Detektion-Test → Gebrauch von Wort und Zahl
- Mini-Mental Status-Test → Gedächtnis – und Sprachleistung
Orientierungsvermögen
Handhabung von Gegenständen
- Gehirnstruktur → Computer -/ Kernspintomographie
- Untersuchung der Gehirnflüssigkeit → 2.5-fach erhöhte Konzentration von Protein Tau und ~50% erniedrigte Konzentration von Amyloid- β Peptid
Diagnose bereits bei leichten (Stadium 4) kognitiven Störungen

Makroskopische Veränderungen



- Verlust der Nervenzellen
- Schrumpfung des Gehirns um bis zu 20%
- Vertiefung der Windungsfurchen
- Erweiterung der Hirnkammern
- Wucherung von Stützzellen

Alzheimer-Krankheit: Ursachen

Hauptsymptom:

- Störung des Gedächtnisses und des Denkvermögens
→ Gedächtnisverlust = Persönlichkeitsverlust

Ursache:

- Acetylcholin im ZNS wichtig für kognitive Prozesse, wie Lernen, Erinnerung, Aufmerksamkeit
- Zerstörung cholinergischer Neurone die vom basalen Vorderhirn zum Cortex/Hippocampus führen → Acetylcholin-Mangel im Cortex
- Symptome können auch durch cholinerge Rezeptorblocker z.B. Atropin hervorgerufen werden
- Neurodegeneration durch:
 - Gestörte Calcium-Homöostase
 - Vermehrt gebildete freie Sauerstoffradikale
 - Mangel an Wachstumsfaktoren
 - Anhäufung von Amyloid- β -Peptiden und Tau-Protein
 - Entzündliche Prozesse
- Störung der cholinergen, dopaminergen, gabaergen und glutamatergen Übertragung
- **Neurodegeneration startet 20 - 30 Jahre bevor klinische Symptome auftreten**

Anti-Dementiva

• Angriffspunkt: Cholinerges System → kognitive Defizite beseitigen

Erhöhen der Acetylcholin Konzentration durch Acetylcholinesterase Hemmer

- Indirekte Verstärkung der muskarinischen und nikotinischen Rezeptor-Übertragung

Nebenwirkungen: Kopfschmerzen, Übelkeit, Durchfall, Schlaflosigkeit, Schwindel

Mittel der ersten Wahl

Angewendet bei leichter und mittelschwerer Demenz

Leistungsfähigkeit in den ersten Monaten leicht gesteigert, sinkt danach ab zu Ausgangsniveau

Anti-Dementiva

• Angriffspunkt: NMDA-Rezeptor (Ca²⁺ System)

Überstimulierung von NMDA-Rezeptoren und dadurch bedingte Überladung von Nervenzellen mit Ca²⁺ als wichtiger pathogenetischer Faktor

- Hemmung des Ca²⁺ Eintritts durch nicht-kompetitiven NMDA-Antagonisten Memantin

Beeinflusst Ca²⁺ System selektiver als Ca²⁺-Kanal-Hemmer und ist somit besser verträglich

Nebenwirkungen: Schwindel, Kopfschmerzen, erhöhter Blutdruck, Verstopfung, Müdigkeit

!! Momentan einziges Medikament für mittelschwere und schwere Demenz !!

Langsameres Fortschreiten der Symptome, jedoch keine Zustandsverbesserung

Alzheimer-Krankheit und genetische Faktoren

- Genetische Faktoren sind verantwortlich für gehäuftes Auftreten von Morbus Alzheimer in Familien:

Verwandte 1. Grades → 4-fach höheres Risiko

Verwandte 2. Grades → 2-fach höheres Risiko

- Erbliche Formen:

1-5 % aller Fälle werden dominant vererbt

Mutierte Gene:

Präsenilin-1 (γ -Sekretase Komplex)

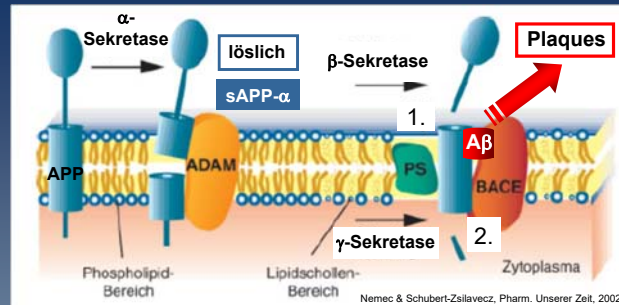
Präsenilin-2 (γ -Sekretase Komplex)

Amyloid-Vorläufer (precursor) Protein = APP

Erkrankung vor dem 60. Lebensjahr (Präsenilin) oder sogar vor dem 40. Lebensjahr (APP)

Verlauf schneller als bei altersbedingter Krankheit

Amyloid-β Peptide als zentrales Problem



APP = Amyloid-Precursor-Protein

sAPP-α = lösliches APP Fragment → Wachstumsfaktor, neuroprotektiv, Synaptogenese ↑

Aβ = Amyloid-β Peptide →

- Peptide bestehen aus 43 – 34 Aminosäuren
- in niedrigen Konzentrationen neuroprotektiv, neuronale Plastizität ↑, anti-mikrobielle Wirkung
- Aβ werden normalerweise nicht abgelagert, sondern abgebaut
- Aβ₄₃/Aβ₄₂ in hohen Konzentrationen wirken amyloidogen
- Ablagerungen bei M. Alzheimer und Down Syndrom (Gen für APP auf Chromosom 21)

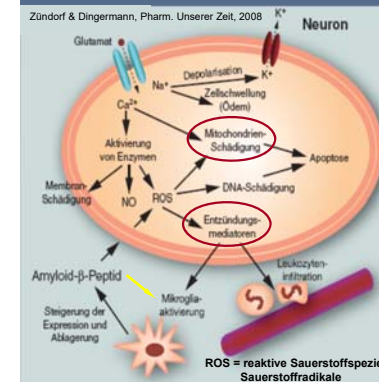
→ **Ungleichgewicht zwischen Produktion und Abbau von Aβ**

Impfung gegen Amyloid-β-Peptide als Schutz vor AD ?

Alzheimer-Krankheit geprägt durch **2 pathologische Veränderungen** im Gehirn:

- 1) Extrazelluläre neuritische Plaques aus Amyloid-β-Peptiden, welche umgeben sind von toten und stark geschädigten Neuronen

Problem: Induktion einer chronischen Entzündung durch stetige Aktivierung der Mikroglia



Ziel: Induktion einer spezifischen Immunantwort gegen Amyloid-β-Peptide

Methode: Impfung mit einem Fusionsprotein bestehend aus einem kurzen Fragment des Amyloid-β-Peptides und Tetanustoxoid

- anti-Amyloid-β-Peptid Antikörper
- Abbau des Antigen-Antikörper Komplexes durch Monozyten

Klinische Studien verliefen negativ
Hirnhautentzündung bei 6% der Patienten

Monoklonaler Antikörper gegen Amyloid-β-Peptide ?

Ziel: Bildung eines Amyloid-β-Peptid – Antikörper Komplexes

- Abbau des Antigen-Antikörper Komplexes durch Monozyten

Behandlung: Infusion des monoklonalen Antikörpers Bapineuzumab

- 6 Infusionen alle 13 Wochen

Phase II Klinische Studie mit 234 Patienten (mild bis mittelschwer) verlief positiv

Phase III Studie wurde 2012 abgebrochen mangels positiver Effekte

Weiter Antikörper z.B. Ponezumab werden getestet

Hemmung der γ-Sekretase ?

Ziel: Direkte Blockade der Protease Aktivität → Reduktion der Amyloid-β-Peptid Produktion

Phase III Studie wurde 2010 wegen starken Nebenwirkungen abgebrochen

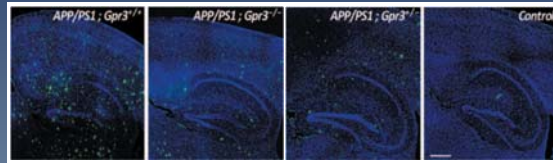
Problem:

- Weitere Proteine werden durch die γ-Sekretase prozessiert z.B. Rezeptor Notch → intrazelluläres Fragment wirkt als Transkriptions-Transaktivator während Zellentwicklung/Regeneration
- Komplette Blockade der γ-Sekretase führte zu Hautproblemen, gastrointestinalen/neuronalen (kognitiven) Nebenwirkungen
- Suche nach Molekülen, welche die Enzymspezifität modulieren
 - keine langen Aβ Peptide
 - Notch wird weiterhin prozessiert

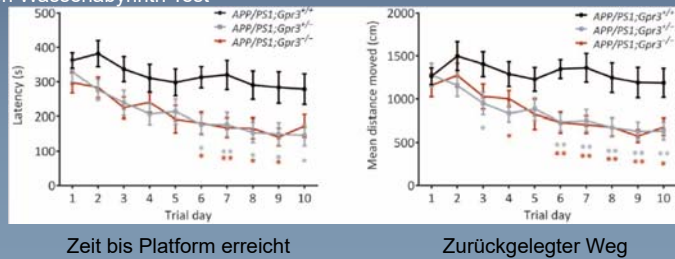
Hemmung der γ -Sekretase ?

Beobachtung: "Orphan" GPCR GPR3 reguliert γ -Sekretase Aktivität via G_s ohne Notch Aktivität zu beeinflussen

AD Mäusen ohne GPR3
 → Reduktion der Plaque Bildung
 → erhöhte Lernfähigkeit



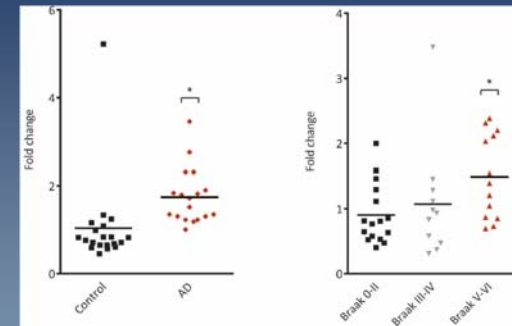
Morrison Wasserlabyrinth Test



Huang et al., Science Translational Medicine 2015

Hemmung der γ -Sekretase via GPR3 Blockade?

Die GPR3 Expression korreliert mit dem Schweregrad der Demenz



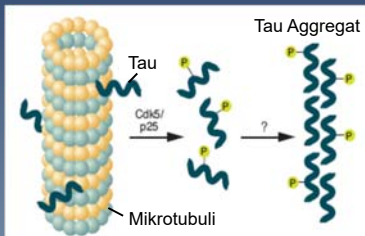
Huang et al., Science Translational Medicine 2015

Ziel: Blockade der GPR3 Rezeptor-vermittelten Stimulation der γ -Sekretase durch inversen Agonisten → Reduktion der Amyloid- β -Peptid Produktion

Mikrotubuli-Stabilisatoren als zukünftige Medikamente ?

Alzheimer-Krankheit geprägt durch 3 pathologische Veränderungen im Gehirn:

3) Intrazelluläre neurofibrilläre Verfilzungen (Tangles) in Nervenzellen
 Fibrillen bestehen aus überphosphoryliertem Protein Tau, welches Aggregate bildet



- Normalerweise assoziiert Tau mit Mikrotubuli-Netzwerk um es zu stabilisieren und Vesikeltransport entlang der Axone zu ermöglichen

- Löst sich Tau von Mikrotubuli um Aggregate zu bilden, ist schneller Transport nicht mehr möglich und Nervenzellen degenerieren

- Mäuse welche Tau im Gehirn überexprimieren, zeigen gleiches Krankheitsbild wie Patienten
- Mikrotubuli-stabilisierendes Medikament reduziert Krankheit in Mäusen

Medikament "Rember", welches Tau-Fibrillen auflöst, reduziert Krankheit

Studie mit 321 Patienten, 75% konnten Zustand über 19 Monate stabil halten oder sogar verbessern

Phase III Studie wurde 2012 gestartet, Resultate sollen 2016 veröffentlicht werden

Websites

- Deutsche Parkinson Vereinigung: www.parkinson-vereinigung.de
- Deutsche Alzheimer Gesellschaft: www.deutsche-alzheimer.de
- Deutsche Seniorenliga: www.dsl-alzheimer.de
- Verein Morbus Alzheimer Syndrom: www.mas.or.at