

«latrogene» Immunantwort gegen Amyloid β – ein ausgesprochen unangenehmes, zweiseitiges Schwert!

Die Alzheimer-Erkrankung ist eine wichtige Ursache der Demenz. Der Verlust von höheren, kognitiven Funktionen wird auf die Ablagerung von Amyloid β (A β), einem 39–43 Aminosäuren langen Peptid, im Hirn zurückgeführt. Da Antikörper gegen A β in einem transgenen Tiermodell für Morbus Alzheimer die zerebralen Amyloid-Ablagerungen verhinderten und sogar auflösten, wurde ein entsprechender Impfversuch mit A β bald auch bei Menschen gewagt. In einer Impfstudie wurden 360 Patienten mit progredienter Demenz eingeschlossen und mit A β 42, dem Protein, das auch in den Alzheimer-Plaques abgelagert wird, immunisiert. Die Studie musste jedoch im Januar 2002 wegen des gehäufteten Auftretens schwerer Meningoenzephalitiden gestoppt werden. Eine Autopsie einer mit dieser Impfung behandelten, verstorbenen Frau. Die Patientin erhielt insgesamt über acht Monate fünf Injektionen des A β -Proteins und entwickelte nach der letzten Injektion eine schwere Meningoenzephalitis, welche rasch zu einem irreversiblen Koma geführt hatte. Bei ihrem Tod wies die Patientin in fast allen untersuchten Hirnregionen *deutlich weniger* Alzheimer-Plaques auf als ungeimpfte Kontroll-Patienten. In den zerebralen Makrophagen, der Mikroglia, fanden sich pha-

kozytierte A β -Reste. Die Amyloid-Angiopathie, wie sie für Alzheimer-Patienten typisch ist, präsentierte sich dagegen eher noch verstärkt und war von einer auffälligen, Gefäss-assoziierten T-Lymphozyten-Infiltration begleitet. Beim Gefässamyloid handelt es sich um ein anderes Protein (A β 40), das gegen die Impfantwort resistent zu sein scheint. Noch 12 Monate nach der letzten Impfinjektion war zudem eine generalisierte, zerebrale, lymphozytäre Entzündung nachweisbar. Diese führte wahrscheinlich auch zu der schweren Demyelinisierung der weissen Substanz, welche den klinischen Verlauf und den terminalen Zustand der Patientin bestimmte.

Impfansätze mit körpereigenen Proteinen und Substanzen werden zur Behandlung von verschiedenen chronischen Krankheiten entwickelt. Es wäre sicher wünschenswert, wenn man noch besser verstehen würde, wie sich eine nützliche von einer deletären Immunantwort beim Menschen – auch im Einzelfall – genau unterscheidet.

Barbara Biedermann

Literatur

1 Nicoll JA, Wilkinson D, Holmes C, Steart P, Markham H, Weller RO. Neuropathology of human Alzheimer disease after immunization with amyloid-beta peptide: a case report. *Nat Med* 2003;9:448–52.

Korrespondenz:

Dr. Barbara Biedermann
Oberärztin
Kantonsspital
CH-4101 Bruderholz

barbara.biedermann@ksbh.ch

Abbildung 1.

Unterschiedliches Amyloidprotein lagert sich in Alzheimer-Plaques und in der Gefässwand ab. Im Rahmen der Immunisierung kommt es entweder zur Auflösung der Plaques durch Amyloidmobilisierung und Phagozytose oder zur Auslösung einer Immunreaktion, die zu einer lymphozytären Meningoenzephalitis mit Demyelinisierung führt.

