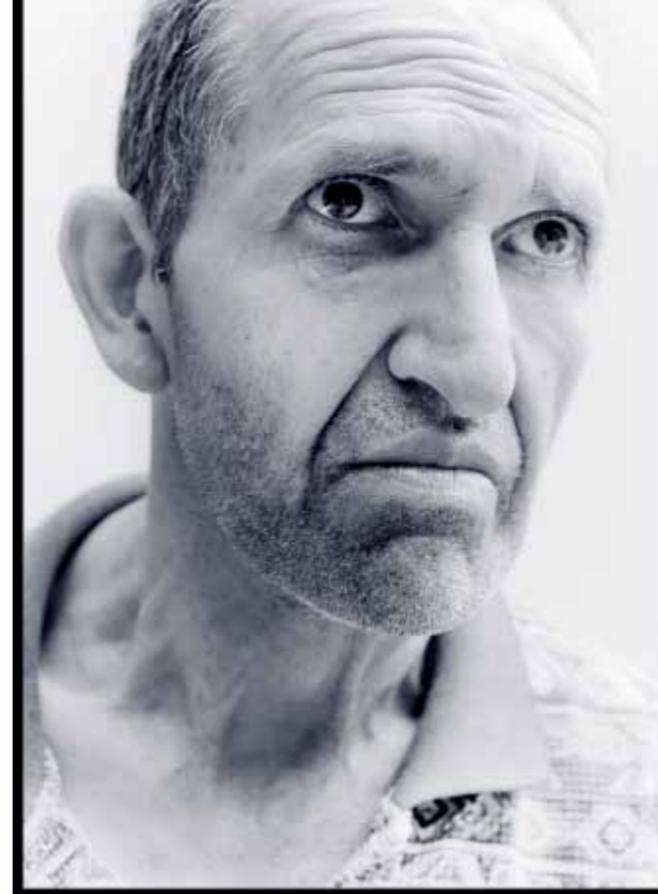




Alzheimer. Beginnt der Sieg über die Krankheit in Kolumbien?

In den Andendörfern von Antioquia geht ein Gendefekt um, der Neurologen wie Francisco Lopera den Weg zu einem ersten wirksamen Alzheimer-Medikament weisen könnte. Ihre Studie ist mutig – und riskant

Von Bernhard Albrecht (TEXT) und Marco Vernaschi (FOTOS)



Gesichter des Vergessens: Diese vier Geschwister leiden an erblichem Alzheimer, dessen Besonderheit der frühe Ausbruch ist. Riesige Familienc clans der »Païsa«, der hellhäutigen Andenbewohner, sind davon betroffen. Das soll sie nun zu Probanden von Testwirkstoffen machen



YARUMAL liegt fünf Autostunden von Medellín entfernt in den Bergen der Provinz Antioquia. An steilen Hängen windet sich die Straße gefährlich nach oben. *Matasanos* nennen die Kolumbianer sie, „tötet Gesunde“.

Ausgelassene Stimmung wie auf einem Schulausflug herrscht unter den sieben Wissenschaftlern im Kleinbus. Sie werden an diesem Tag in Yarumal die Familien treffen, mit deren Körpern sie künftig arbeiten wollen.

Der Neurologe Francisco Lopera unterhält die angereisten Amerikaner: „Kommt einer zum Arzt und sagt, er habe Probleme mit dem Gedächtnis. Seit wann?, fragt der Arzt. Der Patient: Seit wann was?“

Gute Laune, die sich die Männer im Bus mit solchen Witzen verschaffen, ist wichtig an diesem Tag. Denn die Forscher wollen die Bauernfamilien in den Bergen für ein Projekt begeistern, an dem Lopera schon seit Jahren arbeitet: Es ist ein Medikamentenversuch, der eine neue Ära in der Pharmaforschung einleiten soll. Es ist das Vorhaben, bald Millionen Menschen zu heilen und Milliarden Dollar zu verdienen. Es soll der Anfang vom Sieg über die Alzheimer-Krankheit sein.

Alle im Bus haben ihre Reden an die Bauern deshalb schon einstudiert.

Die Paisa, so nennen sich die hellhäutigen Andenbewohner, kennen Lopera schon lange. Seit den frühen 1980er Jahren erforscht der Arzt in der Abgeschiedenheit von Antioquia Familienclans mit Tausenden Angehörigen. Sie sind für Wissenschaftler weltweit interessant, weil viele von ihnen schon in jungen Jahren von einer erblichen Form der Demenz dahingerafft werden. Sein ganzes Forscherleben hat Lopera diesem Phänomen gewidmet, nie aber konnte er den Beklagenswerten Heilung versprechen.

Nun, endlich, haben Pharmaunternehmen und Alzheimer-Forscher rund um den Planeten immerhin den unschätzbaren Wert von Loperas Entdeckung erkannt. Die seltene, genetisch bedingte Alzheimer-Demenz lässt sich

leichter erforschen als die häufigere, aber komplizierte „sporadische“ Form, an der mehr als 25 Millionen Menschen vor allem in den Industrienationen leiden.

Lopera weiß, dass das Projekt ein ethischer Grenzgang ist. Die Paisa sollen mit Test-Wirkstoffen behandelt werden, lange bevor ihre Krankheit ausbricht. Denn Studien deuten darauf hin, dass die Zerstörung im Gehirn bei den Betroffenen früh und unmerklich beginnt.



Ist Mari Carmen Zuluaga noch gesund? Alle zwei Jahre prüft Dr. Lopera ihre Reflexe und lässt sie Aufgaben lösen. Zum Forschungsprojekt gehören auch radiologische Aufnahmen ihres Gehirns. Für ihre dementen Geschwister wäre es eine Katastrophe, würde das Familienoberhaupt Mari Carmen auch erkranken

Wenn die Demenz erste Symptome zeigt, sei es schon zu spät für eine Therapie, glauben viele Forscher.

Die Probanden aus Antioquia werden also noch jung sein, wenn die Experimente an ihnen gestartet werden. Viele wollen Kinder, möglicherweise haben sie noch glückliche Jahrzehnte vor sich, bis das genetische Programm ihren Verstand zerstört. Und diese Menschen sollen nun ein Risiko eingehen, das für die Familien nur schwer kalkulierbar ist: Denn Medi-

kamentenversuche mit Wirkstoffen gegen Alzheimer stecken voller böser Überraschungen. In den USA und Europa mussten schon mehrere abgebrochen werden – Teilnehmer erlitten Hirnhautentzündungen, ihr Risiko für bestimmte Krebsarten stieg an, es gab Tote.

Viele Paisa waren nur wenige Jahre in der Schule, arbeiten als Feldarbeiter, Viehzüchter oder in Textilfabriken – werden sie verstehen, welches Risiko sie ein-

gehen, um im Gegenzug ein Stückchen Hoffnung zu bekommen?

In wenigen Stunden werden die Männer im Bus es genauer wissen.

Andrés Quintero* möchte befreit werden

Andrés Quintero ist ein möglicher Kandidat für das Experiment. Er ist 19 Jahre alt und hat schon eine Lebensentscheidung

getroffen: Er wird nie Kinder haben. Lieber verzichtet er auf eine Familie, als einen Gentest zu machen – und dabei vielleicht zu erfahren, dass er die Krankheit von seiner Mutter geerbt hat. Die Wahrscheinlichkeit liegt bei 50 Prozent.

Schon als er 13 war, die Mutter 43, wiederholte sie Fragen manchmal im Zehn-Minuten-Takt. Andrés half ihr, brachte sie zur Arbeit, als sie den Weg nicht mehr fand – bis ihr gekündigt wurde.

An einem Tag im August 2007 saß Andrés Quintero schließlich bei Dr. Lopera in einem Untersuchungszimmer, sah die Mutter auf einem Bein hüpfen und bei geschlossenen Augen die Zeigefinger an die Nase führen. Sie traf nicht gleich. Und als Lopera sie fragte, welcher Monat gerade sei, lächelte sie verlegen und schüttelte ratlos den Kopf.

Nach 20 Minuten wusste Quintero, dass die Krankheit seiner Mutter Alzhei-



mer heißt, die Mutter bald pflegebedürftig sein und sterben würde. Und dass Alzheimer auch der Grund für den frühen Tod seines Großvaters war. Neben Andrés saß seine Schwester Adriana. Hatte sie das Gen geerbt oder er? Andrés Quintero erklärte sich bereit, an Loperas Forschung in Medellín teilzunehmen.

Zu viert, mit Mutter, Tante und Schwester, wohnten sie damals in der Stadt, wo Adriana als Buchhalterin arbei-

tete und er aufs Gymnasium ging. Es fiel nie ein Wort darüber, wer die Pflege der Mutter übernehmen sollte, aber Andrés, ein schwächlicher Junge, der noch heute aussieht wie ein 16-Jähriger, rutschte immer mehr in diese Rolle. „Nur ich kann ihr die Liebe eines Sohnes geben“, sagt der junge Mann.

Er sah, wie seine Mutter jeden Tag ein Stück Seele verlor; er selbst verlor darüber seinen katholischen Glauben. Dann

fällte er seine Entscheidung. „Ich werde nie ein Kind in die Welt setzen und ihm zumuten, was ich als Sohn erlebe!“

Seine Schwester aber, hüftlanges schwarzes Haar, Wespentaille, träumt von einer Familie. Sie ist 26 Jahre alt und rechnet. „Mit 30 müsste ich loslegen, wer weiß, wie lange ich dann noch habe, bis der Alzheimer kommt.“ Sie kichert, so als ob Alzheimer ein kleines Laster wäre. Es ist so fern, und doch so nah.

Seit die Geschwister von Loperas Studie wissen, hoffen sie. „Wenn wir ausgewählt werden, würden wir mitmachen, egal wie hoch das Risiko ist. Alles ist besser als diese Krankheit“, sagt Andrés.

Mari Carmen will nicht »bobo« sein

Vielleicht verschont Gott Mari Carmen Zuluaga. 54 Jahre ist sie nun schon alt,

aber ihre Augen strahlen, und ihr Gedächtnis funktioniert noch so gut wie vor 20 Jahren. Es wäre eine Katastrophe, wenn sie *bobo* würde, wie man die Dementen hier nennt. Denn Mari Carmen hält die Familie zusammen, kümmert sich um alle, die das nicht mehr selbst können.

Ihren Vater hat sie an den Folgen der *bobera* – auf Deutsch Torheit – sterben sehen, und alle sieben Onkel und Tanten väterlicherseits. Fünf Schwestern und drei Brüder sind ebenfalls von der Krankheit gepackt, vier von ihnen leben noch. Mari Carmen pflegt ihren Bruder Felipe, der kein Wort mehr spricht. Morgens führt sie ihn vom Bett zur Dusche und spült ihn ab. Den Tag verbringt Felipe Zuluaga auf einem Plastikstuhl im Wohnzimmer, so als wäre er selbst ein Möbelstück, starrt auf seine Hände und reibt sie aneinander.

„Er war ein wunderbarer Bruder“, sagt Mari Carmen und legt den Arm um ihn. „Früher hat er uns allen mit Geld ausgeholfen, wo es fehlte.“ Felipes umherwan-

Endstation eines Banditenlebens: Einst mordete Felipe Zuluaga, saß im Gefängnis. Mit der Krankheit wurde er friedlich. In einer schmalen Kammer wartet er auf den Tod. Vergeblich versucht Dr. Lopera, ihn zum Sprechen zu bringen. »Drei« soll er sagen, die Zahl der Finger, die er sieht



dernde Augen treffen auf ihre. „Kennen wir uns?“, scheint sein Blick zu fragen. „Mama, er war auch eine Pest“, sagt Jorge, 34, einer ihrer vier Söhne. Und er zählt auf: Autodiebstähle, Einbrüche, mindestens drei Morde, acht Jahre Gefängnis. „Aber heute ist Felipe der friedlichste Mensch der Welt.“

Angst vor der Krankheit hat Mari Carmen nicht. In Angostura, wo sie aufwuchs, war die *Bobera* so selbstverständlich wie das Sterben. Auf allen Bauernhöfen, die die Kaffee-Finca ihres Vaters umgaben, lebten Bobos bei den Familien. Als der Vater mit Anfang 50 eines Tages verschiedene Schuhe an den Füßen trug und die Mutter immer häufiger wegen Nichtigkeiten schlug, sagten die Leute nur: Schau, jetzt erwischt es den Zuluaga.

Früher glaubte Mari Carmen, ein Affe übertrage die Krankheit durch seinen Biss. Manche sprachen vom Fluch eines Priesters oder von einem Baum, den man nicht berühren dürfe. Bis der Arzt aus Medellín kam, der von einer Erbkrankheit namens Alzheimer sprach. Mit dem Bleistift skizzierte er einen Stammbaum, oben die Eltern, Onkel und Tanten, in der Mitte die Geschwister, unten die Kinder. Jeder Mann ein Viereck, jede Frau ein Kreis; Gesunde weiß, Kranke schwarz.

Schon für Mari Carmens engste Verwandtschaft aber reichte das Papier nicht. Allein ihr ältester Bruder Fernando hinterließ 16 Kinder und wer weiß wie viele Enkel. „Meine Güte“, sagt sie, „wenn ich um uns alle ständig Angst haben würde, ich könnte ja nachts kein Auge zutun.“

Wie Lopera eine Entdeckung machte

„Mari Carmen Zuluaga. Familie C 2!“, sagt Francisco Lopera. Er klappt einen angegilbten Stammbaum aus, der auf zwei Holzplatten gezogen ist. Die Wissenschaftler im Kleinbus drängen sich hinter seinen Schultern. Lopera erläutert: „1500 Mitglieder. Das ist einer der fünf Clans, die wir ausgewählt haben für die erste Phase unserer Präventionsstudie,



einige aus dieser Familie werden wir nachher in Yarumal sehen.“

Loperas Kugelschreiber wandert nach oben: „Das sind die Ahnen von Mari Carmen, zurückverfolgbar bis ins Jahr 1790. Hier: Hochzeit von Javier und Maria. Maria hatte das Gen!“

Er lächelt, in seiner Stimme schwingt Stolz. Diese Familien entdeckt zu haben ist sein großes Werk. Assistenzarzt im dritten Jahr war er, als alles begann. Inzwischen ist er 60, eine Eminenz auf seinem Gebiet. Besonders die frühen Jahre seiner Arbeit würden Stoff für einen Wissenschaftskrimi liefern. Er begann 1982, als eine Frau einen 49-jährigen Bauern in die Stadt brachte und um ein Medikament gegen dessen Verfolgungswahn bat. Lopera wunderte sich: Dass der Patient einnässte, dass er kein Wort sprach und keinen Blickkontakt hielt, schien für die Frau kaum der Rede wert zu sein. Er erfuhr, dass auch die vielen Verwandten des Bauern früh ihr Gedächtnis verloren hatten – und begann nachzuforschen.

Bald verbrachte er jedes freie Wochenende in den Bergen. Er nahm den Bauern Blut ab und unterzog sie Hirnleistungstests. Er befragte Cousins und Großtanten nach ihren Geschichten, durchstöberte alte Kirchenbücher und stieß auf immer mehr betroffene Familien. Manche Finca, in der ein Kranker unter ärmlichsten Bedingungen hauste, erreichte Lopera nur nach vielen Stunden zu Pferd.

Es war ein gefährliches Unterfangen, in den Andendörfern bekriegten sich Guerilla und Milizen. Einmal entführten sie eine Krankenschwester, die mit Blutproben unterwegs war, und wollten Lösegeld erpressen. „Behaltet mich, solange ihr wollt, aber sorgt dafür, dass die Blutproben nach Medellín kommen“, flehte sie. Die Entführer kühlten das Blut im Fluss und ließen sie wenig später frei.

25 Familien mit 5000 Angehörigen hat Lopera in seinen Stammbäumen verzeichnet – die größte Gruppe der Welt mit der erblichen Form der Alzheimer-Krankheit. Manche unter ihnen erkrankten schon in ihren frühen Dreißigern, wäh-



Die Liebe eines Sohnes: Andrés Quintero war noch ein Kind, als seine Mutter dement wurde. Während seine Freunde Partys feierten, fütterte und wusch er seine Mutter, brachte sie ins Bett, las ihr vor. Nach drei Jahren musste er sie in ein Heim bringen. Dass seine Familie nicht für den Test ausgewählt wurde, hat ihm eine schwierige Entscheidung abgenommen

rend die sporadische Alzheimer-Demenz fast nie vor dem 65. Lebensjahr beginnt.

Bald, hoffte Lopera, würde die Wissenschaft genau nach solchen Familien suchen: mit vielen Betroffenen, die mit hundertprozentiger Sicherheit innerhalb eines vorhersehbaren Zeitraums erkranken würden – und das in jenen jungen Jahren, in denen das Gehirn noch rein ist von den Veränderungen anderer Demenzercheinungen.

Andrés Quintero fragt sich, ob Ungewissheit nicht besser ist

Seit einem Monat wohnt Andrés Quinteros Mutter nun im Pflegeheim. 20 Minuten Fußweg sind es dorthin. Jeden Nachmittag sind Andrés und Adriana bei ihr. Die Mutter hängt im Rollstuhl, mit einem Tuch festgebunden, damit sie



nicht nach vorn fällt. Andrés küsst sie auf die Stirn, reibt seine Wange an ihrer, dann ergreift er ihren Unterarm, bewegt ihn sanft auf und ab. Eine Stunde Bewegungstherapie täglich verhindert Kontrakturen, weiß er. Als sie sich verspannt, flüstert er ihr ermahrende Worte zu.

„So ist sie immer, nie aggressiv“, sagt Andrés, der Bauwesen studiert. Er glaubt, dass sie seine Liebe spürt, auch wenn sie nicht mehr weiß, wer sie da liebt.

Nebenan liegt ihr Bruder Edwin, Taxifahrer. Als die Krankheit begann, verirrte er sich in den Straßen von Medellín.

Die anderen acht Onkel und Tanten sind noch gesund. Aber jeder Gedächtnistest an der Klinik ist eine Tortur für sie, könnte er doch offenlegen, dass die Krankheit begonnen hat.

Will niemand von ihnen Gewissheit? „Wir haben viel darüber gesprochen“, sagt Andrés. „Aber wie würde sich mein

Leben verändern, wenn ich wüsste, dass ich das Gen habe? Überhaupt nicht. Keiner von uns will diesen Gentest. Es ist leichter, mit der Möglichkeit weiterzuleben, dass man nie krank wird.“

Kosik hoffte, ein Gehirn zu bekommen

Ken Kosik ist Loperas ältester Verbündeter, ein ehemaliger Hippie, der die Haare

halblang trägt und sich für Flüchtlinge engagiert. Ohne ihn, den Neurowissenschaftler von der University of California, säßen sie jetzt nicht in diesem Kleinbus nach Yarumal, ohne ihn gäbe es das neue Forschungsprojekt nicht.

Kosik war es, der das Banner Alzheimer's Institute ins Boot holte – und damit zwei renommierte Psychiater, Eric Reiman und Pierre Tariot, die versprochen, die nötigen 50 Millionen US-Dol-

lar zusammenzutragen. Zehn Millionen haben sie schon, unter anderem von Pharmaunternehmen, die selbst Alzheimer-Medikamente entwickeln.

Jahrelang hatte Kosik zuvor versucht, Partner aus der Industrie zu gewinnen: „Viele waren interessiert, dann bekamen sie Angst vor den unkalkulierbaren Risiken“, sagt er. „Die Probanden sind jung, viele wollen Kinder. Man muss an mögliche Auswirkungen der Test-Wirkstoffe

auf Spermien und Föten denken. Nur ein schwerer Zwischenfall bei einem der Paisa – und schon könnte das ganze Projekt den Bach runtergehen.“

Zudem stand Medellín lange im Ruf, die „Mörderhauptstadt der Welt“ zu sein; Drogenbanden lieferten sich täglich Kämpfe mit der Polizei. Ein Risiko für Investoren.

Für Kosik selbst aber waren Gefahren kein Hindernis. Als er 1995 zum ersten

Mal mit Lopera in die Dörfer reiste, wollten sie das Gehirn einer verstorbenen Frau erbitten, um zu beweisen, dass die Paisa tatsächlich an der Alzheimer-Krankheit litten. Denn solange ein Patient lebt, ist Alzheimer-Demenz nur eine Verdachtsdiagnose, Treffsicherheit im Frühstadium etwa 80 Prozent – es besteht Verwechslungsgefahr mit anderen Demenzformen. Gewissheit bringt erst die posthume Untersuchung des Gehirns,

und daran war Lopera bislang verzweifelt. Viele Patienten hatte er betreut, für manche Familien war er ein Vertrauter, doch nie konnte er jemanden überzeugen, ihm das Gehirn eines Angehörigen zu überlassen.

So besuchten Kosik und Lopera damals eine Totenfeier in Angostura. Der Leichnam der Hausfrau lag aufgebahrt im Wohnzimmer, um ihn herum saßen die elf Kinder, Verwandte und die *lloras* – Frauen, die zum Weinen engagiert

werden. „Manche hatten viel *aguardiente* getrunken“, erinnert sich Kosik. „Eigentlich hatten alle Kinder schon unserem Wunsch zugestimmt, aber ein Sohn, von dem geflüstert wurde, er sei Drogenhändler, wurde aggressiv und unterstellte Lopera, dass der das Gehirn den Gringos verkaufen wolle.“

Die Stimmung drohte zu kippen, der Bürgermeister musste kommen und den

ten Beta-Amyloide, wird die Zerstörung des Gehirns bei Alzheimer möglicherweise ausgelöst. Die Plaques sind wie Schrottplätze im Gehirn, jeder liegt auf bis zu 100 Neuronen, einer Fläche etwa ein Zehntel so groß wie der Punkt auf diesem „i“. In den Nervenzellen der Frau lagen zudem dicke Bündel Eiweißabfall, die Tau-Proteine. Normalerweise stabilisieren diese Eiweiße den Stofftransport zwischen den Nervenzellen. Bei Morbus Alzheimer verändert sich das Tau-Protein, die Transportleitungen zerfallen.

Die Frau aus Angostura hatte also an Alzheimer-Demenz gelitten, der Beweis war erbracht.

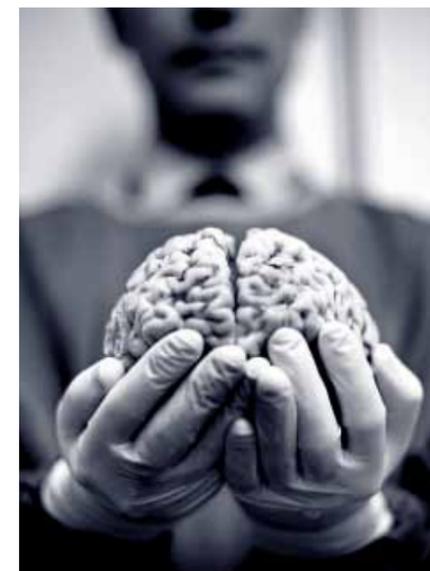
Um diese Zeit begann die internationale Forschergemeinde, sich sehr für Gruppen mit genetisch bedingter Alzheimer-Demenz zu interessieren. Mehr als 500 solche Familien sind weltweit bekannt. Bei allen führen vererbte Genmutationen zu Veränderungen, welche auch für die viel häufigere sporadische Alzheimer-Demenz typisch sind.

Die Wissenschaftler wollten nun verstehen, welche Funktion die mutierten Gene der betroffenen Menschen normalerweise haben, um daraus grundsätzliche Erkenntnisse über die Bedingungen für die Alzheimer-Demenz abzuleiten.

Fieberhaft suchten Kosik und Lopera nach jener Mutation, die den Paisa Umnachtung bringt. Sie hatten Chromosom 14 im Verdacht – denn bei allen betroffenen Paisa war dort ein einziger Buchstabe im genetischen Code gegenüber gesunden Vergleichspersonen verändert.

Vier Monate vor Kosik und Lopera entdeckten US-Forscher an einer anderen Alzheimer-Familie das Gen PS1 genau dort. Heute sind allein in diesem Gen 185 verschiedene Mutationen bekannt, die allesamt Alzheimer auslösen. Je nachdem, an welcher Position die Veränderung auftritt, kann das Erkrankungsalter variieren – die Mitglieder einer Familie in den USA trifft es im Durchschnitt schon mit 27 Jahren.

Alle bis heute bekannten familiär vererbten Mutationen betreffen Gene, die



Hirnforschung auf heißem Terrain: Als Dr. Lopera erstmals mit US-Kollegen in die Stadt der Drogenbosse kam, nach Medellín, wurden sie von Wachleuten eskortiert. Das Projekt ist heikel: Millionen Menschen hoffen auf Heilung, Milliarden Dollar wären mit Medikamenten zu verdienen – aber darf man sie an Armen und Analphabeten erproben?

Mann beruhigen. Schließlich durften die Forscher der Frau in der örtlichen Krankenstation das Gehirn entnehmen. In Kosiks Labor stießen sie unter dem Mikroskop schließlich auf jene typischen Merkmale, die schon Alois Alzheimer im Jahr 1907 beschrieben hatte.

Auf den Nervenzellen der Toten waren eiweißhaltige Ablagerungen zu sehen, die amyloiden Plaques. Durch ihre molekularen Hauptbestandteile, die sogenann-

die Produktion des Eiweißes Beta-Amyloid beeinflussen – ebenjenes Proteins, das sich im Gehirn von Alzheimer-Kranken in Form von Plaques anhäuft.

War das der Durchbruch? Könnte man Wirkstoffe entwickeln, die sich gegen das krankhaft veränderte Eiweiß richten und es unschädlich machen?

Um solche Medikamente zu erproben, müsste man allerdings schon lange vor dem Einsetzen der Demenz mit der Test-Therapie beginnen, weil sich das Protein oft schon zehn Jahre vor den ersten Gedächtnisverlusten anhäuft. Und die größte Alzheimer-Gruppe der Welt, ebenjene in Kolumbien, war für solche Studien das ideale Kollektiv, nach dem Forscher lange gesucht hatten.



Jorge will sich verweigern

Familiensonntag bei den Zuluagas. Mari Carmen serviert den *aromático* der Region, Tee, zubereitet mit Zitronenmelisse aus dem eigenen Garten. Regen prasselt auf das Wellblechdach. Früher haben sich alle Geschwister sonntags hier versammelt. An diesem Tag ist nur die jüngere Schwester Orquidia gekommen, die zumindest noch sprechen kann und alle erkennt.

Es soll ein Treffen mit Dr. Lopera und Wissenschaftlern aus den USA geben, weiß Mari Carmen. Es soll um ein Medikament gegen die Alzheimer-Krankheit gehen. „Ich brauche das nicht, wenn die nicht garantieren können, dass es hilft“, sagt ihr Sohn Jorge. „Bisher funktioniert mein Gedächtnis prächtig.“ Seine Brüder pflichten ihm bei. „Es wird nie etwas geben, was hilft. Diese Krankheit ist der Horror“, sagt einer.

Wann beginnt das Milliardengeschäft?

Wenn Eric Reiman und Pierre Tariot, die Psychiater vom Banner Alzheimer's Institute, ihr Forschungsprojekt in Kolumbien beschreiben, dann liest sich das wie eine Kriegserklärung. Von einem „Ruf zu den Waffen“ ist die Rede, um die „Barri-

Kaffeebauer Alejandro Zuluaga galt als friedfertig. Mit 43 wurde er aggressiv, seine Tochter Inma erwürgte er einmal fast. Dramatische Veränderungen treten bei den Paisa mit genetischem Alzheimer viel früher auf als bei den Menschen, die von der klassischen Variante betroffen sind. Aber Letzteren vor allem soll die Forschung eines Tages helfen

kaden“ zu überwinden, die einer vorbeugenden Arznei noch immer im Weg stünden. Reiman und Tariot wollen bei der US-Arzneimittelbehörde unbedingt erreichen, dass man vielversprechende Wirkstoffe rascher auf den Markt bringen kann, als das bisher möglich ist.

Nach den bestehenden Regeln für die Zulassung eines Medikaments muss ein Wirkstoff zunächst klar beweisen, dass er eine Krankheit verhindert oder lindert. „Das braucht zu lange“, findet Reiman. Denn er will Alzheimer ja vorbeugend behandeln, mindestens zehn Jahre vor den ersten Symptomen. Bis der endgültige Nachweis erbracht wäre, dass der Wirkstoff tatsächlich den Ausbruch der Demenz verhindert, wäre das Patent womöglich schon abgelaufen. Uninteressant für Pharmaunternehmen.

Deshalb will das Banner Alzheimer's Institute mit der Paisa-Studie einen neuen Weg beschreiten: Künftig sollen be-



stimmte Körperwerte („Biomarker“) eine entscheidende Rolle für die Zulassung eines Alzheimer-Medikaments spielen. An den Paisa wollen die Forscher beweisen, dass das funktionieren könnte.

Tatsächlich kennt das Team um Lopera inzwischen solche Biomarker, frühe Vorboten einer Alzheimer-Demenz, viele Jahre bevor der Gedächtnisverlust beginnt. Im Liquor, der Flüssigkeit, die Gehirn und Rückenmark umspült, sinkt zum

Beispiel frühzeitig der Gehalt an Alzheimer-Eiweißen – ein Anzeichen dafür, dass sie sich gerade im Gehirn anhäufen und dort Nervenzellen zerstören.

Auch die zentrale Schaltstelle zwischen Kurz- und Langzeitgedächtnis ist früh betroffen: der Hippocampus. Bei symptomfreien Trägern des Paisa-Gens ist er schon im Alter von unter 30 Jahren krankhaft überaktiv, zeigt die funktionale Kernspintomographie. Vermutlich

ein Zeichen dafür, dass das Gehirn bereits geschädigt ist und die mangelnde Leistungsfähigkeit ausgleicht, indem der Hippocampus „auf Vollgas“ läuft.

Für die erste Phase der Studie hat Lopera 1500 Paisa ausgewählt. Ihre Namen werden zu Nummern verschlüsselt, und bis Ende 2011 soll erfasst sein, wer von den Probanden die Genmutation in sich trägt und wer nicht. Allerdings werden weder die Ärzte noch die Patienten die

Ergebnisse der Gentests erfahren – das ist üblich bei Doppelblindstudien, sonst könnte das Ergebnis verfälscht werden.

Kein Problem, glaubt Lopera: „Bisher wollte noch niemand seinen Gen-Status wissen, wenn er nur lange genug über die möglichen Konsequenzen einer schlechten Nachricht nachgedacht hat.“ Zu der geheimen Liste mit den Namen wird nur ein einziger Biostatistiker Zugang haben.



Wie die Alten, so die Jungen? Bei 50 Prozent liegt die düstere Aussicht der Söhne und Töchter, dasselbe Schicksal wie ihre Eltern zu erleiden. Schon im Alter von 40 oder 50

Im Alter von durchschnittlich 35 Jahren sollen die ausgewählten Paisa mit der Test-Therapie beginnen, etwa zehn Jahre bevor die Krankheit bei den meisten von ihnen ausbricht. Zwei Jahre lang wollen die Wissenschaftler dann einen Teil der Träger der Genmutation mit dem Wirkstoff behandeln und ständig verfolgen, wie sich die relevanten Biomarker dabei verändern.

Die anderen Studienteilnehmer werden ein wirkungsloses Placebo erhalten – auch diejenigen, die kein mutiertes Gen haben (sonst würde man ihren Gen-Status verraten, was unerwünschte Rückschlüsse auf Familienmitglieder zuließe).

Zeige sich ein positiver Effekt des Medikaments, werde man es „etwas länger“ anwenden, kündigt Tariot an. Falls nicht, gehe man auf den nächsten „vielversprechenden Wirkstoff“ über.

Gleichzeitig wollen die Forscher dieselben Substanzen an gesunden Alten in den USA testen. Die dort ausgewählten Probanden gehören zu einer Bevölkerungsgruppe, die zwar nicht unweigerlich, wie die betroffenen Paisa, aber doch mit erhöhter Wahrscheinlichkeit gegen Ende ihres Lebens an Alzheimer erkrankt.

Ein Multimilliardengeschäft würde dann in greifbare Nähe rücken, wenn

ein Wirkstoff in beiden Test-Gruppen den Ausbruch der Alzheimer-Demenz verzögerte oder gar verhinderte.

Theoretisch kommt jeder ab 65 Jahren für die Präventionsbehandlung infrage, der sie sich leisten kann. Selbst ein Medikament, das den Ausbruch der Krankheit nur um fünf Jahre verzögert, könnte die Zahl der Patienten, die ihre Demenz noch erleben, weltweit halbieren.

Der Wirkstoff wurde an Tieren getestet

Die Zukunftsvision der Forscher basiert auf der Theorie, dass die genetisch bedingte und die sporadische Alzheimer-Demenz eine gemeinsame Hauptursache haben, die mit dem gleichen Wirkstoff bekämpft werden kann. Die meisten Pharmaunternehmen bauen darauf. Nur: Bewiesen ist sie noch nicht.

Für jene Paisa-Patienten in Kolumbien, die einen Test-Wirkstoff bekommen, ist die Chance auf Erfolg vergleichsweise groß, glaubt Lopera. Denn alle Wirkstoffe, die infrage kommen, wurden zuerst an Alzheimer-Mäusen getestet, deren Krankheit ebenfalls einer Mutation entspringt – in jenem Gen, das bei den Paisa verändert ist.

Und trotzdem: Für die menschlichen „Versuchsmäuse“ in den Bergen Kolumbiens bleibt das Risiko der Nebenwirkungen. Francisco Lopera weiß, dass er für seine Probanden eine Schlüsselfigur ist. „Wenn ich sage, macht mit, dann tun sie es“, sagt er, und das sei „eine sehr große Verantwortung“.

Manche Geldgeber wollen, dass die Paisa Wirkstoffe bekommen, die zuvor ausschließlich an Tieren erprobt worden sind. „Das“, versichert Lopera, „wird es mit mir nicht geben.“ Er will nur Medikamente testen, die sich zuvor schon an mehreren Hundert bereits erkrankten Alzheimer-Patienten als unbedenklich erwiesen haben. Damit käme nur etwa jeder fünfte der mehr als 50 Wirkstoffe infrage, die derzeit weltweit entwickelt werden.

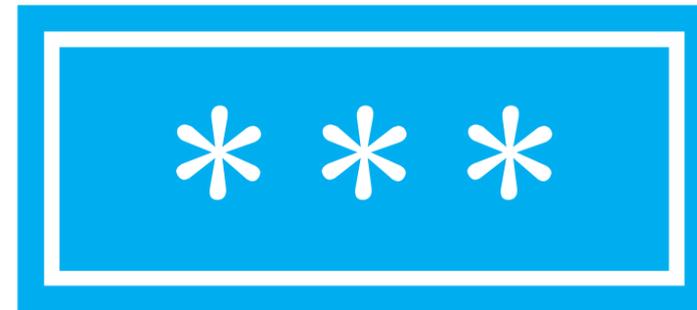
Auf welchen Wirkstoff die Wahl am Ende fallen wird, ist offen. „Alles kann sich so schnell ändern“, sagt Ken Kosik. „Heute ist ein Pharmakonzern vorn, morgen muss er seine Studie abbrechen.“

Wie kürzlich das Unternehmen Eli Lilly, das eine Studie mit 2600 Alzheimer-Patienten aus 31 Ländern stoppen musste. Zur Überraschung der Forscher schritt die Demenz bei denjenigen Probanden, die den Wirkstoff erhalten hatten, rascher fort als bei jenen, die mit Placebos behandelt wurden; darüber hinaus stieg das Risiko für eine bestimmte Form von Hautkrebs. Für Lopera und sein Team ist dieser Kandidat nun ebenfalls tabu.

Und über das Risiko für die weitgehend ahnungslosen Paisa trösten sich die Forscher mit dem Gedanken hinweg, dass ihm auch eine Chance gegenübersteht: jene nämlich, eine ansonsten bei jedem vom Gendefekt Betroffenen mit hundertprozentiger Wahrscheinlichkeit eintretende tödliche Krankheit doch noch in den Griff zu bekommen.

Die einfachen Fragen der »einfachen« Leute

Ankunft in Yarumal; der Kleinbus mit den Forschern hält vor dem kleinen Kran-



kenhaus. Jeder Stuhl ist besetzt im Hörsaal der Klinik, dahinter drängen sich weitere Mitglieder der Alzheimer-Familien stehend in mehreren Reihen. Lopera ist überwältigt. Für ihn und die Amerikaner ist vorn ein langer Tisch mit drei Mikrofonen aufgebaut, weißes Tisch-tuch, darauf ein großes Rosengesteck, dahinter mannshoch das Wappen von Yarumal.

150 Paisa sind gekommen. Viele junge Gesichter sind darunter, Männer mit gegeltem Haaren und Jeans, Mädchen im Minirock, Kinder.

Es ist eine Heimkehr für Lopera. In Yarumal ist er aufgewachsen, seine Geschwister wohnen hier, die Menschen sind stolz auf den berühmten Sohn der Stadt. Eine Ehrenurkunde liegt schon für ihn bereit. Als die Nationalhymne aus Lautsprechern ertönt, erheben sich alle. Lopera steht am Rednerpult, die Hand aufs Herz gelegt.

Dann sein Vortrag: 20 Minuten, hohes Tempo, viele Fachbegriffe. Die Blicke der Zuhörer wandern in die Luft, aber ein Satz haftet: „Viele von euch sind unserer überdrüssig geworden in den vergangenen Jahren, weil wir euch nur befragt und untersucht haben, aber nie helfen konnten. Doch jetzt bricht eine neue Epoche an!“

Dann übernimmt Loperas Kollege Eric Reiman das Wort, ein Hüne mit jovialem Lächeln, die eine Hand in der Hosentasche. Er redet langsam, jeder Satz ein Ausrufezeichen, jemand übersetzt ins Spanische. Reiman spricht von dem „Privileg“, die Familien des Ortes kennenlernen zu dürfen, vom Verständnis für „die Not, in der Sie sich alle befinden“, und von „unserer Hoffnung“, dass Wirkstoffe besser helfen, wenn sie Jahre vor dem Ausbruch einer Krankheit verabreicht werden.

Reiman spricht auch Risiken an, sehr allgemein. Er sagt nicht, wie schwer sie waren in vergangenen Studien, dass Menschen starben. Es ist zu früh für solche Diskussionen, darin ist er sich mit Lopera einig. Fragen?

»Ein unschätzbar großer Gewinn!«

Der deutsche Alzheimer-Experte Prof. Jens Wiltfang über Chancen und Risiken der Pharma-Studie in Kolumbien

GEO: Herr Wiltfang, warum erregt das Projekt in Kolumbien so viel Aufsehen?

Wiltfang: Es ist ganz sicher eine der spannendsten Alzheimer-Studien der vergangenen Jahrzehnte. Die meisten Wissenschaftler stimmen darin überein, dass wir Wege suchen müssen, der Alzheimer-Demenz vorzubeugen, anstatt erst zu therapieren, wenn sie ausgebrochen ist. Der Ansatz vom Banner Alzheimer's Institute ist da mutig. Aber er birgt auch ethische Probleme. In Deutschland wäre eine solche Studie so nicht durchführbar.

Welche ethischen Probleme?

Es könnte sich zum Beispiel nach ein oder zwei Jahren andeuten, dass der Wirkstoff tatsächlich hilft – dass also die Menschen, die ihn erhalten, weniger Gedächtnisprobleme haben als diejenigen, die ein Placebo bekommen. Dann wäre es – angesichts des hundertprozentigen Krankheitsrisikos aller Genträger – nicht mehr vertretbar, den anderen den Wirkstoff vorzuenthalten. Die Studie müsste abgebrochen werden, alle bekämen den Wirkstoff. Was aber auch das Risiko birgt, dass dabei herauskommt, was die meisten Probanden davor nie wissen wollten: Nämlich dass sie das verhängnisvolle Gen in sich tragen.

Aber dafür hätten sie ein Medikament, das hilft ...

So einfach ist es leider nicht, denn noch wäre ja nicht gesagt, dass diese statistisch ermittelte Verbesserung der Hirnleistung wirklich bedeuten würde, dass die Demenz verhindert oder auch nur hinausgezögert werden könnte.

Und wie wahrscheinlich ist es, dass ein Wirkstoff diesen Effekt erreicht?

In Bezug auf die genetisch vorbelasteten Familien wahrscheinlich genug, um die Studie zu rechtfertigen ... Ich kann mich nicht auf Prozente festlegen. Aber ich vermute, dass die Forscher, die das Projekt ja auch der US-Arzneimittelbehörde glaubhaft machen müssen, von einer über

50-prozentigen Wahrscheinlichkeit ausgehen – und das erscheint mir nicht unrealistisch, denn die Tierversuche werden ja an Mäusen mit genau solchen Genmutationen durchgeführt.

Das heißt, im Tierversuch können diese Wirkstoffe Alzheimer verhindern?

Jein! Sicher ist bisher nur, dass die Wirkstoffe jene Eiweiße bekämpfen, von denen wir heute vermuten, dass sie Alzheimer verursachen. Aber die Vermutung kann auch falsch sein. Daraus ergibt sich ein weiteres Problem.

Nämlich welches?

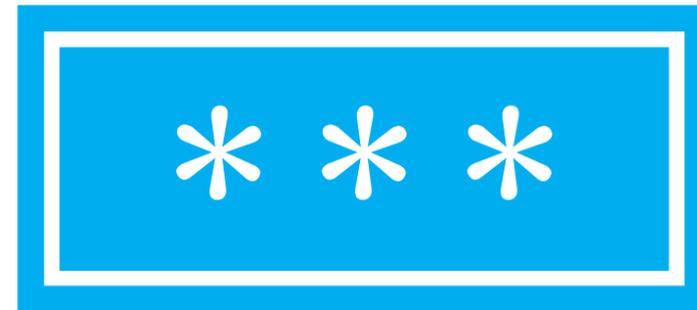
Dass die Laborwerte der kolumbianischen Testpersonen sich zwar verbessern, dass im Gehirn also weniger solche Eiweiße entstehen – dass sich aber die Hirnleistungstests trotzdem verschlechtern. Auch dann müsste die Studie abgebrochen werden, weil dem Gesundheitsrisiko durch unerwartete Nebenwirkungen kein adäquater Nutzen mehr gegenüberstünde.

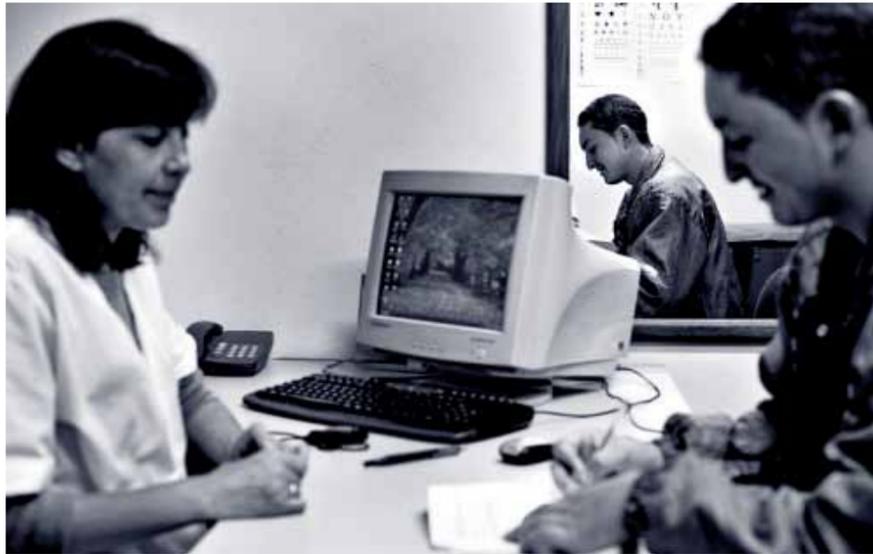
Das wäre bitter für die Forscher ...

Ja, aber auch diese Erkenntnis wäre wertvoll: Denn dann würde das Theoriegebäude zusammenbrechen, auf dessen Basis die Pharmaindustrie heute einen Großteil der Wirkstoffe entwickelt.

Das heißt, egal wie die Studie ausgeht, es wäre immer ein Gewinn für die Alzheimer-Forschung?

Ein unschätzbar großer Gewinn! Es gibt drei Szenarien. Erstens: die Wirkstoffe helfen sowohl gegen genetisch bedingten als auch gegen sporadischen Alzheimer. Das wäre der Sechser im Lotto. Zweitens: Sie helfen nur gegen genetisch bedingten Alzheimer. Das wäre traurig für die Pharmaforschung, aber die Rettung für weltweit mindestens 500 000 Menschen mit dieser Variante der Krankheit. Oder sie helfen gar nicht. Das wäre der Freispruch für die Eiweiße Beta-Amyloid und Tau, die Alzheimer-Forschung müsste nach neuen Feinden suchen.





Neuer Gedächtnistest: Er spürt früh Denkstörungen bei Alzheimer auf – dann, wenn andere Tests noch unauffällig sind. Entwickelt hat ihn die Psychologin Sonia Moreno

„Wonach frage ich in der Apotheke, wenn ich so ein Medikament jetzt schon haben will?“

„Kann ich mich an Alzheimer anstecken, wenn ich meinen Vater pflege?“

„Was ist mit Drogenmissbrauch? Ich glaube, das macht Alzheimer!“

Nach anderthalb Stunden: tosender Beifall für die Forscher. Menschentrauben bilden sich am Podium, die Paisa bestürmen sie mit weiteren Fragen.

„Wir müssen dafür sorgen, dass jeder versteht, was Forschung bedeutet“, sagt Reiman später. „Dass jeder versteht, dass die Teilnahme freiwillig ist und man seine Meinung dazu jederzeit ändern kann. Und was es bedeutet, wenn wir von Risiken sprechen.“ Hoffnung gegen Risiko – bald werden die Paisa vor dieser Frage stehen. An diesem Tag, in Yarumal, hat die Hoffnung gesiegt. Sicher auch, weil die Forscher lieber von ihr gesprochen haben. Und weil viele der Paisa lieber noch nicht nach den Risiken gefragt haben.

Jorge muss wachsam sein und ist optimistisch

Jorge und seine Brüder haben sich entschieden. Wenn ihnen Lopera demnächst

eine Medizin gegen Alzheimer anbietet, dann werden sie das Mittel nehmen. Keine Angst? „Ich war schon immer ein Krieger“, sagt Jorge und lacht.

Vier Tage nach der Versammlung ist die Familie Zuluaga nach Medellín gekommen: zu Blutentnahme, ärztlicher Untersuchung und einem neuen Hirnleistungstest. Mit seiner Hilfe soll man die Symptome der Alzheimer-Krankheit früh von anderen Hirnleistungsschwächen unterscheiden können.

Auf Jorges Stirn sind Denkfalten zu sehen; er flüstert: „Meine Güte, ist das kompliziert.“ Drei Formen zeigt der Bildschirm. Ein gelbes Kreuz, ein grünes Dreieck und eine blaue Raute. Zwei Sekunden zum Einprägen, dann wird abgefragt. Welche Formen waren zu sehen, welche Farben hatten sie? Träger des Gens haben schon vor Ausbruch der Krankheit Schwierigkeiten, sich diese zwei Eigenschaften gleichzeitig zu merken. Jorge manchmal auch: „Rotes Kreuz, blaues Dreieck, grüner Halbkreis?“

Aber kein Grund zur Sorge, erklärt die Assistentin am Ende, schließlich sei Jorge nur drei Jahre in der Schule gewesen, alles im Bereich der Erwartung. Wenig später hat er sein souveränes Lächeln wiedergefunden und stimmt seinen Brü-

dern zu, die sagen, der Test habe großen Spaß gemacht.

Jetzt müssen sie nur noch hoffen, dass sie nicht in die Gruppe der Placebo-Probanden gelost werden.

Andrés Quinteros Traum, dass das Leben doch weitergeht

Am Abend sitzt Andrés Quintero am Computer, liest neue Meldungen über Alzheimer, die er täglich über Google Alerts erhält. Noch nie gab es dabei durchschlagende Neuigkeiten, in drei Jahren nicht. Er kennt die Schlagzeilen auswendig: Neues Alzheimer-Gen gefunden, Eiweiß fördert Alzheimer, Pharmaunternehmen startet Studie an Mäusen. Am eindrucklichsten für ihn ist das Zitat eines spanischen Neurologen, das er vor zwei Jahren gelesen hat: „Es wird nie ein Medikament gegen Alzheimer geben.“

Andrés Quintero will die Hoffnung trotzdem nicht aufgeben.

Aber vielleicht sei es ganz gut, dass seine Familie nicht ausgewählt wurde für die ersten Studien mit neuen Wirkstoffen, sagt er: „Ich bin ja noch jung. Je später ich damit anfangen, desto sicherer. Wer weiß, welche Nebenwirkungen die Medikamente noch haben.“

Aber wenn die Alzheimer-Demenz eines Tages therapierbar wäre, dann würde sogar er sich Kinder wünschen. □



MARCO VERNASCHI und BERNHARD ALBRECHT erleben in Kolumbien, wie souverän Menschen mit Alzheimer umgehen, wenn die Familie zusammenhält. Von seinen Eindrücken berichtet Mario Vernaschi auf Seite 168. Vernaschi lebt in Buenos Aires und arbeitet zuletzt über Themen wie illegalen Organhandel. Albrecht arbeitet als Wissenschaftsjournalist in München, zuletzt häufiger über medizinethische Themen.

