

Neue Substanz hilft, Alzheimer frühzeitig zu erkennen

Das Vergessen sichtbar machen

10
Alzheimer



Alzheimer: Die Diagnose ist bitter – für Patienten wie Angehörige. Mit Gewissheit konnte die Erkrankung aber bisher erst nach dem Tod festgestellt werden. Forscher von Bayer HealthCare wollen das ändern: Sie entwickeln neuartige Substanzen für die Bildgebung, die die häufigste Demenzerkrankung schon im frühen Stadium erkennbar machen.



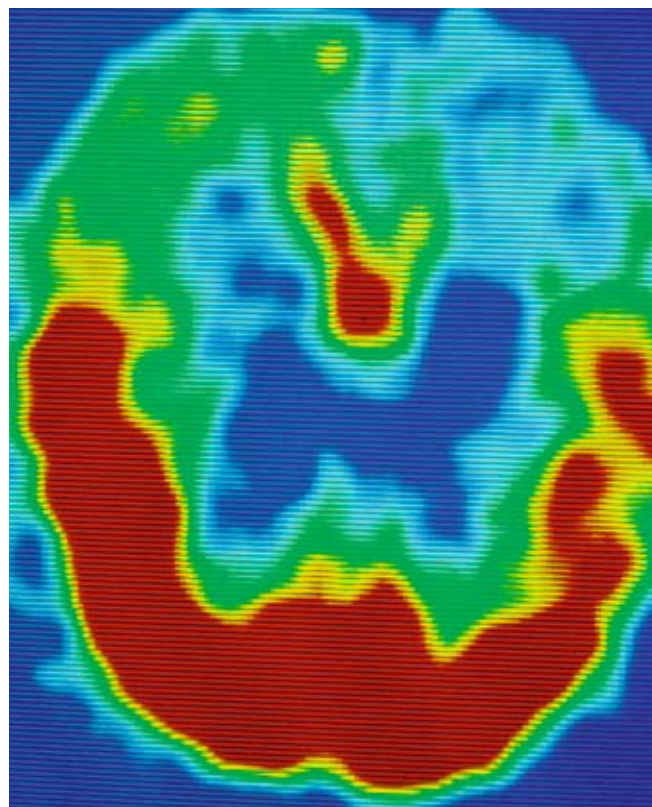
Welcher Tag ist heute? Wo liegt der Autoschlüssel? Wie heißt dieses Dingsda noch mal? Fast jeder erlebt im Alltag Situationen, in denen er etwas vergessen hat oder ihm das richtige Wort gerade nicht einfallen will. Treten Wortfindungsstörungen, Erinnerungslücken oder Verhaltensänderungen im Lauf der Jahre aber immer massiver auf, kann eine krankhafte Störung des Gedächtnisses dahinterstecken: eine Demenzerkrankung. Die häufigste Form von Demenz (lat. demens: ohne Geist sein, verwirrt) ist die Alzheimer-Krankheit, auch Morbus Alzheimer genannt. Bei dieser sich schleichend entwickelnden Erkrankung des Gehirns sterben langsam, aber stetig und unaufhaltsam die Nervenzellen ab. Das Gehirn schrumpft. Die Folge: Bei den Betroffenen nehmen die Hirnfunktionen ab. Sie leiden im Vorstadium unter Beeinträchtigungen des Gedächtnisses und der Orientierung. Experten bezeichnen diese Ausfälle als leichte kognitive Störungen (LKS) oder „Mild Cognitive Impairment“ (MCI). Später werden Angehörige und Freunde nicht mehr erkannt, dann kommt es zum Totalverlust von Urteilsfähigkeit und Persönlichkeit. Bei manchen Patienten zieht sich die Krankheit bis zu zwei Jahrzehnte hin. Die Alzheimer-Krankheit ist kein Teil des gewöhnlichen Alterungsprozesses, und an ihrem Ende steht

unweigerlich der Tod: Bislang ist die Alzheimer-Krankheit nicht heilbar und insbesondere in frühen Stadien nicht eindeutig diagnostizierbar.

Weltweit fast 18 Millionen Alzheimer-Patienten

„Das Fehlen klinischer Verfahren für eine sichere und frühe Diagnose führt häufig zum späten Erkennen der Krankheit und ist auch für die Angehörigen eine Belastung. Außerdem stellt die fehlende frühe Diagnose ein erhebliches Hindernis sowohl für die Behandlung der betroffenen Patienten als auch für die Entwicklung neuer Therapien dar“, erklärt Dr. Ludger Dinkelborg, Leiter der Forschung Molekulare Bildgebung bei der Division Bayer Schering Pharma in Berlin. Allein in Deutschland leiden über

Schleichende Verwirrung: Alzheimer-Betroffene (Bild li.) leiden unter dem Verfall ihrer geistigen Fähigkeiten. Als Verursacher gelten Eiweißablagerungen im Gehirn (rot markiert, Bild re.), die zum langsamen Tod der Nervenzellen und Schwund der Gehirnmasse führen.



eine Million Menschen an der typischen Alterskrankheit Alzheimer. Von den 60- bis 70-Jährigen sind rund vier Prozent betroffen, und bei den über 85-Jährigen trifft es bereits jeden Vierten. Weltweit gibt es schätzungsweise über 24 Millionen Demenzpatienten, davon sind bis zu 75 Prozent Alzheimer-Kranke.

Eiweißablagerungen lassen Gehirnmasse schrumpfen

Experten vermuten, dass sich aufgrund der höheren Lebenserwartung die Krankenzahl in den nächsten 20 Jahren verdoppeln wird und dass im Jahr 2040 rund 80 Millionen Demenzpatienten auf der Erde leben werden. Angesichts dieser Zahlen und Einschätzungen nimmt die Bedeutung von sicheren Diagnoseverfahren und wirksamen Therapiemöglichkeiten weiter zu.

Doch genau da liegt das Problem: Zwar profitieren Patienten derzeit von Medikamenten, die die Krankheits-

symptome abschwächen und den Verlauf verzögern, aber heilbar ist die Alzheimer-Krankheit nicht. Und in der täglichen Praxis sind Mediziner wie der Erlanger Alzheimer-Spezialist Prof. Dr. Jens Wiltfang auf ein zeitintensives Ausschlussverfahren angewiesen. Die derzeit verwendeten Methoden erlauben nur eine Beschreibung von Zustand und Funktion des Gehirns: „Eine 100-prozentig sichere Diagnose ist erst nach dem Tod mit einer Autopsie möglich“, erklärt der stellvertretende Direktor der Psychiatrischen und Psychotherapeutischen Klinik Erlangen (s. Kasten „Nachgefragt“).

Als Verursacher der Alzheimer-Krankheit gelten unter anderem Eiweißablagerungen oder Plaques. „Im Gehirn liegen diese Eiweißablagerungen wie Blätterschichten aufeinander“, erklärt Dinkelborg. Aufgrund ihrer chemischen Struktur werden diese Ablagerungen Beta-Amyloid-Plaques genannt. Es wird angenommen, dass sie entstehen,

wenn sich aus den Wänden der Nervenzellen bestimmte Bausteine lösen und sich diese dann außerhalb der Zelle zu Eiweißpartikeln zusammenlegen. Diese Partikel stören die Funktion der Nervenzellen und lösen eine Entzündung des betroffenen Gehirnareals aus. Das führt letztlich zum Tod der Nervenzellen und zum Schwund der Gehirnmasse.

Zwar zählen auch jetzt schon klassische bildgebende Verfahren wie die Computertomographie (CT) und die Magnetresonanztomographie (MRT) zum Instrumentarium der Demenzdiagnostik, aber deren Ergebnisse sind bisher ungenügend. Nicht immer sind Gedächtnisprobleme gleichbedeutend mit Alzheimer. Die Abgrenzung zwischen einem normalen altersgemäßen Gedächtnisverlust und einer Demenz ist oft fließend und die klinische Diagnose deshalb schwierig. Denn Ursachen für eine Demenz gibt es einige: „Es können auch gefäßbedingte Veränderungen im Gehirn dahinterstecken“, erklärt Wiltfang. Solche gefäßbe-



Anzeichen für Demenzerkrankungen

dingten Veränderungen treten besonders bei Patienten mit Bluthochdruck und Diabetes auf. Weil jede Krankheit eine spezielle Therapie braucht, ist die sichere Diagnose entscheidend.

Fluor-18-Verbindung macht Alzheimer frühzeitig sichtbar

Unterstützung bei ihrer Detektivarbeit zur exakteren Unterscheidung von Krankheitsbildern könnten Ärzte jetzt von einer neueren schonenden Untersuchungsmethode erhalten, die sich derzeit bei Bayer Schering Pharma in der Entwicklungsphase befindet: der molekularen Bildgebung, auch Molecular Imaging genannt. Ein Team um Bayer-Forscher Dinkelborg testet hierbei eine Substanz zum Nachweis der Alzheimer-Krankheit: „Wir binden ein radioaktives Fluor-18-Atom an ein Molekül, das sich wiederum an den Eiweißplaques im Gehirn anlagert. Damit können die Ablagerungen im Gehirn mit Hilfe der Positronen-Emissions-Tomografie (PET) sichtbar gemacht und die Diagnose Alzheimer-Krankheit kann anhand objektiv messbarer Daten gestellt werden.“ Die bildgebenden, radioaktiven Moleküle, im

- *Orientierungsprobleme: Betroffene finden wiederholt ihr Auto auf dem Parkplatz nicht oder verlaufen sich bei Spaziergängen.*
- *Schwindendes Kurzzeitgedächtnis: Namen, Termine oder die Medikamenteneinnahme werden vergessen.*
- *Verhaltensänderungen: Rückzug von Freunden und Verwandten, erhöhte Reizbarkeit und verringerte Belastbarkeit, depressive Zustände, Unruhe, Ungeduld.*
- *Wortfindungsschwierigkeiten: Alltagsgegenstände wie Vasen oder Aschenbecher können nicht mehr benannt werden.*
- *Eingeschränktes Urteilsvermögen: Wichtige Dinge können nicht von Unwichtigen unterschieden werden.*
- *Angst vor Neuem wie etwa Umzug in neue Wohnung und damit ungewohnte Umgebung.*

Fachjargon Tracer genannt, erleichtern die Früherkennung von Alzheimer: „Sie docken direkt an die amyloiden Plaques an und lokalisieren so die Hauptdarsteller, die tickende Bombe im Gehirn des Patienten“, so Prof. Wiltfang über die Bayer-Entwicklung, die eine frühe und eindeutige Diagnose ermöglichen soll.

Dass der „Bayer-Tracer“ überhaupt an die Eiweißablagerungen im Gehirn binden kann, liegt an den besonderen Eigenschaften dieser radioaktiven Substanzen. Das Fluor-18-markierte Molekül mit der Bezeichnung AV1/ZK

(BAY-949172) ist so winzig, dass es problemlos durch die Blut-Hirn-Schranke gelangt. Außerdem hat das radioaktive Isotop F-18 eine Halbwertszeit von etwas weniger als zwei Stunden. „Nach etwa 20 Stunden, das heißt nach mehr als 10 Halbwertszeiten, ist nahezu nichts mehr von dem radioaktiven Fluor im Körper vorhanden“, sagt Dinkelborg. Wegen der ausgezeichneten Nachweispfeiflichkeit dieser schonenden bildgebenden Technologie muss zudem nur eine äußerst geringe Dosis gespritzt werden. „Nebenwirkungen wurden in

Radiochemie: Mit der „Hot Cell“ (Foto li.) stellen Marion Zerna und Dr. Matthias Friebe (v. li.) die bildgebenden, radioaktiven Moleküle – Tracer genannt – her. Ob sich die neue Substanz tatsächlich an die Eiweißablagerungen im Gehirn heftet, wird anschließend im Laborversuch getestet.

Alzheimer-Forscher (v. li.): Dr. Mathias Berndt und Dr. Matthias Friebe diskutieren im Labor von Bayer Schering Pharma in Berlin Versuchsergebnisse mit ihrer Kollegin Jana Hannig (re.), an die sie – in einem speziellen Sicherheitsbehälter verpackt – die radioaktive Substanz übergeben.



Nachgefragt



„Nicht heilbar, aber zu verlangsamen“

Diagnose Alzheimer: „research“ sprach mit Prof. Dr. Jens Wiltfang, stellvertretender Klinikdirektor und Leiter Forschungslabor für Molekulare Neurobiologie und Neurochemische Demenzdiagnostik an der Psychiatrischen und Psychotherapeutischen Klinik Erlangen.

Warum ist eine frühzeitige Diagnose so wichtig?

Von allen Patienten mit leichten kognitiven Störungen entwickelt jeder Zweite eine Demenz und jeder Vierte Alzheimer. Je früher eine differenzierte Diagnose mit einer unkomplizierten, aber sicheren Untersuchungsmethode gestellt wird, umso gezielter können wir die beste Therapie einleiten und so ein schnelleres Fortschreiten der Krankheit verhindern, bevor das Gehirn zu stark geschädigt ist.

Welche Verfahren dominieren derzeit die Demenzdiagnostik?

Die drei gängigen klinischen Methoden: Erstens die körperliche, neurologische Untersuchung des Patienten inklusive der Erhebung der Krankengeschichte. Dabei sollten möglichst die Angehörigen und der Hausarzt mit einbezogen werden. Zweitens werden mit den Patienten neuropsychologische sowie psychometrische Tests gemacht, etwa in Form von Fragebögen. Außerdem kommen bildgebende Verfahren bei der Diagnostik zum Tragen. Oft wird bei den Patienten eine Computertomografie oder Kernspintomografie des Kopfes gemacht. Aber diese Verfahren haben Schwächen. Weil herkömmliche Computer- oder Kernspintomografie-Bilder zwar ein vermindertes Hirnvolumen zeigen, aber erst in fortgeschrittenen Krankheitsstadien. Außerdem haben andere Gehirnerkrankungen ganz ähnliche Bilder.

Wie sieht die Behandlung von Alzheimer-Patienten aus?

Prinzipiell geht es darum, die Symptome zu lindern. Also die Aufmerksamkeit und Konzentration zu verbessern sowie Wahnvorstellungen, Halluzinationen, Aggressionen und Depressionen durch Medikamente abzuschwächen. Die Folge: der Patient ist aktiver und die Belastung der Angehörigen geringer.

Zwei Medikamentengruppen gegen Alzheimer sind zugelassen. Zum einen die Acetylcholin-erhöhenden Medikamente: Sie verbessern den Informationsaustausch der Nervenzellen und stoppen im Anfangsstadium bei einem Drittel der Patienten die Krankheit

für rund ein Jahr, frieren sie quasi ein. Anschließend geht die Krankheit jedoch unvermindert weiter. Zum anderen gibt es einen Wirkstoff, der bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Alzheimer-Krankheit zwar die Merkfähigkeit stärkt, aber keine hinausschiebende Wirkung hat.

Manche Mediziner plädieren für die Kombination beider Medikamente. Was halten Sie davon?

Es gibt Anzeichen, dass sich beide Substanzklassen gut kombinieren lassen und synergetische Effekte erzielt werden können. Im Sinne von „doppelt hilft doppelt“. Und zwar ohne Addition der Nebenwirkungen. Die Kombination wird in der Praxis aber oft nicht gemacht – aus Kostengründen. Angehörige sollten darüber mit dem behandelnden Arzt sprechen.

Wie sieht die Alzheimer-Therapie künftig aus?

Derzeit wird an verschiedenen Punkten geforscht. Erfolg versprechend sind die aktive und passive Impfung. Ziel der Impfung sind die Plaques, die wie Viren oder Bakterien aus Eiweiß bestehen und daher vom körpereigenen Immunsystem eliminiert werden können. Erste Praxistests waren erfolgreich: Einige geimpfte Patienten hatten weniger Plaques im Gehirn, und es gab Hinweise, dass sich die geistigen Fähigkeiten der Geimpften stabilisiert haben. Geforscht wird zudem an Substanzen, die das Entstehen von Plaques verhindern, deren Herstellungskette unterbrechen oder sie abbauen.

Wann ist Alzheimer heilbar?

Heilen werden wir diese Krankheit wohl nicht können. Ich denke aber, dass wir sie nach intensiver Forschung in fünf bis acht Jahren stark verlangsamen können.

den bisher vorgenommenen Studien nicht beobachtet", berichtet Dinkelberg. Synthetisiert wurde AV1/ZK von dem Chemiker Prof. Hank Kung, University of Pennsylvania, Philadelphia, USA, und gelangte über die am selben Ort ansässige Start-Up-Firma Avid Radiopharmaceuticals zu Bayer Schering Pharma. Der langjährige Forschungspartner, Professor Chris Rowe, Universität Melbourne, Australien, hat die Substanz dann erstmals am Menschen untersucht.

Bis die Alzheimer-Krankheit üblicherweise erkannt wird, ist viel passiert. „Der chronische Neuronenverlust hat einen mehrjährigen Vorlauf, der sich jedoch erst spät zeigt, weil das Gehirn versucht, alle Ausfallerscheinungen zu kompensieren“, erklärt Alzheimer-Spezialist Wiltfang. Umso wichtiger, die tückische Erkrankung so früh wie möglich zu diagnostizieren. Dass der Bayer-Tracer dazu gut geeignet ist, haben Pilotstudien bereits gezeigt. „Eindeutig konnten wir Patienten mit Hilfe von AV1/ZK als Alzheimer-Kranke klassifizieren“, so der gelernte Physiologe Dinkelberg. Weitere Studien sind schon geplant. Die Zuverlässigkeit dieses molekularen bildgebenden Verfahrens liegt Dinkelberg zufolge daran, „dass sich die mit Fluor

markierten Moleküle rasch über das Blut im Gehirn verteilen, an die krankhaften Plaques spezifisch binden und die ungebundenen Moleküle schnell vom Körper ausgeschieden werden. Daher sind sie trotz der nur geringen Strahlenbelastung bei der PET leicht und eindeutig messbar.“

Schnelle Zulassung für Diagnoseverfahren erwartet

„Wenn wir feststellen, dass ein Patient keine amyloiden Plaques im Gehirn hat, dann hat er auch sehr wahrscheinlich keine Alzheimer-Krankheit und braucht keine spezifische Therapie. Wenn wir aber krankhafte Ablagerungen diagnostizieren, können wir frühzeitig die richtigen therapeutischen Entscheidungen treffen“, beschreibt Dinkelberg die Eindeutigkeit des innovativen Diagnoseverfahrens.

Die extrem niedrige Menge an Tracer, die dem Patienten verabreicht wird – es handelt sich um Substanzmengen in der Größenordnung von Millionstel eines Gramms –, erlaubt die Erstanwendung am Menschen mit einer geringeren vorklinischen Vorbereitung als dies bei anderen pharmazeutischen Produkten

der Fall ist. Dieses Vorgehen, bei dem mit Hilfe der klinischen Abteilungen schon zu einem frühen Entwicklungsstadium klinische Studien vorgenommen werden und das als „proof of mechanism“ bezeichnet wird, erlaubt es, früh die Erfolg versprechenden Forschungsansätze zu erkennen und rasch zu entwickeln. „Wir hoffen, dadurch die Zulassung für dieses wichtige Diagnoseverfahren vielleicht schneller als üblich zu erhalten“, sagt Dinkelberg.

So bitter eine frühe Diagnose der Alzheimer-Krankheit ist: Sie bietet die Grundlage für eine individuell abgestimmte Therapie. Denn je früher die Behandlung einsetzt, desto bessere Effekte werden erzielt: Den Betroffenen bleibt so noch Zeit, Fragen zur Pflege oder Erbschafts- und Vollmachtsregelungen mit der Familie zu treffen.

www.deutsche-alzheimer.de



Auf den Seiten der „Deutsche Alzheimer Gesellschaft“ finden Angehörige und Betroffene Informationen zur Krankheit, aber auch Termine und Beratungsangebote.

Erinnerungslücken: Oftmals müssen sich Alzheimer-Betroffene die täglichen Abläufe genauestens notieren, damit sie trotz fortschreitender Erkrankung ihren Alltag bewältigen können.

Diagnosehelfer: Dr. Ludger Dinkelberg vor der Kamera, die mittels Bayer-Tracer die Protein-Plaques im Gehirn sichtbar macht.

