

Neurologie

Erstmals zu sehen: Alzheimer-Amyloide im Detail

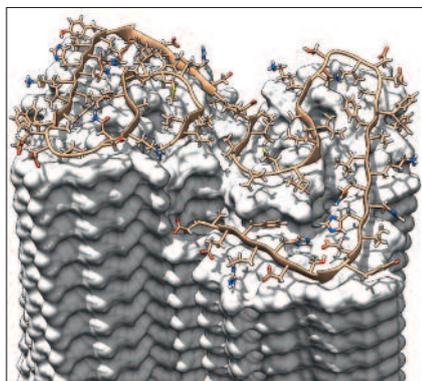


Abbildung: Querschnitt durch die Fibrille, in dem die stufenweise überlappende Anordnung der Aβ-Proteine deutlich wird (Forschungszentrum Jülich, HHU Düsseldorf, Gunnar Schröder).

Ein deutsch-niederländisches Forscherteam hat die Struktur einer Amyloid-Fibrille in bislang unerreichter Auflösung entschlüsselt. Fasern aus dem körpereigenen Protein Amyloid-beta (Aβ) sind der Hauptbestandteil krankhafter Eiweissablagerungen im Gehirn. Diese gelten als zentrales Kennzeichen der Alzheimer-Demenz. Das atomgenaue Modell der Wissenschaftler des For-

schungszentrums Jülich, der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, des Hamburger Centre for Structural Systems Biology sowie der Universität Maastricht zeigt bislang unbekannt strukturelle Details, mit denen sich viele Fragen zum Wachstum der schädlichen Ablagerungen sowie zur Wirkung genetischer Risikofaktoren erklären lassen.

Die mittels Kryo-Elektronenmikroskopie gewonnene Struktur zeigt, wie sich die scheibchenweise übereinanderliegenden Aβ-Proteine zu Fasern anordnen, die auch als «Protofilamente» bezeichnet werden. Je zwei dieser sich umeinander drehenden Protofilamente bilden gemeinsam eine Fibrille aus. Wenn sich mehrere dieser Fibrillen miteinander verknäueln, entstehen die typischen Ablagerungen oder Plaques, wie sie sich im Gehirngewebe von Alzheimer-Patienten nachweisen lassen.

Die erzielte Auflösung von 4 Angström, das entspricht 0,4 Nanometer, liegt im Bereich der typischen Größenordnung von Atomradien und Atombindungslängen. Das Modell

zeigt anders als bisherige Arbeiten erstmals die genaue Lage und die Wechselwirkungen der Proteine untereinander. Zudem lassen sich in dem Modell erstmals alle 42 Aminosäurereste identifizieren, aus denen jedes einzelne Aβ-Protein besteht. Damit gibt es nun eine neue Basis, den strukturellen Effekt einer Reihe genetischer Veränderungen zu verstehen, die das Krankheitsrisiko erhöhen: Sie stabilisieren die Fibrillen – wie man jetzt sehen kann – durch Änderungen im Bauplan des Proteins an definierten Stellen. Umgekehrt erklärt sich auch, warum Mäuse in der Natur kein Alzheimer bekommen oder eine kleine isländische Bevölkerungsgruppe beinahe resistent gegen die Krankheit zu sein scheint: Ihre Varianten des Proteins unterscheiden sich in einer oder mehreren Aminosäuren, die für den Zusammenhalt der Fibrillen anscheinend massgeblich von Bedeutung sind.

red♦

Gremer L et al.: Fibril structure of amyloid-β(1-42) by cryo-electron microscopy. *Science* 2017; published 7 September 2017. Pressemitteilung des Forschungszentrums Jülich, 7. September 2017.

Kardiologie

Sauerstoff nur für hypoxische Herzinfarktpatienten

Seit Langem wird diskutiert, ob die routinemässige Sauerstoffgabe für alle – über Jahrzehnte hinweg gängige Praxis – nicht doch mehr schadet, als nützt. Sollten Patienten ohne Sauerstoffmangel nicht besser normale Atemluft bekommen?

In jüngster Zeit scheinen sich die Beweise zu verdichten, dass Herzinfarktpatienten ohne Sauerstoffmangel tatsächlich besser mit Atemluft und nicht mit einer Sauerstoffmaske versorgt werden sollten. So berichteten die Autoren der AVOID-Studie (Australian Air Versus Oxygen in Myocardial Infarction) vor zwei Jahren, dass STEMI-Patienten mit Sauerstoffgabe grössere Infarktläsionen aufwiesen. Ein Cochrane-Review ergab im letzten Jahr, dass es offenbar keinen Unterschied macht, ob Herzinfarktpatienten Sauerstoff bekommen oder nicht.

Nun haben schwedische Forscher eine grosse randomisierte Studie publiziert, die ebenfalls gegen die routinemässige Sauer-

stoffgabe bei Herzinfarktpatienten spricht (1). Insgesamt wurden 6629 Patienten mit einer Sauerstoffsättigung von mindestens 90 Prozent in die Studie aufgenommen. Sie erhielten nach dem Zufallsprinzip entweder Sauerstoff [6 Liter pro Minute für 6 bis 12 Stunden mit einer offenen Atemmaske] oder nicht (Atemluftgruppe). Die allermeisten Patienten erhielten 12 Stunden lang Sauerstoff (median 11,6 Stunden). In der Sauerstoffgruppe erreichten die Patienten eine Sauerstoffsättigung von durchschnittlich 99 Prozent gegenüber 97 Prozent in der Atemluftgruppe. Eine Hypoxämie entwickelte sich bei 62 Patienten (1,9%) in der Sauerstoff- und bei 254 Patienten (7,7%) in der Atemluftgruppe. Primärer Endpunkt war die Mortalität nach einem Jahr. Es gab keinen Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Nach einem Jahr waren 5 Prozent der Patienten in der Sauerstoffgruppe und 5,1 Prozent der Patienten in der Atemluft-

gruppe gestorben. Auch beim Anteil erneuter Myokardinfakte innert eines Jahres fand sich kein Unterschied [3,8 vs. 3,3%].

Dies untermauert die Evidenz für die aktuellen Guidelines der European Society of Cardiology (ESC) für STEMI-Patienten (2). Wurde 2012 noch eine Schwelle von SaO₂ < 95% (arterielle Sauerstoffsättigung) gesetzt, sank sie in den ESC-Guidelines 2017 auf SaO₂ < 90%. Nur Patienten mit einer arteriellen Sauerstoffsättigung unter 90 Prozent sollten demnach Sauerstoff bekommen, alle anderen normale Atemluft.

RBO♦

- Hofmann R et al.: Oxygen therapy in suspected acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2017; online August 28, 2017.
- Ibanez B et al.: 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2017; online August 26, 2017.

Gastroenterologie

Dicke haben zu wenig Sättigungshormon

Menschen mit starkem Übergewicht fehlt es an Sättigungshormonen, weil sie weniger der dafür notwendigen endokrinen Zellen im Duodenum haben. Das hat ein Basler Forscherteam um Dr. Bettina Wölnerhanssen in Zusammenarbeit mit Kollegen der Universität Liverpool herausgefunden. Sie haben die Gewebeprobe von 24 Normalgewichtigen und

30 stark übergewichtigen Personen verglichen sowie bei den Übergewichtigen eine zweite Probe nach bariatrischer Chirurgie entnommen. Es zeigte sich, dass bei den Übergewichtigen vor der Operation deutlich weniger enteroendokrine Zellen in der histologischen Duodenumprobe angefärbt werden konnten (Abbildung). Sowohl die Anzahl als auch die Sekretion der Sättigungshormone war vermindert. Auch das Transkriptionsprofil der Zellen unterschied sich von demjenigen bei Normalgewichtigen. Die Gewebeprobe drei Monate nach der Operation zeigten, wie sich das Bild nach der Operation verändert hatte: Anzahl und Transkriptionsprofil der enteroendokrinen Zellen waren nun annähernd normal.

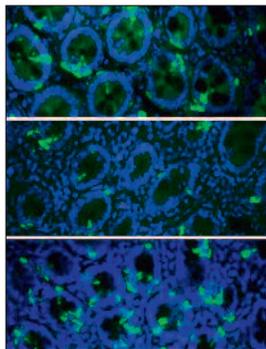


Abbildung: Duodenale Zellen, die Sättigungsbotsenstoffe freisetzen können, sind grün markiert. Bei Übergewichtigen (Mitte) ist die Zahl dieser Zellen tiefer als bei Normalgewichtigen (oben). Duodenale Zellen bei übergewichtigen Patienten drei Monate nach der Operation (unten) (Bild: Universität Basel).

RBO

Wölnerhanssen BK: *Deregulation of transcription factors controlling intestinal epithelial cell differentiation; a predisposing factor for reduced enteroendocrine cell number in morbidly obese individuals. Scientific Reports 2017; 7(1): 8174.*
 Pressemitteilung der Universität Basel, 29. August 2017.

Ernährung

Intervallfasten ist auch nicht besser

Intervallfasten ist ein neuer Diättrend. Das Prinzip: An einem Wochentag wird gefastet oder sehr wenig gegessen, am nächsten normal oder auch mehr Kalorien, als man eigentlich brauchen würde.

In einer kleinen randomisierten Studie verglich man nun erstmals die Wirkung dieser Diätstrategie mit einer konventionellen Diätform über einen Zeitraum von einem Jahr. 100 gesunde, adipöse Personen zwischen 18 und 64 Jahren mit einem mittleren BMI von 34 wurden in drei Gruppen randomisiert: Intervallfasten (n=34; 25% des Energiebedarfs am Fastentag, 125% am Nicht-Fastentag), konventionelle Diät (n=35; täglich 75% des Energiebedarfs), Kontrolle (n=31; keine Intervention). Alle Probanden durchliefen eine vierwöchige Anfangsphase, in der sie ihre übliche Ernährung nicht änderten. Danach begann die sechsmonatige Diätphase, gefolgt von einer sechsmonatigen Phase mit dem Ziel, das Gewicht zu halten.

Am häufigsten brachen die Intervallfaster die Diät ab (13 von 34; 38%), gegenüber 10 von 35 (29%) unter konventioneller Diät und 8 von 31 (26%) in der Kontrollgruppe. Die Idee, in beiden Diätgruppen jeweils eine ähnliche

durchschnittliche Reduktion der täglichen Kalorienaufnahme zu erreichen, ging auf: Die durchschnittliche Reduktion war in beiden Gruppen ähnlich, nämlich $21 \pm 16\%$ beim Intervallfasten und $24 \pm 16\%$ mit konventioneller Diät. Der Gewichtsverlust wurde in Relation zum Gewicht der Kontrollgruppe bewertet. Er betrug 6 Prozent mit Intervallfasten und 5,3 Prozent mit der konventionellen Diät. Diverse kardiovaskulär und diabetologisch relevante Marker wie HDL, LDL, Blutdruck, Puls, Insulinresistenz etc. unterschieden sich nicht zwischen den Diätgruppen.

So gesehen ist das Intervallfasten nicht besser als eine konventionelle Diät. Das von Anhängern des Intervallfastens häufig vorgebrachte Argument, man könne Fastentage leichter einhalten, wenn man am nächsten Tag wieder mehr essen dürfte, bestätigte sich nicht: «Es scheint eher so zu sein, dass viele Teilnehmer in der Intervallfastengruppe ihre Ernährung im Lauf der Studie de facto auf Kaloriensparen umstellten», schreiben die Studienautoren.

RBO

Trepanowski JF et al.: *Effect of alternate-day fasting on weight loss, weight maintenance, and cardioprotection among metabolically healthy obese adults: a randomized clinical trial. JAMA Intern Med 2017; 177(7): 930-938.*

Rückspiegel

Vor 10 Jahren

Exenatid

Als erstes GLP-1-Analogon wird Exenatid in der Schweiz für die Diabetesbehandlung zugelassen. GLP-1 (glucagon like peptide) wird nach der Aufnahme von Glukose und Fett sezerniert. Es stimuliert die Insulinsekretion, hemmt die Freisetzung von Glukagon, verzögert die Magenpassage und hemmt den Appetit. Menschliches GLP-1 taugt wegen seiner kurzen Halbwertszeit nicht als Therapeutikum. Im Speichelgift der Gila-Krustenechse, einer in nordamerikanischen Wüsten lebenden Art, fand sich beim Screening auf pharmakologisch interessante Substanzen ein GLP-1-Analogon mit langer Halbwertszeit. Gentechnisch nachgebaut, wird es nun bei Diabetikern eingesetzt.

Vor 50 Jahren

Hirnatlas

Der französische Neurochirurg Jean Talairach entwickelt gemeinsam mit anderen Hirnforschern die Talairach-Koordinaten zur Definition und Kartierung von Gehirnarealen. Damit legen sie den Grundstein für stereotaktische neurochirurgische Eingriffe.

Vor 100 Jahren

Polio

Man weiss noch nicht, was Poliomyelitis auslöst, spekuliert aber bereits, dass es sich wohl um eine Infektion handeln dürfte. Die Symptome sind wohlbekannt. In der Regel liegt etwa eine Woche zwischen den ersten Symptomen und den Lähmungserscheinungen. In einem Bericht in ARS MEDICI über die Erfahrungen bei einer Polioepidemie heisst es, dass es in 8 von 24 Fällen zu Lähmungserscheinungen kam; ein Kind starb an der Erkrankung. Das Durchschnittsalter lag bei 5 Jahren, der älteste Patient war 16, der jüngste 1 Jahr alt.

RBO