

Medikamente gegen geistige Behinderung

Das Down-Syndrom und andere Behinderungen galten bisher als unbehandelbar. Nun aber befinden sich verschiedene Substanzen in der klinischen Prüfung. Ziel ist es, den Betroffenen zu einem unabhängigeren Leben zu verhelfen.

Von Theres Lüthi

Die Basler Pharmafirma Roche hat vor kurzem eine klinische Studie an Menschen mit Down-Syndrom begonnen. Getestet wird ein neuer Wirkstoff, der in die Hirnchemie eingreift und Denkprozesse und Verhaltensprobleme der Betroffenen beeinflussen soll. Die geistige Behinderung wird damit nicht mehr als unabänderlich hingenommen. Vielmehr gilt es, sie mit Medikamenten zu mildern.

Die neue Substanz wirkt auf den Botenstoff Gaba, der die Kommunikation zwischen den Nervenzellen im Gehirn hemmt. «Es gibt Hinweise, dass das Gaba-System bei Personen mit Down-Syndrom übermässig aktiviert ist», sagt Luca Santarelli, Leiter des Forschungsbereichs bei Roche. Der neue Wirkstoff dämpft den Botenstoff Gaba und könnte damit Blockaden der Reizweiterleitung aufheben.

Besseres Gedächtnis

«Wir erhoffen uns dadurch eine Verbesserung gewisser kognitiver Fähigkeiten wie etwa Konzentration, Gedächtnis oder Sprache», sagt Santarelli. Ziel sei es, den Betroffenen ein unabhängigeres Leben zu ermöglichen. Denn Menschen mit Trisomie 21 sind in verstärkter Masse von ihrer Familie abhängig, sei es weil sie Schwierigkeiten haben, den Schulweg zu finden, sich ein Essen selber zuzubereiten oder soziale Kontakte zu knüpfen. «Die Eltern eines Kindes mit Down-Syndrom bedrückt eine Frage besonders», sagt Santarelli, «nämlich, wer sich nach ihrem Tod um es kümmern wird.» Mit einer grösseren Selbständigkeit und besseren Integration in die Gesellschaft liessen sich diese Ängste womöglich etwas zerstreuen.

Die Trisomie 21 ist allerdings ein vielschichtiges Syndrom. Neben der geistigen Behinderung treten häufig auch immunologische Störungen, Hör- und Sehprobleme auf. Oftmals leiden die Betroffenen zudem an Herzfehlern. «Die neue Substanz zielt nur auf die kognitiven Prozesse», sagt Santarelli.

Zahlreiche Projekte in Planung

Zahlreiche Projekte in Planung

Geistige Behinderung

Viele Chromosomenstörungen und Erbkrankheiten gehen mit einer geistigen Behinderung einher, wobei diese in unterschiedlich starker Ausprägung auftritt. Bei folgenden Syndromen wird derzeit versucht, mit Medikamenten auf die kognitiven Fähigkeiten einzuwirken. •

Das **Down-Syndrom** kommt bei jeder 700. Geburt vor und ist die häufigste angeborene Chromosomenveränderung. Neben der geistigen Behinderung weisen die Betroffenen häufig Herzfehler, Hör- und Sehstörungen auf. •

Das **Fragiles-X-Syndrom** kommt bei einem von 4000 Knaben und 8000 Mädchen vor. Neben Verhaltensproblemen treten verschiedene körperliche Auffälligkeiten auf. •

Die **Neurofibromatose** tritt bei einem von 3000 Neugeborenen auf. Haut und Nervensystem sind betroffen, epileptische Anfälle sind ebenfalls typisch. •

Die **tuberöse Sklerose** trifft eines von 8000 Kindern. Sie zeichnet sich durch Hautveränderungen, gutartige Tumoren und epileptische Anfälle aus. (tlu.)

In einem ersten Schritt soll nun die Sicherheit der Substanz an erwachsenen Personen mit Down-Syndrom überprüft und die optimale Dosierung bestimmt werden. Erweist sich die Substanz als förderlich für die Denkprozesse, soll sie in einem nächsten Schritt auch bei Kindern und Jugendlichen mit Down-Syndrom zur Anwendung kommen. «Je früher die Intervention einsetzt, desto grösser dürften die Aussichten auf Erfolg sein», bemerkt Santarelli überzeugt. Generell zeige sich nämlich bei Entwicklungsstörungen des Gehirns wie zum Beispiel Autismus, dass sich eine frühe intensive Therapie

günstig auf das spätere Leben auswirke.

Einmal so, immer so

Die Idee, geistige Behinderungen mit Medikamenten zu behandeln, kommt einem Paradigmenwechsel gleich. «Bis heute herrscht in Bezug auf angeborene Intelligenzstörungen ein gewisser Fatalismus vor», sagt Sébastien Jacquemont vom Centre Hospitalier Universitaire Vaudois in Lausanne. «In den Köpfen der Leute geistert die Vorstellung herum, dass man nichts ändern kann, wenn jemand so geboren wird. Dabei wissen wir gar nicht, ob das wirklich so ist.»

Tatsache ist, dass das menschliche Gehirn äusserst flexibel und ein Leben lang im Umbau begriffen ist. Hirnverletzungen können oftmals kompensiert werden, und die Verbindungen zwischen den Nervenzellen passen sich bis ins hohe Alter neuen Anforderungen an. Immer mehr Forscher sind deshalb der Meinung, dass auch fehlgeleitete oder fehlende Vernetzungen im Gehirn, wie sie bei einer geistigen Behinderung vorliegen, repariert werden können. Die von Roche begonnene Studie an Personen mit Trisomie 21 ist denn auch nicht der erste Versuch, kognitive Defizite bei angeborenen Störungen zu behandeln (siehe Kasten, S. 62). So laufen seit vergangenem Jahr verschiedene klinische Studien zur Behandlung des Fragiles-X-Syndroms.

Das Fragiles-X-Syndrom ist die häufigste vererbte Form einer geistigen Behinderung und eine wichtige Ursache von Autismus. Die Schwere der Symptome reicht von leichten Lernschwierigkeiten bis hin zu einer ausgeprägten geistigen Behinderung, viele Patienten leiden zudem an Epilepsie und Hyperaktivität. Ursache der Krankheit ist ein Defekt in einem Gen, das auf dem X-Chromosom liegt. Als Folge fehlt dem Körper ein Eiweiss. Da dieses Eiweiss normalerweise an den Schaltstellen zwischen den Nervenzellen liegt und dort eine moderierende Wirkung auf die Zellkommunikation hat, führt der Gendefekt zu einem überbordenden Signalaustausch, der die Hirnreifung behindert und Verhaltensprobleme verursacht.

Sowohl Roche als auch Novartis testen derzeit in klinischen Studien der Phase II Substanzen an Personen mit Fragiles-X-Syndrom. Anders als beim Down-Syndrom, wo der Wirkstoff die Kommunikation zwischen den Nervenzellen stimulieren soll, gilt es beim Fragiles-X-

Syndrom, sie zu drosseln.

Roche hat ihre Daten noch nicht publik gemacht, Novartis hat die Ergebnisse einer klinischen Studie vor kurzem in einer Fachzeitschrift veröffentlicht («Science Translational Medicine», Bd. 3, S. 64). An der Studie nahmen 30 erwachsene männliche Patienten teil. Sie wurden mit einer Substanz namens AFQ056 behandelt. «Die Resultate waren zunächst enttäuschend», sagt Jacquemont, der die Studie in Zusammenarbeit mit Novartis durchführte. Doch bei genauerer Betrachtung präsentierte sich ein anderes Bild. «Wir haben die Patienten nach ihrem Schweregrad in Gruppen aufgeteilt», sagt Jacquemont. Bei den 7 Patienten, die aufgrund einer Gen-Signatur eine besonders schwere Ausprägung hatten, entpuppte sich die Substanz durchaus als wirksam in Bezug auf «abweichendes Verhalten». So liessen sich Fortschritte im Bereich Hyperaktivität, Zurückgezogenheit oder repetitivem Verhalten erkennen.

Ob die besagte Gen-Signatur sich dazu eignet, jene Patienten zu identifizieren, die von einer Therapie in besonderem Masse profitieren könnten, bleibt jedoch abzuwarten. «Die Zahl der Patienten in unserer Studie war sehr klein», sagt Jacquemont, «es lassen sich deshalb noch keine gültigen Schlüsse ziehen.»

Das könnte sich schon bald ändern. Seit knapp einem Jahr ist eine klinische Studie der Phase II/III mit 160 Personen im Gang. Vor wenigen Monaten hat Novartis zudem eine zweite Studie mit Jugendlichen mit Fragiles-X-Syndrom gestartet. Und auch Roche dürfte ihre Resultate bald veröffentlichen. Dann wird man erstmals abschätzen können, inwieweit kognitive Defizite bei angeborenen Intelligenzstörungen tatsächlich reversibel sind.

Die Wissenschaftler sind indessen zuversichtlich. Immerhin kenne man heute die molekulargenetischen Ursachen vieler Syndrome. Dies erlaube es, gezielt in die hirnchemischen Abläufe einzugreifen. «Auch die Kardiologie stand vor hundert Jahren ganz am Anfang, und heute sind unglaubliche Dinge möglich», sagt Jacquemont. «Bei den Hirnentwicklungsstörungen sind wir erst jetzt daran, aus dem dunklen Mittelalter hinauszutreten. Aber ich bin überzeugt, dass wir erfolgreich sein werden.»