



Rote Blutkörperchen, eingefärbt und durch das Elektronen-Mikroskop gesehen.

ALAMY

Der Verjüngungskur auf der Spur

Tony Wyss-Coray fahndet im Blut junger Menschen nach Wirkstoffen, die den Alterungsprozess bremsen. Einen vielversprechenden Kandidaten hat er bereits gefunden. Aus ihm will er eine Therapie gegen das Altern und die Alzheimerkrankheit entwickeln.

Herr Wyss-Coray, wie Sie kürzlich gezeigt haben, verbessert sich das Gedächtnis alter Mäuse, wenn man den Tieren menschliches Nabelschnurblut in den Kreislauf injiziert. Bereits vor 150 Jahren hat man entdeckt, dass das Blut junger Mäuse auf alte Artgenossen wie ein Jungbrunnen wirkt. Warum wurde diese Beobachtung damals nicht weiterverfolgt?

Früher gab es längst nicht so gute Messmethoden wie heute. Auch hätten die Forscher nicht gewusst, wonach sie genau suchen sollten. Das ist heute ganz anders. Um herauszufinden, welcher Blutfaktor die gedächtnisfördernden Wirkungen vermittelt, haben wir die gesamte RNA – ein Mass dafür, welche Gene gerade aktiv sind und Proteine erzeugen – im Gehirn der Tiere bestimmt. So etwas wäre in der Vergangenheit undenkbar gewesen.

Mithilfe der RNA-Messungen haben Sie ein Protein namens TIMP2 identifiziert, das die hirnerneuernden Effekte von Blut weitgehend vermittelt. Finden Sie es nicht erstaunlich, dass ein einzelner Blutinhaltsstoff so tiefgreifende Wirkungen auf das Gehirn hat?

In der Tat. Bei dem Protein handelt es sich allerdings um einen Faktor, der eine Vielzahl von Prozessen, darunter die Aktivierung von mehreren Wachstumsfaktoren, reguliert. Das könnte der Grund für seine erstaunliche Power sein. Wie der Blutfaktor seine verjüngende Wirkung im Einzelnen entfaltet, ist zwar noch unklar. Das spricht jedoch nicht gegen seine Verwendung für eine verjüngende Therapie. Auch die Wirkungsweise vieler guter Medikamente kennen wir schliesslich noch nicht.

Die Behandlung mit dem Blut hat das Erinnerungsvermögen der alten Mäuse fast schlagartig verbessert. Wie erklären Sie diesen raschen Wirkungseintritt?

Entscheidend ist dabei die intensive Durchblutung des Gehirns. So liegt jedes Neuron höchstens ein paar Mikro-

«Die Alzheimerdemenz ist vermutlich eher eine Konsequenz des Alterns als eine eigenständige Erkrankung.»

meter entfernt von einem Blutgefäss. Die Wege sind also kurz. Hinzu kommt, dass viele der von uns getesteten Blutfaktoren – wir haben gerade einen neuen entdeckt – einen direkten Effekt auf die Blutgefässe haben dürften. Eine wichtige Vermittlerrolle übernimmt dabei das Endothel (die innerste Gefässschicht). Es ist daher sinnvoll, die über das Endothel erfolgende Kommunikation des Bluts mit dem Gehirn genauer zu untersuchen.

Wie Ihre tierexperimentellen Erkenntnisse nahelegen, erhöht der verjüngende Blutfaktor auch die Plastizität des Gehirns. Halten Sie es für denkbar, dass man so einen Effekt auch bei Alzheimerpatienten erzielen kann?

Zu Beginn der Demenz ist das sicherlich noch möglich. Zu dem Zeitpunkt sind die meisten Gedächtnisinhalte ja noch da.

Laut einer Hypothese lassen das Erinnerungsvermögen und andere kognitive Fähigkeiten mit dem Alter unter anderem deshalb nach, weil der Körper mit

Entzündungsfaktoren überflutet wird. Welche Bedeutung haben dabei entzündliche Veränderungen der Gefässe? Das sehen wir uns im Augenblick genauer an. Wie wir kürzlich entdeckt haben, sind die Endothelzellen alter Mäuse stark entzündet. Im Gehirn beeinflusst das zum Beispiel die Bildung neuer Nervenzellen. Das zeigt einmal mehr, dass das Endothel bei der Signalübertragung eine wichtige Rolle spielt.

Hat die Gefässinnenhaut auch bei anderen Organen einen so grossen Einfluss auf den Alterungsprozess?

Das wollen wir gerade herausfinden und haben dazu Endothelzellen von allen wichtigen Geweben des Körpers gesammelt. Darüber hinaus interessiert uns, wie sich die Genaktivität der einzelnen Organe mit dem Alter verändert. Denkbar ist nämlich, dass manche Organe rascher altern als andere, etwa die Niere schneller als die Leber oder das Gehirn schneller als das Herz.

Haben Sie schon erste Ergebnisse?

Ja. Wie unsere Beobachtungen zeigen, kommt es im Knochenmark, in der Milz und im Unterhautfettgewebe mit dem Alter zu stärkeren Veränderungen der Genaktivität als in anderen Geweben. Das heisst freilich nicht, dass Erstere deshalb schneller altern. Bis jetzt wissen wir erst sehr wenig über die molekularen Ursachen des Alterns, auch wenn viele Forscher anderes behaupten.

Zum Beispiel?

Je nachdem, welchem «Meinungslager» die Forscher angehören, sagen sie, der Alterungsprozess beruhe in erster Linie auf Störungen der Mitochondrien («Kraftwerke» der Zellen), auf oxidativen Prozessen, auf einer Verkürzung der Telomere (Chromosomenkappen), auf einer Wirkung des Hormons Insulin oder auf einem bestimmten Signalweg (mTOR). Solche vorgefassten Meinungen sind meist hinderlich. Ich will mich

daher nicht von vornherein festlegen, sondern das Ganze aus der Vogelperspektive betrachten.

Auch in der Alzheimerforschung gibt es solche «Meinungslager». So halten die einen Ablagerungen des Proteins Beta-Amyloid und die anderen solche von Tau für die Ursache dieser Demenz.

Als Immunologe halte ich es für wahrscheinlicher, dass die Ablagerungen eine Folge von altersbedingten Entzündungen sind. Denn die Alzheimerdemenz ist vermutlich eher eine Konsequenz des Alterns als eine eigenständige Erkrankung. Eine solche Abgrenzung vorzunehmen, ist freilich schwierig. Aber wenn Sie bedenken, dass 50 bis 70 Prozent aller Menschen eine Alzheimerdemenz erleiden, wenn sie alt genug werden, dann sieht das für mich eher wie eine Folge des Alterns aus. Irgendwann gibt das Gehirn einfach auf. Interessant sind in dem Zusammenhang auch Studien, in denen untersucht wurde, welche Gene im Hippocampus – in der Gedächtniszentrale des Gehirns – von Personen mit und ohne Alzheimerdemenz aktiv sind. Was die Genaktivität angeht, gleicht der Hippocampus von 60 Jahre alten Alzheimerpatienten demnach jenem von 80-Jährigen ohne Demenz. Diese Beobachtung spricht dafür, dass das Gehirn von Personen mit früh einsetzender Alzheimerdemenz rascher altert.

Um den Alterungsprozess zu bremsen, haben Sie in einer Studie 18 Alzheimerpatienten mit dem Blutplasma von 18 bis 30 Jahre alten Personen behandelt. Wie viele Injektionen haben Sie den Betroffenen verabreicht?

Ähnlich wie bei den Mäusen wollten wir den Patienten ursprünglich acht bis zwölf Injektionen geben. Für die Betroffenen war es allerdings schwierig, so oft zu uns zu kommen. Daher haben wir es mit vier Injektionen (mit jeweils einer Plasma-Einheit, was etwa 250 Millilitern entspricht) versucht. In der nächsten Studie

wollen wir klären, welche Dosis am besten wirkt.

Was genau erhoffen Sie sich von der Therapie?

Es wäre schon viel gewonnen, wenn wir damit das Kurzzeitgedächtnis der Patienten verbessern könnten. Erinnerungen, die vor zwanzig oder fünfzig Jahren gespeichert wurden, sind ja oft noch da. Die Klavierlehrerin meines Sohnes erzählte kürzlich von einer Pianistin, die trotz fortgeschrittener Demenz noch ganze Konzerte spielen kann. Setzt sie sich ans Klavier, spielen ihre Hände automatisch und immer noch perfekt. Dabei ist sie schon so dement, dass man sich mit ihr



Tony Wyss-Coray
Professor für Neurologie an der Stanford University, Kalifornien

kaum noch unterhalten kann. Falls wir die Frau in die Lage versetzen könnten, sich an gestern Erlebtes zu erinnern, würde dies ihre Lebensqualität vermutlich deutlich erhöhen.

Wie die noch vorläufigen Ergebnisse zeigen, hatte die Intervention aber keinen Einfluss auf das Kurzzeitgedächtnis. Dafür soll sie bei manchen Probanden einige im Alltag relevante Fähigkeiten, etwa Rechnungen zu bezahlen und allein einzukaufen, teilweise merklich verbessert haben. Werten Sie dies als Erfolg?

Es geht schon einmal in die richtige Richtung. Aufgrund der geringen Zahl an Versuchspersonen erlauben die Resultate aber noch keine weitreichenden Schlüsse. Ich würde daher sagen, wir sind vorsichtig optimistisch.

Interview: Nicola von Lutterotti