



Ferritin-Modell: ein acht Nanometer großes, mit Eisenhydroxidoxid gefülltes scheibenförmiges Protein aus 24 gleichen Untereinheiten aufgebaut (violett: eine einzelne Untereinheit)

MORBUS ALZHEIMER

Nach Jahren Auftrieb für die Aluminiumhypothese

Nach einer aktuellen Studie ist der Proteinkomplex Ferritin bei Alzheimerpatienten nicht mit Eisen-, sondern vorwiegend mit Aluminiumionen beladen. Dadurch wird die kontrovers diskutierte Rolle des Edelmetalls für die Pathogenese neu belebt.

Bislang galt der Proteinkomplex Ferritin im Organismus als Eisenspeicher. Nun zeigt eine italienische Studie, dass bei Alzheimerpatienten dieses Molekül nicht mit Eisen, sondern mehrheitlich mit Aluminiumionen beladen ist. Eine hochinteressante Entdeckung, welche der alten Hypothese, dass Aluminium bei der Entstehung der Alzheimer-Krankheit eine Schlüsselrolle spielt, ein unerwartetes Comeback verschafft.

Während der 70er und 80er Jahre galt Aluminium als einer der wichtigsten Risikofaktoren für die Pathogenese der Alzheimer-Krankheit. Zahlreiche epidemiologische Arbeiten schürten diesen Verdacht. Etwa der in mehreren Ländern erhobene Befund, dass in Regionen, wo das Trinkwasser mit Hilfe von Aluminiumverbindungen von Schmutzteilchen gesäubert wurde, das Risiko einer Alzheimer-Erkrankung

in der Bevölkerung signifikant stieg.

Für großes Interesse sorgten auch prominent publizierte Arbeiten des Neuropathologen Daniel Perl von der Mount Sinai School of Medicine in New York, der in einem hohen Prozentsatz von Neuronen in den zerstörten Gehirnbereichen von Menschen, die an der Alzheimer-Krankheit gestorben waren, Aluminiumionen identifizierte. „Die normal erscheinenden Neuronen der Patienten waren hingegen weitgehend frei von Aluminium“, heißt es dazu in einer „Science“-Publikation von 1980 (2).

Mit neuer Technik den alten Verdacht prüfen

Doch in den 90er Jahren mehrten sich Stimmen, die zum Rückzug bliesen: „Da ist nichts dran“, konstatierte etwa der einflussreiche New Yorker Alzheimerforscher Henry

Wisniewski: „Jeder Dollar, der hier in Forschung investiert wird, ist ein verlorener Dollar.“ Als Wisniewski im September 1999 starb, attestierte der Nachruf-Schreiber in der „New York Times“: „Mit seiner Arbeit trug er viel dazu bei, die Hypothese zu begraben, dass die Verwendung von Aluminium im Haushalt oder zur Aufbereitung von Trinkwasser die Alzheimer-Krankheit auslösen kann.“ (3)

Inzwischen ist jedoch eine neue Generation von Wissenschaftlern mit ihren Arbeiten nachgerückt. Und sie prüft mit neuen technischen Verfahren den alten Verdacht. Dazu zählt auch die Arbeitsgruppe von Pasquale de Sole von der Abteilung für klinische Biochemie an der Katholischen Universität Rom mit ihrem Fokus auf Ferritin.

Ferritine sind etwa sechs Nanometer große Proteinkomplexe und bieten Raum für bis zu 4 500 Ei-

Foto: Wikimedia Commons

senatome. Der Großteil des Ferritins befindet sich innerhalb der Zellen, vor allem in Leber, Milz, Knochenmark und Muskeln, und wurde bisher vor allem als „eiserne Reserve“ für Zeiten eines Eisenmangels angesehen. Die Eisenmangelanämie ist eine relativ häufige Form der Unterversorgung mit Eisen. Ein Eisenüberschuss kann jedoch ebenso dramatische Folgen haben. Es gibt zahlreiche Schutzmechanismen im Organismus, welche dem möglichen toxischen Effekt von Eisen vorbeugen.

Ferritin: ein Regulator chemisch aktiver Ionen?

Und einer davon könnte eben die Auslagerung von zu viel Eisen im Ferritin sein, vermutete de Sole. Seine These: Neben seiner Rolle als Eisenspeicher könnte Ferritin auch noch die Aufgabe haben, den Organismus generell vor einem Überschuss an toxischen Metallionen zu bewahren. Bei einer Untersuchung an Nierenpatienten im Jahr 2009 (4) entdeckte die römische Arbeitsgruppe, dass Ferritin auch andere Metalle einlagern kann. Vor allem handelt es sich dabei um Aluminium- und Zinkionen. „Der hohe Gehalt dieser Ionen führte uns zur Erkenntnis, dass Ferritin nicht nur ein Eisenspeicher ist, sondern insgesamt ein Regulator chemisch aktiver Ionen“, erklärt de Sole.

In zahlreichen wissenschaftlichen Arbeiten wird beschrieben, dass im Zentrum zerstörter Alzheimergehirne ein überraschend hoher Gehalt an Ferritinmolekülen gefunden wird. Das legte den Schluss nahe, dass Eisen toxisch wirken kann. Andererseits war die Anwesenheit von Ferritin im Gehirn auch wieder keine Überraschung, erfüllt Eisen doch im Gehirnstoffwechsel vorwiegend sinnvolle Aufgaben. Für De Sole und seine Kollegen eröffnete sich nun aber eine neue spannende These: Was wäre, wenn diese Aluminiumionen gleichsam als blinde Passagiere im „Bauch“ des Ferritins ins Gehirn gelangen?

Um diese Frage zu klären, plante de Sole die aktuell im Journal „Clinical Biochemistry“ publizierte

Studie (5). Ausgangsfrage war, wie hoch der Gehalt an Aluminium im Ferritin von Alzheimerpatienten im Vergleich mit anderen Personengruppen sein würde. Dazu rekrutierten die Forscher 21 Patienten mit Alzheimerdiagnose. Sieben von ihnen befanden sich im Anfangsstadium der Krankheit. Zum Vergleich wurde unter anderem ein Sample von 200 gesunden Blutspendern genommen.

Die Resultate waren spektakulär: Während in den Kontrollgruppen das Ferritin ganz klar von seinem Gehalt an Eisenatomen definiert war – mit Anteilen bis zu 75 Prozent – war es in der Gruppe der Alzheimerpatienten umgekehrt: Hier lag der Anteil des Aluminiums im Schnitt bei 62 Prozent. Die Aluminiumlast war damit fast doppelt so hoch wie der Gehalt an Eisen.

„Ich denke, dass wir mit dieser Arbeit eine Art Missing Link zum Verständnis der Entstehung der Alzheimer-Krankheit geleistet haben“, stellt de Sole selbstbewusst fest. Und auch die wissenschaftliche Community zeigt Interesse. „Trotz der geringen Anzahl an Probanden

klingen die Resultate überzeugend“, sagt Kurt Jellinger, der als emeritierter Direktor des Instituts für Klinische Neurobiologie der Universität Wien mehrere Jahrzehnte Forschung überblickt. „Die kontroverse Beurteilung der Rolle von Aluminium in der Pathogenese der Alzheimer-Krankheit ist noch immer ein Thema reger Diskussionen, die Klärung dieser Frage über weitere Untersuchungen sicherlich notwendig.“

Bert Ehgartner

LITERATUR

1. www.keele.ac.uk/aluminium/keelemeetings/2013/
2. Perl DP, Brody AR: Alzheimer's disease: X-ray spectrometric evidence of aluminum accumulation in neurofibrillary tangle-bearing neurons, Science 1980; 208: 297–9.
3. Nachruf von Nick Ravo, New York Times, 20. 9. 1999.
4. Spada PL, et al.: Iron, zinc and aluminium ferritin content of hemodialysis hyperferritinemic patients: comparison with other hyperferritinemic clinical conditions and normoferritinemic blood donors. Clinical Biochemistry 2009; 42: 1654–7.
5. De Sole P, et al.: Possible relationship between Al/ferritin complex and Alzheimer's disease. Clinical Biochemistry 2013; 46: 89–93.

3 FRAGEN AN . . .

Prof. Dr. rer. nat. Konrad Beyreuther, Direktor des Netzwerks Altersforschung an der Universität Heidelberg



Foto: DZNE

Wie schätzen Sie die Relevanz dieser Entdeckung ein?

Beyreuther: Aluminium wirkt auf isolierte Nervenzellen und Glia neurotoxisch und führt zum Untergang dieser Zellen. Die Frage ist daher, ob Aluminiumionen die Blut-Hirn-Schranke überwinden können. Ich habe vermutet, dass dies bei Alzheimerpatienten der Fall sein kann, die eine Schrankenstörung aufweisen. Dass Ferritin eine vergleichbare Wirkung haben könnte, ist ein neuer Befund.

Könnte die Messung der Aluminiumbelastung von Ferritin ein diagnostischer Test für das Risiko einer bevorstehenden Erkrankung sein?

Beyreuther: Das ist durchaus denkbar. Es muss aber zunächst in größeren Studien untersucht werden, ob der Befund verallgemeinerbar ist. Besonders interessant ist die Frage, ob der Effekt nur bei Patienten mit leichter Form der Krankheit beobachtet wird oder bereits früher, das heißt bei Personen mit präklinischer Pathologie erfasst werden kann.

Ein Einfluss von Aluminium auf die Entstehung der Alzheimer-Krankheit wird kontrovers diskutiert. Auf der Homepage der Internationalen Alzheimer-Gesellschaft steht sogar, dass Aluminium keine Rolle spielt und es

sich dabei um einen „Mythos“ handelt. Was meinen Sie dazu?

Beyreuther: Diese Argumentation bezieht sich auf Befunde, die vor 20 und mehr Jahren erhoben wurden. Die heutigen Methoden zur Bestimmung von Aluminiumionen sind viel genauer. So konnte 2009 überzeugend gezeigt werden, dass Aluminium im Zentrum der – für die Alzheimer-Krankheit charakteristischen – Amyloidplaques in einer Konzentration von 35–50 ppm vorliegt. Außerdem wurden bei Alzheimerpatienten die gleichen Tau-Aggregatformen gefunden, wie sie nach Aluminiumintoxikation bei Kaninchen beobachtet werden.