

## Früherkennung der Alzheimer-Krankheit

# Vorsichtiger Optimismus

**Bislang konnte man die Alzheimer-Krankheit erst in fortgeschrittenen Stadien sicher diagnostizieren. Mit neuen bildgebenden Verfahren lassen sich Amyloidablagerungen und neurodegenerative Veränderungen bereits vor dem Auftreten der Demenz nachweisen.**

Aus biochemischer Sicht wird die Alzheimer-Krankheit (AK) durch zwei Phänomene charakterisiert, nämlich zum einen durch langsam voranschreitende extrazelluläre Ablagerungen von beta-Amyloid – insbesondere des zur Verklumpung neigenden Fragments A $\beta$ 42 – und zum anderen durch intrazelluläre Bildung von Neurofibrillen aus hyperphosphoryliertem  $\tau$ -Protein (griechisches Zeichen *Tau*). In der Folge kommt es zunächst zu einem Verlust von Synapsen und schließlich zum neuronalen Untergang.

Diese histopathologischen Veränderungen gehen den klinischen Symptomen der AK lange voraus. Somit kann man biochemisch definierte, ansonsten aber asymptomatische Frühstadien von einer Phase der leichten kognitiven Störung (MCI = *mild cognitive impairment*) abgrenzen. Die dritte Phase der Demenz schließlich äußert sich in einem ausgeprägten kognitiven Abbau, sodass die Patienten im Alltag hilfsbedürftig werden.

Alle bisherigen klinischen Diagnosekriterien der AK waren mangels geeigneter Früherkennungsverfahren an das fortgeschrittene Stadium der Demenz geknüpft, und auch die bis heute verfügbaren Antidementiva sind ebenfalls nur für dieses Stadium untersucht und zugelassen. Sie bewirken eine Linderung der Symptome, können aber die Krankheit nicht heilen.

### Hohe Erwartungen

Gegenwärtig werden zur Behandlung der AK neue Arzneimittel klinisch erprobt, die sich gegen die Amyloid- und *Tau*-Ablagerungen im Gehirn richten und so eine Verlangsamung des Krankheitsprozesses bewirken sollen. Damit verknüpft sich die hohe Erwartung, dass man die AK bereits in der Phase leichter kognitiver Störungen oder gar im asymptomatischen Stadium erkennen und behandeln kann. Ziel dieser Therapie ist es, den Betroffenen das Spätstadium der Erkrankung, also die Demenz, zu ersparen (Grafik unten). Erforderlich dafür

ist allerdings ein sensitives diagnostisches Verfahren, das die Peptidablagerungen *in vivo* nachzuweisen erlaubt, ehe schwere demenzielle Symptome vorliegen.

### Bildgebende Verfahren

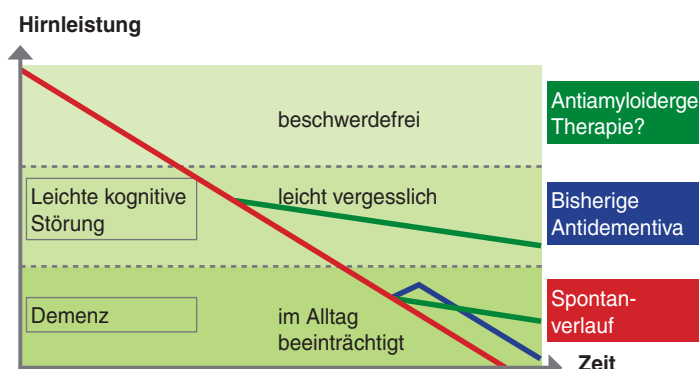
Vor gut zwei Jahren beschrieben wir bereits in einer Trillium-Titelgeschichte neue Bildgebungsverfahren, mit denen am lebenden Patienten der frühe Nachweis biochemischer Veränderungen möglich ist. Inzwischen verfügen wir damit über praktische Erfahrungen, die eine vorsichtige Einschätzung der klinischen Wertigkeit erlauben.

Man unterscheidet dabei zwischen Parametern, die eine Beeinträchtigung des Amyloid-Stoffwechsels anzeigen und solchen der späteren Neurodegeneration. Im ersten Fall stellt man mit der Positronenemissionstomografie (PET) die Anlagerung des Radiopharmakons *Pittsburgh compound B* an Amyloidpeptide im Gehirn der Betroffenen dar (*Amyloid Imaging*).

Im zweiten Fall bestimmt man Biomarker der Neurodegeneration, wie zum Beispiel die verminderte Aufnahme des Traubenzuckeranalogons 18F-fluorodeoxy-D-glucose (FDG) im PET oder die Atrophie des Gehirns in der Magnetresonanztomografie (MRT).

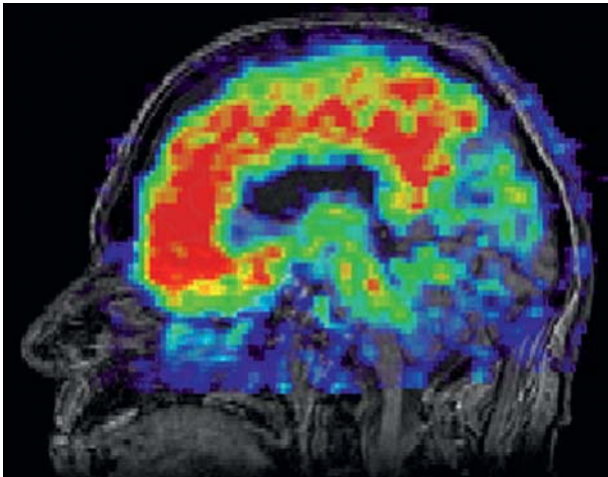
### Die Amyloid-Hypothese

Große Hoffnungen setzt man vor allem auf das *Amyloid Imaging* (siehe Abbildung auf der nächsten Seite), basierend auf der Modellvorstellung, dass die Amyloidablagerung im Gehirn Ursache der nachfolgenden Schädigungen ist. Diese Annahme gründet sich insbesondere auf die Beobachtung jener ca. zwei Prozent



Drei Phasen der Alzheimer-Krankheit: Die Hoffnungen ruhen auf Therapien, die die frühen Ablagerungen von Amyloid verhindern oder beseitigen.

### QIASymphony® RGQ — harmonized workflows



Amyloid-PET mit Pittsburgh compound B (PiB, ein Thioflavin-Analagon): Die spezifische Aufnahme der Amyloidablagerungen wurden in Rot auf ein craniales MRT überlagert (Hybridsystem).

Nach unseren bisherigen Ergebnissen erkennt das Amyloid-PET alle AK-Patienten im Stadium der leichten kognitiven Störung, die zwei Jahre später auf dieser Basis eine Demenz entwickeln werden, korrekt. Der Umkehrschluss ist jedoch leider – oder für die Patienten Gott sei Dank – nicht möglich: Bei den Testpositiven schreitet die klinische Symptomatik nicht unbedingt nach

zwei Jahren voran. von Patienten, bei denen eine Mutation im Amyloid-Stoffwechsel zu vermehrter Bildung von Amyloid und relativ frühzeitig einsetzender Demenz führt. Unzureichend geklärt ist, warum die übrigen 98 Prozent ohne solche Mutationen ebenfalls eine AK entwickeln. Hier diskutiert man Probleme im Abtransport von Amyloid (*Clearance*); gut vereinbar mit dieser These sind erniedrigte Amyloid-Konzentrationen in der Hirnflüssigkeit der Patienten.

#### Bewertung

Die Veränderungen im Amyloid-PET kann man zwar bestimmten Hirnstrukturen zuordnen, doch sind die Plaques eher diffus über verschiedene Areale verteilt und lassen keinen Bezug zu späteren neurologischen Ausfällen erkennen. Symptome sind immer Ausdruck beeinträchtigter Nervenzellfunktionen, die nicht mit dem Amyloid-PET, sondern mit den Verfahren der zweiten Kategorie, also FDG und MRT nachgewiesen werden.

zwei Jahren voran.

Dennoch wird der Nutzen des Verfahrens so optimistisch eingeschätzt, dass in den revidierten internationalen Forschungskriterien zur Diagnose der Alzheimer-Krankheit eigene Kategorien auf Basis eines positiven Nachweises der neuen Biomarker vorgesehen sind. Gegenwärtig gibt es nur Studien an kleinen Kollektiven, die naturgemäß einen Zeitraum von weniger als zehn Jahren abdecken. Für eine euphorische Einschätzung ist es folglich noch zu früh; der diagnostische Wert der neuen Verfahren muss sich in Langzeitstudien erst noch erweisen. 🌸



Priv.-Doz. Dr. med. Timo Grimmer  
TU München, Klinik und Poliklinik für  
Psychiatrie und Psychotherapie  
t.grimmer@lrz.tu-muenchen.de



The most versatile system for all your molecular testing needs:

- Consolidation of workflows
- Workflow optimization and utility
- Maximized ease-of-use and convenience
- Designed for largest range of applications

Find out more at  
[www.qiagen.com/goto/qiasymphonyrgq](http://www.qiagen.com/goto/qiasymphonyrgq)

