// T-Typ-Ca^{2+}-Kanalblocker und Alzheimer-Demenz – neue präklinische Befunde, translationale pharmakotherapeutische Aspekte und potenzielle pharmakovigilatorische Implikationen //

M. WEIERGRÄBER [a, d, e]

B. HAENISCH [a, b, c]

J. HESCHELER [d, e]

K. BROICH [a]

J. DAUBNER [a]

C. HENSELER [a]

A. PAPAZOGLOU [a]

([a] BfArM)

([b] Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen, DZNE, Bonn)

([c] Zentrum für Translationale Medizin, Medizinische Fakultät, Universität Bonn, Bonn)

([d] Institut für Neurophysiologie, Universität zu Köln, Medizinische Fakultät)

([e] Zentrum für Physiologie und Pathophysiologie, Universität zu Köln, Medizinische Fakultät)

Die systemische und zelluläre Ca^{2+}-Homöostase markiert einen Grundpfeiler regelhafter exzitabler Prozesse im ZNS. Störungen der Ca^{2+}-Homöostase können zu Veränderungen neuronaler Aktivitätsmuster und/oder neuronalem Zelluntergang führen. Bei der Alzheimer-Demenz, aber auch anderen demenziellen Erkrankungen spielen diese Prozesse pathogenetisch eine wichtige Rolle. Sowohl präklinische wie auch klinische Studien haben hier gezeigt, dass die Wiederherstellung der zellulären Ca^{2+}-Homöostase einen vielversprechenden therapeutischen Ansatz darstellen kann. Insbesondere die „Ca^{2+}-Überladung" der Zellen scheint pathogenetisch ein Kernproblem zu sein und so fokussierte sich die Aufmerksamkeit schnell auf Ca^{2+}-Kanalblocker und deren Wirksamkeit bei neurodegenerativen Erkrankungen. Die vielfach in klinischen Studien eingesetzten L-Typ-Ca^{2+}-Kanalblocker scheinen hier durchaus ihre Wirksamkeit unter Beweis gestellt zu haben, auch wenn die Datenlage nicht immer eindeutig ist. Basierend auf diesen Befunden wurden die potenziell positiven Erwartungen auch auf die T-Typ-Ca^{2+}-Kanalblocker ausgeweitet. Inwiefern dies gerechtfertigt ist und ob Arzneimittel mit T-Typ blockierenden Eigenschaften, insbesondere bei älteren Menschen und Demenz-Patienten, eine genauere pharmakovigilatorische Beobachtung erfordern, wird im Folgenden erläutert.

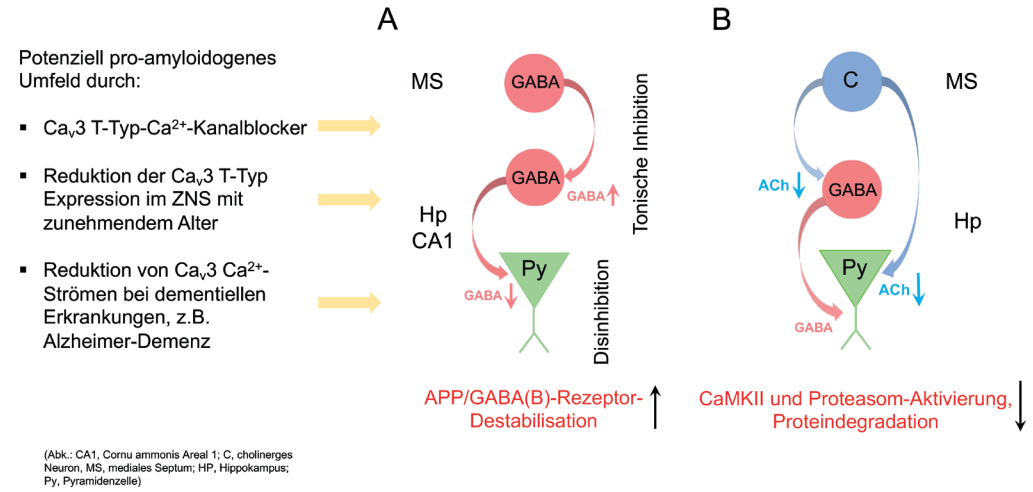
CA_V3 T-TYP CA^{2+}-KANÄLE UND ZELLULÄRE CA^{2+}-HOMÖOSTASE

Der Ca^{2+}-Einstrom in neuronale Zellen wird u. a. durch verschiedene spannungsgesteuerte Ca^{2+}-Kanäle vermittelt, deren porenbildende Ca_v-α_1 Untereinheiten sich nach pharmakologischen und elektrophysiologischen Gesichtspunkten in die hochspannungsaktivierten, Dihydropyridin (DHP)-sensitiven, L-Typ Ca_v1.1-1.4 Ca^{2+}-Kanäle, die hochspannungsaktivierten, DHP-insensitiven Non-L-Typ Ca_v2.1-2.3 Ca^{2+}-Kanäle und die niederspannungsaktivierten T-Typ Ca_v3.1-3.3 Ca^{2+}-Kanäle kategorisieren lassen. Als pharmakotherapeutische Zielstrukturen spielen diese Ca^{2+}-Kanäle seit jeher eine bedeutende Rolle, insbesondere im kardiovaskulären und neuropsychiatrischen Bereich.[1] T-Typ-Ca^{2+}-Kanäle sind neben den L- und Non-L-Typ-Ca^{2+}-Kanälen essenziell u. a. an der Ca^{2+}-Homöostase, neuronaler Erregbarkeit und Plastizität sowie der Genregulation beteiligt.[2, 3] Auf zellulärer Ebene vermitteln T-Typ-Ca^{2+}-Kanäle die Entstehung und Weiterleitung von Aktionspotenzialen sowie die Entstehung sog. *low-threshold Ca^{2+} spikes,* die im ZNS für die Generierung von neuronaler Automatie und Rhythmizität von entscheidender Bedeutung sind. Letztere umfasst z. B. auch die Entstehung von Theta-Oszillationen im septohippocampalem System, die für Lern- und Gedächtnisprozesse außerordentlich wichtig sind. T-Typ-Ca^{2+}-Kanäle modulieren zudem auch entsprechend viele neurologische und neuropsychiatrische Krankheitsbilder, wie Epilepsien, extrapyramidal-motorische Erkrankungen (Parkinson-Erkrankung), Depression, Schizophrenie, chronische Schmerzsyndrome und Schlafstörungen (Insomnie). Neben der Beeinflussung der gedächtnisassoziierten Langzeitpotenzierung spielen sie außerdem bei der kontextuellen Furchtkonditionierung, bei Vermeidungs- und Angstverhalten sowie bei der Sensitivität gegenüber Psychostimulanzien eine wichtige Rolle.[1, 3]

T-TYP CA^{2+}-KANÄLE UND HIPPOCAMPALE THETA-AKTIVITÄT – RELEVANTE PRÄKLINISCHE BEFUNDE UND AUSWIRKUNGEN AUF DAS GABAERGE SYSTEM

Das o. a. septohippocampale System ist essenziell für Lern- und Gedächtnisprozesse und generiert die damit einhergehenden hippocampalen Theta-Oszillationen. Letztere sind im Rahmen demenzieller Erkrankungen oft beeinträchtigt. Ca_v3 T-Typ Ca^{2+}-Kanäle werden im septohippocampalen System dominant exprimiert.[4] Die genetische Inaktivierung von $Ca_v3.1$ im Mausmodell führte zu einer verstärkten sog. Atropin-sensitiven Typ-II-Theta-Aktivität.[5] Diese erstaunliche Beobachtung wurde auf die nach $Ca_v3.1$-Inaktivierung auftretende tonische Aktivität GABAerger septaler Interneurone zurückgeführt,[5] die eine tonische Hemmung nachgeschalteter hippocampaler GABAerger Interneurone zur Folge hat. Als Konsequenz resultiert eine Disinhibition der hippocampalen Pyramidenzellen, welche die Zunahme der Theta-Aktivität in $Ca_v3.1$-defizienten Mäusen zur Folge hat.[5] Dieses Phänomen wurde durch entsprechende Studien an $Ca_v3.2$-*knock-out*-Mäusen im Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) untermauert, die ebenfalls einen Anstieg der Atropin-sensitiven Typ-II-Theta-Aktivität im Hippocampus der Tiere nachweisen konnten.[4] Die bei $Ca_v3.1$-defizienten Mäusen beschriebenen Prozesse der septohippocampalen Disinhibition mit konsekutiver Verstärkung der Typ-II-Thetaaktivität sind somit auch bei $Ca_v3.2^{-/-}$-Mäusen zu finden.[4]

Im BfArM durchgeführte Transkriptomanalysen in $Ca_v3.2$-defizienten Mäusen legten nahe, dass Veränderungen im GABA-Rezeptor-Transportomkomplex, der den intrazellulären Transport von GABA-Rezeptoren und deren Translokation zur subsynaptischen bzw. extrasynaptischen Membran vermittelt, mit der o. a. tonischen Inhibition hippocampaler Interneurone ursächlich assoziiert sind.[6] Diese Alterationen betrafen die Reduktion der GABA(A)-Rezeptor-δ-Untereinheiten und der GABA-B1-Rezeptor-Untereinheiten.[4] Veränderungen des GABAergen Systems, wie die Herunterregulation präsynaptischer GABA(B)-Rezeptoren, finden sich als pathophysiologisches Korrelat auch bei verschiedenen Erkrankungen, wie z. B. dem Fragilen-X-Syndrom, diversen Epilepsien, der Parkinsonerkrankung und der Alzheimer-Demenz.[7] Neueste Forschungsergebnisse legen nahe, dass die Herabregulation von GABA(B)-Rezeptoren zu einer Destabilisierung von membranassoziierten APP/GABA(B)-Nanokomplexen führt. Dieser Vorgang löst eine verstärkte Prozessierung von Amyloid-Precursor-Protein (APP) zu Aβ aus und kann auf diese Weise ein pro-amyloidogenes Umfeld generieren.[8] Letzteres steht im Verdacht, zu den exzitotoxischen Effekten, Anfallsaktivität und Gedächtnisstörungen bei der Alzheimer-Demenz beizutragen.[7, 8] Das hierzu im BfArM entwickelte Modell wird im Folgenden näher erläutert (Abbildung).



(Abk.: CA1, Cornu ammonis Areal 1; C, cholinerges Neuron, MS, mediales Septum; HP, Hippokampus; Py, Pyramidenzelle)

Abbildung: Reduktion von Ca_v3 T-Typ Ca^{2+}-Strömen und Pro-Amyloidogenität – pathophysiologische Mechanismen

GABAERGE NEUROTRANSMISSION UND APP / Aβ-PROZESSIERUNG BEI DER ALZHEIMER-DEMENZ

Das für die Ätiopathogenese der Alzheimer-Demenz relevante APP übernimmt wichtige physiologische Funktionen im Säugergehirn, die insbesondere die synaptische Transmission und die neuronale Überlebensfähigkeit betreffen. Dies beruht u. a. auf der funktionellen Interaktion von APP / Aβ mit spannungsgesteuerten Ca^{2+}-Kanälen und dem GABAergen System. So scheint ein beeinträchtigter axonaler Transport, der ein zelluläres Charakteristikum der Alzheimer-Demenz darstellt, mit einem erhöhten Aβ-Niveau in Zusammenhang zu stehen.[9] Gleiches gilt für die Reduktion der GABA(B)-Rezeptorexpression an glutamatergen Synapsen und den beschleunigten NMDA-Rezeptor-vermittelten GABA(B)-Rezeptorabbau.[10] Es ist daher nicht verwunderlich, dass die selektive genetische Ablation von APP die axonale GABA(B)-Rezeptorexpression und die GABA(B)-Rezeptor-vermittelte präsynaptische Hemmung signifikant beeinträchtigt.[8] APP vernetzt Cargovesikel mittels Adaptormolekülen mit axonalen Kinesin-1-Motor-Proteinen und reguliert so auch den Transport von GABA(B)-Rezeptoren.[8, 11] Noch wichtiger scheint die bereits zuvor erwähnte Stabilisierung von APP und GABA(B)-Rezeptoren in Nanokomplexen in der Plasmamembran zu sein, was eine Reduktion des proteolytischen Abbaus von APP zu Aβ zur Folge hat und damit für die Alzheimer-Demenz ätiopathogenetisch relevant ist.[7, 8]

FUNKTIONELLE INTERDEPENDENZ ZWISCHEN SPANNUNGSGESTEUERTEN CA^{2+}-KANÄLEN UND DER APP/Aβ-PROZESSIERUNG

In-vitro-Experimente an hippocampalen neuronalen Kulturen zeigten, dass Aβ42 neben Ryanodin-Rezeptoren (RyR) und NMDA-Rezeptoren (NMDAR) auch spannungsgesteuerte Ca^{2+}-Kanäle differenziell moduliert, was i. d. R. mit verstärkter Ca^{2+}-Freisetzung einhergeht.[12] Auf Ebene der Ca^{2+}-Kanäle scheint dies v. a. auf der Aktivierung bzw. Hochregulierung von hochspannungsaktivierten L- und Non-L-Typ-Ca^{2+}-Kanälen zu beruhen, wie z. B. $Ca_v1.2$, $Ca_v1.3$ und $Ca_v2.2$.[13] Offensichtlich stört Aβ die regelrechte Ausbildung von präsynaptischen Ca^{2+}-Strömen und es lag nahe, dass Aβ-induzierte synaptische Defizite durch Ca^{2+}-Kanalblocker vermieden werden könnten. Es darf jedoch nicht unerwähnt bleiben, dass einige Studien keinen Einfluss von hochspannungsaktivierten Ca^{2+}-Kanälen auf die Aβ-Pathologie fanden.[14] Ca_v3-T-Typ-Ca^{2+}-Kanäle werden durch Aβ differenziell moduliert und i. d. R. blockiert.[15] Diese Ergebnisse sind von besonderer Bedeutung, da die Akkumulation von Aβ und die Blockade von T-Typ-Ca^{2+}-Kanälen die pro-amyloidogenen Bedingungen in Ca_v3-defizienten Mausmodellen nachahmen.

Mittlerweile stehen auch vergleichsweise selektive T-Typ-Ca^{2+}-Kanal-Enhancer, wie ST101 und SAK3, zur Verfügung, die ursprünglich für die onkologische Therapie entwickelt wurden, sich jedoch auch in klinischen Studien für die Therapie der Alzheimer-Demenz befinden (Tabelle 1).[16, 17] Die zweimonatige Gabe von ST101 in 3xTg-Alzheimer-Mäusen hatte u. a. zu einer verminderten Aβ-Akkumulation und zu einer Verbesserung des räumlichen Gedächtnisses geführt.[18] Eine klinische Phase-II-Studie in den USA legte zudem bereits nahe, dass ST101 effektiv und sicher in einer Kombinationsbehandlung der Alzheimer-Demenz ist.[19] Ein ST101-Derivat, das SAK3, stellte sich als noch potenterer Verstärker von T-Typ-Ca^{2+}-Strömen heraus.[16] Eine dreimonatige Administration von SAK3 in acht und zwölf Monate alten APP23-Alzheimer-Mäusen führte zu einer Reduktion des löslichen und unlöslichen Aβ und der Aβ-Deposite. Darüber hinaus konnte SAK3 die Akkumulation und Aggregation von Aβ in APP Alzheimer-Mausmodellen hemmen.[17] Hintergrund dieses anti-amyloidogenen Effektes ist – neben der Einflussnahme von T-Typ-Ca^{2+}-Kanälen auf die APP / GABA(B)-Rezeptorstabilität – ein weiterer, erst kürzlich aufgeklärter neuronaler Mechanismus, bei dem T-Typ-Ca^{2+}-Stromverstärkung zu einer Acetylcholin-vermittelten CaMKII- und Proteasom-Aktivierung in Zielzellen führt und Aβ / Plaque-Degradation

Tabelle 1: Auflistung ausgewählter, selektiver Ca_v3 T-Typ Ca^{2+}-Kanalblocker und Enhancer

Nicht alle Blocker bzw. Enhancer wurden für jeden Ca_v3-Subtyp getestet (n. b.). Einige Substanzen sind experimenteller Natur, andere bereits in Testung klinischer Studien.

$Ca_v3.1$	$Ca_v3.2$	$Ca_v3.3$
Blocker		
Kurtoxin	Kurtoxin	Kurtoxin
Pimozid	Pimozid	Pimozid
Z944	Z944	Z944
TTA-P2	TTA-P2	TTA-P2
TTA-A2	TTA-A2	TTA-A2
ML218	ML218	ML218
Mibefradil	Mibefradil	Mibefradil
NNC 55-0396	n.b.	n.b.
(-)-(R)-efonidipin	n.b.	n.b.
Anandamid	Anandamid	Anandamid
ABT-639	ABT-639	ABT-639
n. b.	3β-OH	3β-OH
Ni^{2+}	Ni^{2+}	Ni^{2+}
Enhancer		
ST101	n. b.	n. b.
SAK3	SAK3	SAK3

fazilitiert.[16] Dieser anti-amyloidogene, protektive Mechanismus ergänzt die im BfArM entwickelte o. a. Modellvorstellung zum protektiven Prozess der APP / GABA(B)-Rezeptorstabilisation bei T-Typ-Stromverstärkung und macht umgekehrt die potenziell pro-amyloidogenen Effekte der T-Typ-Blocker deutlich (Abbildung, Seite 37).[4, 7] Zusätzlich fördern T-Typ-Enhancer nachweislich die Neurogenese.

REDUKTION VON T-TYP-CA^{2+}-STRÖMEN UND PROAMYLOIDOGENITÄT – PRÄKLINISCHE RESULTATE UND TRANSLATIONALE ASPEKTE

Präklinisch zeigte die Reduktion von Ca_v3-T-Typ-Strömen in murinen N2a-Zellen und in 3xTg-Alzheimer-Mäusen durch pharmakologische Inhibition, z. B. mittels NNC-55-0396 (einem hochselektiven T-Typ-Ca^{2+}-Kanalblocker) eine dramatische Fazilitierung der Aβ-Produktion, während die Überexpression von Ca_v3-Kanälen einen anti-amyloidogenen Effekt hatte.[20] Unter translationalen Gesichtspunkten ist hervorzuheben, dass in Microarray-Studien bei älteren Patienten mit Alzheimer-Demenz ebenfalls eine Reduktion der CACNA1G-Genexpression (kodierend für $Ca_v3.1$) in verschiedenen ZNS-Arealen ermittelt wurde.[20] Offensichtlich ist die genetische Ablation, die pharmakologische Inhibition und die altersabhängige Reduktion der Expression von T-Typ-Strömen im Tiermodell bzw. beim Menschen ein kritischer, pathogenetisch wirksamer Faktor der Ca^{2+}-Dyshomöostase, der die Aβ- und Plaque-Formation wesentlich beeinflussen kann. Mit Progression einer Alzheimer-Demenz exazerbiert dieser T-Typ-Reduktionseffekt im Sinne eines *circulus vitiosus* und beschleunigt auf diese Weise die rapide Zunahme des Aβ-Niveaus weiter.[20]

IMPLIKATIONEN FÜR DIE PHARMAKOEPIDEMIOLOGIE UND PHARMAKOTHERAPIE

Einige vielversprechende pharmakotherapeutische Ansätze bei der Alzheimer-Demenz dienen der Wiederherstellung der Ca^{2+}-Homöostase unter Verwendung von Ca^{2+}-Kanalblockern.[21, 22] Insbesondere L-Typ-Antagonisten, wie Dihydropyridine, wurden hierbei hinsichtlich ihrer möglichen therapeutischen Wirkung bei der Alzheimer-Demenz untersucht.[23] So schwächten einige Dihydropyridine, wie Nimodipin und Nilvadipin, den kognitiven Verlust in einer Reihe klinischer Studien ab, während andere Ca^{2+}-Kanalblocker dies nicht vermochten.[24] Eine Reihe von Studien zeigte weiterhin, dass L-Typ-Blocker die Aβ-induzierte Apoptose verhindern bzw. zumindest abschwächen und die Inzidenz und/oder Progression der Alzheimer-Demenz positiv beeinflussen können.[25] Einige Daten legen zudem nahe, dass positive Effekte von L-Typ-Ca^{2+}-Kanalblockern auf neurovaskulären Effekten beruhen könnten.[26] Dennoch, die Annahme, dass Antihypertensiva per se das Risiko einer Demenz reduzieren und/oder deren Progression positiv beeinflussen, bleibt kontrovers.

Eine systematische Literaturrecherche bzgl. des Einflusses von Ca^{2+}-Kanalblockern auf die kognitive Funktionsbeeinträchtigung/Demenz bei älteren Patienten ergab keine ausreichende Evidenz dafür, dass Ca^{2+}-Kanalblocker die Empfänglichkeit für kognitive Abnahme oder Demenz bei älteren Patienten erhöhen oder erniedrigen können und dass weitere robuste klinische Studien notwendig sind, um diesbezüglich Klarheit zu schaffen.[27]

Auf Basis des hier Dargelegten, verdient die Anwendung von Pharmaka mit T-Typ-blockierenden Eigenschaften (Tabelle 2) bei älteren Patienten oder solchen, die bereits an MCI oder einer manifesten Alzheimer-Demenz leiden, besondere Aufmerksamkeit. Bei einer Vielzahl von ZNS-assoziierten Erkrankungen können T-Typ-Blocker tatsächlich positive Effekte vorweisen, so etwa bei neuropathischen Schmerzen, spezifischen Epilepsieentitäten (z. B. der Absencen-Epilepsie), der Parkinsonerkrankung, Schlafstörungen, Autismus, essenziellem Tremor und der Tumorzyklusregulation (Tabelle 2).[7, 28] Einige T-Typ-Blocker befinden sich derzeit in pharmakotherapeutischer Anwendung beim Menschen, auch wenn man sich vergegenwärtigen muss, dass es sich i. d. R. nicht um spezifische T-Typ-Blocker handelt, sondern um solche mit *multi-target*-Charakter. Aufgrund des oben Geschilderten, kann der in vielen Studien gezeigte potenziell neuroprotektive und anti-amyloidogene Effekt von L-Typ-Ca^{2+}-Kanalblockern also nicht ohne Weiteres auf T-Typ-Ca^{2+}-Kanäle übertragen werden – im Gegenteil: Eine Studie von Taipale et al. (2018) eruierte die potenzielle Assoziation einer regulären Einnahme von Antiepileptika mit dem Auftreten einer Demenz (inkl. Alzheimer-Demenz) basierend auf einer Analyse finnischer Public-Health-

Tabelle 2: Auswahl an Wirkstoffen, zu deren pharmakodynamischem Profil u. a. T-Typ blockierende Eigenschaften gehören.

T-Typ Ca2+-Kanalblocker haben oft eine erhöhte Affinität zum inaktivierten Kanalzustand, so dass der Block mit zunehmender neuronaler Aktivität steigt.

Antiepileptika	Anästhetika	Antipsychotika
Ethosuximid	Etomidat	Haloperidol
Lamotrigin	Isofluran	Flunarizin
MPS	Ketamin	Fluspirilen
Phenytoin	Pentobarbital	Penfluoridol
Sipatrigin	Phenobarbital	Pimozid
Valproat	Propofol	
	Thiopental	

REFERENZEN

1. Schampel A et al.: High Voltage-The Role of Voltage-Gated Calcium Channels in Central Nervous System. Pathology. Cells. 2017;6(4)

2. Catterall WA et al.: Structure and Pharmacology of Voltage-Gated Sodium and Calcium Channels. Annu Rev Pharmacol Toxicol. 2020;60:133-154

3. Nanou E et al.: Calcium Channels, Synaptic Plasticity, and Neuropsychiatric Disease. Neuron. 2018;98(3):466-481

4. Arshaad MI et al.: Enhanced hippocampal type II theta activity AND altered theta architecture in mice lacking the $Ca_v3.2$ T-type voltage-gated calcium channel. Sci Rep. 2021;11(1):1099

5. Gangadharan G et al.: Medial septal GABAergic projection neurons promote object exploration behavior and type 2 theta rhythm. Proc Natl Acad Sci U S A. 2016;113(23):6550-6555

6. Papazoglou A et al.: Spontaneous long-term and urethane induced hippocampal EEG power, activity and temperature data from mice lacking the $Ca_v3.2$ voltage-gated Ca^{2+} channel. Data Brief. 2021;36:107027

7. Papazoglou A et al.: Ca_v3 T-Type Voltage-Gated Ca^{2+} Channels and the Amyloidogenic Environment: Pathophysiology and Implications on Pharmacotherapy and Pharmacovigilance. Int J Mol Sci. 2022;23(7)

8. Dinamarca MC et al.: Complex formation of APP with GABAB receptors links axonal trafficking to amyloidogenic processing. Nat Commun. 2019;10(1):1331

9. Thinakaran G et al.: Amyloid precursor protein trafficking, processing, and function. J Biol Chem. 2008;283(44):29615-29619

10. Terunuma M et al.: Functional modulation of GABAB receptors by protein kinases and receptor trafficking. Adv Pharmacol. 2010;58:113-122

11. Eggert S et al.: Trafficking in Alzheimer's Disease: Modulation of APP Transport and Processing by the Transmembrane Proteins LRP1, SorLA, SorCS1c, Sortilin, and Calsyntenin. Mol Neurobiol. 2018;55(7):5809-5829

12. Gavello D et al.: Early Alterations of Hippocampal Neuronal Firing Induced by Abeta42. Cereb Cortex. 2018;28(2):433-446

Registerdaten und deutschen Krankenversicherungsdatensätzen.[29] Die regelhafte Einnahme einiger Antiepileptika war hierbei mit einem signifikant erhöhten Risiko für die Entwicklung einer Demenz assoziiert, verglichen mit fehlender Einnahme entsprechender Antiepileptika. Als pharmakodynamisch relevanter Effekt für dieses Phänomen wurde zu diesem Zeitpunkt die Interaktion mit der GABAergen Neurotransmission angeführt.[29]

Angesichts der pathophysiologischen Implikationen von T-Typ-Ca^{2+}-Kanälen bei vielen neuropsychiatrischen Erkrankungen liegt heute ein eindeutiger Fokus auf der Erforschung und Entwicklung neuer selektiver T-Typ-Ca^{2+}-Kanalblocker.[28] So fasste Nam (2018) seit 2012 insgesamt 43 Patente für derartige T-Typ-Ca^{2+}-Kanalblocker zusammen.[30] Diese umfassen u. a. fusionierte bizyklische Pyridin / Pyrimidin-Derivative, Phenylpyrimidinon- und Phenyltetrahydropyridin-Derivative, Triazinon-Derivative, Phenylflavon / Tetrahydronaphthalen-Derivative, Carbazol / Piperidin / Piperazin enthaltende Derivate, Arylsulfonamid-Derivate sowie heteroaromatische Amide. Insbesondere Triazinon-Derivate, Carbazol-haltige Komponenten und Aryltriazol / Imidazolamid-Abkömmlinge wurden als potenzielle Blocker von $Ca_v3.1$- und $Ca_v3.2$-T-Typ-Ca^{2+}-Kanälen identifiziert.[30]

Unabhängig von den in Entwicklung begriffenen neuen Wirkstoffen üben auch eine Vielzahl zugelassener Arzneimittel (Antihypertensiva, Antiepileptika, Anästhetika, Antipsychotika) antagonistische Effekte auf Ca_v3-Ca^{2+}-Kanäle aus (Tabelle 2). Auch wenn die IC_{50}-Werte dieser Wirkstoffe für Ca_v3-Ca^{2+}-Kanäle oft über der therapeutischen Plasmakonzentration liegen, muss man berücksichtigen, dass der T-Typ-Block konformationsabhängig ist. Der inhibitorische Effekt ist an inaktivierten Ca^{2+}-Kanälen, also in aktiven Neuronen, deutlich stärker als bei geringer Aktivierung.[7]

FAZIT

Die pharmakologische Blockade, wie auch die genetische Ablation von Ca_v3-T-Typ-Ca^{2+}-Kanälen im ZNS kann über Disinhibitionsprozesse APP / GABA(B)-Rezeptorkomplexe destabilisieren. Weiterhin kann die CaMKII / Proteasom-vermittelte Degradation von Aβ / Plaques vermindert werden. Beide Phänomene generieren ein potenziell pro-amyloidogenes Umfeld (Abbildung).[4, 7] Präklinische und erste klinische Daten, u. a. mit T-Typ-Enhancern wie ST101 und SAK3 scheinen dies zu bestätigen und eröffnen einen neuen Ansatz in der Pharmakotherapie der Alzheimer-Demenz.

Auf Basis unseres neuen Kenntnisstandes zur funktionellen Interdependenz zwischen T-Typ-Ca^{2+}-Kanälen und der Ätiopathogenese der Alzheimer-Demenz ist es unter pharmakovigilatorischen Gesichtspunkten jedoch ebenfalls essenziell, die potenziell pro-amyloidogenen Effekte von Pharmaka mit T-Typ blockierenden Eigenschaften, insbesondere bei älteren Patienten und solchen mit MCI oder manifester Alzheimer-Demenz, weiter zu untersuchen.

13. Kim S et al.: Effects of amyloid-beta peptides on voltage-gated L-type $Ca_v1.2$ and $Ca_v1.3$ Ca^{2+} channels. Mol Cells. 2011;32(3):289-294

14. Sadleir KR et al.: Pregabalin Treatment does not Affect Amyloid Pathology in 5XFAD Mice. Curr Alzheimer Res. 2021;18(4):283-297

15. Zhao Y et al.: Amyloid Beta Peptides Block New Synapse Assembly by Nogo Receptor-Mediated Inhibition of T-Type Calcium Channels. Neuron. 2017;96(2):355-372 e6

16. Fukunaga K et al.: Alzheimer's disease therapeutic candidate SAK3 is an enhancer of T-type calcium channels. J Pharmacol Sci. 2019;139(2):51-58

17. Izumi H et al.: The Disease-modifying Drug Candidate, SAK3 Improves Cognitive Impairment and Inhibits Amyloid beta Deposition in App Knock-in Mice. Neuroscience. 2018;377:87-97

18. Green KN et al.: ST101 induces a novel 17 kDa APP cleavage that precludes Abeta generation in vivo. Ann Neurol. 2011;69(5):831-844

19. Gauthier S et al.: Effects of the Acetylcholine Release Agent ST101 with Donepezil in Alzheimer's Disease: A Randomized Phase 2 Study. J Alzheimers Dis. 2015;48(2):473-481

20. Rice RA et al.: Age-related downregulation of the $Ca_v3.1$ T-type calcium channel as a mediator of amyloid beta production. Neurobiol Aging. 2014;35(5):1002-1011

21. Popugaeva E: Fine Tuning of Intracellular Ca^{2+} Content by Pharmacological Agents - A Strategy to Prevent Synapse Loss in Alzheimer Disease Hippocampal Neurons. Curr Alzheimer Res. 2020;17(12):1065-1071

22. Popugaeva E et al.: Reversal of Calcium Dysregulation as Potential Approach for Treating Alzheimer's Disease. Curr Alzheimer Res. 2020;17(4):344-354

23. Anekonda TS et al.: L-type voltage-gated calcium channel blockade with isradipine as a therapeutic strategy for Alzheimer's disease. Neurobiol Dis. 2011;41(1):62-70

24. Hermann D et al.: Synthetic Abeta oligomers (Abeta(1-42) globulomer) modulate presynaptic calcium currents: prevention of Abeta-induced synaptic deficits by calcium channel blockers. Eur J Pharmacol. 2013;702(1-3):44-55

25. Lovell MA et al.: Calcium Channel Blockers, Progression to Dementia, and Effects on Amyloid Beta Peptide Production. Oxid Med Cell Longev. 2015;2015:787805

26. Cataldi M: The changing landscape of voltage-gated calcium channels in neurovascular disorders and in neurodegenerative diseases. Curr Neuropharmacol. 2013;11(3):276-297

27. Peters R et al.: A systematic review of calcium channel blocker use and cognitive decline/dementia in the elderly. J Hypertens. 2014;32(10):1945-1957; discussion 57-58

28. Weiss N et al.: T-type calcium channels: From molecule to therapeutic opportunities. Int J Biochem Cell Biol. 2019;108:34-39

29. Taipale H et al.: Use of Antiepileptic Drugs and Dementia Risk-an Analysis of Finnish Health Register and German Health Insurance Data. J Am Geriatr Soc. 2018;66(6):1123-1129

30. Nam G: T-type calcium channel blockers: a patent review (2012-2018). Expert Opin Ther Pat. 2018; 28(12):883-901