

Expertenpanel: Diagnostik Morbus Alzheimer



© fotolia.de / freshidea

Schätzungen der Weltgesundheitsorganisation und Alzheimer's Disease International zufolge litten 2015 weltweit rund 46,8 Millionen Menschen an einer Demenz. Dabei sind in etwa zwei Drittel aller Demenzen auf Morbus Alzheimer zurückzuführen. Die Krankheit kann sich über Jahrzehnte unerkannt entwickeln. Sind die Symptome erst einmal sichtbar, ist es für viele Behandlungsoptionen zu spät. Wissenschaftler forschen daher fieberhaft an Nachweismethoden von Alzheimer-Biomarkern, um die Krankheit möglichst frühzeitig vorauszusagen.

Laborwelt hat nachgefragt bei Dr. Merav Shmueli, Postdoc am Deutschen Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen in München, Prof. Dr. Dieter Willbold, Direktor des Institutes für Physikalische Biologie an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf und Prof. Dr. Klaus Gerwert, Gründer des europäischen Proteinforschungszentrums PURE.

LABORWELT

Welche Biomarker zum frühzeitigen Nachweis der Alzheimer-Krankheit gibt es und welche entwickeln Sie derzeit?

Shmueli

Derzeit sind die stärksten Biomarker-Kandidaten für die Alzheimer-Krankheit (AD) Aufnahmen von bildgebenden Verfahren wie der Magnetresonanztomographie oder Positronen-Emissions-Tomographie sowie der Nachweis von Proteinen, hauptsächlich Amyloid- β (A β) und phosphoryliertem Tau, in Zerebrospinalflüssigkeit (CSF). Eine frühe Diagnose vor Beginn der klinischen Symptome ist jedoch noch immer schwierig, aber wesentlich für die Entwicklung von Therapien, welche die Alzheimerprogression verlangsamen oder stoppen können. Am effektivsten werden Behandlungen sein, die möglichst früh im Krankheitsverlauf ansetzen. In unserer Arbeitsgruppe konnten wir zeigen, dass es im Gehirn von Alzheimer-Patienten eine Änderung in der Expression von verschiedenen Glykosylierungsenzymen gibt. Während Glykosylierungsänderungen für AD-Markerproteine wie A β und Tau bekannt sind, nehmen wir an, dass aufgrund der Erkrankung auch Änderungen der Glykosylierung an zusätzlichen Proteinen auf der Zelloberfläche oder außerhalb der Zelle vorkommen und sich als neue Biomarker eignen. Um diese Annahme zu überprüfen, haben wir einen neuartigen Mikroarray als Diagnosewerkzeug entwickelt, der die Glykosylierungsänderung in verschiedenen Hirnregionen, der CSF und im Blut von AD-Patienten misst. Das Diagnose-Tool wird nun in größeren Kohorten getestet, um Glykane – die frühzeitig im Krankheitsverlauf verändert werden und als neue diagnostische Biomarker geeignet sein können – identifizieren und überwachen zu können. Wir erwarten, dass neben der Analyse von CSF, auch die Glykan-Überwachung im Blut eine zuverlässige, effiziente und kostengünstige Identifizierung von AD, insbesondere in frühen Stadien, zur Verbesserung der Prognose und der damit verbundenen Therapieergebnisse, ermöglicht.

LABORWELT

Wie funktioniert die von Ihnen entwickelte sFIDA-Technologie und was kann sie?

Willbold

Bisher wird jeweils die Gesamtmenge an A β 40, A β 42, phosphoryliertem Tau und Tau in Körperflüssigkeiten, besonders in Rückenmarksflüssigkeit bestimmt, um als Biomarker für die Alzheimer-Diagnostik zu dienen. A β und Tau kommen aber auch in gesunden Menschen vor, so dass deren Verwendung für eine zuverlässige Diagnose erschwert ist. Mit der sFIDA-Technologie (surface-based fluorescence intensity distribution analysis) ist es möglich, ausschließlich Oligomere von A β

und/oder Tau zu detektieren und zu quantifizieren. Dies gelingt hochspezifisch und mit Einzelpartikel-Empfindlichkeit bei gleichzeitiger Unempfindlichkeit gegenüber A β - und Tau-Monomeren. Durch die sFIDA-Technologie wird also die Messung von Biomarkern möglich, die bisher gar nicht messbar waren. Sollte sich zeigen, dass Oligomere von A β und/oder Tau mit dem Krankheitsfortschritt genauer und zuverlässiger korrelieren als die bisher verwendeten Biomarker, hätte die sFIDA-Technologie tatsächlich eine neue Stufe der Alzheimer-Diagnostik erklommen. Dies wiederum würde auch für die klinische Erprobung neuer Medikamente eine Revolution bedeuten, da sich mit den sFIDA-Messwerten sowohl die Auswahl der „richtigen“ Patienten für klinische Studien zuverlässiger gestalten ließe als auch die Verfolgung des Therapie-Fortschritts wesentlich einfacher und genauer wäre als mit den derzeit verfügbaren Mitteln. Da Proteinaggregate auch bei weiteren neurodegenerativen Krankheiten eine Rolle spielen, kann die sFIDA Technologie als allgemeine Plattformtechnologie auch dort eingesetzt werden. So haben wir zum Beispiel im Rahmen des EU-geförderten Projektes Sympath diese Technologie auch für alpha-Synuklein-Proteinaggregate aus Parkinson-Patienten angewandt.

LABORWELT

Welche Vorteile bietet Ihr Bluttest zur Diagnose von Alzheimer?

Gerwert

Der von uns entwickelte Immuno-Infrarot-Sensor ermöglicht erstmals die Bestimmung der Sekundärstrukturverteilung aller A β -Isoformen sowohl in der Hirnflüssigkeit als auch im Blut. Letzteres stellt einen enormen ökonomischen, aber auch ethischen Vorteil dar, denn Blut kann minimalinvasiv entnommen und als Routineuntersuchung veranlasst werden. Der Immuno-Infrarot-Test ist labelfrei und liefert eine qualitative Beurteilung der Alzheimer-Progression anhand der A β -Pathophysiologie in Körperflüssigkeiten. Mit anderen Verfahren, wie ELISA, wird die Konzentration einzelner Biomarker beziehungsweise Biomarkerfragmente ermittelt. Diese rein quantitativen Verfahren sind dahingehend limitiert, dass die Konzentration vieler Biomarker wie A β und Tau nicht nur vom Alzheimer-Stadium, sondern auch von der biologischen Varianz zwischen einzelnen Individuen, der Ernährung, der Umwelt oder anderen Erkrankungen und deren Behandlung abhängen kann. Der von uns entwickelte Sensor bestimmt daher das Verhältnis pathogener zu nicht pathogenen A β -Isoformen, indem die mit Antikörpern beschichtete Sensoroberfläche sämtliche A β -Spezies aus Körperflüssigkeiten extrahiert. Basierend auf der abgeschwächten Totalreflexion, einer Fourier-Transform-Infrarotdifferenzspektroskopie-Technik, wird dabei die Sekundärstruktur der A β -Fraktion Label-frei bestimmt. Mit diesem Verfahren ist es uns möglich, eine Alzheimer-Demenz im Mittel acht Jahre vor der klinischen Manifestation im Blut vorherzusagen, denn die Fehlfaltung des A β – und nicht zwangsläufig die Menge – geht der Alzheimer-Symptomatik zirka 15 Jahre voraus. Prinzipiell eignet sich das Verfahren auch zur Diagnose anderer neurodegenerativer Erkrankungen wie zum Beispiel Morbus Parkinson, die mit einer Änderung der Sekundärstruktur von Proteinen einhergehen. Für die Zukunft bedeutet eine sichere und frühzeitige Diagnose, dass Morbus Alzheimer deutlich effektiver und effizienter mit Aussicht auf gleichbleibende kognitive Gedächtnisleistungen behandelt werden könnte. Es befinden sich derzeit zahlreiche erfolgversprechende Medikamente in den letzten Zügen vor der Markteinführung. Doch der Erfolg der Therapie wird letztlich durch den so sehr ersehnten zuverlässigen Blut-Frühdiaagnostest bestimmt. Wir denken, dass unser Test hier einen großen Beitrag leisten kann.