Neu verpacktes Lithium bekommt zweite Chance bei HK

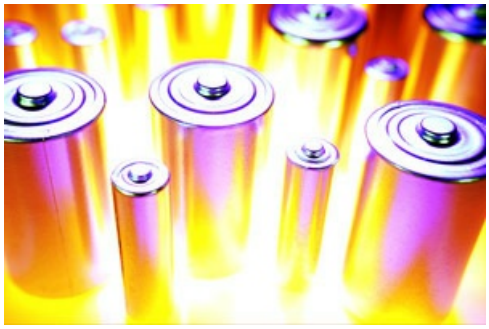
Lithium bekommt eine zweite Chance bei der HK - mit einer neuen, in Huntington-Mäusen getesteten Verabreichungsmethod

Von Carly Desmond | 9. September 2012 | Bearbeitet von Professor Ed Wild | Übersetzt von Albrecht | Ursprünglich veröffentlicht am 2. September 2012

Die Behandlung der Huntington-Krankheit mit Lithium erhält eine zweite Chance, da neue, sicherere Dosierungsmethoden in die Pipeline zur Medikamentenentwicklung gelangen. Wird die Langzeitbehandlung mit einem alten Therapeutikum in der Lage sein, die Neurodegeneration bei Huntington-Patienten zu verhindern oder zu verlangsamen?

Eine kurze Geschichte des Lithiums

Lithium ist ein weiches, silber-weißes Metall. Als eines der natürlichen Elemente der Erde zählt es zu der Gruppe von nur etwa 100 chemischen Bausteinen, aus denen alles um uns herum zusammengesetzt ist.



Lithium ist ein Hauptbestandteil aufladbarer Batterien. Aber könnte es verhindern, dass Zellen bei der HK 'überladen' werden?

Die früheste dokumentierte medizinische Anwendung lässt sich auf das späte 19. Jahrhundert datieren. Es dauerte jedoch über 50 Jahre, bevor seine häufigste therapeutische Anwendung entdeckt wurde. Es erwies sich, dass das Verabreichen kleiner Dosen des Metalls emotionale Höhen (Manie) und Tiefen (Depression), an denen Menschen mit manisch-depressiver Störung leiden, erfolgreich glättet - darin wiederholte sich die uralte griechische Tradition, lihtiumreiche Mineralbäder zu nehmen, um psychatrische Manien zu besänftigen. Bis heute ist Lithium eines der effektivsten Mittel zur Behandlung von schweren Gemütskrankheiten.

Obwohl Lithium in den meisten Ländern seit den frühen 1960er Jahren für die klinische Verwendung zugelassen ist, bleibt seine Wirkweise ein Mysterium. Forscher beginnen erst jetzt zu verstehen, wie Lithium auf molekularer Ebene auf das Gehirn einwirkt. Wie sich herausstellt, können einige der chemischen und biologischen Prozesse, von denen bekannt ist, dass sie bei der Huntington-Krankheit falsch ablaufen, auch durch Lithium verändert werden.

Warum könnte Lithium helfen?

Mit fortschreitender HK sind vor allem zwei Bereiche des Gehirns, Striatum und Cortex, von Degeneration betroffen. Das Striatum sitzt tief im Inneren des Gehirns, der Cortex ist die faltige Oberfläche. Striatum und Cortex arbeiten unter anderem bei der Gemütskontrolle und der Bewegung zusammen. Im Striatum ist eine spezielle Sorte von Zellen, genannt **Medium Spiny Neurons** (MSN), für die Krankheit besonders anfällig. MSN werden aktiviert, wenn eine Transmitterchemikalie namens **Glutamat** auf Rezeptormolekülen auf der Zelloberfläche landet. Bei der HK entwickeln diese Rezeptoren eine erhöhte Glutamat-Empfindlichkeit, welche die Medium Spiny Neurons in einen Zustand der Hyperstimulation versetzt.

Diese Hyperstimulation kann einen Prozess namens **Excitotoxizität** auslösen, bei welchem Chemikalien im Inneren der Nervenzelle übermäßig ausgeschüttet werden, wodurch eine ganze Lawine an schädlichen Auswirkungen losgetreten wird. Ist der Schaden insgesamt zu schwerwiegend, stirbt die Nervenzelle ab. Excitotoxizität ist im Bereich der HK eine der am stärksten vertretenen Arbeitstheorien der Neurodegeneration.

Was hat all dies mit Lithium zu tun? Nun, in Tierversuchen hat sich gezeigt, dass die Behandlung mit Lithium Excitotoxizität blockiert. Besser noch, mehrere Studien haben nun erwiesen, dass Lithium Nervenzellen sogar vor dem Zelltod bewahren kann, möglicherweise gar ihre Regeneration anregt.

Es ist nicht das erste Mal, dass Forscher darüber nachdenken, Huntington-Patienten mit Lithium zu behandeln. Bereits in den 1970er Jahren wurden klinische Studien durchgeführt - mit negativem Ergebnis: Lithium half nicht. Im Rückblick litten die Versuche jedoch an einem bedeutenden Mangel: Die Krankheit war bei allen Patienten bereits weit fortgeschritten, ehe sie ihre erste Behandlung erhielten.

Vorsorge ist besser?

Inzwischen hat sich unser Verständnis der biologischen Auswirkungen von Lithium gewandelt. Wir interessieren uns stärker für den potentiellen Wert von Lithium als vorsorgendes Medikament als dafür, bestehende Symptome damit zu behandeln.

Während der letzten Jahre haben mehrere Mausmodelle der HK die langfristigen Vorteile der Lithium-Behandlung untersucht. Anstatt zu warten bis die Mäuse krank waren, gab man ihnen das Medikament schon in ihrer Jugend. Die Ergebnisse waren ermutigend. Diese

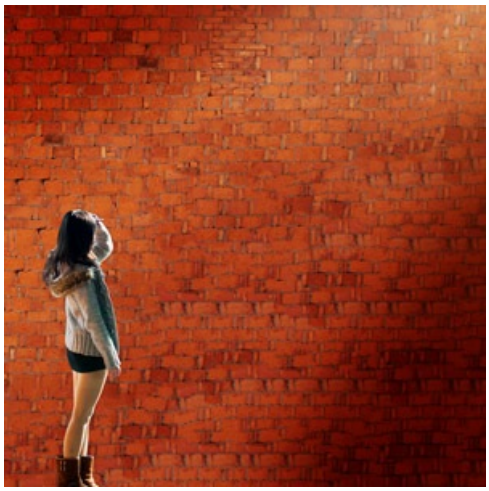
Studien legen nahe, dass Lithium die Fähigkeit besitzt, die Neurodegeneration und damit assoziierte Symptome in Tiermodellen zu verlangsamen.

Die Kehrseite von Lithium

Dennoch stand den Tests der Langzeitbehandlung von Menschen mit Lithium eine erhebliche Hürde im Weg, nämlich die Möglichkeit schwerer Nebenwirkungen.

Arzneimittelexperten sagen, Lithium habe ein sehr enges “therapeutisches Fenster”. Das bedeutet, dass Patienten ständiger Beobachtung und Blutests bedürfen, damit sichergestellt ist, dass sie die richtige Dosierung erhalten. Es ist schwierig, den richtigen Lithium-Gehalt im Blut aufrecht zu erhalten. Zu viel Lithium kann schwere Komplikationen hervorrufen. Nebenwirkungen reichen von milden, wie Tremor, Verwirrung und Übelkeit, bis hin zu schweren neurologischen Defiziten.

Eine weiterer, möglicherweise schwerwiegenderer Nachteil ist, dass die Langzeit-Behandlung mit Lithium, selbst bei therapeutischer Dosierung, zu ernsten Gesundheitsproblemen wie verminderter Nierenfunktion führen und ein Ende der Behandlung erzwingen kann. Dies wäre ein riesiges Problem für HK-Patienten, die Lithium möglicherweise jahrzehntelang einnehmen müssten.



NP03 ist eine chemisch neuverpackte Form des Lithium, welcher leichter durch die Wände gelangen, welche unsere Zellen schützen.

Neue Wege für einen alte Wirkstoff

Um die aktuellen Hürden zu überwinden wurden ein neues Lithium-Medikament (NP03) und ein neues Verabreichungssystem von Medesis Pharma entwickelt. NP03 kombiniert Lithiumcitrat, eine herkömmliche Lithiumverbindung mit einem neuen Verabreichungssystem namens Aonsys®.

Wie unterscheidet sich NP03 von “normalem” Lithium? Nun, jede Zelle des menschlichen Körpers wird von fetthaltigen Molekülen, genannt Lipide, zusammengehalten. Wären Zellen Häuser, so wären Lipide die Mauersteine. In der Chemie bezeichnet man manche Moleküle als “hydrophil” (wasserliebend), manche als hydrophob (wasserfeindlich). Lipide sind lange

Moleküle, die an einem Ende wasserliebend, am anderen wasserfeindlich sind. Daher muss jeder Wirkstoff, der in eine Zelle gelangen möchte, sowohl eine hydrophobe als auch eine hydrophile Barriere überwinden.

NP03 erleichtert den Übergang von Lithium, da das Lithium an Lipide angehängt ist, die sich in die lipide Zellwand integrieren können. Dies hat zur Folge, dass mehr Lithium von den Zellen absorbiert wird, und somit bereits eine geringere Dosis die gleiche Wirkung erzielt. NP03 könnte eine bessere Kontrolle bei der Langzeitbehandlung mit schwach dosiertem Lithium verschaffen und dadurch potentielle Nebenwirkungen reduzieren.

NP03 an HK-Mäusen getestet

In einer jüngst erschienenen Veröffentlichung aus dem Labor von Dr. Michael Hayden am Zentrum für Molekulare Medizin und Therapie in British Columbia, Kanada, wurden Ergebnisse der langfristigen NP03-Behandlung in einem Mausmodell der Huntington-Krankheit präsentiert.

Die Mäuse, genannte YAC128, die in der Studie verwendet wurden, produzieren eine menschliche Version des mutierten Huntington-Gens zusätzlich zu den bei den Mäusen normal vorkommenden zwei Versionen. Im Alter von etwa drei Monaten entwickeln die Mäuse Bewegungssymptome ähnlich denen bei HK-Patienten. Nach neun Monaten tritt eine sichtbare Neurodegeneration ein.

Um zu testen, ob NP03 dieselben nervenschützenden Eigenschaften wie herkömmliches Lithium hat, werden die Mäuse ab einem Alter von zwei Monaten mit dem Medikament behandelt - bevor die ersten Symptome auftraten.

Die Ergebnisse waren sehr ermutigend. Mäuse, denen NP03 verabreicht wurde, hatten eine im Vergleich zu nichtbehandelten Huntington-Mäusen wesentlich verbesserte Bewegungssteuerung. Stratium und MSN wurden von der Degeneration verschont. Noch erstaunlicher war, dass trotz des langen Behandlungszeitraums keine negativen Nebenwirkungen von NP03 beobachtet wurden.

Einer der verheerendsten Aspekte der Huntington-Krankheit ist, dass es eine genetische Krankheit ist, die Generation nach Generation in einer Familie trifft. Im Bezug auf vorbeugende Medikamente könnte sich dies jedoch als großer Vorteil herausstellen. Es besteht die einzigartige Möglichkeit, Personen, die an Huntington erkranken werden, Jahre im Voraus zu identifizieren, und die Krankheit aufzuhalten, bevor die Symptome auftreten.

Ein neuer Anfang für Lithium?

Letzten Endes müssen wir vorsichtig sein, wie die Studien, die mit Versuchen mit Mäusen durchgeführt werden, interpretiert werden. Eine Garantie dafür, dass der therapeutische Nutzen von NP03 sich auf tatsächliche Huntington-Patienten übertragen lassen wird oder dass keine unvorhergesehenen Nebenwirkungen auftreten, gibt es nicht.

Ziel jeder Behandlung ist, dass der Nutzen die Risiken überwiegt. In dem Versuch, diese Balance zu verschieben, nimmt NP03 ein altes Medikament, welches für den menschlichen Gebrauch bereits zugelassen ist, und zielt darauf ab, es einfach sicherer zu machen. Wenn alles gut läuft, sollte es nicht mehr lange dauern bis die langfristige, schwachdosierte Lithiumbehandlung bereit ist für klinische Studien bei Menschen mit der Huntington-Mutation.

Die Autoren haben keinen Interessenkonflikt offenzulegen. Weitere Informationen zu unserer Offenlegungsrichtlinie finden Sie in unseren FAQ ...

GLOSSAR

Therapie Behandlungen
Glutamat eine Signal-Chemikalie im Gehirn oder „Neurotransmitter"
ALS Eine fortschreitende Nervenkrankheit, bei der Bewegungsneuronen absterben.

© HDBuzz 2011-2024. Die Inhalte von HDBuzz können unter der Creative Commons Attribution-ShareAlike 3.0 Unported License frei verbreitet werden.
HDBuzz ist keine Quelle für medizinische Ratschläge. Für weiterführende Informationen siehe hdbuzz.net
Erstellt am 6. Januar 2024 — Heruntergeladen von https://de.hdbuzz.net/092