

Dualer Wirkmechanismus von Rivastigmin bietet Vorteile

Wirksamkeit im „ABC“ der Alzheimer-Demenz nachgewiesen

Die Alzheimer-Demenz stellt mittlerweile die vierthäufigste Todesursache in den Industrienationen dar – und die Tendenz steigt mit zunehmender Lebenserwartung der Bevölkerung. Solange die Krankheit nicht heilbar ist, ist jede Verzögerung des Krankheitsausbruchs oder eine Verlangsamung der Progression um fünf Jahre ein unschätzbare Gewinn für die Patienten und ihre Angehörigen. Diesem Ziel scheint die Therapie mit Cholinesterase-Hemmern näherzukommen. Unter einer Rivastigmin-Therapie konnten dabei sogar klinische Verbesserungen in allen drei Symptombereichen der Alzheimer-Demenz nachgewiesen werden: Alltagsaktivitäten, Verhalten und Kognition („ABC“). Grund für diese über den gesamten Krankheitsverlauf zu beobachtende Wirksamkeit scheint der duale Wirkansatz und die damit verbundene Hemmung gleich zweier Cholinesterasen zu sein: der Acetyl- und der Butyrylcholinesterase.

Gehirn. Diese führen möglicherweise nicht nur zu einem verstärkten Auftreten der benignen löslichen Form von Beta-Amyloid, sondern sie scheinen darüber hinaus deren Aggregation zu den für die Alzheimer-Demenz so charakteristischen kompakten extrazellulären Plaques zu fördern, die für die beobachtete neuronale Toxizität mit verantwortlich gemacht werden. Auch das Schwesterenzym BuChE scheint direkt in diesem „Reifeprozess“ der Plaques beteiligt zu sein. Während die auch im normalen Gehirn zu findenden benignen Amyloid-Ablagerungen eher diffus sind, findet man bei Alzheimer-Patienten wesentlich mehr und fast ausschließlich die kompakte Form der Amyloid-Plaques. Diese enthalten darüber hin-

aus erheblich mehr BuChE als die diffusen Amyloid-Ablagerungen.

Der bisherige Therapieansatz mit Cholinesterase-Hemmern zielte vor allem darauf ab, die verminderte Aktivität von AChE auszugleichen und damit die normale cholinerge Neurotransmission wiederherzustellen. Nach Einschätzung von Dr. Geula könnte es jedoch vielversprechender sein, diejenigen Cholinesterasen zu hemmen, die mit der Entstehung von Plaques in Zusammenhang gebracht werden. Hier bietet Rivastigmin (Exelon®), ein Cholinesterasehemmer, der sowohl AChE als auch BuChE hemmt, möglicherweise einen entscheidenden Vorteil, da er über das Potenzial verfügt, über die symptomatische Behandlung hinauszugehen und in

Rivastigmin hemmt AChE und BuChE

Die beiden Cholinesterasen, Acetylcholinesterase (AChE) und Butyrylcholinesterase (BuChE) sind zu sehr großen Teilen homolog. Während AChE beim Gesunden v.a. im Gehirn und im autonomen Nervensystem als Transmitter fungiert, findet man BuChE v.a. in der Leber und im Plasma, wo es beim Abbau von Medikamenten eine wichtige Rolle spielt, zu einem geringeren Teil aber auch in den Gliazellen des Gehirns, v.a. in der Amygdala und im Hippocampus. Bei Alzheimer-Patienten sinkt nun die Aktivität von AChE im Gehirn immer weiter ab, während sich die von BuChE erhöht. So kommt es dazu, dass mit fortschreitender Alzheimer-Demenz ein sehr großer Teil

der gesamten Cholinesterase-Aktivität im Gehirn durch die erhöhten BuChE-Spiegel aus den Gliazellen gewährleistet wird, während unter normalen Bedingungen AChE das einzige am ACh-Abbau beteiligte Enzym darstellt.

Um eine maximale cholinerge Funktion bei Alzheimer-Patienten zu erreichen, muss man daher sowohl AChE als auch BuChE hemmen. Während einfache Cholinesterasehemmer wie Donepezil und Galantamin sehr spezifisch nur AChE hemmen, greift Rivastigmin beide ChE-Inhibitoren, gleich stark an. Dieser duale Wirkmechanismus von Rivastigmin korreliert signifikant mit den positiven klinischen Wirkungen der Substanz bei Alzheimer-Patienten.

Z. A.
17.15
19.7. Bz
ZB MED

Auch wenn man die zugrundeliegenden pathologischen Veränderungen, die zum Verlust von Neuronen führen, immer besser zu verstehen beginnt, wird es noch einige Zeit dauern, bis kausale Therapieansätze der Alzheimer-Demenz zur Verfügung stehen. Doch auch die bisher eher als symptomatische Therapie betrachtete Behandlung mit Cholinesterasehemmern kann möglicherweise direkter in die pathologischen Vorgänge eingreifen als bisher vermutet wurde, so die neuesten Erkenntnisse auf einem Satellitensymposium anlässlich des diesjährigen World Alzheimer Kongresses in Washington.

Wie **Changiz Geula** vom Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston/USA, in seinem einleitenden Vortrag ausführte, weiß man mittlerweile, dass nicht nur die Acetylcholinesterase (AChE), sondern auch die Butyrylcholinesterase (BuChE) zum cholinergen Defizit der Alzheimer-Krankheit beiträgt (s. Kasten). Da während der Krankheitsprogression die AChE-Aktivität abnimmt, die BuChE-Spiegel im Cortex und im Hippocampus aber steigen, wird BuChE zu einem sehr wichtigen Enzym für den Abbau und die Inaktivierung des freigesetzten Acetylcholins.

AChE und BuChE auch am Reifeprozess der neurotoxischen Plaques beteiligt

Darüber hinaus scheinen bei Alzheimer-Patienten andere molekulare Formen der Cholinesterasen vorhanden zu sein als im normalen

**Schattauer**