

Therapeutische Implikationen der Beteiligung exzitatorischer Aminosäuren an der Pathogenese dementieller Erkrankungen

G. Quack, C. G. Parsons und W. Danysz

Merz + Co. GmbH & Co., Frankfurt, Bundesrepublik Deutschland

Die Glutamat-Hypothese primärer Demenzen

Primäre dementielle Syndrome können auf der Basis eines ischämischen Insults (vaskuläre Demenz) oder durch neurodegenerative Veränderungen (Demenz vom Alzheimer Typ) entstehen. In jedem Fall wird eine Beteiligung exzitatorischer Aminosäuren (wichtigster Vertreter ist die Aminosäure Glutamat) an der Pathogenese diskutiert.

Glutamat ist der schnelle exzitatorische Neurotransmitter des Gehirns. In der Tat benutzen 70% aller ZNS-Synapsen Glutamat als Transmitter.

Glutamat aktiviert 3 große Klassen von Rezeptoren

- AMPA-sensitive ionotrope glutamaterge Rezeptoren: wahrscheinlich an fast allen Formen schneller exzitatorischer synaptischer Neurotransmission beteiligt und an einen Na^+/K^+ , manchmal auch Ca^{2+} -permeablen Kanal gekoppelt (Abb. 1 A).
- NMDA-sensitive ionotrope Rezeptoren, die erst nach erfolgter Depolarisation der postsynaptischen Membran aktiviert werden. Die Rezeptoren werden positiv moduliert durch Polyamine und Glycin und der assoziierte Ca^{2+} -permeable Kanal wird physiologisch durch Mg^{2+} in einer spannungs- und nutzungsabhängigen Weise blockiert. Die biophysikalischen Eigenschaften und die hohe Co^{2+} -Permeabilität machen den NMDA-Rezeptor unvergleichlich geeignet zur Vermittlung synaptischer Plastizität, die Lernprozessen und der Entwicklung von Toleranz- und Sensibilisierungssphänomenen zugrunde liegt (Abb. 1 B).
- Metabotrope Rezeptoren sind via G-Protein an Phospholipase C oder Adenylatcyclase gekoppelt. Wegen des damit verbundenen Anstiegs intrazellulärem Ca^{2+} wird eine Beteiligung metabotroper Rezeptoren an der synaptischen Plastizität diskutiert.

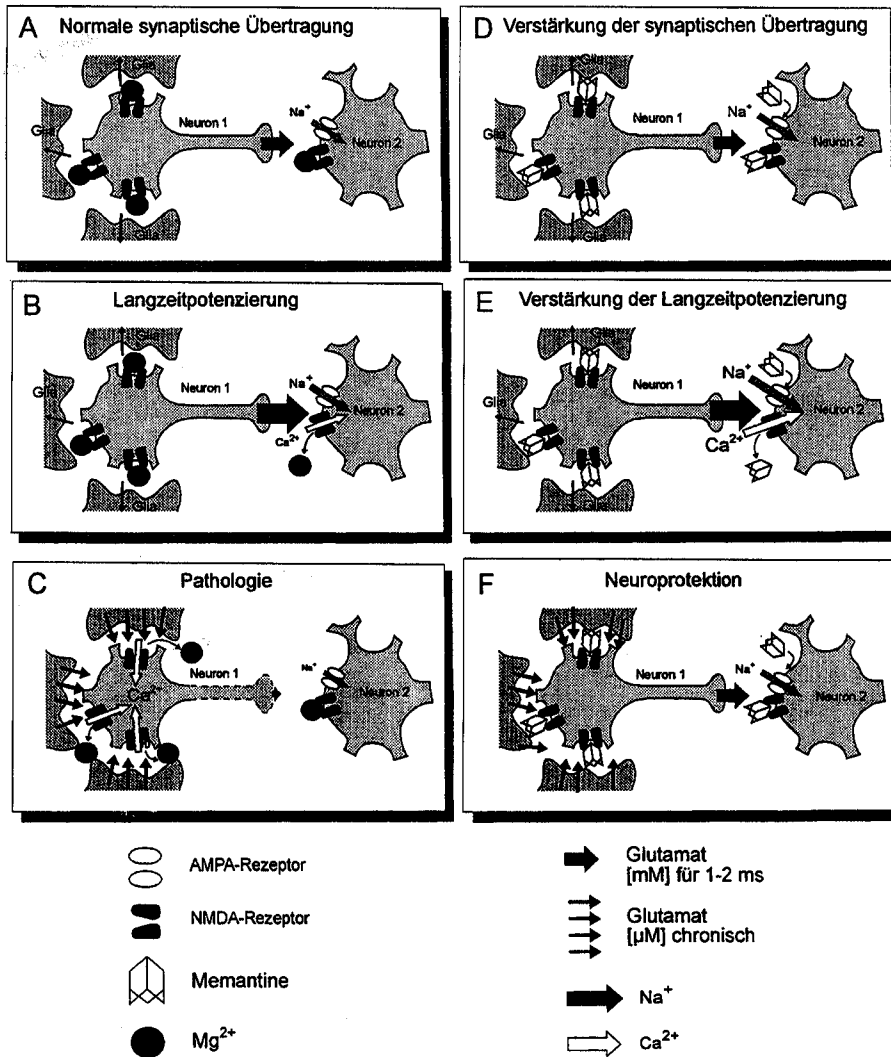


Abb. 1. Schematische Präsentation der angenommenen Wirkung von Memantine bei der Demenz (vergl. Text für nähere Erläuterungen)

Es gibt viele Hinweise, daß eine Störung der glutamatergen Neurotransmission der Symptomatik primärer Demenzen zugrunde liegt. So zeigen postmortale Untersuchungen von Alzheimer Gehirnen einen deutlichen Verlust glutamaterger Rezeptoren im fortgeschrittenen Stadium (z. B. Greenamyre et al. 1987, Armstrong et al. 1994).

Zieht man alleine diese Befunde in Betracht, könnte ein therapeutischer Ansatz die Supplementierung mit Glutamat oder hirnverfügbarer Glutamatanaloga sein, solange zumindest, wie noch eine ausreichende Rezeptordichte vorliegt.

Zwischenzeitlich wurden jedoch Hinweise erbracht, daß der massive Verlust glutamaterger Synapsen, wie er im späten Stadium des Morbus Alzheimer gesehen wird, eine sekundäre Folge der exzitotoxischen Wirkung von Glutamat auf Neurone ist (Abb. 1 C).

Dies führt zu der Erkenntnis, daß die Behandlung mit Agonisten kurzfristige symptomatologische Effekte zeigen könnte, jedoch die Progression der Erkrankung eher beschleunigt werden sollte. Ein eher rationaler Ansatz ist daher die positive Modulation von Glutamatrezeptoren (Greenamyre et al. 1988).

Ziele einer therapeutischen Intervention sind daher:

- Schutz von Neuronen gegen glutamaterge Überaktivierung
- Beibehaltung normaler physiologischer Neurotransmission zur Aufrechterhaltung synaptischer Prozesse
- Aktivierung suboptimaler glutamaterger Übertragung zur Linderung der Demenzsymptomatik.

Eine Substanz, die klinisch verifiziert, über die gewünschten Eigenschaften verfügt, ist der Glutamatmodulator Memantine (Akatinol Memantine^R). Im folgenden wird dargestellt, anhand welcher präklinischer und klinischer Daten bisher der entsprechende Nachweis erbracht werden konnte.

Der nicht-kompetitive NMDA-Antagonist Memantine kann aufgrund einer ausgeprägten Spannungsabhängigkeit und schneller Kanalblockade-Kinetik selektiv eine pathologische Aktivierung von NMDA-Rezeptoren vermindern

Memantine bindet an der MK-801-Bindungsstelle im NMDA-Kanal (Kornhuber et al. 1991, 1994). Dabei ähnelt die Kinetik der Kanalblockade und die Spannungsabhängigkeit derjenigen des Mg^{2+} , wodurch selbst hohe Konzentrationen von Memantine die synaptische Plastizität (z. B. gemessen als LTP) nicht negativ beeinflussen (Chen et al. 1992, Parsons et al. 1993, 1994, Fawkiewicz et al. 1996, Abb. 2 und 3). Während aber schnelle glutamaterge synaptische Übertragungen nicht blockiert werden (Glutamat ist im synaptischen Spalt für einige Millisekunden in einer Konzentration im Bereich von mM präsent), reduziert Memantine, anders als Mg^{2+} , die neurotoxischen Effekte von Glutamat unter pathologischen Umständen (Glutamat aktiviert z. B. bei Hypoxie und Ischämie langandauernd im Bereich von mikromolaren Konzentrationen, Abb. 1 (D-F)).

Die neuroprotektiven Effekte von Memantine wurden sowohl in vitro (Erdö und Schäfer 1991, Chen et al. 1992, Osborne und Quack 1992, Welser et al. 1993) als auch in vivo (Seif el Nasr et al. 1990, Backhauss 1992, Chen et al. 1992, Keilhoff und Wolf 1992, Wenk et al. 1994, 1995) untersucht.

Besonders hervorzuheben sind jüngere Untersuchungen von Danysz et al. (1994) mit dem klinisch relevanten Modell einer subchronischen Exzitotoxizität (Abb. 4 a). Hier wurde mittels Minipumpen der NMDA-Agonist Quinolinsäure über 14 Tage in das Ventrikelsystem appliziert und gleich-

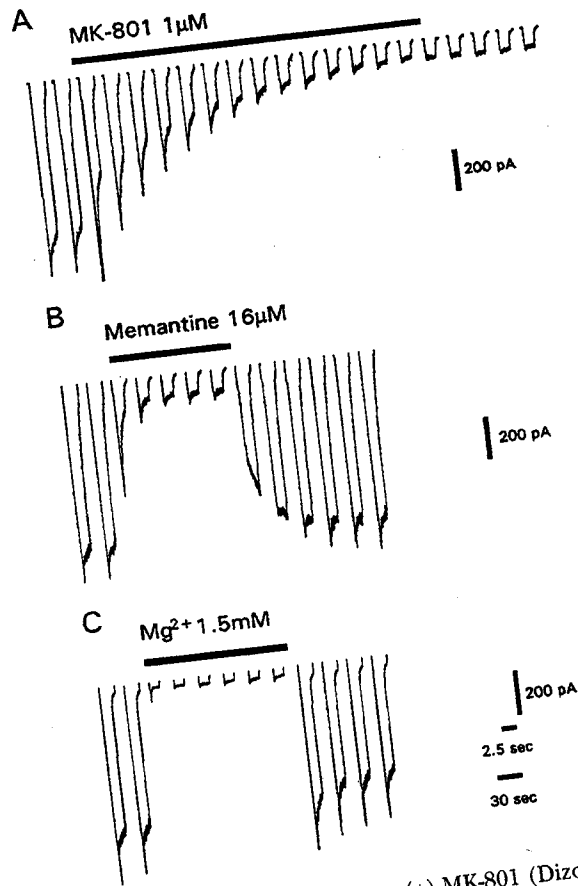


Abb. 2. Vergleich der Nutzungsabhängigkeit von (+)-MK-801 (Dizocilpine), Memantine und Mg²⁺. Einwärtsströme wurden von kultivierten Superior colliculus Neuronen im „whole cell“-Modus der „patch clamp“ Methode abgeleitet (Haltepotential -70 mV). 200 μM NMDA wurden in Gegenwart von 1 μM Glyzin alle 30 Sekunden für jeweils 2,5 Sekunden appliziert. A 1 μM Dizocilpine war für insgesamt 7 Minuten anwesend. In Abwesenheit von Dizocilpine waren selbst 10 NMDA-Applikationen nicht in der Lage, die Kontrollantwort wieder herzustellen. B 16 μM Memantine war für insgesamt 2,5 Minuten anwesend. Memantine zeigt eine rasche Blockade-/Deblockade-Kinetik. C 1,5 mM Mg²⁺ war für insgesamt 3 Minuten anwesend. Mg²⁺ weist eine noch schnellere Kinetik der Blockade und Deblockade auf (modifiziert nach Parsons et al. 1993)

Un-
zeitig über eine zweite Minipumpe systemisch Memantine verabreicht. Unter diesen Bedingungen wurde ohne Intervention ein progressiver Verlust synaptischer Plastizität („T-Labyrinth-Test“) und ein cholinerges Defizit beobachtet, die jedoch durch Memantine in der (humantherapeutisch relevanten) Gleichgewichtskonzentration von ca. 1 μM verhindert werden konnten. Hinweise auf ein progressionsmindernde Wirkung von Akatinol Memantine^R konnten auch in einer klinischen Studie erhalten werden (Görtemeyer et al. 1993).

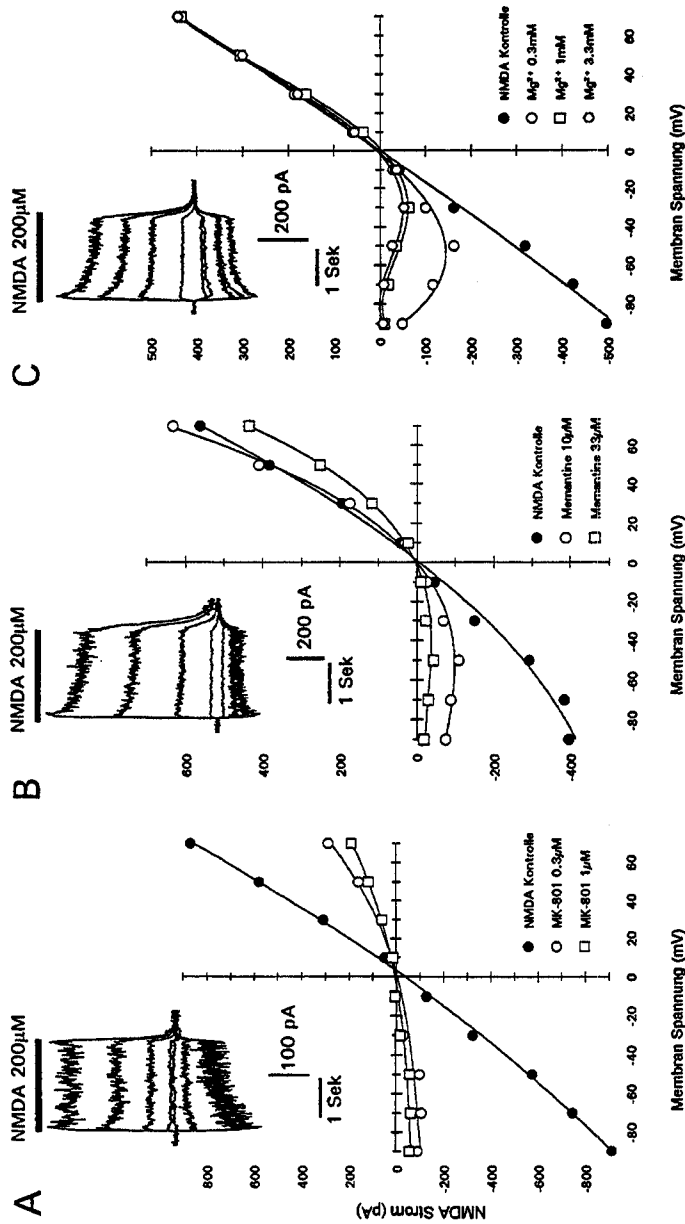


Abb. 3. Spannungsabhängigkeit der Blockade von NMDA-Antworten durch (+)-MK801 (Dizocipine), Memantine und Mg²⁺. NMDA wurde in Gegenwart von 1 μ M Glyzin und bei verschiedenen Haltepotentialen für 2,5 Sekunden appliziert (Zwischenapplikationsintervall 30 Sekunden). Ableitungen wurden im „patch clamp“-Modus der „patch clamp“-Technik mit Nystain-gefüllten Elektroden durchgeführt. In der Abbildung wurden die Plateauströme gegen das Membranpotential aufgetragen. **A** NMDA-Antworten wurden in An- und Abwesenheit von Dizocipine (0,3 und 1,0 μ M) abgeleitet. Die eingefügte kleine Abbildung zeigt Originalableitungen für 0,3 μ M. Dizocipine blockiert alle NMDA-Antworten unabhängig vom Membranpotential. **B** NMDA-Antworten wurden in An- und Abwesenheit von Memantine (10,0 und 33,0 μ M) abgeleitet. Die eingefügte kleine Abbildung zeigt Originaldaten für 10,0 μ M. Memantine blockiert NMDA-Antworten fast ausschließlich bei negativem Membranpotential. **C** NMDA-Antworten in An- und Abwesenheit von Mg²⁺ (0,3; 1,0 und 3,3 mM). Die kleine Abbildung zeigt die Original-Strom-/Spannungskurve in der Gegenwart von 0,3 mM Mg²⁺ (modifiziert nach Parsons et al. 1993)

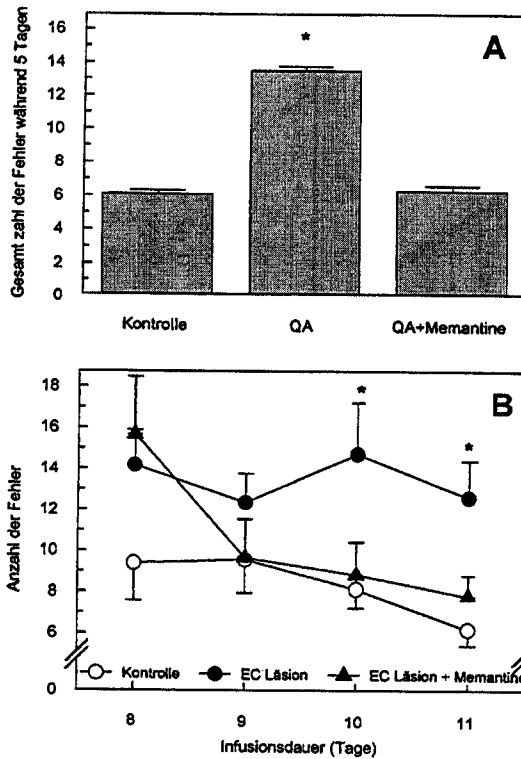


Abb. 4. A Neuroprotektive Wirkung von Memantine. Ratten erhielten eine i. c. v.-Infusion von Quinolinsäure (QA) mit Hilfe von Alzet Osmose-Pumpen über 2 Wochen. Nach Abschluß der Infusion zeigten die Tiere im „T-Labyrinth“ ein Lerndefizit. Parallele Infusion von Memantine s. c. (20 mg/kg x d, Alzet Osmose-Pumpen) konnte dieses Defizit völlig aufheben. Die Dosis von Memantine führt zu human-therapeutisch relevanten Plasmaspiegeln in Höhe von 1 μ M. Resultate wurden mit ANOVA und anschließendem Newman-Keuls-Test ausgewertet und als Mittelwerte \pm SEM (n = 8–10) abgebildet. *p < 0,05 (modifiziert nach Danysz et al. 1994). **B** Symptomatische Wirkung von Memantine. Der entorhinale Cortex (EC) von Ratten wurde zunächst akut mit QA läsiert. Danach wurde Memantine über 10 Tage infundiert (20 mg/kg x d, s. c., Alzet Osmose-Pumpen). Das durch die Läsion des EC verursachte Lerndefizit konnte durch Memantine weitgehend abgeschwächt werden. Resultate wurden mit ANOVA und anschließendem Dunnett-Test ausgewertet und als Mittelwerte \pm SEM (n = 8–10) abgebildet. *p < 0,05 (modifiziert nach Danysz et al. 1994)

Memantine zeigt positive Effekte auf synaptische Plastizität und verminderte Lern- und Gedächtnisleistungen

Klinisch mehrfach verifiziert ist die symptomatische Wirkung von Akatinol Memantine^R bei Demenzerkrankungen unterschiedlicher Genese (Ditzler 1991, Görtelmeyer und Erbler 1992, Pantev et al. 1993).

Im Tiermodell konnten Danysz et al. (1994) nun auch die symptomatische Wirkung von Memantine nach exzitotoxischer Läsionierung des ent-

rhinalen Cortex der Ratte nachweisen (Abb. 4 b). In geeignetem zeitlichen Abstand wurde nach Läsionierung Memantine bzw. Placebo wie bereits erwähnt systemisch via Minipumpen appliziert. Beide Behandlungskollektive wiesen zu Beginn ein Lerndefizit auf, 9 Tage nach der Läsion begannen jedoch die Memantine-behandelten Tiere besser zu lernen als die Placebo-behandelten. Diese Lernverbesserung war nur in Tieren mit einem Lerndefizit sichtbar.

Diese Daten werden gestützt durch Befunde von Dimpfel (1995), der *in vitro* eine Verstärkung glutamaterger synaptischer Transmission im CA1-Gebiet des Hippocampus beobachtete und Barnes et al. (im Druck), die unter chronischer Behandlung mit Memantine über das Futter eine Verlängerung der Dauer der Langzeitpotenzierung im Gyrus dentatus des Hippocampus feststellten.

Wie Memantine diese (nootropen) Effekte bewirkt, ist noch Gegenstand laufender Untersuchungen. In Anlehnung an Dimpfel (1995) kann eine Reduktion GABA-erger inhibitorischer postsynaptischer Potentiale durch selektive NMDA-Rezeptor-Blockade angenommen werden. Dafür sprechen Befunde, wonach der NMDA-Antagonismus von Memantine in verschiedenen Hirnregionen variiert und vom Rezeptor-Subtyp abhängt (Prado de Carvalho et al. 1993, Porter und Greenamyre 1995, Bresink et al. 1995, Parsons et al. 1996).

Zusammenfassung und Schlußfolgerungen

In Gegenwart therapeutisch relevanter Konzentrationen von Memantine werden sowohl die normale synaptische Transmission als auch die Langzeitpotenzierung (Abb. 1 E) nicht inhibiert. Memantine blockiert den NMDA-Kanal nur während der normalen synaptischen Transmission, verläßt ihn aber, wie Mg^{2+} , nach starker Depolarisation der Membran infolge kurzfristig hoher Glutamatkonzentrationen und ermöglicht so synaptische Plastizität (Abb. 1 D, E).

Andererseits blockiert Memantine bei pathologischer Aktivierung den NMDA-Kanal. Unter diesen Bedingungen liegen lediglich moderat erhöhte Glutamatkonzentrationen vor, die die eigentlich spannungsabhängige Blockade nicht aufzuheben vermögen (Abb. 1 F).

Memantine wirkt zusätzlich auf glutamaterge Erregungen bahnend (via AMPA-Transmission oder NMDA-vermittelter GABA-erger Desinhibition). Memantine ist daher zur symptomatischen und progressionsvermindernden Therapie primärer dementieller Erkrankungen geeignet.

Literatur

- Armstrong DM, Ikonovic MD, Sheffield R, Wenthold RJ (1994) AMPA-selective glutamate receptor subtype immunoreactivity in the entorhinal cortex of non-demented elderly and patients with Alzheimer's disease. *Brain Res* 639: 207-216
- Backhauss C, Karkoutly C, Welsch M, Kriegstein J (1992) A mouse model of focal cerebral ischemia for screening neuroprotective drug effects. *Pharmacol Toxicol Method* 27: 27-32

- Barnes CA, Danysz W, Parsons CG (1996) Effects of the uncompetitive N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor antagonist memantine (1-amino-3, 5-dimethyl-adamantane) on hippocampal long-term potentiation (LTP), short-term exploratory modulation (STEM) and spatial memory in awake, freely moving rats. *Eur J Neurosci* (in press)
- Bresink I, Danysz W, Parsons CG, Mutschler E (1995) Different binding affinities of NMDA receptor channel blockers in various brain regions-indication of NMDA receptor heterogeneity. *Neuropharmacology* 34: 533-540
- Chen, HSV, Pellegrini JW, Aggarwal SK, Lei SZ, Warach S, Jensen FE, Lipton SA (1992) Open-channel block of N-methyl-D-aspartate (NMDA) responses by memantine - therapeutic advantage against NMDA-receptor-mediated neurotoxicity. *J Neurosci* 12: 4427-4436
- Danysz W, Misztal M, Filipkowski RK, Kacmarek L, Skangiel-Kramska J (1994) Learning impairment induced by chronic infusion of quinolinic acid - protection by memantine. *Soc Neurosci Abstr* 20: 1722
- Ditzler K (1991) Efficacy and tolerability of memantine in patients with dementia syndrome. *Arzneimittelforschung/Drug Res* 8: 773-780
- Erdő SJ, Schäfer M (1991) Memantine is highly potent in protecting cortical cultures against excitotoxic cell death evoked by glutamate and N-methyl-D-aspartate. *Eur J Pharmacol* 198: 215-217
- Frankiewicz T, Potier B, Bashir ZI, Collingridge GL, Parsons CG (1996) Comparison of the effects of memantine and MK-801 on NMDA-induced current responses in cultured neurones and on synaptic transmission and LTP in area CA1 of the rat hippocampus *in vitro*. *Br J Pharmacol* 117: 689-697
- Görtelmeyer R, Erbler H (1992) Memantine in the treatment of mild to moderate dementia syndrome - a double-blind placebo-controlled study. *Arzneimittelforschung/Drug Res* 42: 904-913
- Görtelmeyer R, Pantev M, Parsons CG, Quack G (1993) The treatment of dementia syndrome with Akatinol Memantine, a modulator of the glutamatergic system. In: von Wild K (Hrsg) *Spektrum der Neurorehabilitation*. Zuckschwerdt, München
- Greenamyre JT, Penney JB, D'Amato CH, Young AB (1987) Dementia of the Alzheimer's type: changes in hippocampal [³H]-glutamate binding. *J Neurochem* 48: 543-551
- Greenamyre JT, Maragos EF, Albin RL, Penney JB, Young AB (1988) Glutamate transmission and toxicity in Alzheimer's disease. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 12: 421-430
- Keilhoff G, Wolf G (1992) Memantine prevents quinolinic acid-induced hippocampal damage. *Eur J Pharmacol* 219: 451-454
- Kornhuber J, Bormann J, Hubers M, Rusche K, Riederer P (1991) Effects of the 1-amino-adamantanes at the MK-801-binding site of the NMDA-receptor-gated ion channel - a human postmortem brain study. *Eur J Pharmacol* 206: 297-300
- Kornhuber J, Weller M, Schoppenmeyer K, Riederer P (1994) Amantadine and memantine are NMDA receptor antagonists. *J Neural Transm* 43 [Suppl]: 91-104
- Osborne NN, Quack G (1992) Memantine stimulates inositol phosphates production in neurones and nullifies N-methyl-D-aspartate-induced destruction of retinal neurones. *Neurochem Int* 21: 329-336
- Pantev M, Ritter R, Görtelmeyer R (1993) Clinical and behavioral evaluation in long-term care patients with mild to moderate dementia under memantine treatment. *Gerontol Psychiat* 6: 103-117
- Parsons CG, Gruner R, Rozental J, Millar J, Lodge D (1993) Patch clamp studies on the kinetics and selectivity of N-methyl-D-aspartate receptor antagonism by memantine (1-amino-3,5-dimethyladamantane). *Neuropharmacology* 32: 1337-1350
- Parsons CG, Krishtal OA, Misgeld U (1994) Comparative studies on NMDA receptor antagonism by amantadine (1-aminoadamantane) and memantine (1-amino-3,5-dimethyladamantane). *Soc Neurosci Abstr* 20: 1144
- Parsons CG, Pachenko VA, Pinchenko VO, Tsyndrenko AY, Krishtal OA (1996) Comparative patch clamp studies with freshly dissociated rat hippocampal and striatal neurones on the NMDA receptor antagonistic effects of amantadine and memantine. *Eur J Neurosci* 8: 446-454
- Porter RHP, Greenamyre JT (1955) Regional variations in the pharmacology of NMDA

receptor channel blockers: implications for therapeutic potential. *J Neurochem* 64: 614-623

Prado de Carvalho L, Bochet P, Rossier J (1993) NMDA receptors expressed in oocytes: effects of ligands related to HIV infection. *Soc Neurosci Abstr* 19: 1781

Seif el Nasr M, Peruche B, Rossberg C, Krieglstein J (1990) Neuroprotective effect of memantine demonstrated in vivo und in vitro. *Eur J Pharmacol* 1985: 19-24

Wenk GL, Danysz W, Mobley SL (1994) Investigations of neurotoxicity and neuroprotection within the nucleus basalis of the rat. *Brain Res* 655: 7-11

Wenk GL, Danysz W, Mobley SL (1995) MK-801, memantine and amantadine show potent neuroprotective activity against NMDA toxicity in the nucleus basalis - a dose response study. *Eur J Pharmacol* 293: 267-270

Korrespondenz: Dr. G. Quack, Merz + Co. GmbH & Co., Eckenheimer Landstraße 100-104, D-60318 Frankfurt, Bundesrepublik Deutschland