

Alzheimersche Demenz, Cholesterin und Statine: Berührungspunkte wichtiger Stoffwechselwege

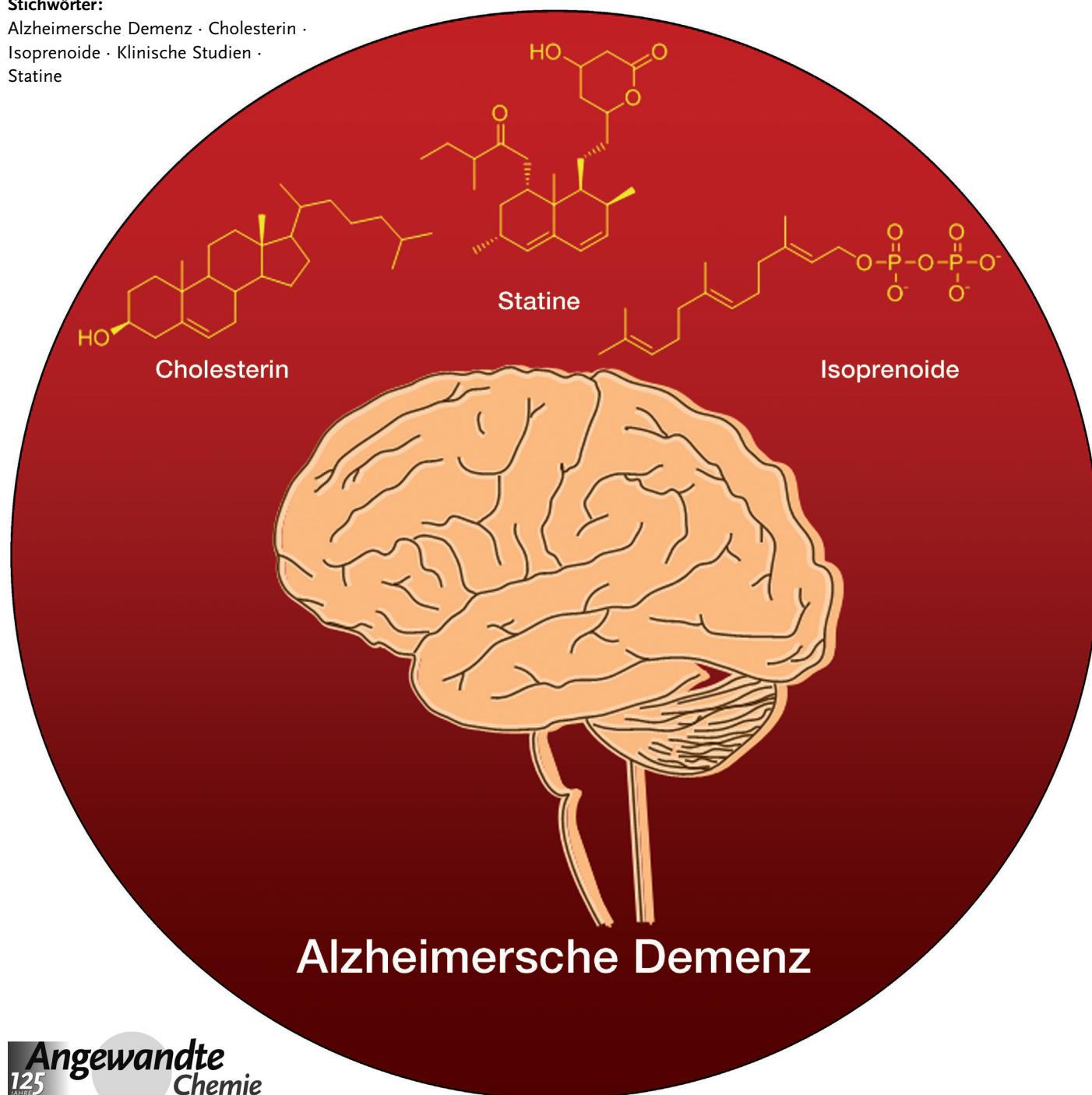
Tiago Silva, José Teixeira, Fernando Remião und Fernanda Borges*

Stichwörter:

Alzheimersche Demenz · Cholesterin ·

Isoprenoide · Klinische Studien ·

Statine



In den letzten Jahren hat die Zahl an Publikationen, in denen über die positiven Wirkungen der Statine auf neurodegenerative Erkrankungen, insbesondere die Alzheimersche Demenz, berichtet wird, stark zugenommen. Statine entfalten ihre neuroprotektive Aktivität durch eine Kombination verschiedener zellulärer und systemischer Mechanismen, die auf die Hemmung der Biosynthese von Cholesterin und von Isoprenoid-Nebenprodukten zurückgehen. Die aussichtsreichen Ergebnisse aus In-vivo-Versuchen und epidemiologischen Studien stehen meist nicht in Übereinstimmung mit placebokontrollierten, randomisierten klinischen Studien. Dennoch lassen sich die Statine anhand dieser Daten als wertvolle Mittel für die Vorbeugung einordnen, weniger dagegen als Therapeutika, wenn die Krankheitssymptome bereits sichtbar werden. Daher kann eine Veränderung der Cholesterin- und/oder der Statinzufuhr in der Lebensmitte vor Auftreten von Demenz oder kognitiver Beeinträchtigung die Aussichten auf ein gesundes Alter verbessern.

1. Einleitung

HMG-CoA-Reduktasehemmer (HMG = 3-Hydroxy-3-methylglutaryl, CoA = Coenzym A), allgemein bekannt als Statine (Abbildung 1), sind umfangreich beschriebene Wirkstoffe für die pharmakologische Behandlung von Hypercholesterinämie und Dyslipidämie.^[1] Sie hemmen reversibel und kompetitiv den geschwindigkeitsbestimmenden Schritt des

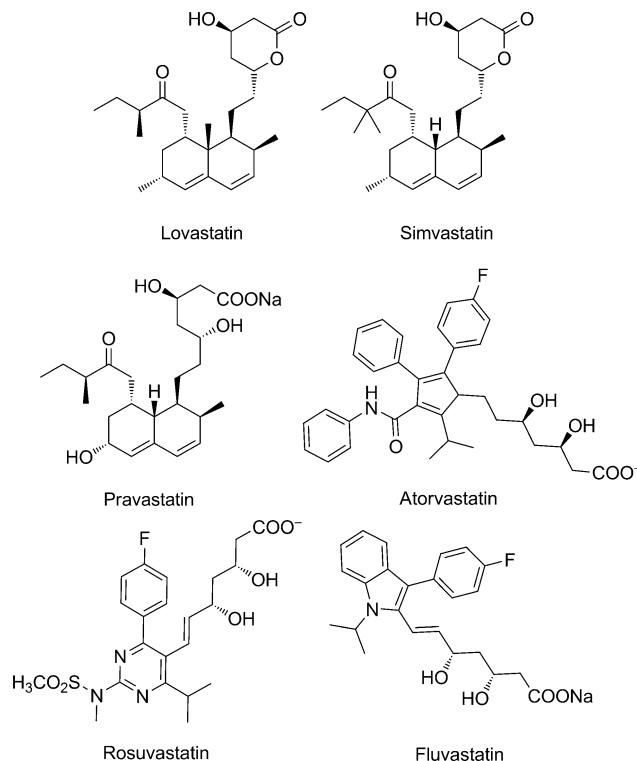


Abbildung 1. Chemische Strukturen der am häufigsten verschriebenen Statine.

Aus dem Inhalt

1. Einleitung	1147
2. Statine	1148
3. Alzheimersche Demenz	1148
4. Statine, Hypercholesterinämie und das Risiko, an AD zu erkranken	1151
5. Cholesterin und Alzheimer-Demenz	1151
6. Isoprenoide und Alzheimersche Demenz	1153
7. Apolipoprotein E und die Alzheimersche Demenz	1154
8. Pharmakologische Basis für den Nutzen von Statinen bei Alzheimer-Demenz	1154
9. Überblick über die klinische Wirksamkeit der Statine auf die Alzheimersche Demenz	1156
10. Schlussbemerkungen und Perspektiven	1156

Mevalonsäureweges und blockieren so die De-novo-Synthese von Cholesterin und den Isoprenoid-Nebenprodukten (Abbildung 2). Es besteht Einigkeit, dass Statine eine Vielzahl biologischer Aktivitäten aufweisen, die nichts mit ihrem cholesterinsenkenden Effekt zu tun haben, sogenannte pleiotrope Effekte. Tatsächlich sind die Effekte der Statine zu unmittelbar und zu vielfältig, um sie nur mit der Langzeitwirkung auf die Atherogenese zu erklären.^[2] Dieses breite Wirkungsspektrum eröffnete eine neue Sichtweise der Statin-Pharmakologie und damit auf neue mögliche therapeutische Anwendungen. Die Pleiotropie der Statine ist besonders wichtig bei Neuroprotektion und neurodegenerativen Erkrankungen wie der Alzheimerschen Demenz (AD). Hier stellen wir die biochemischen Verbindungen zwischen den Statinen und der Alzheimerschen Demenz dar, wobei wir uns

[*] T. Silva, J. Teixeira, Prof. F. Borges
CIQ/Department of Chemistry and Biochemistry, Faculty of Sciences,
University of Porto, Rua do Campo Alegre s/n, 4169-007 Porto
(Portugal)
E-Mail: fborges@fc.up.pt

Prof. F. Remião
REQUIMTE/Laboratory of Toxicology, Department of Biological
Sciences, Faculty of Pharmacy, University of Porto, Rua de Jorge Vi-
terbo Ferreira 288, 4050-313 Porto (Portugal)

auf die pathologischen Stoffwechselwege konzentrieren, die Cholesterin, die Isoprenoide und Apolipoprotein E (ApoE) mit neuronaler Schädigung und Neurodegeneration verbinden.

2. Statine

Statinen (Abbildung 1) können nach ihrer Herkunft, der Plasmahalbwertszeit, physikochemischen Eigenschaften und der spezifischen Aktivität eingeteilt werden. Lovastatin, Simvastatin und Pravastatin werden durch Pilzfermentationen gewonnen, während Rosuvastatin, Atorvastatin und Fluvastatin synthetischen Ursprungs sind. Alle unterliegen einem starken First-Pass-Stoffwechsel durch die Leber. Der Großteil der absorbierten Dosis wird über die Galle ausgeschieden, ein kleiner Anteil über den Urin. Die Plasmahalbwertszeiten dieser Wirkstoffe schwanken zwischen 1 und 3 Stunden; Ausnahmen sind Atorvastatin (14 Stunden) und Rosuvastatin (19 Stunden). Pravastatin und Rosuvastatin sind hydrophil, Lovastatin, Simvastatin und Atorvastatin sind hydrophob, Fluvastatin liegt dazwischen. Lovastatin und Simvastatin werden als inaktive Vorstufen in Form von Lactonen verabreicht, die im Magen-Darm-Trakt zu den aktiven β -Hydroxyderivaten hydrolysiert werden, während Pravastatin und die fluorhaltigen Verbindungen Atorvastatin, Fluvastatin und Rosuvastatin als aktive Verbindungen eingesetzt werden.^[3]

3. Alzheimerische Demenz

3.1. Allgemeiner Überblick

Die Alzheimerische Demenz (AD), eine komplexe heterogene neurodegenerative Erkrankung, ist die verbreitetste Form der Demenz im Alter und die wichtigste Einzelursache für neuronale Fehlfunktionen bei Menschen über 85 Jahren.^[4] Im Jahr 2000 waren weltweit etwa 25 Millionen Menschen von AD betroffen, davon 4.5 Millionen alleine in den Vereinigten Staaten; erwartet wird ein Anstieg auf 114 Millionen Erkrankte im Jahr 2050, davon 13.2 Millionen in den USA.^[5] In Europa leiden 7.3 Millionen Bürger an Demenz und jedes Jahr gibt es 1.4 Millionen Neuerkrankungen. Die Europäische Union prognostiziert eine Verdopplung dieser Zahlen bis 2040 (<http://www.alzheimer-europe.org/>). Gegenwärtig eingesetzte Therapeutika wie Acetylcholinesterasehemmer (AChEIs) sind nicht in der Lage, die Krankheit aufzuhalten. Zu diesen Prognosen passt, dass eine effektive Behandlung von AD noch entwickelt werden muss und neue Wirkstoffe wahrscheinlich nicht vor 2020 auf den Markt kommen werden,^[6] sodass die Entwicklung neuer effizienter Wirkstoffe für die AD-Behandlung einem dringenden, noch nicht erfüllten klinischen Bedürfnis entspricht.

3.2. Symptome und Risikofaktoren

AD-Patienten entwickeln allmählich und heimtückisch kognitive Beeinträchtigungen, die im fortgeschrittenen Krankheitsstadium zur Unzurechnungsfähigkeit führen. Zu den charakteristischen Symptomen gehören Gedächtnisveränderungen, Orientierungslosigkeit, Sprachverlust, Beein-



Tiago Silva studierte Pharmakologie an der Universität Porto, Portugal, und promoviert an gleicher Stelle in Pharmaceutical Sciences (Toxikologie) unter Anleitung von Professor Fernanda Borges. Seine Forschung befasst sich mit der Entwicklung von mehrfach wirksamen Substanzen zur Behandlung neurodegenerativer Erkrankungen.



Fernanda Borges ist Associate Professor am Department of Chemistry and Biochemistry der Faculty of Sciences an der Universität Porto. Sie erhielt ihren MSc und PhD (pharmazeutische Chemie) von der pharmakologischen Fakultät der Universität Porto, Portugal. Ihre Forschungsinteressen gelten dem Entwurf und der Synthese antioxidativer Verbindungen gegen Krankheiten, die mit oxidativem Stress assoziiert sind, mittels Struktur-Aktivitäts-Beziehungen und mechanistischen Untersuchungen.



José Teixeira studierte Biochemie zuerst an der UTAD, Portugal, und dann an der Universität Porto. Er promoviert an der Universität Porto in Pharmaceutical Sciences unter der Anleitung von Professor Fernanda Borges. Seine Forschung befasst sich mit der Entwicklung mitochondriengerechter Antioxidantien auf der Basis von Zimtsäuren als Therapieoption für neurodegenerative Erkrankungen.



Fernando Remião ist Associate Professor am Department of Biological Sciences der Faculty of Pharmacy an der Universität Porto. Er promovierte in Pharmaceutical Sciences (Toxikologie) an der gleichen Fakultät. Seine Forschungsinteressen gelten der Toxikokinetik, insbesondere der Hemmung des P-Glycoproteins und der Kardiotoxizität vor allem von Mitoxantron.

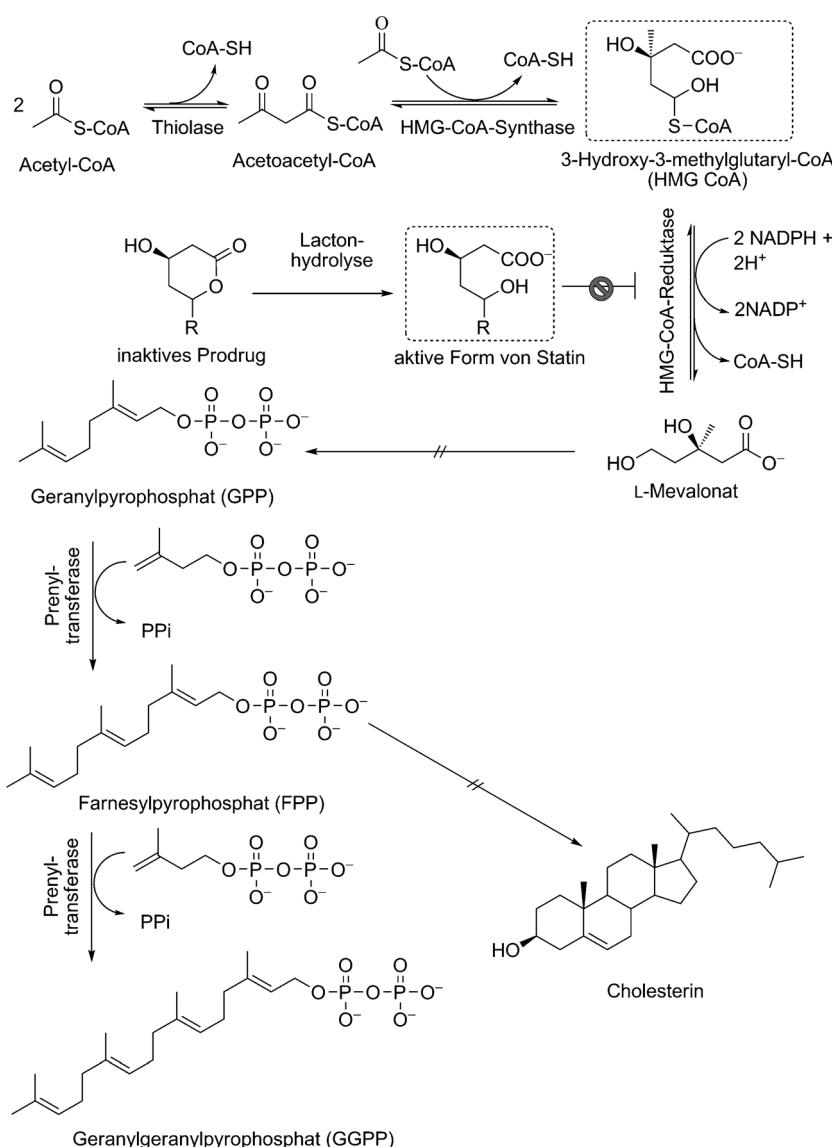


Abbildung 2. Der Mevalonsäureweg und der Wirkungsmechanismus der Statine. Die aktiven Formen der Reduktasehemmer (Statine) sind Strukturanaloga des Zwischenprodukts, das aus dem Enzym und dem Substrat im geschwindigkeitsbestimmenden Schritt des Mevalonsäureweges (3-Hydroxy-3-methylglutaryl-CoA) gebildet wird. Diese Analoga verursachen eine teilweise Hemmung des Enzyms und reduzieren dadurch nicht nur die Synthese von Cholesterin, sondern auch von Nebenprodukten, die als Isoprenoide-Intermediate bekannt sind.

trächtigungen von Urteilsvermögen und Leistungsfähigkeit und andere Persönlichkeitsveränderungen. Dies vermindert die Lebensqualität der Patienten, führt zu vollständiger Abhängigkeit und unvermeidlich zur Klinikeinweisung.^[7] Die am häufigsten vorkommende Form von AD ist mit 95 % aller Fälle die späte Form (LOAD; late-onset AD), bei der die Symptome meist erst mit etwa 65 Jahren einsetzen. Die Hauptrisikofaktoren für LOAD sind fortgeschrittenes Alter und die Anwesenheit des Allels ε4 des Apolipoprotein-E-Gens (*APOE*). Nur ein kleiner Anteil (5 %) gehört zur erblichen AD, der früh ausbrechenden Form (EOAD; early-onset AD), deren Symptome früher im Leben auftreten.^[7] Das familiäre AD-Risiko ist hauptsächlich genetisch bedingt und mit Mutationen der Gene für Presenilin-1 (*PSEN1*),

Presenilin-2 (*PSEN2*) und das Amyloidvorläuferprotein (*APP*; amyloid precursor protein) assoziiert.^[8a] Das *APP*-Gen liegt auf Chromosom 21, und Mutationen in diesem Gen sind zum Teil mit dem Down-Syndrom (DS) gekoppelt.^[8a] Mit Ausnahme eines einzigen bekanntgewordenen Falles wiesen alle Personen mit DS eine Verdreifachung des *APP*-Genortes auf (21q21).^[8b]

3.3. β -Amyloid, Tau-Protein und Proteinfaltungen

Die Ätiologie von AD ist ein komplexer Vorgang, der sich aus einer Kombination von genetischen und neurobiologischen Faktoren ergibt und der oft mit einem unvollständigen Puzzle verglichen wird: dem Alzheimer-Puzzle.^[7,9] Die neuropathologischen Hinweise, die im Gehirn von Alzheimer-Patienten gefunden werden, sind Neuronenverluste in Regionen, die mit Gedächtnis und Erkennen in Verbindung stehen, Mangel an Neurotransmittern (besonders Acetylcholin) und Veränderungen der Synapsen.^[7,9] Auf mikroskopischer Ebene sind die am meisten verbreiteten Befunde anomale Proteinablagerungen, darunter neuritische Altersplaques (SNPs; senile neuritic plaques) und neurofibrilläre Knäuel (NFTs; neurofibrillary tangles).^[10] Altersplaques sind die Folge der extrazellulären Akkumulation unlöslicher Aggregate des β -Amyloidproteins ($\text{A}\beta$), während NFTs sich intrazellulär bilden und aus zwei gepaarten helicalen Filamenten des hyperphosphorylierten Tau-Proteins bestehen. Diese Anomalitäten lösen die Aktivierung neurotoxischer Kaskaden aus, außerdem Veränderungen im Cytoskelett, die manchmal synaptische Fehlfunktionen und den Untergang von Neuronen verursachen.^[10]

Proteinfaltung und anomale Aggregation spielen eine entscheidende Rolle bei der Pathologie von AD, denn sie sind für die Bildung unlöslicher Konformere verantwortlich, die zu einer Degeneration der Nerven und zum Zelltod führen.^[10b] Die wichtigste Eigenschaft der Ätiologie der AD ist die Vielfalt der pathologischen Stimuli, die mit erhöhtem Risiko eines Ausbruchs und eines Fortschreitens der Krankheit einhergehen, die aber meist noch hypothetisch sind. Bislang wurden mehrere solcher Hypothesen aufgestellt, darunter die Amyloid-Hypothese,^[10] die cholinerge^[11] und die glutamaterge Hypothese,^[11c,12] die Hypothese des oxidativen Stresses,^[13] die Metallhypothese^[14] und die Entzündungshypothese.^[15]

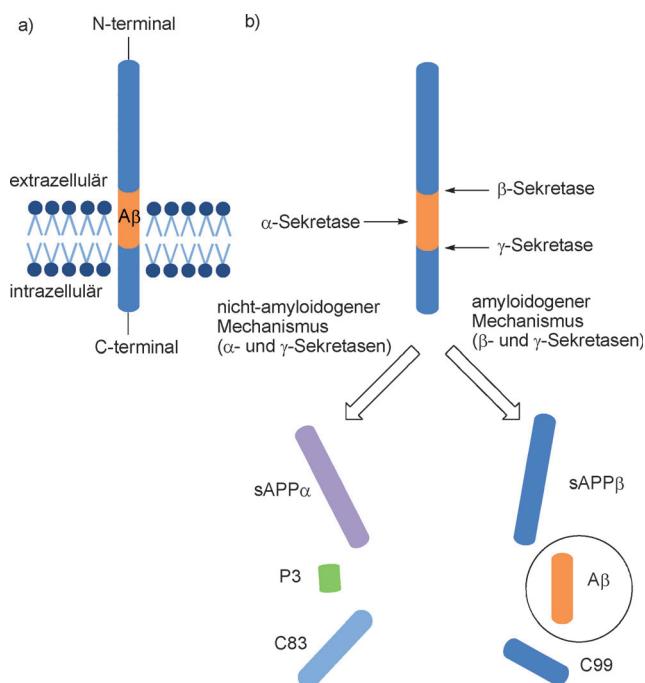


Abbildung 3. a) Schematische Darstellung des Amyloid-Vorläuferproteins (APP). APP ist ein auf Chromosom 21 codiertes Transmembran-Glycoprotein mit synaptogenen und neurotrophen Eigenschaften. b) Nicht-amyloidogene (links) und amyloidogene (rechts) Spaltung von APP. Der nicht-amyloidogene Weg umfasst die aufeinanderfolgende Spaltung durch die α - und die γ -Sekretase, wodurch unschädliche lösliche Produkte (α -sAPP und das P3-Fragment) entstehen. Demgegenüber wird der amyloidogene Weg durch eine β -Sekretasespaltung eingeleitet, bei der unlösliches und-toxisches A β entsteht.^[23] β -Sekretase wird auch als BACE1 (β -site APP cleaving enzyme 1) bezeichnet. γ -Sekretase ist ein Komplex aus den Proteinen PSEN1 oder PSEN2, Nicainin, Aph1 und dem presenilin enhancer 2 (Pen2). Drei mögliche α -Sekretasen wurden identifiziert: das TNF- α -umwandelnde Enzym (TACE), Desintegrin und die Metalloproteasedomänenproteine 9 und 10 (ADAM-9 und ADAM-10).^[24]

Das β -Amyloidprotein wird nach der Spaltung des APP (Abbildung 3a) durch die als Sekretasen bezeichneten Proteasen gebildet. Die an dieser Umsetzung beteiligten Enzyme wurden als β -, α - und γ -Sekretase identifiziert. APP kann zwei unterschiedliche Prozessierungswägen mit abweichendem Ergebnis durchlaufen (Abbildung 3b). Der nicht-amyloidogene Weg führt zu ungiftigen löslichen Produkten (α -sAPP und das P3-Fragment), während über den amyloidogenen Weg durch eine einleitende Spaltung durch β -Sekretase unlösliches, giftiges A β entsteht.^[16] In vielen Fällen ist die Zunahme des nicht-amyloidogenen APP-Stoffwechsels an eine gleichzeitige Abnahme des amyloidogenen Mechanismus gekoppelt und umgekehrt, da α - und β -Sekretasen um das gleiche Substrat konkurrieren.^[16] Obwohl A β durch den normalen zellulären Metabolismus gebildet wird, steigern Mutationen, die die erbliche Form der AD verursachen, die amyloidogene APP-Prozessierung. Weil die Spaltung durch γ -Sekretase nicht präzise abläuft, können über den amyloidogenen Weg unterschiedliche Formen von A β entstehen, vor allem A β ₄₀ und A β ₄₂, die eine Länge von 40 bzw. 42 Aminosäuren haben. A β ₄₂ hat eine größere Tendenz zur Aggregation

und ist daher stärker neurotoxisch als A β ₄₀. Außerdem ist bei AD das Verhältnis A β ₄₂/A β ₄₀ erhöht.^[17] Unlösliches A β wird in den Neuronen abgelagert und bildet Aggregate, die sich in SNPs ansammeln. Diese histopathologischen Symptome finden sich nicht ausschließlich bei AD, sondern sind auch mit dem Altern und mit anderen Arten von Demenz vergesellschaftet, doch bei AD-Patienten treten sie offenbar in größerer Menge auf und verursachen dort Neurodegeneration, den Verlust von Synapsen und den Untergang von Neuronen.^[17] Assoziiert mit der Zunahme der Amyloidproduktion ist auch die Abnahme der receptorvermittelten und der enzymatischen Beseitigung von A β ^[18] (Abbildung 4), wodurch

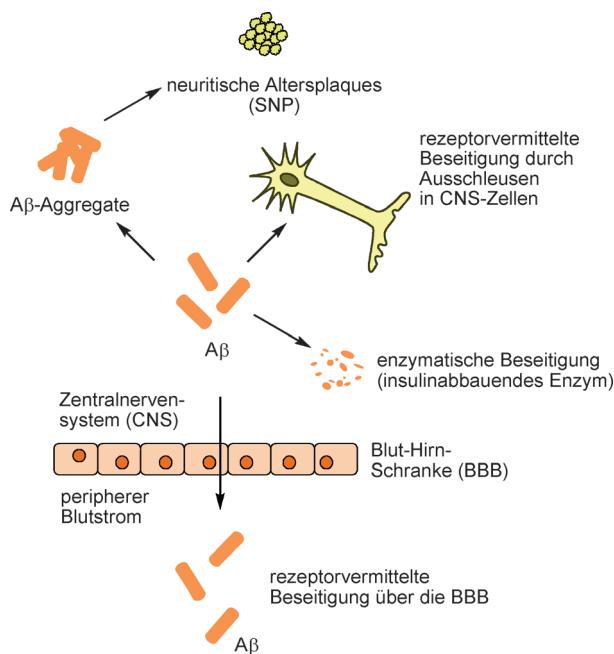


Abbildung 4. Amyloidbildung und A β -Beseitigung. A β kann entweder aggregieren oder rezeptorvermittelt über die Blut-Hirn-Schranke ins Blut oder in die Zellen des CNS ausgeschleust werden. Außerdem kann A β durch das insulinabbauende Enzym (IDE, insulin degrading enzyme) proteolytisch abgebaut werden.^[35] Dieses Gleichgewicht ist bei AD dereguliert, und die Aggregation von A β ist zu Lasten der Entsorgung bevorzugt, was in der Bilanz zu einer Anhäufung von A β -Aggregaten im CNS und letztlich zu einem Fortschreiten der Krankheit führt.

es insgesamt zu einem Rückstau von Amyloid im Zentralnervensystem kommt. Diese Befunde stützen die Amyloid-Hypothese. Obwohl A β für Neuronen in Zellkultur toxisch ist, verursachen die A β -Ablagerungen durch APP-Überexpression in transgenen Mäusen kein ausreichendes Neuronensterben, was darauf hindeutet, dass noch weitere Faktoren notwendig sind, um das Fortschreiten der Krankheit voranzutreiben.^[19] Dies zeigt, dass AD nicht Folge einer einzelnen pathologischen Erscheinung ist, sondern das Ergebnis einer Kombination von systemischen pathologischen Stimuli über eine lange Zeit.^[20]

4. Statine, Hypercholesterinämie und das Risiko, an AD zu erkranken

Eine niedrigere Prävalenz der Alzheimerschen Demenz bei Patienten mit lipidsenkender Therapie wurde in fallspezifischen retrospektiven Kohorten^[25] und in beobachtenden Studien gefunden.^[26] Außerdem wurde ein statistisch signifikanter umgekehrter Zusammenhang zwischen der Einnahme von Statinen und der AD beobachtet,^[27] obwohl in einigen anderen großen epidemiologischen Studien auch gegenteilige Ergebnisse zutage kamen.^[28] Offene Versuche mit AD-Patienten mit Statintherapie kamen sowohl zu niedrigeren Konzentrationen von Biomarkern für die Erkrankung in der zentralen Flüssigkeit als auch zu einer leichten Verbesserung der kognitiven Leistung (ADAS-cog-score; Alzheimer's disease assessment scale-cognitive score).^[29] Diese Befunde werden stark von den Ergebnissen der Rotterdam Studie^[30] unterstützt, einer 9 Jahre laufenden prospektiven Studie mit 6992 Teilnehmern. Haag et al.^[30] folgerten, dass die Statin-Therapie das Risiko einer späten Alzheimer-Erkrankung (LOAD) um fast 50% reduziert.

Trotz kontroverser Diskussion wurde die Cholesterinhypothese in den letzten zehn Jahren zunehmend beachtet. In-vivo-Studien ergaben, dass der Cholesterinspiegel im Plasma und die Amyloidogenese eng korrelieren.^[31] Nach diesen Untersuchungen verstärkt eine Zunahme der Cholesterinaufnahme mit der Nahrung den β -Amyloid(A β)-Spiegel und verursacht eine starke Ablagerung von SNPs im Gehirngewebe. Beide Symptome gelten als klassische Biomarker für AD. Diese Befunde werden darüber hinaus durch epidemiologische Untersuchungen gestützt, in denen Hypercholesterinämie in der mittleren Lebensphase mit einem erhöhten Demenz- und AD-Risiko assoziiert ist,^[32] obwohl andere Ergebnisse dieser Hypothese zu widersprechen scheinen.^[33] Die Hisayama-Studie^[34] bestätigte, dass anomaler Lipidstoffwechsel und Dyslipidämie das Risiko einer plaque-assoziierten Pathologie und von AD erhöhen.

5. Cholesterin und Alzheimer-Demenz

Cholesterin ist das wichtigste Sterol in tierischen Geweben. Seine amphipathische Struktur besteht aus 27 Kohlenstoffatomen, einer polaren OH-Gruppe an C3 und einem großen hydrophoben Rest (Abbildung 2). Cholesterin ist nicht nur eine Hauptkomponente eukaryotischer Membranen, sondern fungiert auch als Vorläufer in der Biosynthese wichtiger bioaktiver Moleküle wie Steroidhormone und Gallensäuren. Die Hauptquel-

len sind die Aufnahme mit der Nahrung und die endogene Biosynthese in der Leber über den Mevalonatstoffwechselweg. Ein kleiner Anteil des so synthetisierten Cholesterins wird in die Hepatocytenmembranen eingebaut. Der Großteil wird als Gallensäuren (BA; bile acids) oder Cholesterinester (CE) exportiert. Cholesterin und CE sind hydrophob und erfordern spezielle Transporter, die als Lipoproteine bezeichnet werden (Abbildung 5). Lipoproteine sind makromolekulare Komplexe aus Phospholipiden und spezifischen Carrierproteinen (Apolipoproteinen), die einen Lipidkern aus Cholesterin, CE und Triglyceriden (TG) umgeben. Lipoproteine können nach dem Anteil der zentralen Lipide, dem Typ des Apolipoproteins, der Größe und der Dichte eingeteilt werden. Im Allgemeinen werden vier Typen unterschieden: HDL (high-density lipoproteins; Lipoproteine hoher Dichte), LDL (low-density lipoproteins; Lipoproteine

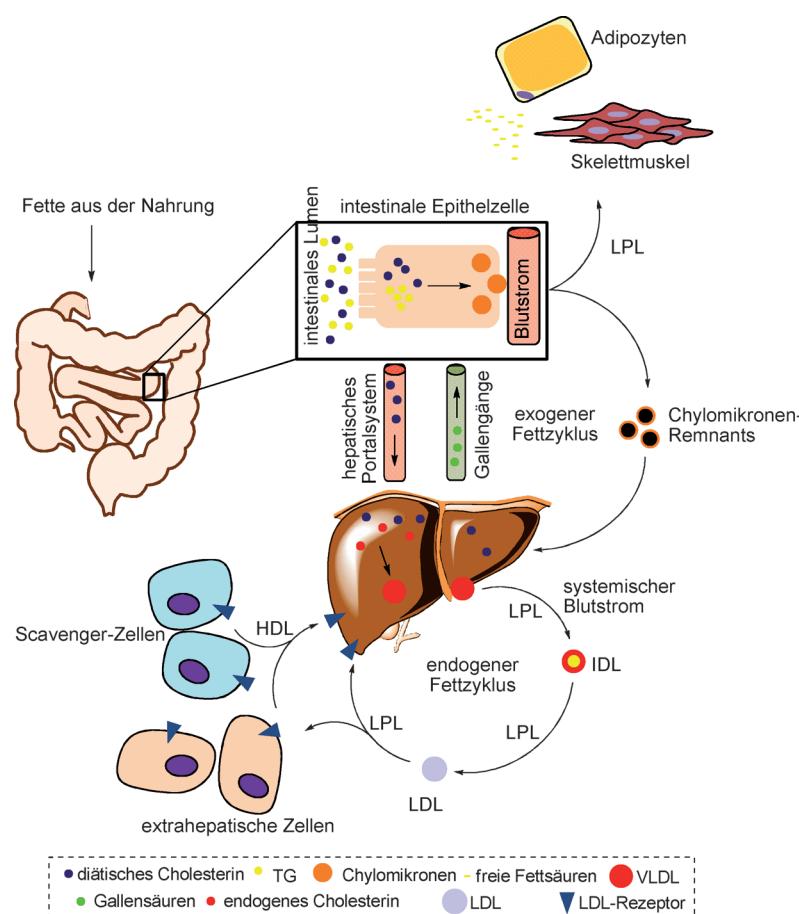


Abbildung 5. Lipoproteinstoffwechsel und Cholesterintransport. Das Nahrungsfett wird in Chylomikronen eingebaut, die hauptsächlich aus Triglyceriden (TG) bestehen. Diese werden durch die Lipoproteinlipase (LPL) in Glycerin und freie Fettsäuren (FA) gespalten und in Muskeln und Fettgewebe abgelagert. Die verbleibenden Anteile der Chylomikronen („Chylomikron-Remnante“) mit Proteinen und Cholesterin werden zur Leber durchgeschleust. Endogene Lipide und hepatisches Cholesterin werden in Muskel- und Fettgewebe durch die Lipoproteine sehr niedriger Dichte (VLDL) verteilt. Mit abnehmendem Lipidgehalt gehen die VLDL in Lipoproteine niedriger Dichte (LDL) über, die entweder die extrahepatische Verteilung von Cholesterin fortsetzen oder durch den LDL-Rezeptor (LDLR) wieder in die Leber aufgenommen werden. Überschüssiges Cholesterin wird von Lipoproteinen hoher Dichte (HDL) in einem Vorgang zur Leber zurückgebracht, der als reverser Cholesterintransport bezeichnet wird.^[37]

niedriger Dichte), VLDL (very low-density lipoproteins; Lipoproteine sehr niedriger Dichte) und Chylomikronen (Abbildung 5).^[36]

Die Cholesterinspiegel und die zelluläre Verteilung üben einen großen Einfluss auf die Amyloidogenese aus.^[38] Die amyloidogene Prozessierung von APP findet in kleinen membranassoziierten Domänen, den Lipidschollen (lipid-rafts), statt.^[23,38] Entsprechend der Definition, die beim Keystone Symposium of Lipid Rafts and Cell Function im Jahr 2006 festgelegt wurde, sind Lipidschollen kleine heterogene Domänen (100–200 nm), die mit Steroiden und Sphingolipiden angereichert sind und eine Rolle bei zahlreichen zellulären Vorgängen übernehmen. β - und γ -Sekretasen, die Enzyme, die für den amyloidogenen Weg verantwortlich sind, sind an der Oberfläche dieser cholesterinreichen Stellen lokalisiert.^[16,23,38] Aus In-vitro- und In-vivo-Untersuchungen geht hervor, dass ein Anstieg des Cholesterinspiegels die Aktivität der β - und γ -Sekretasen erhöht und so den APP-Stoffwechsel über den amyloidogenen Weg begünstigt (Abbildung 6). Auf der anderen Seite führt die Abnahme von intrazellulärem Cholesterin zum strukturellen Aufbrechen der Lipidschollen, wodurch die α -Sekretase-katalysierte nichtamyloidogene APP-Spaltung begünstigt wird, was die A β -Spiegel signifikant verringert.^[23,38,39]

Cholesterin spielt auch eine entscheidende Rolle bei der Atherosklerose als Hauptbestandteil der sklerotischen Plaques. Hypercholesterinämie ist eng assoziiert mit der Bildung dieser Plaques, die die Durchlässigkeit der Gefäße im Inneren des Schädels zunehmend verringern und dadurch Durchblutungsstörungen und ischämische Gehirnschäden verursachen. Ischämie des Gehirns fördert die APP-Expression und schädigt die Blut-Hirn-Schranke, wodurch die Beseitigung des zerebralen A β beeinträchtigt wird. Beobachtungen in Tiermodellen deuten darauf hin, dass die Ischämie nicht nur die A β -Bildung verstärkt, sondern auch die SNP- und NFT-Ablagerungen (Abbildung 6).^[40] Atherosklerose ist auch die physiopathologische Ursache für die Entwicklung einer vaskulären Demenz (VAD), der zweithäufigsten Demenz nach AD, die 15–20% aller Demenzfälle ausmacht.^[41]

Eine Deregulation von Homöostase und Metabolismus des Cholesterins wird bei AD-Patienten oft beobachtet; im Vergleich zu Gesunden weisen sie niedrigere HDL- und erhöhte LDL-, (24S)-24-Hydroxycholesterin- und 27-Hydroxycholesterinspiegel auf.^[42] (24S)-24-Hydroxycholesterol (24-S-OHChol), auch Cerebrosterol genannt, ist ein hydrophiler Cholesterinmetabolit, der im Gehirn durch die Wirkung der Cholesterin-24S-Hydroxylase entsteht. 24-S-OHChol kann die Blut-Hirn-Schranke zum Plasma hin passieren (Abbildung 7) und kann daher als Marker für die zentrale Cholesterin-Eliminierung genutzt werden.^[42b] Erhöhte Konzentrationen dieses Metaboliten in der Rückenmarksflüssigkeit (CSF) weisen auf eine stärkere Belastung des Gehirns mit Cholesterin hin, was zusammen mit SNP und NFT eine gemeinsame Eigenschaft von post-mortem untersuchten Gehirnen von AD-Patienten ist.^[39] Bestimmte Polymorphismen in dem Gen, das für die 24S-Hydroxylase (also das Enzym, das Cholesterin zu 24-S-OHChol umsetzt) codiert, lassen sich mit einem höheren Demenz- und AD-Risiko korrelieren.^[8,42b]

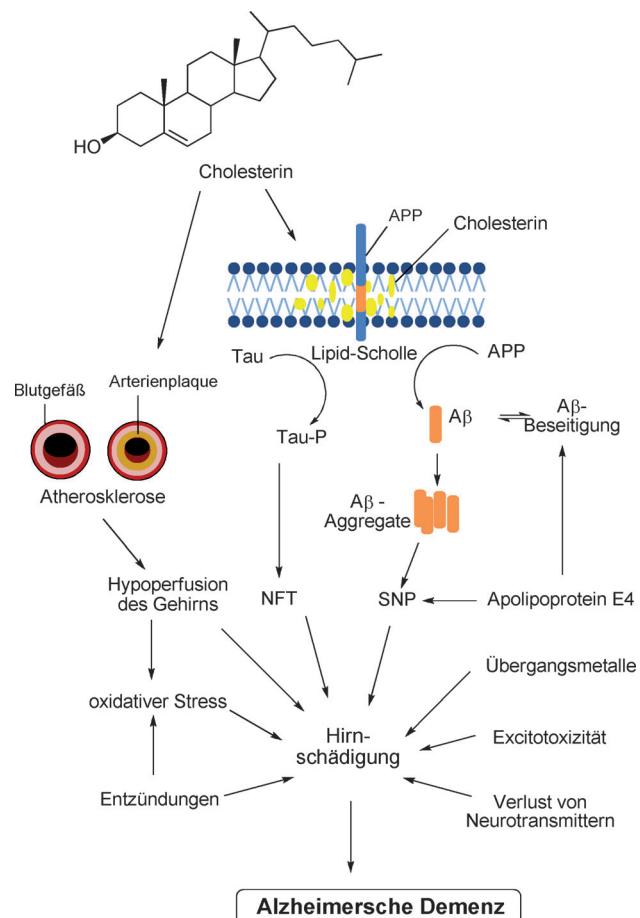


Abbildung 6. Die Rolle von Cholesterin bei Neurodegeneration und Alzheimer-Demenz. Cholesterin begünstigt die Amyloidogenese, indem es die membranassoziierten Lipidschollen stabilisiert, in denen die proteolytische Spaltung von APP zu A β stattfindet. Die Akkumulation von oxidiertem Cholesterin in den Wänden der Blutgefäße trägt zur Bildung von atherosklerotischen Plaques bei, die den Blutfluss zum Gehirn und die Sauerstoffversorgung des Organs verringern. Dies fördert bekanntermaßen die Freisetzung zerstörerischer Sauerstoffspezies.^[49]

Der andere in der Seitenkette oxidierte Metabolit, 27-Hydroxycholesterin (27-OH-Chol) wird systemisch gebildet und kann die Blut-Hirn-Schranke vom Plasma zum CNS passieren. Der Fluss von 27-OH-Chol zum Gehirn stellt ein entscheidendes Bindeglied zwischen AD und Hypercholesterinämie dar, weil bei hohen Plasmaspiegeln Cholesterin als 27-OH-Chol ins Gehirn diffundieren kann (Abbildung 7).^[42b] Ein anderer Hinweis auf die Deregulierung des Cholesterinmetabolismus bei AD-Patienten ist die gesteigerte Aktivität der Acyl-CoA-Cholesterin-Acyltransferase (ACAT), wodurch mehr Cholesterinester entstehen, die ihrerseits die Amyloidogenese antreiben.^[42a] In-vitro-Untersuchungen mit ACAT-Hemmern führten zu einem vollständigen Ende der Amyloidogenese, was einen pharmakologischen Ansatz mit ACAT als möglichem Angriffspunkt für einen Wirkstoff eröffnet.^[38,43] Parallel zur Erhöhung der ACAT-Aktivität ist die Aktivität der Lecithin-Cholesterinacyltransferase (LCAT), einem entscheidenden Enzym für den reversen Cholesterintransport über HDL, erniedrigt (Abbildung 7).^[36] Die

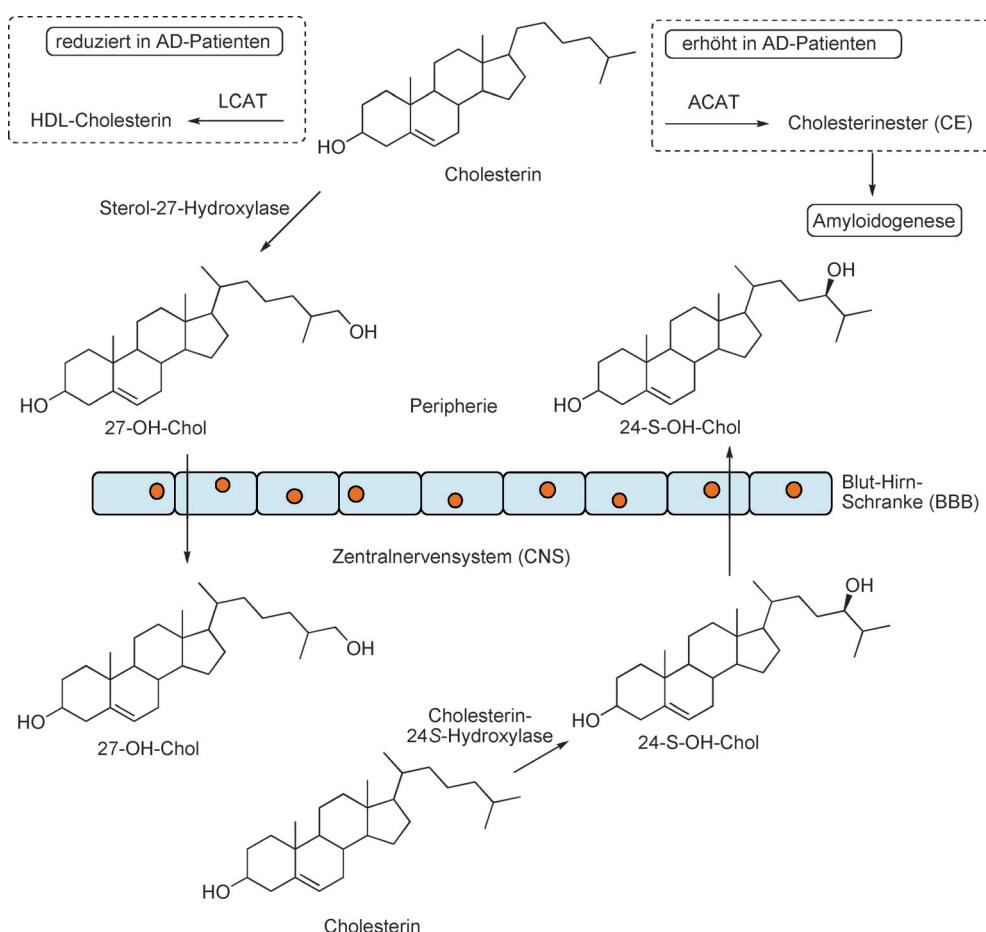


Abbildung 7. Cholesterintransport zwischen Plasma und CNS. Der Cholesterin-Efflux aus dem CNS erfolgt über den hydroxylierten Metaboliten 24-S-Hydroxycholesterol (24-S-OH-Chol), der die Blut-Hirn-Schranke (BBB) überwinden kann. Die Gegenwart dieses Metaboliten im Plasma gilt als Biomarker für erhöhten Cholesterinspiegel. Cholesterin des Plasmas kann außerdem zum Metaboliten 27-Hydroxycholesterol (27-OH-Chol) oxidiert werden, der die BBB überwinden und in das CNS gelangen kann und somit ein Bindeglied zwischen Hypercholesterinämie und erhöhtem zerebralem Cholesterin ist.

gleichzeitige Erhöhung der ACAT- und Erniedrigung und LCAT-Aktivität im Vergleich zu gesunden Vergleichspersonen liefert eine plausible Erklärung für den erhöhten Cholesterinspiegel bei AD-Patienten. In diesem Zusammenhang ist A β in der Lage, die zelluläre Verteilung von Cholesterin und den Grad seiner Veresterung (freies Cholesterin/CE) zu modifizieren, wie in Abbildung 6 gezeigt.^[39] Außerdem kann Cholesterin direkt an APP und das C99-Fragment binden, die zu Amyloidogenese und AD beitragen (Abbildung 7). Die Assoziation von APP/C99 mit Cholesterin kann die Verteilung von APP in Membrandomänen hinein begünstigen, die mit den Proteasen des amyloidogenen Stoffwechselweges angereichert sind.^[44]

6. Isoprenoide und Alzheimersche Demenz

Die langkettigen Isoprenoide Dolichol und Ubichinon sind an der Membranorganisation und dem mitochondrialen Sauerstoffverbrauch beteiligt. Die kurzketten Isoprenoide Farnesylypyrophosphat (FPP) und Geranylgeranylypyrophos-

phat (GGPP) (siehe Abbildung 2) sind, wenn sie kovalent an die kleinen GTPasen gebunden sind, an der posttranslationalen Modifikation kleiner regulatorischer Proteine durch einen Prozess beteiligt, der Isoprenylierung genannt wird und der für den intrazellulären Proteintransport und für Membranverankerungen unverzichtbar ist.^[45] Ziel der Isoprenylierung sind kleine Proteine, die als molekulare Schalter fungieren und die, wenn sie mit GTP aktiviert werden, ein breites Spektrum intrazellulärer Signalwege kontrollieren und unterschiedliche Zelltypen aktivieren.^[45]

Die Isoprenylierung kleiner GTPasen mit FPP und GGPP hat aufgrund der möglichen Beteiligung an pathologischen Vorgängen und Erkrankungen innerhalb und außerhalb des CNS viel Aufmerksamkeit erregt. Es wird zunehmend wahrgenommen, dass die Isoprenylierung für das Altern ebenso von Bedeutung ist wie für die Physiopathologie von AD. Die Isoprenylierung ist entscheidend für die Aktivierung der Immunantwort, beides Schlüsselemente für die Vermittlung der Neuroinflammation (Abbildung 8). Isoprenoidlipide regulieren offenbar nicht nur die Aktivität der α -, β - und γ -Sekretasen beim APP-Metabolismus, sondern es wurden auch bei der Modulation der Glia-Aktivierung, der Tau-Phosphorylierung und der synaptischen Plastizität isoprenoidabhängige Vorgänge postuliert.^[24,46] Eckert et al. (2009)^[46] fanden heraus, dass die GGPP- und FPP-Spiegel im Hirngewebe von AD-Patienten signifikant höher waren (56% und 36%) als bei Vergleichsproben, möglicherweise weil die Isoprenoid-Regulation bei AD verändert ist.

Die Aktivierung von Effektoren stromabwärts der prenylierten kleinen GTPasen, wie den Proteinkinasen ROCK (Rho associated coiled-coil forming protein kinase) wurde mit dem APP-Stoffwechsel in Verbindung gebracht. Außerdem ist bekannt, dass GGPP die γ -Sekretase-vermittelte Spaltung von APP und die A β -Sekretion stimuliert und die Reduktion der A β -Bildung durch den Rho/Rock-Weg hemmt. Rac 1 fördert die A β -induzierte Entstehung reaktiver Sauerstoffspezies (ROS) und trägt so zur Schädigung der

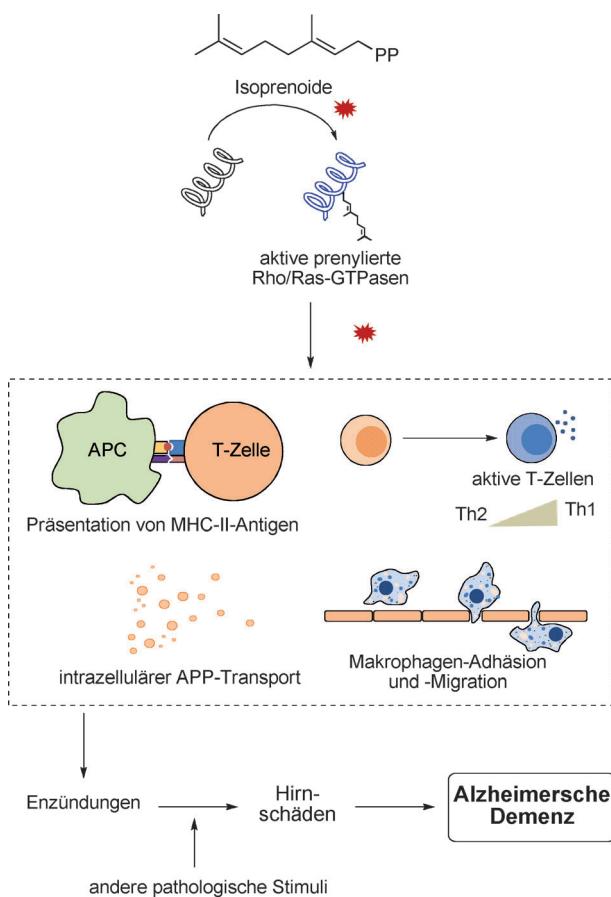


Abbildung 8. Rolle der Isoprenoide bei Neurodegeneration und AD. Isoprenoide aktivieren die Immunzellen und fördern Immunantwort und entzündliche Vorgänge über die Proteinprenylierung, wodurch es in der Folge zur Schädigung des Gehirns kommt. Kommen weitere pathologische Stimuli hinzu wie Exzitotoxizität, Tau-Hyperphosphorylierung und Neurotransmitter-Verarmung, verursachen diese biochemischen Mediatoren Hirnschädigungen und tragen signifikant zur AD-Pathologie bei.

Neuronen und zum Fortschreiten der Erkrankung bei.^[47] Um die Bedeutung der Isoprenylierung für das Fortschreiten von AD zu definieren, wurde vorgeschlagen, dass es zwei Pools von A β gibt, die unabhängig voneinander sind. Der intrazelluläre Pool wird durch Isoprenoide reguliert und der sezernierte Pool durch den Spiegel des zellulären Cholesterins.^[48]

7. Apolipoprotein E und die Alzheimer-Demenz

Apolipoprotein E (APOE) ist ein 34 kDa großes Protein mit 299 Aminosäuren und ist das wichtigste Cholesterin-Transportprotein im Gehirn. Es wird von Astrozyten und – in geringerem Umfang – von Mikrogliazellen synthetisiert.^[35] Es gibt drei Allele des APOE-Gens, $\epsilon 2$, $\epsilon 3$ und $\epsilon 4$. Das $\epsilon 4$ -Allel ist der wichtigste genetische Risikofaktor für LOAD.^[35,50] Das APOE- $\epsilon 4$ -Allel, das für das APOE4-Protein codiert, ist das zweithäufigste Allel der Population (15 %), nach $\epsilon 3$ (77 %) und vor $\epsilon 2$ (8 %). Bei AD-Patienten steigt die Häufigkeit allerdings auf fast 50 % an, und sein Vorkommen ist assoziiert

mit einem 3- bis 4-mal höheren Risiko, an Demenz oder AD zu erkranken.^[35] Untersuchungen an Knock-out-Mäusen haben ergeben, dass Amyloidogenese und A β -Ablagerung von der APOE-Genexpression abhängen, insbesondere vom Allel $\epsilon 4$.^[38] APOE4 trägt zur Pathogenese von AD bei, indem es den Amyloid-Stoffwechsel moduliert und den Lipidstoffwechsel im Gehirn und damit die Integrität der Synapsen stört.^[35]

Neben Cholesterin und anderen Lipiden transportiert APOE auch A β durch Plasma und CNS^[35] und fördert seine Endozytose in Zellen des CNS, indem es mit Zelloberflächen-Rezeptoren interagiert, insbesondere mit dem LDL-Rezeptor-verwandten Protein-1 (LRP1).^[35,38,42a] Die Expression des APOE- $\epsilon 4$ -Allels ist mit gesteigerter Bildung und Aggregation von A β_{42} , mit SNP-Bildung, mitochondrialer Fehlfunktion, Tau-Protein-Hyperphosphorylierung und mit verringriger Effizienz von enzymatischer und receptorvermittelter A β -Beseitigung gekoppelt.^[35] APOE4 ist mit Blick auf Neuronen- und Synapsenerhaltung und -reparatur auch die am wenigsten wirksame Isoform. Zusammengenommen beschleunigen die vorher beschriebenen Eigenschaften Pathogenese und Neurotoxizität, was sich ungünstig auf den klinischen Zustand von AD-Patienten auswirkt. Tatsächlich beobachtet man bei APOE- $\epsilon 4$ -positiven Patienten eine schlechtere Erholung nach Gehirnschädigungen im Vergleich zu APOE- $\epsilon 3$ -exprimierenden Patienten. Die APOE- $\epsilon 4$ -Mutation ist auch mit einem erhöhten Risiko für vaskuläre Demenz gekoppelt.^[51] Die geringe Fähigkeit von APOE4 zur Gehirnreparatur kombiniert mit kumulierten pathologischen Stimuli über eine lange Zeit ist eine feste Grundlage für das größere LOAD-Risiko APOE4-positiver Personen.

8. Pharmakologische Basis für den Nutzen von Statinen bei Alzheimer-Demenz

Die statinvermittelte Neuroprotektion wurde während der letzten Dekade immer mehr beachtet.^[39,40,50b,52] Trotz kontroverser Diskussionen eröffnet diese Hypothese neue Einsichten in die CNS-Pathologie. Most et al. (2009)^[52c] zu folge ist die statinvermittelte Neuroprotektion das Zusammenwirken von zellulären und systemischen Mechanismen, die verschiedenen pathologischen Abläufen bei AD entgegenwirken.

8.1. Zelluläre Mechanismen der statinassoziierten Neuroprotektion

8.1.1. Direkter Effekt auf das Cholesterin im Gehirn

Statine passieren in der inaktiven Lactonform nach einem einfachen Diffusionsmechanismus die Blut-Hirn-Schranke, während die Varianten in der aktiven Säureform über spezifische Carrier durch die Blut-Hirn-Schranke transportiert werden. Daher können hydrophile und lipophile Statine den Gehirn-Cholesterinspiegel direkt über einen lokalen Einfluss auf das Hirngewebe senken, wobei die lipophilen Statine den größeren Effekt haben.^[42b]

8.1.2. Destabilisierung der Lipidschollen

Die Senkung des Cholesterinspiegels beeinträchtigt die strukturelle Stabilität der Lipidschollen und destabilisiert die cholesterinreichen membranassoziierten Mikrodomänen, in denen die Amyloidogenese abläuft. Eine Umgebung außerhalb von Lipidschollen ist günstiger, denn dort wird die katalytische Aktivität von β - und γ -Sekretasen deutlich verringert, sodass die nicht-amyloidogene APP-Spaltung durch die α -Sekretase verstärkt abläuft. Dies führt insgesamt zu einer geringeren Amyloidbelastung des Gehirns.^[52e,f]

8.1.3. Blockade der Isoprenylierung

Die Hemmung der HMG-CoA-Reduktase verhindert auch die Synthese von Isoprenoid-Nebenprodukten und blockiert die Proteinisoprenylierung, eine posttranskriptionale Modifikation, die für die Aktivierung verschiedener Zelltypen und für den zellulären Proteintransport Voraussetzung ist. Die Hemmung der Isoprenylierung stört den intrazellulären APP-Verkehr, sodass weniger Substrat für eine amyloidogene Spaltung zu A β verfügbar ist. Auch die Aktivierung von Immunzellen wird gedämpft, was das Entstehen von Schädigungen durch Entzündungen verhindert.^[52e,f]

8.1.4. Abnahme der Leukozytenadhäsion

Eine andere wichtige Eigenschaft ist die statininduzierte Suppression von Adhäsionsmolekülen der Leukozyten (LFA-1) und des Endothel (ICAM-1). Die Expression dieser Moleküle ist entscheidend für die Rekrutierung von entzündungsvermittelnden Zellen ins CNS. Außerdem können Statine selbst an LFA-1 binden und so eine Interaktion mit dem endothelialen ICAM-1 verhindern, wodurch die Fähigkeit der Leukozyten zur Adhäsion unterdrückt wird. Diese immunmodulatorischen Effekte verringern deutlich die Hirnschädigungen durch entzündliche Prozesse.^[52e,f,53]

8.1.5. Aktivierung neuroprotektiver Signalwege

Statine stimulieren zelluläre neuroprotektive Signalwege, besonders PK β /Akt, Wnt und ERK, und steigern die Expression des hirnstämmigen Wachstumsfaktors BDGF (brain-derived growth factor). Außerdem ließ sich die antiapoptotische Wirkung von Statinen anhand der Hemmung des A β ₄₂-induzierten Zugrundegehens von Neuronen zeigen. Antiapoptotische Signalwege werden durch Statinbehandlung aktiviert, wodurch die Expression von Caspase-3 reduziert wird. Diese das Zellüberleben unterstützenden Signalwege, die durch die Statingabe stimuliert werden, werden erst seit kurzem in AD-Modellen untersucht.^[52e,f,53]

8.2. Systemische Mechanismen der statinassoziierten

Neuroprotektion

8.2.1. Cholesterinabreicherung des Plasmas

Statine beeinflussen die Cholesterinmenge im Gehirn indirekt über eine Senkung des Cholesterinspiegels im Plasma.

Die Abnahme des Plasmacholesterins erzeugt einen Konzentrationsgradienten, der den Ausfluss von Cholesterin aus dem Gehirn über die Blut-Hirn-Schranke über 24-S-OH-Chol steigert. Dieser Senken-Effekt ermöglicht eine passive und sichere Erniedrigung des Gehirn-Cholesterinspiegels.^[42b]

8.2.2. Antioxidative Aktivität

Die Balance zwischen dem Entstehen von reaktiven Sauerstoffspezies (ROS) und der antioxidativen Abwehr scheint beim Altern und bei altersbedingten Erkrankungen wie AD gestört zu sein, sodass sich über die Jahre Oxidationsschäden ansammeln.^[5] Tatsächlich hemmt A β ₄₂ die Komplexe der Atmungskette und erniedrigt die ATP-Spiegel, was Fehlfunktionen der Mitochondrien und eine weitere Destabilisierung der antioxidativen Abwehrmechanismen mit sich bringt.^[5] Statine können die oxidativen Schädigungen effektiv verringern, indem sie verschiedene Enzymsysteme hemmen, die mit entzündungsvermittelnden Zellen und der ROS-Bildung zusammenhängen, insbesondere Cyclooxygenase (COX), Xanthinehydrogenase und Xanthinoxidase (XD/XO), neuronale und induzierte NO-Synthase (nNOS und iNOS) und NADPH-Oxidase (NOX).^[52f]

8.2.3. Verbesserung der zerebralen Hämodynamik

Mangeldurchblutung des Gehirns ist ein oft beobachtetes Symptom der CNS-Pathologie bei beeinträchtigter zerebraler Hämodynamik. Statine können die Funktion von Gefäßen und Endothel effektiv verbessern. Erstens steigern Statine die Bildung von Stickstoffmonoxid (NO), einem wirksamen gefäßerweiternden Agens, indem die endotheliale NO-Synthase (eNOS) aktiviert wird, während die Expression der ROS-erzeugenden Formen des Enzyms (neuronale NOS (nNOS) und induzierte NOS (iNOS)) gehemmt wird.^[52f,53] Zweitens induzieren Statine die Produktion des Gewebe-Plasminogenaktivators (tPA, tissue plasminogen activator), der das Fibrinnetzwerk, das für die Gerinnung notwendig ist, auflöst, und verringert gerinnungsfördernde Faktoren wie den Inhibitor des Plasminogenaktivators (PAI-1), den Gewebsfaktor und Thrombin.^[52e] Verschiedene Untersuchungen ergaben, dass Statine in Tiermodellen und in menschlichen Patienten die zerebrale Hämodynamik und die Durchblutung des Gehirns verbessern.^[54]

8.2.4. Immunmodulation

Die Immunantwort ist eng mit Neurodegeneration und AD-Pathologie verknüpft. Statine zeigen eine ausgeprägte immunmodulatorische Aktivität, indem sie mit der konstitutiven und der induzierten Expression der Costimulatoren des MHC Klasse II, der T-Zell-Proliferation und der Leukozytenrekrutierung ins CNS wechselwirken. Die T-Zell-Differenzierung in den nicht entzündungsfördernden Th2-Phänotyp wird gegenüber den entzündungsfördernden Th1-Zellen begünstigt.^[52b,c,f]

9. Überblick über die klinische Wirksamkeit der Statine auf die Alzheimer'sche Demenz

Die Untersuchung der Wirksamkeit von Statinen als Therapeutika in AD wurde anhand von biomedizinischen Datenbanken (Pubmed, ISI Web of Science, The Cochrane Library und NIH Clinical Trials Database) mit „Alzheimer's disease“, „statins“ und „clinical trials“ als Schlüsselwörtern durchgeführt. Insgesamt ergab die Abfrage ziemlich uneinheitliche Ergebnisse und erfordert eine sorgfältige und detaillierte Analyse. Wegen der erforderlichen Genauigkeit müssen mehrere Faktoren berücksichtigt werden, vor allem der eingesetzte Statintyp, das Alter der untersuchten Individuen/Gruppen, das Krankheitsstadium, die Behandlungsdauer und die Art der durchgeführten Studie. Die ADCLT-Studie,^[55] eine randomisierte Doppelblindstudie, erbrachte einen signifikanten positiven Effekt der ADAS-cog-Leistung bei leicht bis mittelschwer erkrankten AD-Patienten nach 6 Monaten Atorvastatin-Therapie (80 mg Tag^{-1}) im Vergleich zur Placebogruppe. Die Ergebnisse stimmen nicht mit denen der LEADe-Studie überein,^[56] in der Atorvastatin in gleicher Dosierung nicht mit einem klinischen Erfolg nach 72 Wochen Behandlung von Patienten, die vor dem Screening mehr als drei Monate Donepezil (10 mg Tag^{-1}) genommen hatten, einherging. Eine andere randomisierte placebokontrollierte Doppelblindstudie von Sano et al. (2011)^[57] ergab, dass Simvastatin keine Besserung der Ergebnisse bei mild bis moderat erkrankten AD-Patienten erbrachte. Es sollte dabei aber beachtet werden, dass in dieser Studie Patienten mit normalen Lipidspiegeln erfasst waren. Offene Studien mit AD-Patienten ergaben während einer Statintherapie mit Simvastatin, Lovastatin oder Pravastatin niedrigere Spiegel der CSF-Biomarker für die Erkrankung und eine leichte Zunahme der ADAS-cog-Bewertung.^[29] Das gleiche Ergebnis wurde mit Simvastatin (40 mg Tag^{-1}) oder Pravastatin (80 mg Tag^{-1}) bei Versuchspersonen mit hohem Cholesterinspiegel ohne Demenz erzielt.^[58] Dieses Ergebnis deutet darauf hin, dass Statine eine präventive Rolle für das Risiko zu erkranken spielen können. Dies fanden auch Carlsson et al. (2008),^[59] nach deren Daten Simvastatin (40 mg Tag^{-1}) die kognitiven Funktionen bei solchen Personen mittleren Alters verbessert, deren Eltern unter AD litten. Zusammen mit der statinassoziierten 50 %igen Reduktion des AD-Risikos, das in der Rotterdamer Studie bestimmt wurde,^[30] scheint sich für die Statine eine aktive Rolle bei der Krankheitsverhütung abzuzeichnen anstelle einer Behandlung, wenn die AD-Symptome bereits sichtbar sind. Daher könnte die Modulation des Cholesterinspiegels und/oder eine Statinverabreichung im mittleren Lebensalter, bevor sich eine Demenz oder eine Beeinträchtigung kognitiver Fähigkeiten ohne Demenz zeigt, auf lange Sicht zu einem besseren Ergebnis führen.^[60]

10. Schlussbemerkungen und Perspektiven

Die Beziehung zwischen Cholesterin-Deregulierung, Statintherapie und dem Risiko, an Demenz oder AD zu erkranken, bleibt ein kontrovers diskutierter Gegenstand in den

Neurowissenschaften. Während epidemiologische Daten klar auf einen Nutzen einer Statin-Therapie für AD-Patienten hinweisen, gibt es dazu bis heute noch keine überzeugenden Ergebnisse von randomisierten klinischen Studien. Die Art, wie klinische Studien aufgesetzt und geplant werden, schlägt sich in widersprüchlichen Resultaten nieder, aus denen sich nicht ableiten lässt, was in epidemiologischen Studien bewiesen scheint. Insbesondere die Unterschiede in den Studien zwischen Statinlipophilie, Behandlungsdauer, CSF-Biomarkern und der Statindosierung sind die kritischen Punkte, die für den Misserfolg von HMG-Reduktasehemmern in diesen klinischen Studien verantwortlich sind. Dennoch lassen sich die Statine aufgrund der in diesem Aufsatz gesammelten Daten als aktives pharmazeutisches Mittel zur Vorbeugung sehen, solange noch keine AD-Symptome sichtbar sind. Die Kontrolle des Cholesterinspiegels in der Lebensmitte geht mit einem verringerten Risiko für Demenz und AD einher. Außerdem üben die pleiotropen Effekte der Statine einen positiven Einfluss auf verschiedene Gewebe und Organsysteme im menschlichen Organismus aus, was ein zusätzlicher hilfreicher Stimulus ist. Wenn der neurologische Schaden allerdings die Schwelle zur Krankheitsmanifestation überschritten hat, sind Statine keine sinnvolle Therapieoption mehr. Daher kann die Kontrolle des Cholesterinspiegels in der Lebensmitte und/oder die Behandlung mit Statinen, bevor Demenz oder kognitive Beeinträchtigungen sichtbar werden, auf lange Sicht die bessere Alternative sein.

Dieses Projekt wurde von der Foundation for Science and Technology (FCT), Portugal, gefördert. T.S. (SFRH/BD/79671/2011) und J.T. (SFRH/BD/79658/2011) danken für Fördermittel der FCT.

Eingegangen am 25. Juni 2012
Online veröffentlicht am 20. Dezember 2012

Übersetzt von Dr. Burkard Neuß, Jülich

- [1] E. A. Stein, *Clin. Cardiol.* **2003**, *26*, 25–31.
- [2] A. S. Wierzbicki, R. Poston, A. Ferro, *Pharmacol. Ther.* **2003**, *99*, 95–112.
- [3] a) B. G. Katzung, *Basic & Clinical Pharmacology*, 10. Aufl., McGraw-Hill Medical, New York, **2007**, S. 566–568; b) C. Stancu, A. Sima, *J. Cell. Mol. Med.* **2001**, *5*, 378–387.
- [4] E. B. Larson, W. A. Kukull, R. L. Katzman, *Annu. Rev. Public Health* **1992**, *13*, 431–449.
- [5] P. I. Moreira, X. Zhu, M. A. Smith, G. Perry in *Encyclopedia of Neuroscience* (Hrsg.: R. S. Larry), Academic Press, Oxford, **2009**, S. 259–263.
- [6] H. Brodaty, M. M. Breteler, S. T. Dekosky, P. Dorenlot, L. Fratiglioni, C. Hock, P. A. Kenigsberg, P. Scheltens, B. De Strooper, *J. Am. Geriatr. Soc.* **2011**, *59*, 923–927.
- [7] M. Monczor, *Curr. Med. Chem. Cent. Nerv. Syst. Agents* **2005**, *5*, 5–13.
- [8] a) M. A. Wollmer, *Biochim. Biophys. Acta Mol. Cell Biol. Lipids* **2010**, *1801*, 762–773; b) J. A. Moncaster, R. Pineda, R. D. Moir, S. Lu, M. A. Burton, J. G. Ghosh, M. Ericsson, S. J. Soscia, A. Mocafanescu, R. D. Folkerth, R. M. Robb, J. R. Kuszak, J. I. Clark, R. E. Tanzi, D. G. Hunter, L. E. Goldstein, *PLoS One* **2010**, *5*, e10659.

- [9] a) C. P. Hughes, L. Berg, W. L. Danziger, L. A. Coben, R. L. Martin, *Br. J. Psychiatry* **1982**, *140*, 566–572; b) P. H. St George-Hyslop, *Sci. Am.* **2000**, *283*, 76–83.
- [10] a) M. Goedert, M. G. Spillantini, *Science* **2006**, *314*, 777–781; b) M. Sadqi, F. Hernández, U. Pan, M. Pérez, M. D. Schaeberle, J. Ávila, V. Muñoz, *Biochemistry* **2002**, *41*, 7150–7155; c) M. Flirski, T. Sobow, *Curr. Alzheimer Res.* **2005**, *2*, 47–64.
- [11] a) L. A. Craig, N. S. Hong, R. J. McDonald, *Neurosci. Biobehav. Rev.* **2011**, *35*, 1397–1409; b) A. V. Terry, Jr., J. J. Buccafusco, J. Pharmacol. Exp. Ther. **2003**, *306*, 821–827; c) E. L. Schaeffer, W. F. Gattaz, *Psychopharmacology* **2008**, *198*, 1–27.
- [12] a) M. R. Hynd, H. L. Scott, P. R. Dodd, *Neurochem. Int.* **2004**, *45*, 583–595; b) I. Bezprozvanny, M. P. Mattson, *Trends Neurosci.* **2008**, *31*, 454–463.
- [13] a) D. L. Marcus, C. Thomas, C. Rodriguez, K. Simberkoff, J. S. Tsai, J. A. Strafaci, M. L. Freedman, *Exp. Neurol.* **1998**, *150*, 40–44; b) D. Pratico, *Trends Pharmacol. Sci.* **2008**, *29*, 609–615; c) M. A. Smith, C. A. Rottkamp, A. Nunomura, A. K. Raina, G. Perry, *Biochim. Biophys. Acta Mol. Basis Dis.* **2000**, *1502*, 139–144.
- [14] a) A. I. Bush, R. E. Tanzi, *Neurotherapeutics* **2008**, *5*, 421–432; b) Y. H. Hung, A. I. Bush, R. A. Cherny, *J. Biol. Inorg. Chem.* **2010**, *15*, 61–76; c) D. J. Bonda, H. G. Lee, J. A. Blair, X. Zhu, G. Perry, M. A. Smith, *Metallomics* **2011**, *3*, 267–270.
- [15] a) P. J. Khandelwal, A. M. Herman, C. E. Moussa, *J. Neuroimmunol.* **2011**, *238*, 1–11; b) C. H. Trepanier, N. W. Milgram, J. Alzheimer's Dis. **2010**, *21*, 1089–1099; c) E. Zotova, J. A. Nicoll, R. Kalaria, C. Holmes, D. Boche, *Alzheimers Res. Ther.* **2010**, DOI: 10.1186/alzrt24.
- [16] S. L. Cole, R. Vassar, *Mol. Neurodegener.* **2007**, DOI: 10.1186/1750-1326-2-22.
- [17] a) K. Pauwels, T. L. Williams, K. L. Morris, W. Jonckheere, A. Vandersteen, G. Kelly, J. Schymkowitz, F. Rousseau, A. Pastore, L. C. Serpell, K. Broersen, *J. Biol. Chem.* **2012**, *287*, 5650–5660; b) A. Jan, O. Gokce, R. Luthi-Carter, H. A. Lashuel, *J. Biol. Chem.* **2008**, *283*, 28176–28189.
- [18] S. Kumar, S. Singh, D. Hinze, M. Josten, H. G. Sahl, M. Siepmann, J. Walter, *J. Biol. Chem.* **2012**, *287*, 8641–8651.
- [19] A. Gella, N. Durany, *Cell Adhes. Migr.* **2009**, *3*, 88–93.
- [20] B. Balin, J. T. Abrams, J. Schrogie, *CNS Neurosci. Ther.* **2011**, *17*, 587–589.
- [21] D. E. Hurtado, L. Molina-Porcel, M. Iba, A. K. Aboagye, S. M. Paul, J. Q. Trojanowski, V. M. Lee, *Am. J. Pathol.* **2010**, *177*, 1977–1988.
- [22] C. X. Gong, F. Liu, I. Grundke-Iqbali, K. Iqbal, *J. Biomed. Biotechnol.* **2006**, *2006*, 31825.
- [23] S. Florent-Béchar, C. Desbène, P. Garcia, A. Allouche, I. Youssef, M. C. Escanyé, V. Koziel, M. Hanse, C. Malaplate-Armand, C. Stenger, B. Kriem, F. T. Yen-Potin, J. L. Olivier, T. Pillot, T. Oster, *Biochimie* **2009**, *91*, 804–809.
- [24] S. L. Cole, R. Vassar, *Neurobiol. Dis.* **2006**, *22*, 209–222.
- [25] a) H. Jick, G. L. Zornberg, S. S. Jick, S. Seshadri, D. A. Drachman, *Lancet* **2000**, *356*, 1627–1631; b) I. Hajjar, J. Schumpert, V. Hirth, D. Wieland, G. P. Eleazer, *J. Gerontol. Ser. A* **2002**, *57*, 414–418; c) K. Rockwood, S. Kirkland, D. B. Hogan, C. MacKnight, H. Merry, R. Verreault, C. Wolfson, I. McDowell, *Arch. Neurol.* **2002**, *59*, 223–227.
- [26] a) E. G. Rodriguez, H. H. Dodge, M. A. Birzescu, G. P. Stoehr, M. Ganguli, *J. Am. Geriatr. Soc.* **2002**, *50*, 1852–1856; b) C. Dufouil, F. Richard, N. Fievet, J. F. Dartigues, K. Ritchie, C. Tzourio, P. Amouyel, A. Alperovitch, *Neurology* **2005**, *64*, 1531–1538.
- [27] a) B. Wolozin, W. Kellman, P. Rousseau, G. G. Celesia, G. Siegel, *Arch. Neurol.* **2000**, *57*, 1439–1443; b) E. Zamrini, G. McGwin, J. M. Roseman, *Neuroepidemiology* **2004**, *23*, 94–98; c) R. C. Green, S. E. McNagny, P. Jayakumar, L. A. Cupples, K. Benke, L. A. Farrer, *Alzheimer's Dementia* **2006**, *2*, 96–103; d) B. Wolozin, S. W. Wang, N. C. Li, A. Lee, T. A. Lee, L. E. Kazis, *BMC Med.* **2007**, DOI: 10.1186/1741-7015-5-20; e) C. Cramer, M. N. Haan, S. Galea, K. M. Langa, J. D. Kalbfleisch, *Neurology* **2008**, *71*, 344–350; f) D. L. Sparks, R. J. Kryscio, M. N. Sabbagh, D. J. Connor, L. M. Sparks, C. Liebsack, *Curr. Alzheimer Res.* **2008**, *5*, 416–421.
- [28] a) Heart Protection Study Collaborative Group, *Lancet* **2002**, *360*, 7–22; b) G. Li, R. Higdon, W. A. Kukull, E. Peskind, K. Van Valen Moore, D. Tsuang, G. van Belle, W. McCormick, J. D. Bowen, L. Teri, G. D. Schellenberg, E. B. Larson, *Neurology* **2004**, *63*, 1624–1628; c) T. D. Rea, J. C. Breitner, B. M. Psaty, A. L. Fitzpatrick, O. L. Lopez, A. B. Newman, W. R. Hazzard, P. P. Zandi, G. L. Burke, C. G. Lyketsos, C. Bernick, L. H. Kuller, *Arch. Neurol.* **2005**, *62*, 1047–1051; d) P. P. Zandi, D. L. Sparks, A. S. Khachaturian, J. Tschanz, M. Norton, M. Steinberg, K. A. Welsh-Bohmer, J. C. Breitner, *Arch. Gen. Psychiatry* **2005**, *62*, 217–224; e) Z. Arvanitakis, J. A. Schneider, R. S. Wilson, J. L. Bienias, J. F. Kelly, D. A. Evans, D. A. Bennett, *Neurology* **2008**, *70*, 1795–1802.
- [29] a) M. Sjögren, K. Gustafsson, S. Syversen, A. Olsson, Å. Edman, P. Davidsson, A. Wallin, K. Blennow, *Dementia Geriatr. Cognit. Disord.* **2003**, *16*, 25–30; b) G. L. Vega, M. F. Weiner, A. M. Lipton, K. Von Bergmann, D. Lutjohann, C. Moore, D. Svetlik, *Arch. Neurol.* **2003**, *60*, 510–515.
- [30] M. D. Haag, A. Hofman, P. J. Koudstaal, B. H. Stricker, M. M. Breteler, *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **2009**, *80*, 13–17.
- [31] a) O. Ghribi, *J. Alzheimer's Dis.* **2008**, *15*, 673–684; b) X. Chen, J. F. Wagener, D. H. Morgan, L. Hui, O. Ghribi, J. D. Geiger, *J. Alzheimer's Dis.* **2010**, *22*, 1289–1303; c) B. Dasari, J. R. Prasanthi, G. Marwarha, B. B. Singh, O. Ghribi, *BMC Ophthalmology* **2011**, DOI: 10.1186/1471-2415-11-22.
- [32] a) K. Sambamurti, A. C. Granholm, M. S. Kindy, N. R. Bhat, N. H. Greig, D. K. Lahiri, J. E. Mintzer, *Curr. Drug Targets* **2004**, *5*, 517–528; b) C. J. Chiang, P. K. Yip, S. C. Wu, C. S. Lu, C. W. Liou, H. C. Liu, C. K. Liu, C. H. Chu, C. S. Hwang, S. F. Sung, Y. D. Hsu, C. C. Chen, S. I. Liu, S. H. Yan, C. S. Fong, S. F. Chang, S. L. You, C. J. Chen, *Am. J. Geriatr. Psychiatry* **2007**, *15*, 762–771; c) A. Solomon, M. Kivipelto, B. Wolozin, J. Zhou, R. A. Whitmer, *Dementia Geriatr. Cognit. Disord.* **2009**, *28*, 75–80.
- [33] M. M. Mielke, P. P. Zandi, H. Shao, M. Waern, S. Östling, X. Guo, C. Björkelund, L. Lissner, I. Skoog, D. R. Gustafson, *Neurology* **2010**, *75*, 1888–1895.
- [34] T. Matsuzaki, K. Sasaki, J. Hata, Y. Hirakawa, K. Fujimi, T. Ninomiya, S. O. Suzuki, S. Kanba, Y. Kiyohara, T. Iwaki, *Neurology* **2011**, *77*, 1068–1075.
- [35] G. Bu, *Nat. Rev. Neurosci.* **2009**, *10*, 333–344.
- [36] L. Nelson, M. M. Cox, *Lehninger Principles of Biochemistry*, 3. Aufl., Worth, New York, **2000**, S. 799–814.
- [37] A. E. van der Velde, *World J. Gastroenterol.* **2010**, *16*, 5908–5915.
- [38] L. Puglielli, R. E. Tanzi, D. M. Kovacs, *Nat. Neurosci.* **2003**, *6*, 345–351.
- [39] A. C. Fonseca, R. Resende, C. R. Oliveira, C. M. Pereira, *Exp. Neurol.* **2010**, *223*, 282–293.
- [40] N. Kandiah, H. H. Feldman, *J. Neurol. Sci.* **2009**, *283*, 230–234.
- [41] G. C. Roman, *J. Neurol. Sci.* **2004**, *226*, 49–52.
- [42] a) I. J. Martins, E. Hone, J. K. Foster, S. I. Sünram-Lea, A. Gnjeć, S. J. Fuller, D. Nolan, S. E. Gandy, R. N. Martins, *Mol. Psychiatry* **2006**, *11*, 721–736; b) L. Cibicková, *J. Clin. Lipidol.* **2011**, *5*, 373–379.
- [43] H. Cheng, K. S. Vetrivel, P. Gong, X. Meckler, A. Parent, G. Thinakaran, *Nat. Clin. Pract. Neurol.* **2007**, *3*, 374–382.
- [44] P. J. Barrett, Y. Song, W. D. Van Horn, E. J. Hustedt, J. M. Schafer, A. Hadziselimovic, A. J. Beel, C. R. Sanders, *Science* **2012**, *336*, 1168–1171.

- [45] R. R. Rando, *Biochim. Biophys. Acta Lipids Lipid Metab.* **1996**, *1300*, 5–16.
- [46] G. P. Eckert, G. P. Hooff, D. M. Strandjord, U. Igbavboa, D. A. Volmer, W. E. Müller, W. G. Wood, *Neurobiol. Dis.* **2009**, *35*, 251–257.
- [47] G. P. Hooff, W. G. Wood, W. E. Müller, G. P. Eckert, *Biochim. Biophys. Acta Mol. Cell Biol. Lipids* **2010**, *1801*, 896–905.
- [48] P. C. Reid, Y. Urano, T. Kodama, T. Hamakubo, *J. Cell. Mol. Med.* **2007**, *11*, 383–392.
- [49] I. Björkhem, A. Cedazo-Minguez, V. Leoni, S. Meaney, *Mol. Aspects Med.* **2009**, *30*, 171–179.
- [50] a) F. R. Maxfield, I. Tabas, *Nature* **2005**, *438*, 612–621; b) T. Menge, H. P. Hartung, O. Stuve, *Nat. Rev. Neurosci.* **2005**, *6*, 325–331.
- [51] Y. W. Yin, J. C. Li, J. Z. Wang, B. H. Li, Y. Pi, Q. W. Yang, C. Q. Fang, C. Y. Gao, L. L. Zhang, *Neurosci. Lett.* **2012**, *514*, 6–11.
- [52] a) M. S. Weber, T. Prod'homme, L. Steinman, S. S. Zamvil, *Nat. Clin. Pract. Neurol.* **2005**, *1*, 106–112; b) M. S. Weber, S. Yousef, S. E. Dunn, T. Prod'homme, O. Neuhaus, O. Stuve, J. Greenwood, L. Steinman, S. S. Zamvil, *J. Neuroimmunol.* **2006**, *178*, 140–148; c) M. S. Weber, L. Steinman, S. S. Zamvil, *Neurotherapeutics* **2007**, *4*, 693–700; d) M. W. Merx, C. Weber, *Drug Discovery Today Dis. Mech.* **2008**, *5*, e325–331; e) P. J. van der Most, A. M. Dolga, I. M. Nijholt, P. G. Luiten, U. L. Eisel, *Prog. Neurobiol.* **2009**, *88*, 64–75; f) Q. Wang, J. Yan, X. Chen, J. Li, Y. Yang, J. Weng, C. Deng, M. A. Yenari, *Exp. Neurol.* **2011**, *230*, 27–34.
- [53] G. Weitz-Schmidt, *Trends Pharmacol. Sci.* **2002**, *23*, 482–486.
- [54] a) X. K. Tong, N. Nicolakakis, P. Fernandes, B. Ongali, J. BroUILlette, R. Quirion, E. Hamel, *Neurobiol. Dis.* **2009**, *35*, 406–414; b) Y. Horimoto, M. Matsubara, H. Mizutani, H. Hibino, T. Tajima, K. Fukagawa, H. Kabasawa, *Clin. Ther.* **2009**, *31*, 575–579.
- [55] D. L. Sparks, D. J. Connor, M. N. Sabbagh, R. B. Petersen, J. Lopez, P. Browne, *Acta Neurol. Scand. Suppl.* **2006**, *185*, 3–7.
- [56] H. H. Feldman, R. S. Doody, M. Kivipelto, D. L. Sparks, D. D. Waters, R. W. Jones, E. Schwam, R. Schindler, J. Hey-Hadavi, D. A. DeMicco, A. Breazna, *Neurology* **2010**, *74*, 956–964.
- [57] M. Sano, K. L. Bell, D. Galasko, J. E. Galvin, R. G. Thomas, C. H. van Dyck, P. S. Aisen, *Neurology* **2011**, *77*, 556–563.
- [58] R. G. Riekse, G. Li, E. C. Petrie, J. B. Leverenz, D. Vavrek, S. Vuletic, J. J. Albers, T. J. Montine, V. M. Lee, M. Lee, P. Seubert, D. Galasko, G. D. Schellenberg, W. R. Hazzard, E. R. Peskind, *J. Alzheimer's Dis.* **2006**, *10*, 399–406.
- [59] C. M. Carlsson, C. E. Gleason, T. M. Hess, K. A. Moreland, H. M. Blazel, R. L. Koscik, N. T. Schreiber, S. C. Johnson, C. S. Atwood, L. Puglielli, B. P. Hermann, P. E. McBride, J. H. Stein, M. A. Sager, S. Asthana, *J. Alzheimer's Dis.* **2008**, *13*, 187–197.
- [60] D. A. Butterfield, *Exp. Neurol.* **2011**, *228*, 15–18.