

# 3. Jan 11.16.43

## RES207\_Alzheimerforschung

Willkommen zum Forschungspodcast der Helmholtz-Gemeinschaft.

Ich bin Holger Klein.

In dieser Sendung kommen wir mal aus einer etwas anderen Richtung, nämlich von einer Pressemitteilung aus.

Darin beklagte ein Teil der Fachwelt sich über die Entscheidung der EU-Arzneimittelagentur.

Die EMA hat nämlich ein Medikament gegen Alzheimer nicht zugelassen.

Der Name des Medikaments ist Lekanemab.

Und in anderen Ländern kann man es durchaus bekommen.

In Japan und den USA zum Beispiel.

Kapier ich nicht.

Ich kapier schon nicht, was Alzheimer überhaupt ist.

Und welch ein Glück.

Ich kann jetzt reden.

Und zwar mit Christian Haas.

Der ist nicht nur Gruppenleiter am und Sprecher des Münchner Standorts des

Deutschen Zentrums für Neurodegenerative Erkrankungen, sondern er ist vor allem auch Biochemiker und hat in seinem Berufsleben einige wegweisende Entdeckungen zum Thema Alzheimer gemacht.

Hallo Herr Haas.

Ja, hallo.

Fangen wir doch bitte ganz von vorne an.

Wie ich eben sagte, kapiert ich nicht.

Was ist Alzheimer?

Tja, das ist gar nicht so leicht zu definieren.

Da haben unsere Kliniker auch immer Schwierigkeiten mit.

Es gibt ja viele Formen von Demenz.

Es gibt nicht nur die Alzheimer-Demenz.

Es gibt eine frontotemporale Demenz.

Es gibt die Schlaganfallabhängige Demenz.

Viele Leute versaufen ihre Intelligenz und ihr Gedächtnis.

Die Alkohol-Demenz wurde leider sehr, sehr häufig.

Also es gibt viele Arten verschiedener Demenzen.

Das heißt, Alzheimer und Demenz ist dasselbe, das Gleiche?

Das eine eine Unterart?

Also sagen wir mal so, die altersabhängige Demenz ist sehr, sehr häufig ein Alzheimer.

Aber es gibt eben auch verschiedene andere Arten von Demenzen und die müssen unsere Kliniker sehr sorgfältig auseinanderhalten.

Da auch jetzt wohl Behandlungen langsam aufkommen, die natürlich den richtigen Patienten gegeben werden müssen.

Wenn jetzt ein Patient mit frontotemporaler Demenz kommt und man glaubt, der hat Alzheimer und er kriegt das Alzheimer-Medikament, dann braucht er sich nicht zu wundern, dass es nicht funktioniert.

Nur nicht funktioniert oder würde es dann auch schlimmer werden?

Nö, das glaube ich nicht.

Aber die Krankheit würde ganz normal fortschreiten dann und da könnte man gegen nichts tun, wenn man den falschen Patienten praktisch behandelt mit dem falschen Medikament.

Frontotemporale Demenz, was genau ist das?

Ja, das ist eine seltenere Form, an der aber auch im DCDE ganz massiv gearbeitet wird.

Die zeichnet sich erst mal dadurch aus, dass es Persönlichkeitsveränderungen gibt.

Ganz schlimm, dass der eigene Partner sein Lebensgefährdung nicht mehr erkennt.

Der ist zwar als Mensch normal funktionsfähig, nach wie vor, aber eine völlig andere Persönlichkeit, was zu großen, großen Schwierigkeiten führt.

Und das andere ist, dieser Erkrankung hat merkwürdigerweise einen massiven Überlapp mit ALS.

Es gibt also Patienten in einer Familie, die haben ähnliche Genvarianten und da können Patienten sich zum Frontotemporalen Demenz entwickeln oder zur ALS.

Es gibt also beides, es sind Mischformen und die können sogar noch dazu gemeinsam auftreten.

Was ist ALS?

Das ist letztendlich eine Bewegungsstörung.

Da gibt es riesige Probleme mit der Versorgung von Muskeln, sodass Bewegung nicht mehr geht, Atmung am Ende auch nicht mehr funktioniert, Schlucken nicht mehr funktioniert.

Und Sie sagen Versorgung, damit meinen Sie nicht Blut, sondern mit Nervensignalen.

Sie sagten gerade bei der Frontotemporalen Demenz, da wäre der Mensch normal funktionsfähig.

Heißt das, ich würde meinen Alltag ganz normal gestalten können, mein Essen machen, mich anziehen, waschen, was man so bei alten Leuten ...

Ich meine, das ist eher körperlich.

Die sind also körperlich nicht irgendwie gebrechlich und es sieht eigentlich völlig normal aus.

Wir hatten das neulich mal in einer Patientenvorstellung hier im Institut.

Da kam zuerst ein Ehepaar rein, wo er Frontotemporale Demenz hat, und er lief in den Saal rein, singend sich vorstellend bereits, bevor er auf der Bühne war, bevor das Interview anfang.

Ein Hühner von Mann mit riesigen Muskeln, also vollkörperlich fit, aber Persönlichkeitsstörung ohne Ende.

Die Frau war völlig verzweifelt, hat uns ganz klar gesagt, sie erkennt ihren eigenen Partner nicht mehr.

In der zweiten Stunde hatten wir dann ein Alzheimerpärchen.

Da hatte er eher Alzheimer, und seine Frau hat ihn versorgt.

Das war ein Herz und eine Seele, die haben sich prima verstanden.

Das war ein supernettes Interview gewesen.

Klar, man hat sofort gemerkt, dass da natürlich eine Demenz vorhanden war.

Aber es war ein völlig anderes Verhältnis gewesen, als sich ein Ehepaar zu unterhalten.

Wenn jemand wie Sie sagt, man hat sofort gemerkt, dass da eine Demenz vorhanden war, woran merken Sie das?

Wenn ich mir meinen Vater angucke, dann sehe ich bestimmte Verwirrtheitszustände.

Aber ich würde mich nicht trauen zu sagen, es ist bestimmt eine Demenz, was der da hat.

Er ist natürlich schwierig, ich bin auch kein Arzt.

Mir fällt es genauso auf wie Ihnen wahrscheinlich auch, dass mal hier und da Fragen wiederholt werden im kurzen Abstand, Dinge zweimal oder dreimal erzählt werden im kurzen Abstand.

Wenn man dann nachfragt, hast du gerade eben erst erzählt?

Nö, habe ich nicht.

Da fällt es dann schon irgendwann auf.

Wir hatten jetzt die frontotemporale Demenz, und dann gibt es die Alzheimer-Demenz.

Inwiefern ist die anders?

Zum einen ist sie sehr stark altersabhängig.

Es ist ganz klar, je älter wir werden, umso höher ist die Chance, dass wir wirklich die Krankheit kriegen.

Das ist eine Frage des Ob oder des Wann.

Gute Frage.

Das ist schwer zu sagen.

Mein ehemaliger Mentor meinte, wir müssten eigentlich nur alt genug werden, dann würden wir die Krankheit schon kriegen.

Das stimmt nicht ganz, denn die über 100-Jährigen scheinen die Krankheit nicht mehr zu kriegen.

Ob das so stimmt, weiß ich nicht.

Aber es ist ganz klar eine ganz starke Korrelation da zwischen Altern und Alzheimer bekommen.

Ganz klar.

Dafür gibt es einen einfachen Mechanismus, meiner Meinung nach, der das hohe Risiko schlicht ganz einfach erklärt.

Bitte sagen Sie jetzt nicht Übergewicht.

Nein, es gibt einen pathologischen Mechanismus.

Ach so.

Welcher ist das?

Verstehe ich den überhaupt?

Ja, das kann man erklären.

Im Gehirn von den Alzheimer-Patienten, ohne jede Ausnahme, gibt es immer Plaks, das sind Ablagerungen von einem kleinen Eiweiß.

Dieses kleine Eiweiß bildet so Klumpen im Gehirn, die unauflöslich sind und das Gehirn dadurch nicht mehr abräumen kann.

Diese Klumpen, die bestehen aus dem kleinen Eiweiß, das nennen wir Amyloid.

Davon gibt es Tausende dieser Moleküle, die miteinander verkleben und die bilden dann große Fäden.

Diese großen Fäden verknäulen sich regelrecht und bilden dann die Plaks.

Das ist die eine auffällige Pathologie.

Und die nächste.

In Zellen selbst gibt es weitere Verklumpungen von einem anderen Eiweiß.

Die nennen wir dann auch Vibrillen.

Und die töten Nervenzellen auch dann entsprechend ganz gezielt ab.

Das heißt, wir haben zwei ganz auffällige Neuropathologien.

Außerhalb der Zellen viele, viele, viele Plaks.

Das Gehirn ist übersät damit.

Und innerhalb von den Nervenzellen gibt es weitere Ablagerungen, die vermutlich dann zum Nervenzelltod führen.

Und letztendlich die Ablagerungen in den Zellen werden hervorgerufen, offensichtlich durch die Ablagerungen, die zuerst kommen außerhalb der Zellen in den Plaks.

Und ich habe mir damals schon vor 34 Jahren die Frage gestellt, wie entstehen diese Plaks eigentlich?

Und als ich da in Boston mit anfang, hat man mir erklärt, ja, das geht nur in der Krankheit.

Und man bekommt Alzheimer und dann entstehen diese Plaks.

Deswegen können wir die auch in einfachen Modellsystemen wie Zellkultur gar nicht nachvollziehen.



D.h. zuerst ist man davon ausgegangen, dass diese Plaks ein Marker für Alzheimer wären und gar nicht der Auslöser?

Ja, also zumindest nur im hohen Alter auftreten.

Und wenn die Krankheit kommt, die korrelieren dann mit den Plaks einigermaßen jedenfalls.

Und dadurch, dass es ein reiner, man glaubt, dass es ein reiner altersabhängiger Krankheitsprozess ist, kann man das überhaupt nicht nachvollziehen in irgendwelchen Modellsystemen.

Wir hatten kein Modellsystem für Alzheimer.

Es gab es schlicht und einfach nicht.

Ich hab das einfach hinterfragt und gesagt, warum?

Das glaub ich nicht.

Es war klar, dass dieses Amyloid wie mit 2 Scheren aus dem Vorläufer rausgeschnitten wird.

Aus einem großen Eiweiß.

Man hat eine große Papprolle.

Da wird ein Schnipsel rausgeschnitten mit 2 verschiedenen Scheren.

Die schneiden einmal vorne, einmal hinten.

Und das Amyloid-Schnipsel verklebt mit sich selbst.

Das war schon klar gewesen damals.

Und bildet die Plaks irgendwann.

Aber nicht nachvollziehbar irgendwie irgendwo.

Wir brauchten dringend Modellsysteme, wo wir genau diesen Prozess studieren konnten.

Die Idee war natürlich, wenn wir den Prozess abstellen, diese Amyloid-Bildung, dann können wir die Krankheit verhindern.

Und genau das geschieht momentan mit den Antikörpern.

Bloß wie untersuchen.

Und das war das.

Dieser Prozess tritt bei uns allen auf.

Ohne jede Ausnahme.

Bei jungen Leuten, bei Neugeborenen und bei alten Leuten.

Nur der Unterschied ist, dass je älter wir werden, umso schlechter wird dieses Amyloid abgebaut.

Und diese Verklebung des Amyloids, die ist natürlich konzentrationsabhängig.

Je mehr Amyloid wir haben, umso besser kann es aggregieren.

Wenn es im Alter nicht mehr so gut abgebaut wird, akkumuliert es langsam im Gehirn.

Und dann beschleunigt sich die Plak-Bildung.

Meine Konsequenz daraus war, gucken wir doch mal in ganz normalen menschlichen Zellen nach.

In Nierenzellen, die wir leicht kultivieren können in der Kulturschale.

Ob die das Amyloid produzieren und ins Kulturmedium abgeben.

Mit der Idee wurde ich ausgelacht im Lab-Seminars.

Mein erstes bei Harvard.

Warum? - Weil das total dumm ist.

Kann ja nicht sein.

In Kidneyzellen Alzheimer studieren, das ist das Allerdümmste.

Das höre ich heute auch noch immer, dass es dumm ist.

Ich kann dazu nur eines sagen.

Es war genau ein Experiment notwendig, um die Stimmung komplett zu ändern.

Das hat auf Anhieb funktioniert.

Wie haben Sie das durchgegangen?

Sie haben eben auch gesagt, das glaube ich nicht.

Was ist das für eine jugendliche Arroganz, die dazu führt, dass man, ich will, dass das so ist, und das probiere ich jetzt mal aus?

Wie kommt man auf so eine Idee überhaupt?

Das ist eine gute Frage.

Die Idee kam mir damals, weil wir alle von der Wand standen.

Ich bin nach Harvard gegangen und wollte dort ein Alzheimer forschen.

Da sagte man mir, es gibt keine Modellsysteme, da kann man gar nicht dran forschen.

Was die da so gemacht haben im Labor, das war damals ziemlich langweilig und war etwas erschütternd.

Ich habe meinen eigenen Ausweg gesucht und wollte wirklich molekular arbeiten, sodass ich im Labor Schritt für Schritt nachvollziehen kann, was geschieht denn bei der Erkrankung.

Dazu waren normale, simple Zellkultursysteme eigentlich die allerbeste Lösung.

Warum gerade Nierenzellen?

Nur weil die so leicht zu kultivieren sind?

Ja, die sind leicht zu kultivieren.

Man muss sich vorstellen, das war Anfang der 90er Jahre.

Da konnte man zum ersten Mal gentechnisch arbeiten.

Das heißt, wir konnten Zellen entsprechend manipulieren, wir konnten fremde Gene einschleusen, überexprimieren und so weiter.

Und all diese Prozesse gingen in den Nierenzellen hervorragend gut.

Ich hatte damit Erfahrung von meiner Doktorarbeit schon und wusste, wie man mit diesen Zellen umgeht, wie man die genetisch manipulieren kann.

Ich dachte, ich nutze das einfach aus und lege es damit mal los.

Was haben die Kollegen und Kolleginnen denn dann gesagt, als es beim ersten Versuch geklappt hat?

Haben die sich wenigstens geschämt?

Nein, also es waren ja auch die meisten, es waren reine Kliniker gewesen damals im Labor.

Und die Folge für meinen damaligen Chef war dramatisch.

Er hat das Ergebnis gesehen und hat schlagartig erkannt, was es bedeutet und schlagartig sein gesamtes Labor bis zum heutigen Zeitpunkt komplett umgebaut.

Er hat praktisch über Nacht sofort komplett alles drauf gesetzt.

Also ich habe so etwas an Effizienz auch noch nie erlebt, wie schnell so etwas ging.

Und er hat das Ergebnis, obwohl er gar nicht so viel vorher darüber nachgedacht hat, sofort verstanden und in einer Art und Weise weiter gesponnen.

Da konnte ich nur staunen.

Das Ergebnis, das Sie damals erzielt haben, oder was Sie damals gesehen haben, was bedeutet das?

Bedeutet das, dass wir alle zu Alzheimer neigen und aufpassen müssen, dass es irgendwie nicht verklumpt?

Ja, im Prinzip schon.

Das hat eigentlich gezeigt, dass wir alle, egal in welchem Alter wir sind, wir produzieren dieses Amyloid ständig vor uns hin.

Ich habe das damals dann natürlich auch an Nervenzellen nachvollzogen und gesehen, dass sie sogar noch viel mehr produzieren.

Das heißt, im Gehirn wird ausgerechnet am allermeisten von diesem Zeug gemacht.

Und genau da, wo es den größten Schaden überhaupt anrichtet.

Im Grunde bräuchten wir gegen Alzheimer, also zur Prävention, nur so etwas wie einen Thrombozyten-Aggregationshemmer für Amyloid.

Genau, da haben viele Leute drüber nachgedacht.

Man kann einmal Aggregation hemmen.

Das hat ein Problem, das muss man sich so vorstellen, wenn Sie zwei Moleküle haben, die miteinander verkleben, zwei so Amyloidmoleküle, und Sie wollen das Verkleben verhindern, dann brauchen Sie pro zwei Amyloidmoleküle mit Sicherheit eine chemische Substanz, die sich dazwischen lagert.

Und bei einer unendlich hohen Anzahl von Molekülen, die verkleben Amyloidmoleküle, brauchen Sie unendlich hohe Anzahlen von dieser fremden chemischen Struktur im Gehirn.

Das heißt, Sie brauchen von diesem Medikament sehr hohe Konzentrationen.

Und deswegen bin ich da sehr skeptisch, weil das wird sicherlich irgendwelche Nebenwirkungen haben.

Man hat das lang probiert.

Es gibt auch Ansätze zur Aggregationsinhibition.

Aber ich glaube nicht, dass sie die besten sind.

Ich würde viel eher die Produktion einfach abdrehen.

Das kann man machen.

Und die andere Möglichkeit, wie man es jetzt eben macht, ist, mit Antikörpern versuchen, das Material regelrecht wegzufressen.

Das schon verklumpte Material, also die Plaques mit Antikörpern.

Genau, die Plaques regelrecht wegzufressen.

Wie schalten Sie die Produktion überhaupt aus?

Das war damals das Nette mit dem Zirkultursystem.

Das scheint ja ein grundlegender biologischer Mechanismus zu sein.

Wenn wir alle das machen, dann scheint das möglicherweise irgendeinen Sinn, obwohl der Wurmfortsatz hat auch keinen Sinn.

Ja, aber Sie haben einen guten Punkt.

Wir machen das alle.

Es gibt zwei Enzyme, die funktionieren wie so Papierscheren.

Die sehen sogar im Prinzip aus wie eine Papierschere.

Und mit diesem Zirkultursystem haben wir zum ersten Mal die Möglichkeit, überhaupt diese Scheren zu isolieren.

Das waren Enzyme, und die kommen in uns allen vor.

Diese Art von Enzymen kann man sehr leicht chemisch inhibieren.

Das geht relativ simpel.

Viele Pharmafirmen haben dann entsprechende Inhibitoren entwickelt.

Jetzt kommt natürlich der Punkt, Sie haben vollkommen recht, ob dieses Amyloid selber eine Funktion hat, weiß ich nicht.

Ich glaube, das ist ein Abfallprodukt.

Aber die Scheren selber sind ja nicht dazu da, uns blöd zu machen.

Diese Scheren haben sicherlich richtige biologische Funktionen.

Und genau in dieses Problem sind wir dann auch reingelaufen.

Das ganze Arbeitsgebiet weltweit.

Alle haben probiert, diese Scheren auszuschalten.

Wir haben dann relativ schnell gemerkt, dass beide Scheren essentielle Funktionen haben, die man eben nicht ausschalten kann.

Das wurde natürlich dann von Gegnern, diese Amyloid-Hypothese, benutzt.

Und zu sagen, das ist alles Quatsch, was wir da behaupten mit dem Amyloid.



Aber das ist Unsinn.

Die Scheren haben völlig andere Eiweiße rausgeschnitten als die Amyloid-Hypothese.

Die haben eine superwichtige biologische Funktion.

Und wenn man diesen Prozess unterbindet, dann gibt es Probleme im Gehirn oder auch in der Peripherie.

Patienten haben teilweise Hauttumoren entwickelt, riesige Probleme entwickelt im Darm.

Und diese Versuche am Menschen mussten dann aus den Gründen sehr schnell eingestellt werden.

Könnte man nicht andere Scheren designen?

Ja, sowas kann man auch machen.

Die dann gezielt nur das Amyloid erbauen und sonst nichts.

Aber die muss man ins Gehirn einbringen.

Das ist auch nicht ganz einfach.

Und dann gab es eben diese super Idee von einem guten Kollegen und Freund von mir.

Der kam aus der Krebsforschung ursprünglich.

Und da wurden genau damals in den 90er-Jahren die ersten Antikörpertherapien entwickelt.

Und der sagte sich, worum könnte man es eigentlich nicht ganz genauso machen mit dem Alzheimer-Patienten?

Das sind Plaques im Gehirn.

Wenn wir das Gehirn gegen diese Plaques einbringen, dann sollte der Antikörper die Plaques erkennen.

Und dann gibt es im Gehirn, so wie auch in der Peripherie, ein Abwehrsystem von Immunzellen.

Diese Immunzellen würden die Plaques, auf denen die Antikörper sitzen, erkennen, gezielt da hinvekrieren.

Die wandern da regelrecht, riechen da regelrecht und laufen da drauf zu und fangen an, die Plaques abzufressen.

Und das wurde im Hausmodell ausprobiert erstmalig.

Das war so Ende der 90er.

Und irrsinnig erfolgreich.

Wenn man diese Mäuse rechtzeitig behandelt hat, bevor die viele Plaques hatten, bekamen die auch im Alltag keine Plaques mehr und auch keinen Gedächtnisverlust.

Das war ein krachendes Ergebnis für mich damals.

Ich habe diesen Kollegen nur bewundert.

Das war einfach eine absolut geniale Idee gewesen, damit Antikörpern gezielt gegen vorzugehen.

Wie bekommt man Antikörper ins Gehirn?

Das ist ja eine andere Frage.

Das ist ein Riesenproblem.

Das kann man einmal so machen, dass man eine relativ hohe Dosis in die Peripherie ins Blut gibt.

Und davon geht vielleicht ein Prozent ins Gehirn rüber.

Das ist ein bisschen primitiv.

Und hat natürlich das Problem, sollten die Antikörper irgendwelche Nebenwirkungen haben in der Peripherie, bei den hohen Konzentrationen, ist das ein Riesenproblem.

Es gibt in der Zwischenzeit sogenannte Brain Shuttles, mit deren Hilfe man gezielt Antikörper, aber auch andere Stoffe über die Hirnschranke drüberbringen kann.

Da gibt es eine Art Rezeptor in dem Blutgefäßsystem im Gehirn.

Der ist dazu da, Eisen zu transportieren, von einer Seite vom Blut ins Gehirn, auf die andere Seite.

Diesen Rezeptor kann man ausnutzen, indem man den Antikörper zum Beispiel, den man ins Gehirn bringen will, eine Art Klebestelle anbringt, das einen Rezeptor erkennt.

Und der bindet einen Rezeptor und wird auf die andere Seite drüber transportiert.

Dann kann man mit wesentlich geringeren Mengen an Antikörpern in die

Peripherie gehen und kriegt wesentlich höhere Mengen ins Gehirn rein.

Wo sind wir jetzt in der Timeline der Grundlagenforschung an Alzheimer?

Eben sagten Sie in den 90er-Jahren irgendwas.

Im Endeffekt hat das gut 30 Jahre gedauert, bis man dem Patienten erste positive Ergebnisse gesehen hatte.

Das war ein langer Prozess.

Das muss man sich auch immer vor Augen halten, wenn Leute sagen, wir brauchen bessere Medikamente.

Das ist nicht das Wunderexperiment, Alternativen.

Deswegen wird das Medikament nicht zugelassen, der Antikörper.

Da kann ich nur vorwarnen.

Da können wir uns in 20 Jahren widersprechen.

Vielleicht geht es heute schneller als 30 Jahre, viel schneller als 20 Jahre, geht es auch nicht.

Es ist im Moment auch nichts anderes auf dem Markt.

Ich kann das ganz gut überblicken.

Da ist nichts, aber auch gar nichts.

Worüber Sie gerade reden, ist dieses Medikament, dessen Namen ich schon wieder vergessen habe.

Das ist eine Tablette?

Ist das eine Injektion?

Nein, das ist ein Antikörper.

Der ist in Lösung und den kriegt man per Infusion.

Und der hängt auf so einem Shuttle?

Es gibt verschiedene Antikörper mit einem ähnlichen Wirkungsmechanismus.

Einer von denen von einer großen Pharmafirma, der hängt an so einem Shuttle dran.

Ich glaube, das ist auch das große Ziel im Endeffekt, dass wahrscheinlich alle versuchen werden, diesen Shuttle zu verwenden.

Der per se auch Probleme hat, aber das ist sehr schwierig zu erklären.

Da gibt es auch Nebenwirkungen.

Wir haben bei einer frontotemporalen Demenz versucht, ein Protein zu ersetzen im Gehirn von Patienten, auch mit diesem Brain Shuttle System.

Da gibt es Seiteneffekte, Nebeneffekte, die den Shuttle ändern mussten.

Es ist alles nicht ganz einfach, aber letztendlich mit moderner Wissenschaft machbar.

Vor allen Dingen stelle ich mir vor, dass das recht schwierig zu beforschen ist.

Sie können sich ja jetzt nicht einfach ins Seniorenheim latschen und sagen, du kommst mal mit hier, nimm das mal.

Dann gucken wir mal, wie es geht.

Wahrscheinlich muss da bestimmt ein Ethikkomitee drüber gucken.

Ja, natürlich.

Wie forscht man denn an idealerweise lebenden Gehirnen?

Das ist natürlich sehr schwierig.

Für mich schon mal gleich gar nicht, weil ich Biochemiker bin und kein Mediziner.

Wir nennen das Translation.

Das ist immer der Schritt von Zellkultur oder Mausmodellen oder heutzutage Stammzellen des Menschen bis hin wirklich zu Menschen.

Wir sagen das immer Bench-to-Bed-Seite.

Blöder Begriff, aber der beschreibt es ganz gut, wo es hakt.

Das ist die Translation.

Das muss man eben gut hinkriegen.

Unser Prinzip hier im Institut war, mir war klar, die meisten von uns sind Grundlagenforscher.

Man hat das früher so gemacht, dann hat sich Ärzte reingeholt und die Grundlagenforschung machen lassen.

Das halte ich für kompletten Unsinn.

Die Ärzte können andere Sachen viel besser.

Die Grundlagenforschung können wir selber, dafür brauche ich keinen Arzt.

Ich brauche den Arzt, um die Grundlagenforschung in Patienten zu bringen.

Wir haben zusammengearbeitet und uns von dort die Neurologen reingeholt.

Die machen dann bei uns die Patientenforschung.

Aber in enger Zusammenarbeit mit uns Grundlagenforschern, die verstehen unsere Ideen, die verstehen unsere Ansatzpunkte, haben aber gleichzeitig den Kontakt zum Patienten.

Es vergeht zwischen Erkenntnis, also ihrerseits Erkenntnis der Biochemiker in der Grundlagenforschung und der Translation dann zur Ärzteschaft.

Wie viel Zeit vergeht da?

Haben Sie da so einen direkten Draht?

"Hey, ich habe ein neues Protein gefunden, spritz das mal dem Schneiderei."

Das ist so ...

Nein, nein, nein, überhaupt nicht.

Das muss sehr sorgfältig alles vorbereitet werden, in präklinischen Versuchen mit eindeutiger Evidenz.

Dann muss ein Medikament entwickelt werden, was in absoluter Reinheit hergestellt werden muss, was irrsinnig teuer ist.

Es muss sogenannte Tox-Studien geben, also auf Giftigkeit und

Nebenwirkungen, die, muss man auch klar sagen, auch in Affen stattfinden müssen, aus guten Gründen.

Das können wir hier auch gar nicht machen.

Die kosten auch sehr viel Geld, sehr viel Erfahrung.

Das können nur die Pharmaindustrie in Zusammenarbeit mit Instituten wie dem Dezenten-Ehemacher.

Dieses Medikament Leucanemab, ist das eine Heilung?

Können wir Alzheimer heilen?

Nein, nein.

Ich mache das auch gerne bei Öffentlichkeitsvorträgen, dass ich den Titel nehme "Können wir Alzheimer jeweils heilen?"

Und wenn die Überschrift ein Fragezeichen hat, lautet die Antwort "Nein".

Das ist ein rhetorisches Gesetz.

Und ich sage am Anfang auch gleich, nein, können wir niemals.

Das bin ich der Meinung.

Das ist ein großes Erschrecken in der Audience, aber wenn das Gehirn geschädigt ist, ist es vorbei, in meinen Augen.

Ein geschädigtes Gehirn wieder zu reparieren, vielleicht mal irgendwann mit Stammzellen, aber das ist nicht in erreichbarer Weite.

Das glaube ich nicht.



Das heißt, wir müssen das Gehirn zu dem Zeitpunkt erhalten, wo der Patient in die Klinik kommt, mit den Schädigungen, die er hat, und hoffentlich auf dem Stadium halten.

Oder das Allerbeste wäre natürlich, präventiv zu arbeiten.

Wenn man die Patienten so früh reinholt in die Klinik, eben ab einem Alter, wo das Risiko langsam vorhanden ist, und die Plaks aufgebaut werden im Gehirn, und dann ganz frühzeitig mit der Behandlung anfängt.

Das ist natürlich schwierig.

Man muss die Patienten finden, die doch gar keine Patienten sind, um es krass auszudrücken.

In Ihrem Sinne, wenn Sie sagen "Gehirn geschädigt", dann ist auch das ganze Gehirn geschädigt.

Da kann man nicht sagen, ich nehme ein Stückchen raus, dann werden sich da schon die Neuronen neue Wege bilden.

Aber die Plaks sind dann überall, wenn Sie erst mal dran sind.

Ja, die breiten sich relativ übers ganze Gehirn wesentlichen aus.

Ist es denkbar, dass wir früher oder später dann, also Thema Prävention, dass wir früher oder später vielleicht, ab Renteneintritt alle zwei Jahre, ein großes Blutbild machen lassen und da irgendwelche Marker drin finden?

Ja, das ist sehr denkbar.

Da wird momentan heftig dran gearbeitet.

Und da gibt es gewaltige Fortschritte im Augenblick.

Vor allem ist jetzt sogar, also bisher hat man in der Hirnflüssigkeit nachgeschaut, was aber für die Patienten sehr schmerzhaft ist.

Die kriegen das im Rückenmark abgesaugt.

Das ist kein schöner Prozess.

Und in der Zwischenzeit kann man das über einen Blutproben ganz gut messen.

Das ist technisch noch sehr aufwendig, aber das wird machbar sein.

Und es gibt jetzt schon so erste Testplättchen, wo mit einem Blutropfen letztendlich, überall, auch in Afrika, überall, auf das Testplättchen tropft und dann einschickt und dann nachweisen kann, ob da Marker für Alzheimer da sind oder nicht.

Da bin ich pfälzenfest und überzeugt, das wird kommen und zwar in absehbarer Zeit.

Absehbarer Zeit?

Ein Jahrzehnt?

Ja, vielleicht sowas.

Ich bin immer sehr vorsichtig.

Ich habe mich da schon mal sehr in den Nesseln gesetzt als junger Wissenschaftler, als man mich fragte, wie lange es dauert, bis wir den ersten großen Durchbruch hatten.

Bis jetzt Medikamente kommen, da dachte ich, zehn Jahre.

Das war für mich damals eine ultra lange Zeit, zehn Jahre.

Vor 30 Jahren war das.

Ja, genau.

Da war ich natürlich voll daneben.

Deswegen bin ich sehr vorsichtig in der Zwischenzeit, weil man nie weiß, was dann noch alles querekommen kann.

Aber diese Biomarker, die werden kommen und im Blut testbar sein.

Da bin ich ziemlich überzeugt davon.

Weil jetzt, wo ein erstes Medikament da ist, von dem man, glaube ich, schon mehr und mehr, je länger man es testet, immer bessere Ergebnisse kriegt, wäre es unglaublich wichtig, dieses Medikament so früh wie möglich zu geben.

Viele der Studien, die gemacht worden sind mit diesen Antikörpern, sind gescheitert, komplett.

Da gab es keine Verbesserung oder Stabilisierung des Gedächtnisses.

Das hatte in den allermeisten Fällen einen vorn Grund.

Dieser Antikörper wurde zu spät gegeben.

Die Patienten waren schon sehr fortgeschritten in der Krankheit.

Die hatten Demenz.

Da ist nichts mehr zu reparieren.

Irgendwann gibt es dann einen Prozess, der sich von selbst vervielfältigt und der gar nicht mehr von dem Plagg selber abhängig ist.

Ich habe Ihnen vorhin erzählt, es gibt noch diese anderen Ablagerungen in den Nervenzellen.

Die haben die dumme Eigenschaft, die können sich, wie beim Rinderwahn so ähnlich, sich selbst vermehren und von Zelle zu Zelle wandern.

Das ist ein ganzes Problem, das der Patient im Anschub braucht.

Dann entwickelt sich die Krankheit weiter und weiter.

Dann ist es einfach zu spät.

Das ist meine ganz große Kritik an der EMMA-Entscheidung, dass sie den Antikörper nicht zulassen.

Dieser Antikörper kann nur gegeben werden in extrem frühen Krankheitszuständen, wenn es den Patienten relativ gut geht.

Dieses sogenannte Fenster einer Behandlung ist im Moment für Patienten für immer.

Die hätten jetzt die Chance, für das nächste halbe, dreiviertel Jahr behandelt zu werden, weil sie genau noch in dem offenen Fenster sind.

Wenn der Antikörper erst ein Jahr später oder gar nicht zugelassen wird, sind die für immer, muss man klar und deutlich sagen, für immer aus diesem Fenster draußen.

Die EMMA hat gesagt, nicht zu viele Nebenwirkungen.

Was sind das für Nebenwirkungen, die das hat?

Die Nebenwirkungen sind klar vorhanden und zum Teil auch schwer.

Es gibt so eine Art Ödeme im Gehirn.

Es gibt auch Gehirnblutungen.

Es sind jetzt auch zwei Patienten in den USA gestorben, die solche Gehirnblutungen hatten.

Allerdings ist es klar in letzter Zeit, dass es dafür bestimmte Risikofaktoren gibt, für diese Patienten, die dazu neigen, solche Nebenwirkungen zu zeigen.

Diese Risikofaktoren kann man sehr leicht feststellen.

Das ist technisch überhaupt kein Problem.

Wenn man Patienten in die Klinik holt und behandelt, dann wird man tun, und das steht auch eigentlich auf der Behandlungsinformation des Medikaments drauf.

Dann wird man diese Patienten untersuchen und die genau aus dieser Behandlung rausnehmen.

Die Risikofaktoren, das sind genetische Risikofaktoren?

Genetische Risikofaktoren, die man leicht messen kann.

Die kann man sehr leicht messen.

Die können entweder heterozygot verlegen, also wir haben immer zwei Gene.

Und wenn ein Gen kaputt ist, ist das Risiko schon hoch.

Aber wenn beide den gleichen Schaden tragen oder die gleiche Veränderung tragen, ist die Chance sehr groß, dass es Nebenwirkungen gibt.

Und diese Patienten müssen eben rausgenommen werden aus der Behandlung oder so früh behandelt werden, dass sie noch gar keine Plaques im Gehirn haben.

Dann sind die Nebenwirkungen relativ gering.

Das wird momentan übrigens auch in einem Clinical Trial probiert.

Man behandelt diese Patienten ganz früh, bevor die überhaupt irgendwelche Plaques im Gehirn haben.

Also wirklich prophylaktisch letztendlich behandelt.

Also ein 50-Jähriger oder ein 60-Jähriger nimmt sich schon mal zwischen und guckt in 10 Jahren, wie hat es denn funktioniert?

Der hat diesen Risikofaktor.

Und das Absurde ist, ausgerechnet dieser Risikofaktor, der die Nebenwirkungen drastisch erhöht, erhöht gleichzeitig das Risiko für Alzheimer drastisch.

Das ist ein ganz bekannter Risikofaktor.

Der wurde 1993 gefunden.

Das ist einer der ersten großen Risikofaktoren, die jemals in dem Gebiet gefunden worden sind.

In der Zwischenzeit weiß man, dass wenn die Patienten wirklich beide Gene verändert haben, dann neigen die mit fast 100%iger Wahrscheinlichkeit dazu, im hohen Alter Alzheimer zu kriegen.

Das Traurige ist, dass man genau diese Patienten nicht behandeln kann.

Doch, früh genug.

Ich muss auch nur heute zum Arzt.

Der muss gucken, ob ich diese Risikofaktoren habe.

Wie sieht man das aus dieser Behandlung an?

Man muss natürlich gucken, das wird getestet in den USA.

Genau an diesen Patienten, ob das geht früh genug, muss man sehr sorgfältig die Patienten verfolgen.

Wegen dieser Nebenwirkungen.

Aber ich bin da relativ optimistisch.

Ich habe auch gerade vor kurzem den Kliniker gesprochen, der diese Studie durchführt.

Der ist regelrecht begeistert.

Weil er meinte, dass es zum ersten Mal eine präventive Studie sein wird.

Wo man wirklich die Krankheit rauszögern kann.

Den Beginn der Erkrankung.

Wie lange würde es dauern?

Ich gebe jetzt dem Menschen mit diesen Risikofaktoren, gebe ich das

Medikament, um die Krankheit rauszuzögern.

Wie lange muss ich warten, bis ich sehe, ob die Krankheit ...

Das ist bei den Patienten gar nicht so leicht zu sagen.

Aber es gibt andere Patienten, die super interessant sind dazu.

Super selten, das ist weniger als 1% in der Bevölkerung, die haben genetisch vererbten Alzheimer.

In einer Familien wird das Risiko für Alzheimer vererbt.

Und die Kinder haben dann, wenn sie die Gen-Mutation tragen, eine praktisch 100%ige Chance, krank zu werden.

Man weiß aber nicht, wann.

Doch, relativ genau.

Es sind unterschiedliche Gen-Veränderungen.

Aber die treten in wesentlichen in drei Genen auf.

Die kann man sehr leicht feststellen.

Es gibt in der Zwischenzeit eine klare Korrelation von der Stärke der Mutationen, die beeinflussen diese Amyloid-Bildung.

Je stärker sie die beeinflussen, umso früher tritt die Krankheit auf.

In einzelnen Familien kann man nicht exakt, aber relativ exakt vorhersagen, wann die Krankheit mit dieser Mutation auftreten wird.



Es gibt weltweite Kohorte, die Patienten sind selten, sie müssen weltweit zusammenarbeiten, um solche Familien zu finden.

Diese Familien sind natürlich für das Lernen von Behandlungen unglaublich wichtig.

Das DZNE hier in München und in Tübingen, wir arbeiten da ganz gezielt mit diesen Konsorten zusammen.

Wir suchen Patienten in ganz Deutschland, Familien in ganz Deutschland, die wir in diese Studien mit einschleusen.

Das ist extrem wichtig, weil man letztendlich bei den Familienmitgliedern vorhersagen kann, wann sie die Krankheit bekommen.

Wir wissen auch genau, wo das Fenster noch offen ist für eine Behandlung.

Das ist eine Studie von 10 Jahren vor Beginn oder noch früher.

Diese Studien laufen im Moment.

Da gibt es eine sehr interessante Studie, wo man jetzt schon anfängt, einzelne Patienten mit Hilfe dieses Antikörpers den Ausbruch der Erkrankung nach hinten zu verschieben.

Das heißt, da sind Patienten jetzt vorhanden, die über ihren eigentlich vorausgesehenen Beginn der Erkrankung aufgrund der Mutation weit drüber hinaus sind und einige von den Patienten nicht mal Amyloid-Plak-Ablagerungen zeigen.

Das sind jetzt einzelne Patienten bisher.

Das ist keine große statistisch abgesicherte Untersuchung.

Aber wir kennen diese Patienten und arbeiten mit diesen Mutationen auch in Zellkulturen und in Mäusen.

Wir wissen, wie drastisch die sind.

Wenn diese Mutationen da sind, bekommt man die Krankheit mit 100-prozentiger Wahrscheinlichkeit.

Plötzlich gibt es hier Patienten, die kriegen gar keine Amyloid-Ablagerungen.

Das kann meiner Meinung nach kein Zufall mehr sein.

Wäre es zulässig zu sagen, wenn die das nicht kriegen, kriege ich das erst recht nicht?

Wenn sie dann rechtzeitig behandelt werden würden, ja.

Das wäre der Idealfall.

Das wäre ja so was Impfungsartiges.

Ich gehe einmal im Jahr in die Apotheke und kriege keine Alzheimer.

Im Optimalfall, sogar so 2-3 Mal im Leben, kriegt man das Amyloid gespritzt und dann macht der Körper seiner eigenen Antikörper dagegen und dann kann er sich das nicht mehr verändern.

Das wäre die optimalste Sache, die man sich vorstellen könnte.

Das ist wirklich echte Zukunftsmusik.

Können Sie sich das vorstellen?

Nicht im Sinne von Traum, sondern früher oder später werden wir da

hinkommen?

Als Traum ja.

Das Problem ist natürlich, wollen Sie ihr Leben lang oder 2-mal die Hälfte oder ein Drittel eine hohe Antikörperkonzentration im Gehirn haben?

Ich weiß nicht, was diese Antikörper alles so veranstalten.

Wie oft lassen wir uns volllaufen auf Kosten unseres Gehirns?

Das ist auch so ein Punkt.

Wir wissen das Risiko und trinken trotzdem ganz gern auf der Party Wurst.

Würde ich nicht empfehlen.

Aber Spaß macht es trotzdem.

Aber auch ich mal meinen, so ist es nicht.

Na klar, logisch.

Das wäre dann halt so eine Abwägung.

Aber bevor ich da hinkäme oder bevor so ein Medikament da hinkäme, dass ich es mir tatsächlich mehr oder weniger wie eine Influenza- oder Covid-Impfung spritzen lassen kann, da vergeht ja sehr viel Zeit, da vergehen sehr viele Studien.

D.h. bevor das überhaupt angeboten würde, könnte ich einigermaßen sicher sein, dass mein Gehirn nicht platzt, wenn ich das hier mitmache.

Es muss von vornherein klar sein, dass da keine Nebenwirkungen auftreten.

Es muss irgendwie verfolgbar sein.

Im Moment ist das Verfolgen der Nebenwirkungen technisch sehr aufwendig.

Es müssen immer ein paar Gehirnschans gemacht werden.

D.h. die Patienten müssen mindestens einmal im Monat so einen Gehirnschans gemacht bekommen.

Das ist irrsinnig aufwendig.

Man muss sich auch mal vorstellen, man lebt auf dem Land, muss man irgendwo in eine Klinik fahren, die so ein Gerät überhaupt hat.

Dann kostet das ein wahnsinniges Geld.

D.h. da ist noch viel, viel, viel zu tun.

Man muss es auch mal klar sehen, die Entwicklung ist in meinen Augen im Moment ein Riesendurchbruch.

Man muss die Effekte von den Medikamenten sehen, was an einem klaren Mechanismus angreift.

Aber das ist der Beginn des Ganzen.

Wir sind praktisch auf der Stufe, wo viele der z.B.

Aids-Medikamente oder auch Tumormedikamente vor 20, 30 Jahren waren.

Wir sind ganz am Beginn, praktisch am Tag 1.

Deswegen ist es momentan ein bisschen zu viel verlangt, was die Presse will oder auch viele meiner Kollegen wollen.

Das Medikament ist nicht gut genug, hat Ema ja auch gesagt.

Die Effizienz ist zu gering im Verhältnis zu den Nebenwirkungen.

Das ist der Anfangspunkt.

Jetzt geht es darum, die Dinge zu optimieren, um das gescheit hinzukriegen.

Aber man darf das jetzt nicht deswegen komplett kleinreden.

Es gibt Kollegen von mir, Wissenschaftler, die sträuben sich nach wie vor komplett dagegen und sagen, diese ganze Amyloid-Geschichte ist alles Unsinn, alles Quatsch.

Diese Medikamente funktionieren nicht.

Einige sagen sogar, da ist riesen Betrug dahinter.

Querdenkerei ohne Ende im Moment.

In der Akademie?

Ja, da gibt es einige Leute, die das behaupten.

Da erscheint nächstes Jahr ein großes Buch, was das ganz groß darstellen wird, von einem Science-Writer, der sich gerade in der New York Times vorgestellt hat.

Da finden Dinge statt im Moment, die ich als Wissenschaftler nicht ganz verstehe.

Wir haben klare, eindeutige Fakten, was der Auslöser oder der Trigger der Erkrankung ist.

Und das ist das Amyloid.

Auch die klinischen Daten, die es jetzt gibt, sind meiner Meinung nach, ich habe mit vielen Klinikern gesprochen, die selbst Patienten behandeln, mein ehemaliger Mentor hat gerade den tausendsten Patienten behandelt mit dem Antikörper.

Meiner Meinung nach sind diese Fakten unwiderleglich.

Das ist ein gesellschaftliches Problem.

Wir müssen endlich wieder zurück zu den wissenschaftlichen Fakten und nicht zu irgendwelchen Behauptungen, die in den Social Media kreisen, ohne dass sie irgendwie begründet werden können.

Aber wenn selbst aus der Wissenschaft heraus diese Sachen so angezweifelt werden, nutzt es ja gar nichts, zu den wissenschaftlichen Fakten zurückzukommen.

Die Wissenschaftler, die daran zweifeln, sind ja schon da.

Das ist ein guter Punkt.

Das ist manchmal auch wirklich zum Verzweifeln.

Ganz ehrlich gesagt.

Ich blicke jetzt auch zurück auf 34 Jahre Forschung an Amyloid.

Und den Gegenwind, den ich da bekommen habe, und die Art und Weise des Gegenwinds, ist teilweise wirklich weit unter die Gürtellinie.

Also man muss da ein sehr, sehr, sehr dickes Fell haben.

Da werden zum Beispiel Spiegel-Bestseller publiziert mit dem Titel "Die

Alzheimer Lüge".

Das sagt alles.

Wenn Sie das Buch aufschlagen, Spiegel-Bestseller, im 2.

Satz bin ich mit Name, Titel und Adresse als der Oberlügner erwähnt.

Warum gibt es diesen Gegenwind?

Woher kommt der?

Kann es sein, dass Sie auch völlig falsch liegen?

Sie und alle Kollegen, diese 30 Jahre.

Das fragt man sich als Wissenschaftler immer.

Ganz klar.

Gerade wenn solche Dinge hochkommen.

Ein Wissenschaftler, der nicht an sich selbst zweifelt, ist kein guter Wissenschaftler.

Ganz klipp und klar.

Aber das Problem ist, diese Selbstzweifel können einen Wissenschaftler dahintreiben, dass man irgendwann nahe zu Depressionen kommt, weil man an sich selbst nicht mehr glaubt, und die 100.000-mal hinterfragt.

Das ist auch ein gefährliches Spielchen.

Das ist ein eigenes Thema, glaube ich.

Aber ich glaube, man muss sich nicht so einfach auf die Hypothese stellen.

Man darf niemals in eine Hybris verfallen.

Und denken, ich habe meine Hypothese aufgestellt, die ist super toll, und die muss jetzt richtig sein.

Sonst ist man irgendwann Linus Pauling.

Genau.

Man stellt eine Hypothese auf und versucht nachzuweisen, ob sie stimmt oder nicht.

Und beides ist gut.

Wenn die Hypothese falsch war, bin ich ein guter Wissenschaftler gewesen, habe nachgewiesen, dass es nicht stimmt.

Ich habe Beweise auf molekularer Ebene, auf genetischer Ebene.

Und dann hieß es immer, jetzt müsst ihr den Menschen bringen, den Beweis.

Und diese Beweise sind jetzt im Endeffekt im Menschen erbracht worden.

Ein Antikörper, der die PLAX abräumt, hat einen Effekt auf die Ablagerung in den Nervenzellen, die mit den PLAX selber gar nichts direkt zu tun haben, auf Zelltod, auf Neurodegeneration, auf Gehirnschrumpfung und auf Gedächtnis.

Die Effekte sind nicht super toll, klar, aber die sind vorhanden.

Eindeutig.



Und damit ist meiner Meinung nach diese sogenannte Amelie-Hypothese bewiesen.

Und ich vertrete das jetzt auch öffentlich.

Ich sage, diese Hypothese ist keine Hypothese mehr.

Das ist ein Fakt.

Und keine Hypothese ist ein großer Unterschied.

Die Kritik aus der Fachwelt, wie wird die formuliert?

Wie äußern die das?

Klar können die einfach sagen, du lügst doch, tschüss.

Aber das ist ja absolut unprofessionell.

Wenn, dann will ich ja doch ihre These, ihre Theorien erschüttern.

Also das ist doch der Trick.

So ging es ja auch bei der Syphilis damals.

Ja, genau.

Die kam eigentlich deswegen auf, weil ein Clinical Trial nach dem anderen gescheitert ist.

Und zwar zum Teil dramatisch.

Wenn man in den Zeitungen mal verfolgt, was es da für Headlines gab, die Süddeutsche hat eine Headline auf der ersten Seite, oben in großen grünen

fettgedruckten Buchstaben, "Das Versagen der Alzheimer-Forschung" auf der Headline.

Da wundert man sich dann schon.

Das sind so klinische Versuche, die wirklich in der Tat nicht funktioniert hatten.

Trotz aller Vorhersagen.

Wir hatten diese tollen Mausmodelle, wo die Antikörper ganz toll funktioniert hatten.

Wir hatten all die Mechanismen erforscht vorher, die unserer Meinung nach klipp und klar waren.

Und plötzlich geht man Patienten, räumt die Plugs ab, und der Gedächtnisverlust geht nicht weg.

Im Gegenteil, wird immer schlimmer und schlimmer.

War natürlich drastisch gewesen.

Die ersten klinischen Versuche haben den Klinikern sehr viel erklärt.

Da hat man zum ersten Mal gemerkt, welche Fehler man gemacht hat, die man vorher gar nicht wusste.

Die Krankheit wird locker 20-30 Jahre, bevor der Patient oder der Arzt irgendwas merkt, auf Gedächtnis, wird die Krankheit angelegt.

Das wussten wir vorher schlicht und einfach nicht.

Das war unbekannt.

Das bekam man erst raus, als man angefangen hat, die Patienten zu behandeln.

Man muss ganz früh reingehen in den Patienten.

Wir können nicht reingehen, bevor sie Plugs haben.

Man muss die Plugs sehr sensitiv detektieren.

Und auch den Gedächtnisverlust, den beginnenden Gedächtnisverlust, super sensitiv nachweisen.

Dann geht man rein, und dann funktioniert es.

Aber diese vielen gescheiterten klinischen Versuche, die haben den Gegnern der Amylot-Hypothese Wasser auf die Mühle gegeben und eine klare Argumentationslage gegeben.

Wenn der große Ansatz klinisch komplett daneben ging, war ich auch sehr erschüttert.

Ich habe mich auch selbst mal hinterfragt, stimmt das überhaupt?

Haben wir denn recht?

Haben wir da irgendwo einen Fehler drin?

Was machen wir falsch?

Aber einen tatsächlichen Fehler konnte noch niemand nachweisen in dieser Hypothese?

So direkt nicht.

Es wird immer wieder behauptet, es gibt viele Menschen, die haben Plugs und

die Krankheit nicht.

Das ist eine ganz andere Sache.

Es gibt diese berühmte Nonnen-Studie.

Das waren alte Nonnen, die mit super Gedächtnisfähigkeiten noch gestorben sind.

In dem Gehirn hat man nachgeschaut, und da war bei vielen von denen schon das Gehirn voller Plugs.

Das hat man damals genommen als Beweis dagegen, dass die Plugs mit der Krankheit nichts zu tun haben.

In der Zwischenzeit weiß man sehr genau von Folgestudien, dass ein Gehirn, das so voll ist mit Plugs, nicht mehr lange braucht, um die Krankheit zu entwickeln.

Das wäre der richtige Weg dahin gewesen.

Sie haben die Krankheit aber mit Sicherheit relativ lang letztendlich übertrumpfen können.

Wahrscheinlich auch dadurch, dass sie eine gesunde Lebensweise hatten.

Eine einfache Lebensweise, in klaren Zeiten, jeden Tag.

Wahrscheinlich nicht viel Stress.

Das glaube ich auch.

Nicht so wie unsereins hier.

Natürlich hatten die auch ihr Gedächtnis ständig trainiert.

Die Nonnen hatten alle keinerlei Übergewicht.

Keinerlei Bluthochdruck.

Das waren sicherlich Faktoren, die die haben lange leben lassen.

Deswegen gab es den langsam aber sicheren Aufbau der Plugs im Gehirn.

Hätte aber auch noch was ganz anderes bedeuten können.

Hätte bedeuten können, dass es nicht nur die Plugs sind, sondern dass es noch ganz andere Mechanismen gibt.

Ist das denn auszuschließen?

Nein.

Ich arbeite auch selbst in meinem Labor seit gut 12 Jahren am Immunsystem des Gehirns.

Das trägt sicherlich zur Krankheit bei.

Moment.

Das Gehirn hat ein eigenes Immunsystem?

Ja.

Ich dachte, es gäbe nur ein Immunsystem.

Nein.

Das Gehirn und die Peripherie sind komplett voneinander getrennt durch die

Blutirnschranke.

Das Gehirn hat eigene Immunzellen.

Diese Immunzellen hat man paradoxerweise lange geglaubt, das war auch etwas merkwürdig, dass diese Immunzellen im Alzheimer schlechte Wirkungen haben und letztendlich die Krankheit beschleunigen.

Die Wissenschaftler meinten, die würden die Krankheit auslösen.

Es wurde dann vor 14 Jahren ein genetischer Risikofaktor gefunden, dessen Gen im Gehirn ausschließlich in diesen Immunzellen exprimiert wird.

Das hat mir damals sofort übernachzudenken gegeben.

Jetzt habe ich ein Problem.

Diese Immunzellen haben einen Risikofaktor, der beschleunigt den Alzheimerausbruch oder erhöht die Chance drastisch.

Daran muss ich arbeiten.

Das könnte ja sein, dass das der wirkliche Mechanismus ist.

Das hat vielleicht mit dem Amyloid gar nichts zu tun.

Ich habe mein gesamtes Labor, damals sind das neue Gebäude vom DCND eingezogen, und über Nacht, mit dem Einzug, habe ich mein gesamtes Labor umgebaut und komplett darauf fokussiert.

Ich habe mir damals geschworen, das ist praktisch ein zweiter Beginn in meiner Laufbahn hier in München, ich kann jetzt noch mal einen Neustart machen und was anderes probieren.

Letztendlich waren diese Amyloid-Geschichten ausgeforscht.

Da war ich eigentlich zufrieden mit, wir hatten das alles in der Tasche.

Let's do something else.

Dann kam ausgerechnet dieser Risikofaktor in die Immunzellen, der mir dann super zu denken gegeben hat.

Ich dachte, bevor ich mir jetzt lange Gedanken darüber mache, gucke ich mal nach, was da passiert.

Das war eine verdammt gute Idee, eine richtig gute Idee.

Ich habe das aus dem Bauch heraus entschieden damals.

Ich glaube, so Bauchentscheidungen sind wichtig in der Wissenschaft.

Wir haben viel noch an Parkinson gearbeitet damals.

Die Parkinson-Forschung habe ich über Nacht eingestampft, komplett.

Die Forschung an Amyloid weitgehend auch.

Und praktisch zu 100% mich konzentriert auf diese Immunrisikofaktoren.

Was machen die denn, diese Immunfolge?

Das war super interessant.

Ich habe dafür zurückgedacht, man kann alles super kompliziert machen, diese Immunzellen sind super kompliziert im Gehirn, die kann man aber auch in Kultur halten.

Man gibt männliche Stammzellen, die man dahin differenzieren kann.

Riesener Aufwand war mir damals, weil ich schnell die Antwort haben wollte, zu aufwendig.

Ich bin zu den guten alten Nierenzellen zurück.

Und habe in diesen Nierenzellen, das kann man heutzutage ganz gut machen mit diesen Genschere, das weißt du schon gehört, diese CRISPR-Scheren, kann man da wunderschöne Mutationen einführen.

Die kann man als Risikofaktor darstellen.

Und habe dann so einen Test gemacht, diese Immunzellen im Gehirn, die fressen einfach fremden Kram weg.

Plaks, Bakterien, whatever.

Und habe dann geguckt, was passiert eigentlich mit solchen Immunzellen, wenn sie diese Mutationen tragen, mit diesen Kidneyzellen, wenn sie diese Mutationen tragen.

Und habe den Plaks gefüttert, alles mögliche andere Zeug, was da im Gehirn rumschwimmt und nicht gut ist.

Und siehe da, dieses Fressen von diesem Fremdmaterial war sofort geblockt oder drastisch reduziert.

Und dieses Experiment war eines der ersten, was wir gemacht hatten damals.

Und über Nacht hatten wir es entschieden, ganz klar, diese Immunzellen müssen eine schützende Funktion haben.

Sie haben den Reparaturmechanismus gefunden.



Genau.

Und es war eben genau das Gegenteil von dem, was viele, viele Leute damals gesagt hatten.

Die sagten, Immunzellen sind schlecht, die dürfen nicht aktiviert werden.

Und was sie dann fanden, war der absolute Kracher.

Und nicht wir alleine, das haben andere Leute auch parallel gefunden.

Dieser Risikofaktor ist dazu da, Immunzellen, die normalerweise im Gehirn durch die Gegend wandern, gucken, was da so falsch läuft, die müssen aktiviert werden, wenn irgendwas richtig falsch läuft.

Wenn ein Plak da ist, ein Bakterium da ist, dann müssen sie ein Risikogenprogramm aktivieren.

Dafür gibt es einen An- und Ausschalter.

Und dieses Risikogen, das ist der Anschalter dafür.

Und wenn man das kaputt macht, bleiben die Immunzellen im sogenannten Ruhezustand, dem guten Zustand liegen und können nicht aktiviert werden.

Haben Sie den Ausschalter auch gefunden?

Dieser Anschalter ist wichtig, damit die Immunzellen aktiviert werden.

Und ausgeschaltet werden sie dann, wenn letztendlich der Stress von außen weg ist, die Plaks weg sind.

Dann langweilen die sich von alleine.

Genau, und dann geht es wieder zurück in den Normalzustand.

Aber dieser Normalzustand war in der Literatur und von meinen Kollegen als der gute Zustand bezeichnet und deaktiviert als der böse Zustand.

Und als wir unsere Deckung gemacht hatten, hatten wir kurz drauf im DCNE ein großes Meeting zu dem Immunsystem im Gehirn von Alzheimer-Patienten.

Und ich habe dann auf diesem Meeting noch nie einen Vortrag gehalten, weil ich nie daran gearbeitet hatte.

Ich war dann als Sprecher, noch dazu ausgerechnet, als erster Sprecher des gesamten Meetings.

Da saßen alle Editoren von Nature, Science und was weiß ich was drinnen.

Und ich dachte jedenfalls, einen voll benannten Vortrag gehalten, mit einer komplett neuen Idee.

Das Gegenteil von dem, was alle gedacht hatten.

Und ich dachte, das ist der große Kracher.

Und hatte das auch gerade bei Science eingereicht.

Und die Editorin saß direkt vor mir, 3 Meter Abstand Maximum.

Und ich war schon ziemlich begeistert, ehrlich gesagt, und die erste Frage, die kam, das war erschütternd.

Das war keine Frage, das war ein Kommentar eines älteren Wissenschaftlers auf diesem Gebiet, der mich anbrüllte, "You and your research is toxic for the young audience in this room."

Warum sollte Ihre Forschung giftig für das junge Publikum im Raum sein?

Weil ich die komplett irgendwie fehlerhafte, mit einer völlig abstrusen Idee.

Ketzerei hat er gerufen.

So ähnlich.

Heresie ist das.

Also ich bin normalerweise nicht auf den Mund gefallen.

Aber in dem Augenblick ist mir leider Gottes keine gescheite Antwort eingefallen.

Die gescheite Antwort wäre gewesen, dass vielleicht mal ältere Leute mit den alten Hypothesen vielleicht mal ins Labor gehen sollten und die Hypothesen überprüfen sollten.

Das wäre die gescheite Antwort gewesen.

Und hintendran noch, es gibt keinen falschen Weg in der Wissenschaft.

Sie selbst hatten gesagt, wenn ich scheitere, habe ich auch da eine Erkenntnis gewonnen.

Ja, genau.

Und das wollte dieser Herr nicht einsehen.

Das Erschütternde war, er war dann wenige Wochen später noch dazu Gutachter am DCNE gewesen.

Und ich habe natürlich darauf bestanden, dass er mich nicht begutachtet.

Das ist in dem Fall der recht einverständene Konflikt of Interest.

Aber wäre nicht super gewesen, wenn der Sie begutachtet hätte und zu Ihren Ergebnissen hätte kommen müssen?

Tja, also was ich aber gemerkt habe, ich war völlig erschüttert, also echt platt gewesen.

Das sind so die Down Times als Wissenschaftler.

Aber auf dem Heimflug kam es dann eigentlich, ich dachte, hey, wenn der Typ so reagiert, dann habe ich da offenbar eine riesen Entdeckung gemacht.

Und letztendlich, das Paper kam dann raus in Science Translation Medicine, also eines der besten Journals überhaupt.

Und ist für die in der Zwischenzeit das Vorzeigepaper überhaupt, weil das ein Feld revolutioniert hat, mit einfachsten Mitteln.

Wie gesagt, erste Experimente in Kidneyzellen.

Sie haben den Anschalter des Reparaturmechanismus gegen Plaques im Gehirn gefunden.

Ja.

Schalten Sie den einfach ein?

Genau, das machen wir auch gerade.

Ach so.

Wie?

Das ist ein Protein, was in die Oberfläche geht, wie so ein Rezeptor.

Wenn so ein Rezeptor in der Oberfläche ist, bindet irgendwas dran.

Das gibt dann den Signaleffekt in der Zelle, der letztendlich dann zum Abrufen eines neuen Genprogramms führt.

Und das Abschalten geschieht so, dass dieser Rezeptor letztendlich zerschnitten wird mit einem Schlag.

Da kommt eine Protease an, das ist ein Scherenenzym wieder, der schneidet das Ding durch, und dann ist es futsch.

Und dann kann man mit der Oberfläche arbeiten.

Das haben wir sehr früh in dieser Publikation schon gefunden, dass das der Mechanismus ist, wie das Ding abgeschaltet wird.

Letztendlich kam uns dann die Idee, wir könnten ja auch jetzt wieder einen Antikörper entwickeln.

Und zwar einen Antikörper, der in der Nähe dieser Schlitzstelle bindet und den Zugang der Schere verhindert.

Proteaseinhibitor.

Genau.

Weil diese Proteaseinhibitoren bei den Sekretarsen im Alzheimerhirn Riesenprobleme dargestellt haben.

Was?

Sekretare?

Diese Scherenenzyme spielen bei der Amyloproduktion eine Rolle.

Die haben alle biologisch wichtige Funktionen.

Stimmt, das hatten wir schon, die wollen wir nicht kaputt machen.

Genau.

Und die Schere, die diesen Anhalter schneidet, ist ausgerechnet eine von diesen Enzymen.

Man kann nicht zu viele andere Substrate schneiden.

Das war kein Ansatz, keine Option.

Aber die Idee war dann, wir machen einen Antikörper, der gezielt die Schnittstelle erkennt von diesem Anhalter.

Und die ist einmalig im Gehirn.

Das hat nur dieser Anhalter und sonst niemand.

Und wenn wir nah genug den Antikörper an die Schnittstelle bringen, dann wird er verhindern, dass die Protease oder diese Scherenenzyme da überhaupt hin kann.

Und das ist das Problem, dass wir in der Rezeption zwei Bindungsstellen.

Und deswegen vernetzen die auch immer zwei Proteine miteinander.

Und in dem Fall zwei Anhalter miteinander.

Und der Effekt ist, wenn so zwei Anschalter vernetzt werden, dann fangen die erst recht an, ein Signal abzugeben, positives.

Was dann über die anderen hinweg kaskadiert.

Genau.

Und wir haben einen doppelten Mechanismus, den wir beeinflussen.

Wir vernetzen den Rezeptor, der dann mehr Signalstärke ergibt.

Und das Genprogramm schneller abrufen kann.

Und dieser Antikörper ist sehr weit entwickelt.

Das haben wir mit einer Firma zusammen gemacht.

Wir haben den Antikörper bei uns im Labor entwickelt.

Mithilfe von einer Central Facility von Helmholtz.

Da stellen wir molekulare Antikörper her in großen Mengen.

Und die haben uns Antikörper hergestellt.

Gegen diese Region, wo wir die Schnittstelle gefunden haben.

Und einen sogenannten Lead-Antikörper.

Der gezielt diesen Mechanismus aktiviert.

Und dann war mir klar gewesen, jetzt ist es so weit.

Jetzt brauche ich Fachleute, die sich mit Antikörpern auskennen.

Und das hatte niemand bei uns im Labor.

Und wir haben dann zusammengearbeitet mit einer Firma in San Francisco.

Eine Biothekfirma, die damals gerade so gegründet wurde.

Und mit denen haben wir jetzt zusammen letztendlich einen Antikörper entwickelt.

Der auch im humanen System funktioniert.

Nicht nur in der Maus und in der Zellkultur.

Und der auch im Menschen dann getestet wird.

Jetzt gerade getestet wird oder demnächst irgendwann?

Die Firma hat ihn schon getestet.

Da gab es Nebenwirkungen wegen den besagten Brain Shuttles.

Das wird momentan repariert.

Ich glaube, die wissen ganz gut, woran es liegt.

Da muss was umgebaut werden im Antikörper.

Und es ist verdammt gut, dass ich diese Partner habe.

Ich habe viele Partner in meinem Fachgebiet.

Ich glaube, die kriegen das ganz gut hin.



Es gibt Konkurrenz in der Zwischenzeit.

Wir waren die Ersten, die so einen Antikörper publiziert hatten.

Weltweit.

Also keine Firma.

In dem Fall sind wir noch ohne Firma gemacht.

Dann kamen aber viele große Pharmafirmen, also richtig große Pharmafirmen, die den gleichen Ansatz gewählt hatten.

Und in der Zwischenzeit gibt es eine ganze Reihe von solchen Antikörpern.

Die nutzen den gleichen Mechanismus.

Was auch eine schöne Bestätigung ist.

Jetzt ist die Idee, wenn diese Antikörper diesen Signalweg in den Immunzellen aktivieren und die Immunzellen besser PLAX wegfressen können, wie wäre es dann mit einer Doppelbehandlung?

Wir nehmen den Antikörper gegen die PLAX plus den Antikörper, der diese Immunzellen aktiviert und dann die PLAX schneller abbaut.

Brauchen wir das überhaupt?

Also Ihr Reparaturschalter würde dir nicht genügen?

Alleine reicht es nicht.

Ich glaube, dass die PLAX-Bildung im Alter so was von overwhelming ist, so was von stark ist, dass die alles übertrifft, was wir irgendwie pharmakologisch leicht

machen können.

Ich glaube, da wäre beides sehr gut.

Und ein zweiter Punkt ist der, diese Immunzellen, wenn die angefangen haben, nach Immuntherapie die PLAX wegzufressen, wie verrückt, fressen die sich voll mit dem PLAX.

Da ist viel Fette drinnen.

Und diese Mikroglia, die ist irgendwann, wir nennen das exhausted, also die ist völlig verbraucht und kann einfach nicht mehr.

Und liegt da noch vollgefressen rum und macht nichts mehr.

Und unsere Hoffnung ist, dass wir dieser vollgefressene, nicht mehr aktive Mikroglia wieder einen Anschlag geben können, sich selbst zu aktivieren.

Aber wo gehen dann die Lipide hin, wenn die vollgefressen sind?

Da gibt es Gen-Programme, die ganz gezielt diesen Fettmetabolismus beeinflussen und diese Fette dann nachher zerlegen.

Alles im Gehirn, nicht?

Ja, dass unser Antikörper genau das tut.

Mit modernen Methoden kann man heute praktisch alle Lipide in einer Zelle nachweisen.

Wir nennen das Lipidomics, das ist ein verrückter Ansatz.

Da werden tausende von Lipiden von den meisten Dysmogenen, die sie machen, nachweisen.

Und dann wird deutlich wie dieses Zeug akkumuliert.

Und wenn wir den Antikörper zugeben, sieht man deutlich, was passiert.

Nämlich, dass viele von diesen Fetten plötzlich abgebaut werden.

Und dass da Gen-Programme induziert werden, die genau gegen diese Fettbildung wirken.

Wenn wir über die Zulassung dieses Arzneimittels, also Likanemabdeck, reden, was bedeutet Zulassung?

Bedeutet das einfach Gabe an Patienten oder bedeutet das erst mal nur Zulassung für weitere klinische Tests?

Zulassung für Patienten für Langzeitbehandlung.

Unter sehr strengen Auflagen natürlich.

Das ist nach wie vor eine experimentelle Medizin.

Die kann man nicht einfach so auf den Patienten loslassen.

Dass man in der Apotheke das Zeug kauft und dann in eine Tablette schluckt.

Das geht so nicht.

Diese Patienten müssen alle in die Klinik kommen, wo sie die Infusionen bekommen.

Und werden regelmäßig dort untersucht auf Nebenwirkungen und werden sehr exakt gesteuert.

Meine Kollegen in den USA, die schon Hunderte von Patienten behandelt haben, sehen momentan, dass diese Kontrolle sehr gut funktioniert.

Die haben bisher, wenn überhaupt, moderate Nebenwirkungen, die aber nicht schlimm sind.

Die sich in den meisten Fällen sogar von selbst wieder heilen.

Viele Ärzte sagen sogar, diese Nebenwirkungen würden sie normalerweise gar nicht merken.

Die merken sie nur, weil sie sehr sensitiv mit bildgebenden Verfahren sind, was man natürlich machen muss, wenn man weiß, dass solche Nebenwirkungen auftreten.

Aber das ist eine experimentelle Medizin.

Und so läuft es momentan.

Wenn die EMA sich nicht noch anders entscheiden sollte, dann sind die USA unsere Versuchskaninchen.

Kann man das so sehen?

Versuchskaninchen würde ich jetzt nicht sagen.

Die haben zumindest mal die Chance, Patienten, wenn sie noch im Frühstadium sind, zu erhalten.

Wenn man sich momentan die Entwicklung anschaut, bei jeder neuen Veröffentlichung oder bei neuen Darstellungen von klinischen Daten, sieht es bisher wirklich so aus, dass es immer besser und besser wird.

Das ist nicht optimal, weit weg davon, ganz klar.

Wir schaffen es nicht, den Patienten auf dem Stadium zu halten, wie er in die Klinik kommt.

Das ist schwierig.

Das geht nur, um die Patienten stabil zu halten, die sich nicht mehr so schaden.

Das ist eine Frage, die wir uns immer wieder fragen.

Aber ich glaube, auf Dauer wird es vielleicht drin sein.

Aber so weit sind wir nicht.

Aber deswegen muss dieses Medikament auch gegeben werden.

Wir müssen sehen, wie lange man das Medikament geben kann.

Die Plaks werden ja irgendwann abgebaut, relativ schnell.

Kann man das Medikament absetzen?

Wann kommen die Plaks wieder?

Wenn es leer ist, kann der wieder das Aufräumen übernehmen.

Genau, klar.

Das sind die Pläne momentan.

Wir reden über Jahre.

Da werden wir beide Alzheimer haben, bevor das Problem gelöst ist.

Ja, und ich habe noch ein anderes Problem, dass ich vorher nicht mehr vorarbeite, weil ich die Altersgrenze demnächst erreiche.

Dann ist Feierabend.

Ich muss noch das machen, was ich noch machen kann.

Was ist das, was Sie da noch machen wollen?

Was kann denn jetzt noch kommen?

Mein großer Traum ist, das haben wir auch neulich im Dezennennähvorstand besprochen, ein großer Traum wäre, eine große kombinatorische Studie durchzuführen, präklinisch und klinisch gleichzeitig.

Wir kommen mit dem Antikörper gegen die Plaks und schauen ab, wenn die Plaks weg sind, gucken, wann die Plaks wiederkommen, das weiß keiner so richtig.

Wir gehen mit einer zweiten Behandlungsmethode rein, mit allen verschiedenen anderen Möglichkeiten, die wir noch haben, medikamentös, z.B. auch mit diesen Schereninhibitoren, die man dann vielleicht in niedrigster Konzentration einsetzen kann, weil der ja nicht mehr viel ist.

Und dann diesen Amyloid-Level niedrig genug hält, sodass dann letztendlich nicht mehr viel passieren kann.

Und das würde die Nebenwirkungen gleichzeitig reduzieren.

Wir hätten einmal die Chance, wenn der Antikörper am Anfang kommt, hohe Chance für eine Nebenwirkung, aber dann, wenn die Plaks abgeräumt sind, vielleicht nicht mehr.

Und diese Dinge würde ich jetzt liebend gerne machen, aber das ist ein Riesenprojekt.

Ich wollte gerade sagen, da kommen Sie mit 2,5 Jahren nicht hin.

Ne, geht nicht, geht überhaupt nicht.

Allein bis wir den Tierversuchsantrag durchhaben, die entsprechenden Plaks bilden, also es ist vollkommen chancenlos.

Werden Sie es trotzdem beantragen?

Also ich nicht, aber wir reden momentan darüber, ein dezennäherndes Projekt zu machen, wo man so etwas vielleicht gemeinsam durchziehen kann.

Und da werde ich zumindest noch als Berater mit dabei sein.

Was ich mich die ganze Zeit frage, ist, wie sind Sie überhaupt auf Alzheimer gekommen als Thema?

Als Forschungsthema?

Wie sind Sie auf die schiefe Bahn geraten?

Das ist ganz einfach.

Ich habe in Heidelberg studiert und da auch meine Diplom- und Doktorarbeit gemacht.

Damals gab es 2 Institute in Deutschland.

Da gab es das Genzentrum hier in München, gerade hier um die Ecke, und das Zentrum für molekulare Biologie in Heidelberg, die zum ersten Mal richtig Gentechnik gemacht hatten.

Und die haben alle Leute da von irgendwo her berufen, die wissen, wie es nur

irgendwie geht, die sowas drauf haben.

Ich war im ZDMBH gewesen und da wurde damals ein gewisser Konrad Bayreuther berufen.

Der hatte kurz vorher das entscheidende Alzheimer-Gen, eben das, was das Amyloid kodiert, kloniert gehabt.

Das war damals ein riesen Durchbruch gewesen.

Und der wurde berufen und in dessen Antrittsvorlesung saß ich.

Und die Begeisterung, mit der er seine Forschung übergebracht hat, und wie er erklärt hat, was im Gehirn von einem Alzheimer-Patienten passiert, und wie er der Meinung ist, wie man das hinkriegen kann, zu heilen, das hat mich dermaßen umgebracht, und fasziniert, dass ich mir gesagt habe, nach meiner Doktorarbeit ist das mein zukünftiges Ziel, das mache ich als mein Lebensziel.

Hat funktioniert, ne?

Ja, und der besagt, Wissenschaftler, wurde dann auch ein wichtiger Mentor, ein sehr, sehr wichtiger Mentor in meiner Laufbahn, und kurz darauf ein richtig guter Freund.

Christian Haas, vielen Dank.

Gerne.

[Musik] [Musik] [Musik] [Musik] [Musik] [Musik] [Ende]